

KeCopia

• Stampe|Copie|Immagini

12,40 - 14,20


REUMATOLOGIA

SPECIALITA' 4



**SBOBINATURE DELLE LEZIONI
DEL PROF. PEROSA
CON SLIDES E IMMAGINI**

IV ANNO - CAN. L - Z

KeCopia • Via Albanese 61 70124 Bari
tel./fax 080 5560300 • cell. 348 9287603
kecopiabari@gmail.com • www.kecopia.com •  kecopia

Per **MALATTIE REUMATICHE** si intendono tutte quelle patologie a carico dei tessuti connettivi, incluso l'apparato locomotore. Un rapidissimo cenno dei vari tessuti connettivi:

TESSUTO CONNETTIVO

DI ORIGINE MESODERMICA E SOLO IN PARTE ENTODERMICA:

- **LASSO**

RICCO IN PROTEOGLICANI (ACIDO IALURONICO), POCO RAPPRESENTATE LE FIBRE: TESSUTO SOTTOCUTANEO E INTERSTIZIALE.

- **COMPATTO**

RICCO IN FIBRE: TENDINI, LIGAMENTI, FASCE, MENISCHI, CRISTALLINO E SCLERE. DISCHI INTERVERTEBRALI.

- **TESSUTO ADIPOSO**

- **MEMBRANE BASALI**

COSTITUITI DA UNA LAMINA Densa E UNA LAMINA RARA, QUEST'ULTIMA POSTA TRA LA Densa E LE MEMBRANE BASALI CELLULARI.

abbiamo il tessuto connettivo **lasso** che è molto costituito da proteoglicani che sono ricchi di acido ialuronico. Le fibre sono poco rappresentate, per esempio il tessuto sottocutaneo e il tessuto interstiziale sono dei tipici connettivi lassi, ovviamente a parità di connettivo lasso abbiamo anche delle differenze in base alle sedi anatomiche.

Per esempio la sede dove il connettivo è più

lasso è nelle regioni sottopalpebrali. A livello delle regioni sottopalpebrali abbiamo questa terribile lassità del tessuto connettivo che è responsabile anche di una specie di tumefazione, le famose borse fisiologiche che spesso sono considerate anti estetiche però è anche la sede iniziale dove si sviluppano gli edemi nella sindrome nefritica per esempio del Lupus perchè bastano minimi aumenti della pressione intracapillare per poter far sviluppare rapidamente edema. Forse perchè la regione sottopalpebrale è anche una regione poco drenata o poco efficientemente drenata del liquido linfatico e voi sapete che il drenaggio linfatico è quello che garantisce la pressione interstiziale negativa un po' in tutti i vari distretti.

Poi abbiamo il tessuto connettivo **compatto**, ovviamente è più ricco in fibre, quindi c'è molto più collagene e va a costituire i tendini, i legamenti, fasce, menischi, il cristallino, le sclere e i dischi intervertebrali.

Un altro tessuto connettivale, sono quasi tutti di origine mesodermica, è il tessuto **adiposo** e ancora le **membrane basali**, costituite da una lamina densa e una lamina rara posta fra la densa e le membrane basali cellulari. Patologie reumatologiche che colpiscono queste aree molto particolari, cioè le membrane basali, sono in genere le vasculiti, specialmente dei vasi di piccolo calibro che poi approfondiremo.

MALATTIE REUMATICHE

ARTICOLAZIONI

STRUTTURE ANATOMICHE PREPOSTE A METTERE IN CONTINUITA' DUE CAPI OSSEI

-SINARTROSI (ARTICOLAZIONI PER CONTINUITA') :

➤ **SINFIBROSI (TESSUTO FIBROSO INTERPOSTO TRA I CAPI OSSEI):**

- ❑ **SUTURE:** SONO IMMOBILI (SUTURE CRANICHE).
- ❑ **SINDESMOSI:** TESSUTO FIBROSO (TIBIO-FIBULARE DISTALE, RADIO-ULNARE)
- ❑ **GONFOSI:** ALVEOLO-DENTARIE

➤ **SINCONDROSI:** SONO POCO MOBILI. CARTILAGINE IALINA INTERPOSTA TRA I CAPI OSSEI (**SACRO-ILIACHE**, STERNO E PRIMO PAIO DI COSTE)

➤ **SINFISI:** SONO POCO MOBILI. TESSUTO FIBRO-CARTILAGINEO INTERPOSTO TRA I CAPI OSSEI (**SINFISI PUBICA**, **ARTICOLAZIONI INTERSOMATICHE VERTEBRALI**, TRA MANUBRIO E CORPO DELLO STERNO)

- DIARTROSI (ARTICOLAZIONI PER CONTIGUITA')

ELEVATA MOBILITA'. PROVVISI DI CAVITA' ARTICOLARE.

Le **articolazioni** sono un'altra area reumatologica di studio, un breve cenno di anatomia, perchè non so se voi le avete studiate, impostate in questo modo, non ne ho idea, comunque abbiamo due grosse categorie di articolazioni che sono le sinartrosi e le diartrosi.

Le sinartrosi sono articolazioni per continuità, per cui non vi è una cavità articolare, come accade invece per le diartrosi che sono articolazioni che permettono l'articolazione di due capi ossei provvisti di una cavità articolare e quindi sono caratterizzate da un'elevata mobilità.

Abbiamo diversi tipi di sinartrosi: abbiamo le sinfibrosi quando fra i due capi articolari abbiamo un'elevata quantità di tessuto fibroso e un esempio sono le suture, le suture craniche, oppure abbiamo le sindesmosi per esempio a livello dell'articolazione tibio-fibulare distale o la radio-ulnare, o ancora abbiamo le gonfosi che sono le articolazioni alveolo-dentale, che sono articolazioni totalmente immobili, cioè abbiamo due capi che sono in continuità fra loro ma non sono assolutamente mobili. Poi abbiamo le sincondrosi che sono articolazioni poco mobili solo che sono caratterizzate dall'interposizione di cartilagine ialina. Un esempio di sincondrosi che sono oggetto, bersaglio di una malattia, come le spondilite anchilopoietiche reumatologiche, sono le articolazioni sacro-iliache, poi abbiamo quelle dello sterno e il primo paio di coste.

Un terzo sottogruppo delle sinartrosi sono le sinfisi: un esempio tipico è la sinfisi pubica o le articolazioni intersomatiche vertebrali, queste sono poco mobili, qui abbiamo tessuto fibro-cartilagineo, quindi a metà strada tra sinfibrosi e sincondrosi. Poi ho portato altri esempi, dove possiamo trovare le sinfisi, cioè tra il manubrio e il corpo dello sterno.

Quindi queste sono anatomicamente le articolazioni che dobbiamo considerare. In rosso ho messo le articolazioni che saranno oggetto di studio nelle patologie reumatologiche perchè vi è un interessamento che caratterizza il quadro clinico (Sacro-iliache, sinfisi pubica e articolazioni intersomatiche vertebrali). Ovviamente anche le diartrosi sono coinvolte nelle patologie reumatologiche.

Un po' di **epidemiologia**: le malattie reumatiche racchiudono circa 180 tipi diversi di patologie, non le dovete studiare tutte, e vi è un elevato numero di persone affette da malattie reumatiche, tra i 6 e i 12 milioni, ovviamente purtroppo si include anche l'artrosi, dico purtroppo perchè mentre l'artrosi è un interessante campo di studio a livello di ricerca di base, da un punto di vista clinico è un po' meno interessante perchè non vi sono delle effettive terapie, quindi è una malattia non curabile.

Abbiamo almeno 5.5 milioni di pazienti in Italia quindi un decimo dell'intera popolazione, circa il 18% sono pazienti fra i 18 e i 60 anni.

Malattie reumatiche che vanno al secondo posto come disabilità dopo le malattie cardiovascolari, quindi abbiamo un picco altissimo, però anche questa percentuale è data dal fatto che sono state incluse le artrosi che sono a volte altamente disabilitanti. Quindi infatti come distribuzione, abbiamo :

- 70% dei casi artrosi,
- 16% dei casi reumatismi infiammatori,
- 13% cosiddette forme extrarticolari o fibromialgie (le sindromi fibromialgiche sono molto frequenti).

La patologia di maggior interesse di tipo infiammatorio è l'artrite reumatoide che in USA Nord Europa ha una prevalenza dell'1%, in Italia siamo fra lo 0,6% - 0,8% e più ci avviciniamo all'equatore, tanto minore è la prevalenza, così come meno aggressivo è il decorso dell'artrite reumatoide.

Quindi sicuramente è la patologia articolare infiammatoria immuno-mediata più frequente in assoluto. Questa è un po' la classificazione delle malattie reumatiche. Qui, questo gruppo che ho segnato in rosso, sono le patologie che tratteremo a lezione, se avremo tempo, sono tutte patologie cosiddette infiammatorie o su base a verosimile patogenesi immuno-mediata, ricordiamo l'artrite reumatoide, le spondiloartriti, la malattia reumatica, il Lupus, la sclerodermia, le fasciti, le vasculiti (questo è un argomento molto interessante), la polimialgia reumatica, e poi ci sono forme come la policondrite ricorrente, la pannicolite ricorrente, reumatismo palindromico e l'idrarto che andrete ad approfondire sul libro dove troverete sì e no un paragrafetto, sono forme molto rare.

Quindi noi parleremo in questo corso di studi di malattie a verosimile patogenesi immuno-mediata, tratteremo anche forme non di questo tipo ma che sono le più frequenti e le più ricorrenti che vi serviranno a dare il cosiddetto 'know how' nel vostro ambulatorio e capire quando un paziente deve essere indirizzato o meno ad un reumatologo o in alternativa ad un ortopedico (se farete diagnosi di artrosi inviate il paziente all'ortopedico, tutto il resto lo vediamo noi).

Artropatie da alterazioni metaboliche sono le artriti da microcristalli, artropatie da deposito di cristalli di idrossiapatite o di acido urico, abbiamo le artriti infettive, come la brucellosi, Lyme, però abbiamo anche artriti da patogeni più frequenti come lo stafilococco, oppure nei soggetti con immunodeficienza abbiamo vere e proprie artriti micotiche. I soggetti che presentano una più alta suscettibilità alle infezioni da stafilococco, streptococco, come artriti batteriche sono quei pazienti un po' immunodepressi, per esempio con diabete, con insufficienza renale cronica, cioè il paziente che ahimè è in trattamento con immunosoppressori per altre patologie reumatologiche che può sviluppare un'artrite batterica. Quindi è molto importante capire se quell'evento è una riacutizzazione della malattia di base, perchè in questo caso si dovrebbe aumentare la dose di immunosoppressori, come nell'artrite batterica. Quindi è molto importante saper formulare delle diagnosi molto accurate nel contesto di queste patologie reumatologiche. Poi abbiamo le osteoartrosi che sono primarie e secondarie (le potete studiare dal testo).

“Oltre al programma d'esame vi fornirò anche i testi consigliati, quindi per reumatologia c'è per esempio l'Unireuma che è un testo scritto dai docenti di reumatologia italiani che mi sembra abbastanza completo, poi c'è il Todesco, se non sbaglio c'è una versione un po' più aggiornata, poi un testo di medicina interna, per esempio l'Harrison va benissimo solo che la reumatologia è vista in un'ottica un po' particolare, un po' diversa, non si scende molto nei dettagli delle varie malattie reumatiche però sicuramente dà una visione di insieme quindi può essere utile come sintesi dopo aver studiato da un testo di reumatologia. Anzi l'Harrison ha la caratteristica, poiché è un testo anche di medicina interna, non so se viene consigliato al 5° o 6° anno, di dover imparare ogni rigo, mentre i testi italiani sono un po' più prolissi (è come se vi accomodano su un sofà, quindi leggete e poi imparate), con l'Harrison bisogna stare tassativamente attenti a ogni rigo che si legge perchè ogni rigo ha un suo messaggio, quindi è un libro molto condensato, quindi va bene da consultare spesso anche in clinica, quando sarete medici e volete andare a vedere un caso clinico l'Harrison è l'ideale, però andare a studiare dall'Harrison richiede una buona preparazione basilare di medicina e un'altissima attenzione. Comunque questi testi saranno menzionati nel programma che darò al vostro rappresentante.”

Poichè tratteremo le malattie infiammatorie, auto-infiammatorie, ovvero le malattie autoimmuni, allora diciamo nel senso più largo del termine, possiamo parlare di malattie auto-infiammatorie, negli ultimi 20 anni c'è stato uno sviluppo, cioè nel senso che si sono ben definite due categorie di malattie immuno-mediate: quelle in cui la patogenesi coinvolge prevalentemente le cellule dell'immunità innata, cioè macrofagi, alcune citochine infiammatorie, sono dette **auto-infiammatorie**, le altre malattie in cui prevale come meccanismo patogenetico l'immunità adattativa, cioè quella che ha memoria antigene-specifica, sono dette malattie **autoimmuni** o a prevalente genesi immuno-mediata.

Quindi vediamo un po' perchè si hanno queste malattie immuni reumatologiche o auto-infiammatorie reumatologiche, perchè hanno un sistema, il sistema immune che si è evoluto in milioni di anni ad esprimere una straordinaria capacità che è quella di discriminare il self dal non-self. Infatti può riconoscere e neutralizzare qualsiasi entità chimica o derivati di piante, ecc., che entri in contatto con l'organismo, quindi anche come manifestazione allergica per parlare di derivati di piante o polline, e l'altra capacità

importantissima è quella di discriminare il self dal non-self perchè i meccanismi cellulari umorali, che sono alla base della malattia auto-immune, sono gli stessi che garantiscono la tolleranza contro un determinato antigene. L'immunità si divide in innata e adattativa, penso che queste cose le avete già affrontate in immunologia; l'immunità innata che poi dà le malattie auto-infiammatorie, quando subentra un alterato equilibrio e l'immunità adattativa che dà le malattie immuno-mediate, come vedete entrambe le componenti della risposta immune, hanno sia elementi umorali che cellulari.

Nell'immunità innata per esempio tra gli elementi solubili, umorali, abbiamo il lisozima, il complemento, le proteine della fase acuta, la proteina C reattiva, e fra gli elementi cellulari abbiamo i fagociti, i macrofagi, le Nk, che aggrediscono l'antigene esterno o una cellula per esempio tumorale che non viene considerata più come self a prescindere da uno specifico riconoscimento antigenico.

Poi abbiamo nell'immunità adattativa, come elementi umorali gli anticorpi che lavorano sempre in base a una specificità anticorpo-antigenica, e come cellule i linfociti B che producono anticorpi e i linfociti T che producono delle citochine in parte a ponte con quelle dell'immunità innata e in parte sono molto più specifiche. Poi abbiamo un gruppo di cellule, le APC, all'interno del quale possiamo far rientrare le cellule di Langherans, anche gli stessi macrofagi, sono le cellule cosiddette presentanti l'antigene (antigen presenting cells) che sono a cavallo fra i due tipi di immunità perchè da un lato possono aggredire l'agente esogeno con un meccanismo antigene-non dipendente, come fanno i macrofagi, però dall'altro hanno un ruolo importante nel far sviluppare la risposta adattativa, quando presentano un determinato peptide alle cellule T, in particolar modo che possono essere cellule CD4 o CD8 per far attivare un'immunità cosiddetta antigene-specifica.

Scenderemo un attimo nei particolari, quindi queste sono le due rappresentazioni schematiche, ovviamente l'immunità naturale è presente sin dalla nascita, è la prima barriera di difesa contro le aggressioni dall'esterno, non è specifica e non ha memoria immunologica. Mentre l'immunità acquisita subentra solo successivamente con le caratteristiche principali di specificità e in più conserva una memoria, cioè se uno stesso agente patogeno entra in contatto con l'organismo la seconda volta anche a distanza di 6 mesi, ci sono cellule della memoria che garantiscono una potentissima risposta immune, molto più efficace di quella che si è verificata al primo contatto.

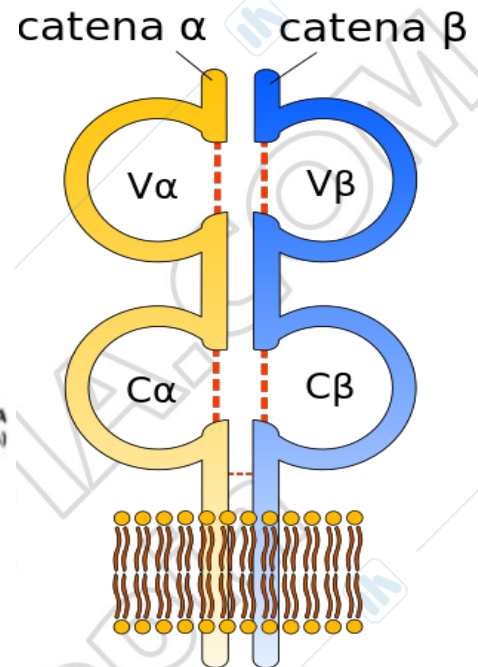
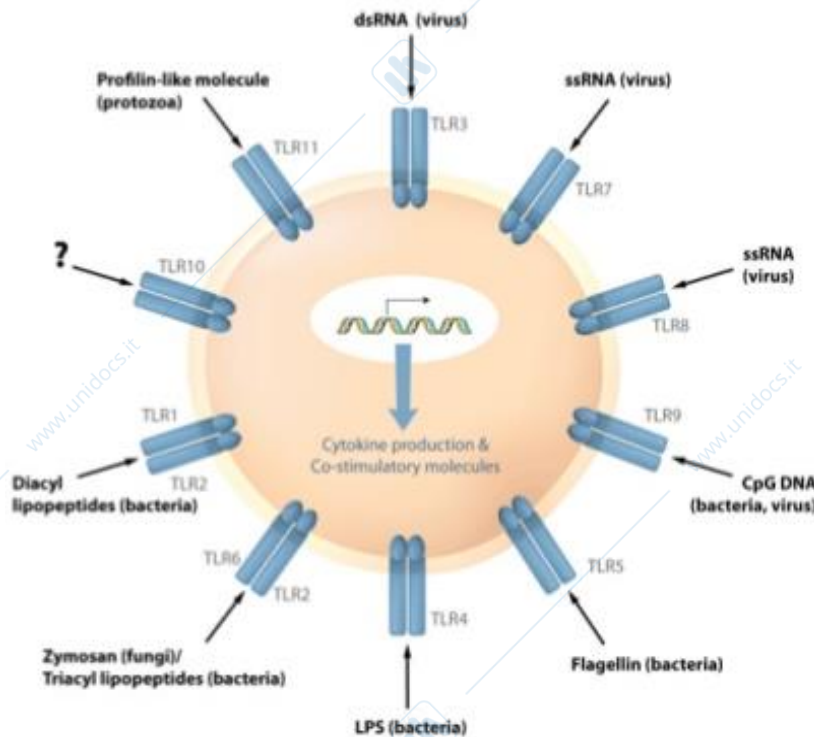
Per farvi un esempio, nell'ambito dell'immunità adattativa, le molecole solubili primordiali, cioè le più primitive sono le IgM, perchè le IgM è vero che riconoscono l'antigene in maniera "antigene-specifica", però sono le prime che intervengono e sono quelle cosiddette più sticky, cioè che tendono a riconoscere più antigeni contemporaneamente, infatti lo squalo che è un essere primordiale, esprime solo IgM, questo dà un'idea di a che punto della catena evolutiva si sono formate le IgM, noi che siamo più evoluti come gli animali domestici e altri mammiferi, ovviamente presentiamo altre sottoclassi con una determinata specificità, cioè a un certo punto dell'evoluzione chi non riusciva a produrre IgG, IgA e IgM andava incontro a processi di selezione naturale, chi ha iniziato a produrre altre sottoclassi di immunoglobuline oltre le IgM come le IgG, IgA e IgE, è sicuramente sopravvissuto alla selezione naturale dell'ambiente, quindi ciò che noi vediamo adesso è il risultato di un processo evolutivo di milioni di anni.

Quindi l'ambizione da parte nostra di riuscire a capire dal punto di vista della ricerca ciò che accade o che c'è dietro a questo processo evolutivo è molto elevata, è difficilmente raggiungibile e l'esperienza vuole che man mano che si raggiungono piccoli progressi nella ricerca, si scoprono altre cose che bisogna approfondire.

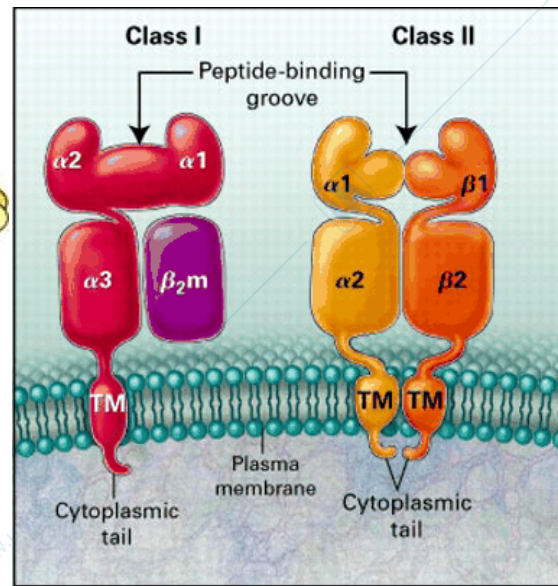
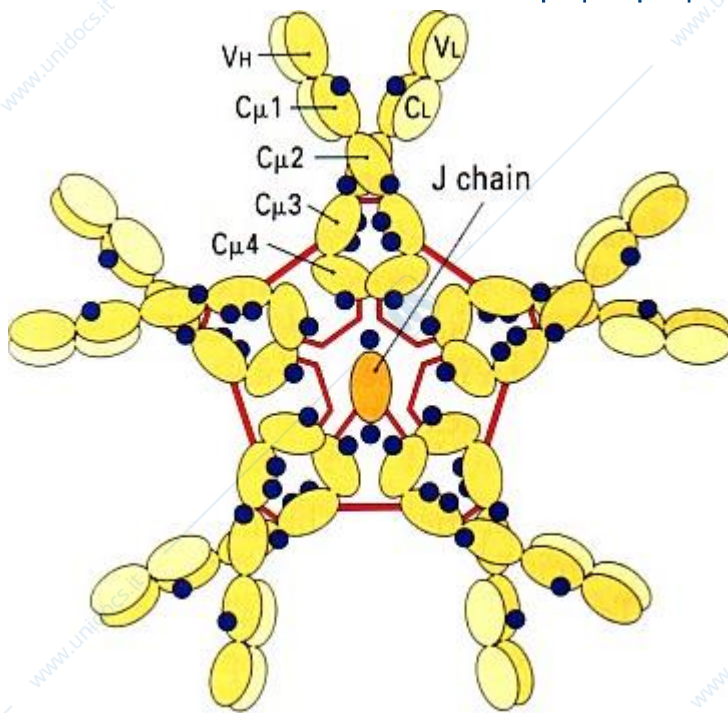
Quali sono gli antigeni di superficie che intervengono nella risposta immune? Sono le molecole di **HLA** di classe I e classe II, cioè sono le molecole che mediano la risposta immune, i **T cell receptor**, e per esempio le **IgM** di membrana espresse sui linfociti B, il T cell receptor con le due catene $\alpha\beta$ sui linfociti T, l'HLA di classe I espressa virtualmente su tutte le cellule nucleate, quindi tranne sui globuli rossi dell'uomo, e l'HLA di classe II espressa solo sulle cellule che presentano gli antigeni, quindi monociti, macrofagi, ecc.. E questa

distribuzione cosiddetta selettiva ha una sua funzione ed è il risultato di un processo evolutivo.

Recettori TOLL: Recettori dei PAMPS



Prima di procedere vi rammento come queste molecole siano molto simili dal punto di vista conformazionale nel senso che sono costituiti da diversi domain, questi sono i domini, che sono tenuti in conformazione da ponti disulfidrici, sono di circa 100 amminoacidi e questa è la regione variabile delle IgM secrete dal linfocita B. Stesso dicasi per il T cell receptor dove abbiamo due regioni cosiddette variabili perchè ovviamente sono codificate da diversi segmenti di geni e in base al riarrangiamento abbiamo diverse possibilità di specificità e quindi si chiamano variabili, queste sono regioni costanti codificate da un unico gene.



Poi abbiamo l'HLA di classe I vedete costituita da 3 domini $\alpha 1$ $\alpha 2$ β associati in maniera non covalente alla $\beta 2$ -microglobulina, e l'area più delicata nella molecola di classe I nell'ambito delle malattie autoimmuni e delle malattie reumatiche è la tasca che si viene a formare fra il dominio $\alpha 1$ e $\alpha 2$, che poi vedremo bene, dicasi stessa cosa per HLA di classe II dove le aree più esterne che sono il dominio $\alpha 1$ e $\beta 1$ sono a formare anche qui delle tasche in cui vengono presentati i peptidi esogeni o endogeni.

Anche queste sono variabili ma perchè sono sede di **allospecificità**, cioè di allotipi della classe I e classe II, l'identificazione dei quali poi ha permesso anche i trapianti, senza l'identificazione di questi allotipi sarebbe stato impossibile lo sviluppo della tecnologia degli organi trapiantati. Quindi per la classe I il dominio interessante è questa regione, per la classe II è quest'altra regione, perchè è proprio in queste regioni che si ad indovare il cosiddetto peptide che viene poi presentato alle cellule T.

E questa è ancora una figura più rappresentativa nella conformazione tridimensionale di classe I, vedete il peptide che si va ad ancorare, e questa è per la classe II, quindi entrambe le molecole in questa sede hanno delle allospecificità, quindi noi abbiamo

-HLA A1, A2, B27 frequente nella spondilite,

-DR β 1 frequente nell'artrite reumatoide, questo perchè, forse è meglio dirlo adesso, è importante il peptide ma è più importante il modo con cui il peptide viene presentato e questo modo è fortemente condizionato dall'allotipo di questa regione della classe I e classe II.

In parole povere se riuscissimo ad identificare un peptide self che scatena l'artrite reumatoide, se il peptide viene presentato, per esempio dal DR16 che assume a questo livello una conformazione particolare, non si attiva l'artrite reumatoide. Se lo stesso peptide viene presentato dal DR β 1, in particolar modo se è presente una certa sequenza in una porzione interna di questa tasca che poi vedremo, parte l'artrite reumatoide. Questo vale anche per il diabete giovanile insulino-dipendente. L'HLA I è espressa su tutte le cellule nucleate tranne i globuli rossi che non hanno nucleo, l'HLA II è espressa invece solo sulle cellule presentanti l'antigene, quindi sulle cellule di Langerhans, sulle cellule B, anche sulle cellule T solo se attivate dopo lo stimolo di IL-2, mentre per esempio nei cani le cellule T presentano sempre classe II, cioè non c'è bisogno dell'attivazione del sistema immunitario, quindi abbiamo queste piccole differenze nei modelli animali.

Lo studio di queste molecole si è sviluppato molto nel topolino, perchè il topolino è un po' come l'uomo,

cioè classe II sui linfociti T viene espressa solo se la cellula T è attivata, mentre nei cani, nei gatti e non mi ricordo in quali altri animali, classe II è costantemente espressa sui linfociti T.

Macrofagi, cellule di Langerhans, cellule presentanti l'antigene che troviamo a livello sottocutaneo, poi ci sono le cellule stellate a livello epatico, sono tutte cellule di origine mesenchimale che sono in grado di presentare l'antigene. Tutte queste cellule sono provviste di classe II, senza la quale verrebbe meno la loro funzione. E questo è un esempio che fa la grossa differenza tra le molecole di classe I e classe II. Cioè le molecole di **classe I** presentano il cosiddetto **antigene endogeno**, sintetizzato a livello endogeno, ma in realtà è un antigene esogeno di origine virale, quindi la classe I interviene prevalentemente per aggredire le cellule dell'organismo che sono infettate dal **virus**.

Grazie al fatto che tutte le cellule nucleate dell'organismo hanno classe I, queste cellule infettate possono essere bersaglio delle cellule T, cioè il virus così può essere debellato, se ci fossero delle cellule nucleate senza classe I, avremmo un grosso problema, perchè una volta che queste cellule sono infettate non possono essere aggredite dal sistema immune, è quello che accade quando un virus entra all'interno della cellula nucleata, viene digerito all'interno, e poi viene espresso, lo vedete qui, all'interno della classe I per attivare le cellule citotossiche **CD8**, quando è classe I che presenta sono sempre le CD8 che si attivano, ovviamente sempre con i vari segnali co-stimolatori, perchè non basta il riconoscimento, ma è importante in questo caso il segnale co-stimolatorio del CD8 che trasmette un messaggio intracellulare.

Quindi la cellula infettata dal virus può finalmente essere distrutta, e questa è una cosa positiva a difesa dell'organismo debellare le cellule infettate dai virus.

Per **classe II** presente solo sulle cellule cosiddette presentanti, queste cellule intervengono invece per debellare in maniera più diretta antigeni esogeni che entrano in contatto con l'organismo. Infatti quello che accade è che **l'agente esogeno**, patogeno, viene fagocitato dalle cellule presentanti l'antigene (macrofagi, cellule dendritiche, cellule di Langerhans), anche qui viene degradato a piccoli peptidi che poi in superficie si agganciano alla molecola di classe II all'interno della cellula e questa molecola poi migra in superficie con il peptide esogeno, patogeno, che viene presentato alle cellule questa volta **CD4**, e quelle cellule CD4 che vengono definite T helper non sempre sono cellule che stimolano i B a produrre anticorpi, molte volte ci sono cellule CD4 con proprietà citotossiche. Lo scopo comunque di queste cellule CD4 oltre che di attivare un'immunità specifica per il patogeno, è anche quella di attivare le cellule B perchè liberano citochine che vanno ad attivare le cellule B per la produzione di auto-anticorpi.

Perchè vi ho raccontato tutta questa storiella? Perchè quando studieremo le varie patologie reumatologiche immuno-mediate, parleremo di **alleli**, di alleli di classe I o di alleli di classe II. Non stiamo facendo certo una scoperta perchè le prime evidenze dell'associazione di certi allotipi HLA di classe I e classe II e malattie autoimmuni, risale al '70 – '71, quindi per esempio i casi più eclatanti sono l'associazione per esempio dell'HLA B27, quindi allotipo **B27**, e la **spondilite anchilopoietica**. Vedete i soggetti HLA B27 hanno un rischio elevato di contrarre la malattia, 87,8 volte più elevato dei soggetti che sono HLA B27 .

Nella **malattia di Wright**, che è un'altra malattia reumatologica , il B27 è un fattore predisponente positivo, nell'**artrite reumatoide** (vabbè questa è una vecchia diapositiva che parla del DR4) si è visto che è il **DRβ1** che predispone al rischio di artrite reumatoide, poi abbiamo altri esempi, per esempio nella **psoriasi** il **CW6**, oppure il B13 (ormai è stato escluso), oppure per esempio se ci spostiamo nel campo delle malattie non reumatologiche abbiamo la **malattia celiaca** di cui **DQ3** è associato un rischio 73 volte più elevato di contrarre o avere la celiachia.

Quindi questi sono alcuni esempi, perchè a fini mnemonici dovete tener presente che sono allotipi particolari che presentano un certo peptide self in modo tale da far scatenare l'aggressione, a differenza degli altri allotipi che possono presentare lo stesso peptide senza scatenare l'autoaggressione a malattia

autoimmune.

L'altro elemento di cui dobbiamo parlare è la cosiddetta regione variabile sia delle immunoglobuline, qua rappresentate come recettore B cell Receptor, che del T cell Receptor. C'è un esempio che ho fatto che, adesso voi sapete che già 15 anni fa è stato pubblicato il genoma umano e si stima che il genoma umano contenga $2,5 \times 10^4$ esoni, cioè geni che poi vengono trascritti e tradotti in proteine per una qualche funzionalità. Ma se noi cerchiamo una stima della diversità della regione variabile della **BCR** o della TCR, cioè delle catene delle immunoglobuline, ecc., arriviamo ad un numero terribilmente più elevato di $2,5 \times 10^7$, quindi 3 ordini di differenza.

Questo perchè anche qui il sistema evolutivo ci ha aiutato, basti pensare che la regione variabile dei T cell Receptor e dei B cell Receptor è di 100 amminoacidi, solo 100 amminoacidi, sono codificati da almeno tre classi di geni diversi, in particolar modo abbiamo il gene **V** che codifica per questo primo tratto della regione variabile, un gene **D** che è il diversity e un gene **J** che è il joining, quindi la regione variabile va dal tratto codificato dal gene J fino a quello aminotermineale codificato dal gene V.

Come si crea questa diversità nella specificità? Si crea nel fatto che questi geni possono **riarrangiarsi** fra di loro in maniera diversa, nel senso che abbiamo almeno un centinaio di famiglie dei geni V, circa 8-9 famiglie dei geni D e circa 12 famiglie dei geni J, quindi una possibile combinazione può essere V8 con D3 e J4 e qui abbiamo già una specificità, però se V8 si associa invece che a D3, a D4 o a D8 e a J6, abbiamo una diversa specificità. Quindi il modo con cui si ricombinano questi geni, che è un processo assolutamente random, solo successivamente un po' condizionato dalla pressione selettiva dell'antigene, e rende ragione della elevata, estrema variabilità e spiega perchè il sistema immune è in grado di riconoscere virtualmente qualsiasi sostanza esterna all'organismo.

E poi abbiamo il fatto che in realtà abbiamo una regione variabile di una catena nel caso del recettore α e β , quindi diverse associazioni di diverse combinazioni, mentre per l'immunoglobulina abbiamo anche la regione variabile della catena leggera che si può associare, quindi abbiamo diverse associazioni di diverse combinazioni della regione variabile e della regione costante. Per darvi un altro esempio banalissimo, dovete tener presente che tutta la rimanente regione dell'immunoglobulina, cioè CH1, CH2, CH3 e per alcuni isotipi CH4, è codificata da un solo gene, quindi abbiamo 300 amminoacidi codificati da un solo gene, e 100 amminoacidi, che è la regione variabile, codificati da 3 diverse famiglie di geni e ciascuna anche abbastanza numerosa, quindi immaginate le possibili combinazioni che abbiamo.

E proprio questo riarrangiamento cosiddetto random che rende ragione di una semplice cosa, come mai nei gemelli, faccio un esempio, monozigoti in cui uno dei due contrae ad esempio il diabete giovanile o la spondilite anchilopoietica, la probabilità con cui l'altro fratello contrae la stessa malattia non è il 100%, bensì varia dal 70 al 30%, eppure i geni sono quelli, la differenza è proprio nel riarrangiamento genico. A parità di esposizione ad un agente scatenante, un gemello contrae la patologia ha solo dal 70 al 30% per contrarre la stessa malattia autoimmune, il che dipende da come avviene il riarrangiamento genico, quindi sia dei geni della regione variabile dell'immunoglobulina ma anche del T cell receptor che condiziona quindi la presentazione.

Quindi abbiamo da un lato classe I classe II coi loro allotipi stabiliscono se il peptide può dare o meno malattia autoimmune e abbiamo dall'altro versante la risposta del riarrangiamento dei geni delle regioni variabili alfa beta del T-cell receptor che anche questi condizionano in base a come si arrangiano se quella malattia si scatena o meno. Quindi immaginate a che livelli di complessità siamo.

Il TCR e il BCR quindi sono parte integrante della normale risposta immune adottiva, dei meccanismi responsabili della tolleranza e dei meccanismi responsabili dell'autoimmunità. Quindi di fronte a tale

complessità poi alla fine non è che abbiamo delle molecole diverse che determinano autoimmunità, dico molecole associate ai linfociti T, B che determinano autoimmunità rispetto a quelli che garantiscono tolleranza, sono sempre le stesse, e poi vedremo le differenze hanno fatto anche dei punti chiave (keypoint) per interventi terapeutici per esempio nell'artrite reumatoide.

Vista l'elevata diversità e specificità degli anticorpi e dei T-cell receptor, in realtà abbiamo detto che l'organismo può riconoscere tra il 20 e il 50% gli antigeni self dell'organismo, il che vuol dire che vi sarebbe se poi alla fine questo si concretizzasse in malattia, il 20-50% di noi sarebbe affetto da malattia autoimmune. Per fortuna solo il 3-8%, io spero anche un po' meno di queste percentuali stimate, sviluppa una malattia autoimmune, quindi è chiaro che l'abilità di discriminare il self dal non self viene meno in certi individui, per cui si scatena l'autoimmunità. Non so se sono stato chiaro fino adesso, è la parte introduttiva del corso, che però vi farà capire un po' meglio ciò che accade.

Quindi abbiamo un background **genetico**, che è l'allotipo classe 1 e classe 2, abbiamo il **riarrangiamento** dei geni IgG e TCR, che è random, e poi abbiamo il necessario **peptide-self**, che senza quello non abbiamo malattia autoimmune, e poi **fattori ambientali**, che posso essere diete, radiazioni, infezioni, profumi, sostanze chimiche, qualsiasi cosa che può scatenare le malattie autoimmuni.

Nelle malattie **autoimmuni**, quindi ci avviciniamo alle patologie reumatologiche, abbiamo delle forme cosiddette **organo-specifiche**, per esempio Tiroidite Autoimmune, Vitiligine, Psoriasi, e delle forme cosiddette **sistemiche**, cioè non c'è un singolo organo bersaglio dell'autoaggressione. E questo è uno spettro delle malattie autoimmuni, qui abbiamo adesso le malattie cosiddette non organo specifiche, sono i prototipi di malattie sistemiche autoimmuni, mentre verso l'altro lato abbiamo quelle organo-specifiche, per esempio la Tiroidite di Hashimoto, l'anemia perniziosa, la gastrite atrofica, che sono malattie tipicamente organo-specifiche. Ce ne sono tantissime, però vedete per esempio nelle forme cosiddette non organo specifiche sono quasi tutte malattie reumatologiche.

Vediamo l'**eziopatogenesi**: è **multifattoriale** nelle malattie autoimmuni, facciamo una specie di preambolo introduttivo di cose che incontrerete per ogni patologia che tratteremo.

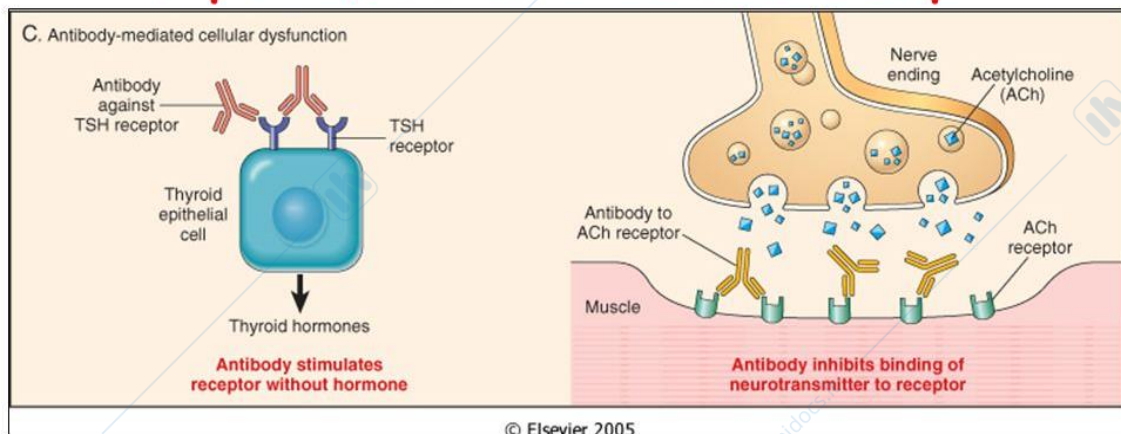
Fattori ormonali, per esempio nelle donne le malattie autoimmuni sono più frequenti, il lupus eritematoso sistemico ne è un esempio, **fattori ambientali**, le **radiazioni ultraviolette** possono scatenare il lupus, agenti infettivi, **virus** in particolar modo che possono dare infezioni che spesso hanno preceduto l'insorgenza di malattie autoimmuni come il diabete insulino-dipendente, il lupus e così via. Fattori genetici hanno un loro ruolo li abbiamo già visti in maniera molto dettagliata, l'HLA, i recettori BCR e TCR e il tutto può scatenare le varie malattie autoimmuni.

Le malattie autoimmuni anche in clinica sono spesso caratterizzate da **autoanticorpi**, che sono espressione di che immunità? Adattativa! Gli autoanticorpi non hanno un significato solo di fenomeno nelle malattie autoimmuni, la diagnosi deve essere clinica, quindi gli anticorpi aiutano, contribuiscono alla diagnosi, questo lo ribadisco perchè molti medici appena vedono un po' mossi gli anticorpi antinucleo (ANO) subito mandano al reumatologo e i pazienti stanno assolutamente bene. Quindi contribuiscono alla diagnosi e in alcuni casi servono anche a monitorare il decorso, in alcuni casi anche a predire quando la malattia sta per riattivarsi e basta. Ancora molti di questi autoanticorpi si chiamano tali perchè sono rivolti contro le proteine self, gli anticorpi possono essere organo-specifici oppure non organo-specifici, per esempio un esempio di autoanticorpo non organo-specifico è l'anticorpo antinucleo, quello organo-specifico è quello che riscontriamo di più nelle malattie autoimmuni **organo-specifiche** che riconoscono in genere non gli Ag

solubili ma gli **Ag associati alla membrana**, mentre nelle malattie **non organo-specifiche** gli autoanticorpi riconoscono proteine nucleari, oppure proteine nucleolari, oppure proteine intestiziali, collagene, ecc che sono spesso **solubili** in circolo, gli anticorpi organo-specifici riconoscono gli Ag associati alla membrana. Quindi nelle malattie autoimmuni gli anticorpi possono essere:

- principali responsabili del danno tissutale, cioè sono patogeni, per esempio nel pemfigo abbiamo IgG4 contro la desmogleina chiaramente patogeni, perché se isolo questi anticorpi e li trasferisco in un animale di laboratorio sviluppa il pemfigo;
- contribuire alle lesioni;
- possono essere solo un'epifenomeno, cioè noi possiamo avere degli autoanticorpi nel corso di malattie autoimmuni che non hanno alcun significato, cioè sono un epifenomeno. Alla stessa stregua degli autoanticorpi che riscontriamo e che si possono riscontrare in qualcuno di voi che contrae un'influenza o leishmaniosi per esempio, un po' più raro, qualsiasi processo infettivo, batteri, ecc... e quindi in questi soggetti abbiamo una transitoria salita di fattore reumatoide o anticorpi antinucleo che sono solo un epifenomeno, perché appena finito il processo si ha un completo ritorno alla normalità, si ha la completa scomparsa di questi anticorpi. Quindi la presenza di un autoanticorpo non vuol dire patologia. L'autoanticorpo aiuta ad inquadrare solamente il paziente nella diagnosi.

II tipo mediate da anticorpi



Anticorpi antirecettore disturbano la funzione normale dei recettori. In questi esempi

(**sinistra**) anticorpi contro il recettore dell'ormone tiroide stimolatorio (TSH) attivano le cellule della tiroide nella **malattia di Graves**

(**destra**) anticorpi contro il recettore dell'acetilcolina impediscono la trasmissione sinaptica nella **miastenia grave**.

Altro esempi: **diabete mellito insulinoresistente** provocato da anticorpi che mascherano il recettore per l'insulina . **Ipoglicemia**: provocata da anticorpi che si legano e stimolano il recettore per l'insulina.

Questo è un esempio di reazione di **ipersensibilità tipo 2** che abbiamo nelle malattie autoimmuni organo-specifiche per esempio la Tiroidite di Hashimoto in cui gli anticorpi riconoscono la tireoglobulina ecc oppure c'è il morbo di Graves in cui gli autoanticorpi riconoscono il recettore oppure l'anemia emolitica autoimmune in cui gli anticorpi riconoscono gli Ag di membrana dei globuli rossi.

Mentre il **tipo 3** è quella dell'autoanticorpo che forma immunocomplessi con Ag solubile ed è la tipica situazione delle malattie non organo-specifiche, vedi lupus, in cui abbiamo la precipitazione di autoanticorpi a livello del rene, in cui abbiamo la nefrite lupica, e così via.

Quindi i meccanismi di danno autoanticorpale sono:

- attacco diretto su un Ag di membrana, e qui ho fatto degli esempi: anche la sindrome di Good-Pasture che è una vasculite dove abbiamo autoanticorpi contro un epitopo del collagene che viene esposto dalla membrana basale glomerulare;
- immunocomplessi, meccanismo patogenetico: attivazione del complemento, opsonizzazione oppure antigeni in questo caso di membrana o solubili, sono gli autoanticorpi contro proteine della coagulazione, come la sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, in questo caso non è richiesta l'attivazione delle proprietà effettrici dell'anticorpo.

Gli anticorpi possono essere dei marker, valore diagnostico, clinico, prognostico, e poi abbiamo il decorso delle malattie reumatologiche autoimmuni, quasi sempre un decorso ondulante caratterizzato da esacerbazioni e remissioni. In genere la remissione può essere spontanea in alcuni casi oppure indotta da terapia. Però questi pazienti cronicamente devono essere sempre seguiti tale da poter percepire i minimi segni della malattia. Come vedete ad ogni **poussè** l'ho chiamata evolutiva perché ad ogni poussè il danno d'organo o sistemico aumenta, peggiora, quindi il target del reumatologo e dell'immunologo è quello di bloccare e di impedire le poussè nella malattia reumatologica autoimmune, perché ogni poussè è un ulteriore danno che noi aggiungiamo. Quindi la cosiddetta gestione del paziente reumatologico deve mirare da un lato a ridurre, ad identificare la **dose minima** d'immunosoppressivo tale da garantire la soppressione della malattia e dall'altro lato ad evitare che ci sia la recidiva. Molto spesso queste recidive, queste riacutizzazioni si hanno proprio nella fase in cui stiamo riducendo il dosaggio dell'immunosoppressore, perché spesso sono pazienti giovanissimo quindi devono seguire alla fine terapie che sono anche un po' tossiche per molto tempo, quindi è molto importante identificare la dose minima efficace. Per esempio in una paziente con arterite gigantocellulare, che sono sempre pazienti anziane, in cui la terapia d'elite è il cortisone, in cui si parla di 70-80mg di cortisone, per una paziente di 78 anni è un problema dare sempre questi dosaggi di cortisone per cui si aggiungono dei farmaci immunosoppressori. Dai meno tossici ai più tossici e quindi per esempio azatioprina, da sopportare, ecc adesso siamo riusciti con l'endoxan, con 150mg a settimana, ad arrivare a un dosaggio di 17,5 mg di cortisone, abbiamo provato a ridurre anche di 5 mg e la malattia tende almeno a livello bioumorale, con ves/pcr a riattivarsi, quindi noi nella gigantocellulare dobbiamo evitare la risalita di ves e pcr però non è possibile dare più di 150 mg di ciclofosfamide che è un farmaco tossico per l'età quindi abbiamo proprio il compromesso di 17,5 che non sono i 60-70 mg e i 150 mg di ciclofosfamide a settimana. Quindi sono sempre dei delicati equilibri che bisogna trovare tra la terapia immunosoppressiva da un lato ed evitare dall'altro la riacutizzazione della malattia.

Questo per esempio è il lupus, un esempio di malattia, il prototipo di malattia sistemica autoimmune reumatologica, quindi vedete i vari organi che possono essere colpiti, le articolazioni, i reni, il cuore, le lesioni cutanee abbastanza tipiche a livello del sistema nervoso, quindi è una malattia sistemica tipica dove ogni organo può essere bersaglio dell'autoaggressione, dov'è anche più difficile studiare la preparazione di vaccini a fini terapeutici, cioè più che di vaccini d'immunoterapia specifica. Ora vediamo l'approccio alla malattia reumatica, rappresenta una delle più importanti sfide a livello clinico, diagnostico e terapeutico, purtroppo c'è una elevata eterogeneità clinica tra paziente e paziente, la cronicità, la variabilità, il decorso è fluttuante, ecc spesso inducono lo specialista a formulare delle scelte abbastanza personali sul tipo di atteggiamento terapeutico da assumere, nonostante si siano sviluppate molte linee guida che danno delle indicazioni, degli orientamenti, però vi garantisco che nei singoli casi le scelte terapeutiche sono assolutamente personali

In un ambulatorio di reumatologia nella stragrande maggioranza dei casi arrivano pazienti con dolori

articolari, quindi quest'aspetto, parliamo di una premessa semeiologica in modo da poter distinguere i vari dolori, abbiamo diversi tipi di dolori: dolori articolari, spesso sono dolori anche tissutali, cutanei, ecc poi i dolori articolari, sono nel 90% dei casi con dolori articolari. La cosa più frustrante è che quasi sempre entrano, salutano sorridenti, in genere sono quasi sempre donne, si siedono: qual è il problema? Dolori atrocissimi, però a guardarli in faccia sinceramente... quindi bisogna anche mantenere una specie di calma e tranquillità perché almeno io in passato ero abituato ai veri dolori seguendo altre patologie internistiche e quindi vedere pazienti reumatologiche che entrano con una certa facilità e poi dicono dolori atroci, molte volte infatti si tratta di ipersensibilità, un'elevata soglia di sensibilità al dolore, cioè una componente per cui un dolore che ha una certa gradazione viene riferito con gradazione molto più elevata. E la prova del 9 è data da una piccola domandina che io faccio per il dolore, per esempio quando vedo pazienti un po' sovrastrutturati ecc che casomai possono anche avere delle artriti in fase eccipiente, quindi non bisogna mai trascurare la reale possibilità di una patologia sottostante, quando riferiscono dolore appena si toccano dico "signora mi dia il grado di dolore da 0, assolutamente assente, a 10 ,il dolore più atroce che lei possa sopportare," danno 10, cioè il dolore più atroce, quindi c'è un'alterata soglia di percezione del dolore, quindi è una componente importante.

Comunque abbiamo il dolore articolare, il dolore articolare che può essere dovuto a malattie **degenerative** come l'artrosi, che devono andare dall'ortopedico, e malattie **flogistiche**, dolore articolare su base infiammatoria immunomediata.

<i>Sintomi</i>	<i>Degenerativa</i>	<i>Flogistica</i>	<i>Psicogena</i>
Dolore	Con l'attività, migliora con il riposo	Anche a riposo Interferisce con il sonno	No variazioni riposo/attività
Rigidità dopo riposo	Pochi minuti	Oltre 30-60 minuti	Nessuna variazione
Astenia	Minima/assente	Spesso pronunciata	Spesso, generalizzata, al risveglio
Esordio	Lento, nei mesi	In genere in pochi giorni	Variabile

Abbiamo diverse caratteristiche che ci permettono di distinguere il dolore degenerativo da quello flogistico, per esempio le attività, il **dolore** degenerativo **artrosico migliora con il riposo**, su questo non ci sono dubbi, il paziente che ha un' ernia o una gonartrosi vi dirà assolutamente che appena si riposa, si sdraia, smette di camminare oppure assume una posizione non più ortostatica, ma clinostatica nota un reale giovamento e una riduzione della sintomatologia dolorosa. Questo è un tipico dolore degenerativo, cioè non ci deve preoccupare.

L'altra domanda che bisogna porre è la rigidità articolare al mattino, al ginocchio per esempio, possiamo parlare delle mani artrosiche. Un paziente con dolore **artrosico** riferisce o di non avere **rigidità mattutina** quando si sveglia, cioè riesce a muovere tranquillamente le articolazioni, oppure riferisce rigidità mattutina; a quel punto quel riferire rigidità può essere anche questo amplificato "ma si la mattina non riesco più a muovere..." quanto dura la rigidità? 5 minuti. Quindi il tempo è importante perché vi dice quando la rigidità

è secondaria ad una patologia degenerativa (**5-10 min**) oppure quando è secondaria a una patologia infiammatoria, dai 30 min delle spondiloartriti, si chiamano spondilo ma è una patologia che coinvolge anche le articolazioni periferiche, fino a oltre i 60 min per l'artrite reumatoide. Quindi queste sono caratteristiche fondamentali.

Debolezza, anche qui didatticamente vi posso dire che nelle forme degenerative **l'astenia è minima** o assente mentre viene avvertita dal paziente con artrite infiammatoria, didatticamente perchè nella real life è molto importante identificare anche i pazienti che hanno un'astenia minima e amplificano pure il problema dell'astenia. Certo che se l'astenia è dovuta ad un'anemia in corso è ovvio che questo è un carattere da non prendere in considerazione.

L'esordio: è **lento** nei mesi il dolore della patologia **artrosica** degenerativa, mentre in genere si può sviluppare in pochi giorni in maniera rapida, anche settimane, nella patologia flogistica. Quindi questi sono i 2 tipi di dolore che dovete saper distinguere, perchè saper distinguere questo tipo di dolore vi permette di indirizzare in maniera più appropriata il paziente con la gonartrosi, casomai anche anziano che non va dal reumatologo, per lo meno non viene da me, ma va o dall'ortopedico o dal reumatologo che sa fare le infiltrazioni articolari. Quindi in genere se c'è questa situazione mando dall'ortopedico, che fa le infiltrazioni. Poi si divertono inserendo preparati di cartilagine ecc ecc che non servono assolutamente a niente, però sono prodotti che male non fanno quindi non ho nulla da eccepire su questa condotta.

La patologia artrosica si può a volte **complicare**, nel senso che voi immaginate un'articolazione della mano o del ginocchio che ha subito fenomeni degenerativi artrosici, quindi si sono create delle discontinuità a livello delle superfici articolari, delle irregolarità. Col movimento queste irregolarità creano dei traumi, questi traumi determinano un'infiammazione, che alle volte può simulare una patologia articolare infiammatoria, ma in realtà ha delle caratteristiche ben diverse perché in questo caso il processo infiammatorio che complica l'artrosi si chiama **osteoartrite**, almeno gli americani la chiamano osteoartrite, ed è una complicanza dell'artrosi che va trattata, sempre che non ci siano controindicazioni, con brevissimi shot di steroidi, nel giro di una settimana, 10 giorni. Nell'osteoartrite per esempio della mano, che può essere confusa con una patologia infiammatoria immunomediata incipiente, la rigidità può essere presente ma dura 10-15 min, non arriva mai a 30-60 min. Questa è l'altra distinzione. Quindi artrosi che si complica con osteoartrite e poi patologie flogistiche autoinfiammatorie.

In più abbiamo i cosiddetti dolori su base **psicogena**, quindi sono dolori realmente su base psicogena che caratterizzano le cosiddette sindromi **fibromialgiche** e imparerete a riconoscere dopo 3 secondi quando il paziente viene nella stanza e si siede, quando i pazienti entrano con facilità senza deficit funzionali, articolari, agli arti, si siedono "sono afflitta o afflitto, più frequentemente afflitta, da dolori diffusi terribili", quindi quando sentite la parola dolori a tutto il corpo dovete subito escludere una fibromialgia prima di considerare chissà quali patologie, e poi vedremo anche la fibromialgia.

Una cosa che non vi ho detto delle **artriti infiammatorie** è che hanno un'altra caratteristica, che **interrompono il riposo notturno**, mentre il paziente con **artrosi** in genere la notte fa **sogni d'oro**, il paziente con patologia flogistica viene svegliato dal dolore articolare, quindi è costretto spesso ad alzarsi dal letto, camminare in corridoio perché col movimento si ha un miglioramento dell'attività algica. Attenzione che anche il paziente artrosico se chiedete "il dolore vi sveglia la notte?" vi potrà dire di sì, però dovete approfondire con altre domande: "ma è il dolore che vi sveglia o siete voi che cambiando posizione

comprimete l'articolazione artrosica e quindi sentite il dolore?" Sono due cose completamente diverse. Il paziente artrosico cambierà posizione la prima, la seconda, la terza volta fino a quando non troverà la posizione più adatta a permettere il riposo, difficilmente il paziente artrosico vi dirà che si alza, cammina in corridoio, si siede sulla poltrona di notte per cercare sollievo, il paziente rimane tranquillamente a letto.

L'altra cosa che era implicita ma voglio rimarcarla è che la mattina nelle patologie infiammatorie si ha la maggior intensità di dolore, che col movimento si riduce, mentre non l'abbiamo con l'artrosi, l'artrosico al mattino sta bene, poi col movimento peggiora perché è una patologia da carico l'artrosi, è una patologia degenerativa.

Quindi, fatte queste piccole premesse, torniamo al paziente con **fibromialgia**: dolori diffusi, anche questo paziente vi dirà che spesso la notte non dorme, però non è che non dorme per i dolori, perché proprio e non si addormenta, e quindi rimanendo sveglio percepisce la sintomatologia dolorosa, avrà una scarsissima rigidità al mattino, ma per la diagnosi di fibromialgia poi vedremo qual è l'approccio schematico per inquadrare questo paziente. Unica terapia sarà gli **antidepressivi** associati agli **antidolorifici**, perché gli antidepressivi? Nessuno lo sa, però ci sono delle categorie di antidepressivi che sono molto indicati per le patologie mialgiche, anche in questo caso la stragrande maggioranza dei pazienti è rappresentata dal sesso femminile, ho visto 2/3 casi di soggetti di sesso maschile con fibromialgia.

Altre caratteristiche che distinguono le patologie degenerative dalle flogistiche sono **la tumefazione**, attenzione le tumefazioni nella patologia **artrosica** sono tumefazioni in genere dure, sono il risultato di vere e proprie **eburnizzazioni ossee**, e poi anche la sede del dolore e delle tumefazioni che nell'artrosi quasi sempre colpisce per esempio a livello delle mani le **interfalangee distali**. Un'altra sede molto frequente di coinvolgimento della patologia artrosica è la prima falange, la **metacarpofalangee**. Infatti nei nonni e le nonne che hanno già 70 anni andate a vedere quest' articolazione vedrete che è la prima sede dove in genere viene riferito dolore per patologia artrosica, quindi si chiama in questo caso rizoartrosi . Mentre nella patologia **flogistica** immunomediata in genere sono colpite le **intercarpofalangee** e le **interfalangee prossimali**. La tumefazione delle patologie flogistiche è invece **fusata**, e poi è soffice perché è dovuta a edemi periarticolari e a versamenti di liquido nella cavità articolare.

<i>Segni</i>	<i>Degenerativa</i>	<i>Flogistica</i>	<i>Psicogena</i>
Dolorabilità	In genere presente	Sempre presente	Presente, ma diffusa
Tumefazione	Possibile versamento Protuberanze ossee	Versamento, ispessimento sinoviale	Mai presente
Calore ed eritema	Talora, ma lieve	Spesso presente	Mai presente
Scrosci articolari	Spesso grossolani	In genere fini	Mai presenti

Il **rossore** è quasi sempre **assente** nelle patologie artrosiche, a meno che non ci troviamo di fronte a una

situazione di infiammazione acuta (**osteoartrite**) oppure di una patologia articolare da cristalli, perché nell'anziano può essere frequente una vera e propria artrite da deposito di cristalli di **idrossiapatite**, però in questo caso ha una caratteristica molto particolare, tipo gotta, quindi basta poi una radiografia e un'ecografia che evidenziano degli spot nel liquido che fanno pensare ai cristalli; però nell'artrosi raramente abbiamo rubor, però attenzione nelle malattie **flogistiche** immunomediate, nell'**artrite reumatoide**, vedere il rubor è piuttosto raro, cioè non è una delle caratteristiche dell'artrite reumatoide il rubor, solo nelle forme più **acute**, quelle più esplosive, però in genere abbiamo solo tumefazione soffice, un po' fusata, delle articolazioni, mentre tumefazione e rubor le abbiamo invece nella **gotta**, artrite da depositi di cristalli di acido urico oppure di cristalli di idrossiapatite.

Scrosci: gli scrosci sono quelli che voi osservate e lo vedrete e cercheremo di dividere le professionalizzanti in una parte frontale però poi v'inviterò a venire in gruppi di 5 concordando con la vostra rappresentante a seguire l'ambulatorio la mattina. La prima cosa che vedrete e vi farò sentire sono gli scrosci, i quali non sono sempre rotulei, ma possono essere anche scapolomerari, e possono essere fini o grossolani, lo sentite proprio col tatto. In genere quelli **grossolani** sono da patologia **artrosica** mentre quelli **fini** sono più da patologia **reumatologica**, quindi vedete questi caratteri sono fondamentali e conoscerli bene vi permette già in prima fase di farvi orientare verso di che patologia trattasi. Ovviamente in medicina non esiste il bianco e il nero, quindi sono molto frequenti i casi di grigio e sfumature di grigio, che rendono a volte anche difficile la diagnosi e quindi poi intraprendere un'adeguata terapia.

Domanda: Qual è più grave tra la patologia degenerativa e quella infiammatoria?

Risposta: Domanda interessante perché io non so se dire "Lei è fortunato che non è artrite reumatoide ma artrosi. Perché l'AR oggi ha una terapia con cui blocchiamo la malattia e le anchilosi che adesso vedrete, ma ci sono dei casi di artrosi che devastano le mani e contro cui non abbiamo terapia. Quindi effettivamente sarebbe più grave l'AR però con le attuali terapie possiamo controllarla bene, meno grave l'artrosi ma contro le cui forme deformanti, erosive non abbiamo un rimedio.

ARTRITE RUMATOIDE

Malattia **immunomediata reumatologica**, più frequente e studiata, e procederemo secondo quest'ordine: definizione, epidemiologia, patogenesi, cenni di anatomia patologica e poi cosa più importante, le manifestazioni cliniche, diagnosi, decorso e terapia. Se mi parlate di patogenesi mi invitate anche a nozze perché mi piace moltissimo, però purtroppo l'esame non è un esame di immunologia ma è un esame clinico e voi dovete conoscere la clinica, staccandovi un po' dalla mentalità dello studio delle scienze di base. Quando studiate una malattia, capite la patogenesi che vi aiuta a ricordare le manifestazioni cliniche, però quello che dico sempre agli studenti è che dopo dovete mettervi nei panni del medico e pensare a che cosa mi deve riferire il paziente affinché io pensi all'AR che ho appena studiato. E' solo in questo modo riuscirete ad evidenziare gli aspetti più salienti della malattia, che possono essere le glomerulonefriti, lo scompenso cardiaco, qualunque cosa. Quindi la clinica è fondamentale poi parliamo della patogenesi, perché mi rendo conto in sede di esame che questo messaggio non viene recepito e si viene a parlare da studenti, prima la clinica!

L'AR veniva definita come una mesenchimopatia sistemica con **elettiva localizzazione articolare** ma può colpire anche altri distretti. Articolazioni soprattutto **diartroidali** ma può colpire anche le vertebrali tardivamente. Andamento cronico fluttuante come la stragrande maggioranza delle malattie autoimmuni reumatologiche progressive se non viene trattata con anchilosi e caratterizzata nel 70% dei casi da **auto anticorpi** contro la regione Fc delle Ig e quelli, scoperti recentemente (con notevole importanza

diagnostica, elevata specificità ma bassa sensibilità) **contro un peptide ciclico citrullinato** che in realtà deriva dalla filagrina, collagene ecc..in cui l'arginina è stata citrullinata, deamminata.

Le manifestazioni cliniche sono legate alla **sinovite**, con progressiva distruzione dei capi articolari.

Lo stadio finale conseguente è la disabilità, casi che non dovrebbero più incontrarsi quando voi sarete medici. Tutte le manifestazioni cliniche dell'AR sono da ricondurre alla sinovite che è responsabile delle manifestazioni **articolari** e **periarticolari**(tendini, guaine sinoviali dei tendini ecc...) e alla **vasculite** reumatoide che è responsabile delle manifestazioni extra-articolari.

Ampia variabilità nell'età di **insorgenza**, grado di coinvolgimento articolare e **severità** di malattia, tutte cose che oggi non possiamo ancora predire tranne se non parlare di una malattia che può avere una prognosi migliore o peggiore. Perché poter predire quale sarà il grado di coinvolgimento articolare o il grado di severità sarebbe una cosa utilissima perché imposteremmo delle terapie più adeguate. Infatti i target principali negli studi clinici ma anche translazionali sono di identificare molecole che ci permetteranno di identificare e predire l'evoluzione di questa malattia. L'AR influenza la **morbilità** ma anche la **mortalità** per un maggior rischio di arteriosclerosi. Riduce la vita media nei maschi di 7anni e nelle femmine di 3 anni. **Incidenza** è dell'1% in europa, 0,6-0,8% in italia, perché nei paesi del nord arriva anche al 2% ed è anche più aggressiva con manifestazioni extra-articolari, in parte dovute alla vasculite. Più ci si avvicina all'equatore e più si hanno casi in genere più lievi. **Età** compresa fra 35-50, età lavorativa, quindi c'è un costo sociale. Più frequente nel sesso **femminile** e con l'età questa differenza aumenta. Per quasi tutte le malattie immunomediate do agli studenti il dato della **concordanza** di malattia fra gemelli omozigoti che ci dice quanto è importante il patrimonio genico per predisporre alla malattia. Quindi si va dal 15-20% nell'AR fino al 70 nella spondilite anchilopoietica sempre per quei fattori come il riarrangiamento dei geni che è random e quindi in base al riarrangiamento tu puoi essere più fortunato o meno. La sclerosi sistemica ha la più bassa concordanza $\leq 1\%$, dato che ci dice che dal punto di vista genetico il ruolo della familiarità è irrilevante.

Abbiamo visto la concordanza tra gemelli omozigoti che ci dice qual è il ruolo della predisposizione genetica a sviluppare una malattia; il rischio di malattia è 2-3 volte più elevato in parenti di primo grado e ovviamente anche 4 volte più frequente in chi ha un fratello gemello con malattia.

Studi sull'HLA, sull' Ag di istocompatibilità, di cui abbiamo parlato la volta precedente, hanno mostrato che ci sono degli alleli i **DR**, cioè HLA di classe 2 - DR che predispongono alla malattia; mentre ci sono altri alleli che non predispongono alla malattia. In una prima fase della nostra vita, cioè dei nostri studi, dal '70 in poi, si utilizzavano degli **alloantisieri**, cioè dei sieri che in maniera molto grossolana erano in grado di identificare gli alleli. Quindi, il primo prodotto allelico ad essere stato identificato come predisponente era il **DR4**. Quando studierete il diabete insulino-dipendente, troverete ancora il DR4 come fattore predisponente al diabete giovanile; quando studierete il lupus vedrete che ci sono il DR3 e il DR4. Ma ciò che si osservava allora con gli alloantisieri era qualcosa di primordiale, cioè, come se noi in maniera molto grossolana analizzassimo queste allospecificità. Infatti, si è visto poi che in altre popolazioni, per esempio in questa popolazione di indiani (indiani asiatici e indiani del nord America), l'allele predisponente all'AR era il **DR1**. Poi, si è visto che alcuni pazienti DR4 non sviluppavano AR.

Per capire queste discrepanze, è intervenuta la **biologia molecolare** che ha permesso di identificare a livello di sequenze amminoacidiche la specificità di questi alleli e sono emersi i così detti **aplotipi** che vengono identificati con un asterisco. Questo asterisco vuol dire che la specificità di quell'allele è stata definita mediante tecniche di biologia molecolare. Noi possiamo identificare tutta la sequenza. E proprio sulla base di questa analisi ad altissima definizione, si è visto che nell'ambito del DR4 ci sono diverse sottofamiglie che predispongono all'AR per esempio il **DR4 01, 03, 05**, per esempio anche il **DR10 sottofamiglia 01** oppure, come detto prima, il **DR1** però **sottofamiglia 01**. Un tempo queste specificità viste con gli antisieri, non con la biologia molecolare, venivano definite come DRw4, 14, 15, 16, quindi ci sono stati dei passi in avanti.

Così come sono stati identificate a livello genotipico delle predisposizioni alleliche, sono stati identificati anche altri alleli che favoriscono la **resistenza** e non predispongono allo sviluppo dell'AR. Quindi abbiamo lo stesso il DR1, solo che qui si tratta di un'altra famiglia: lì era 01, qui 03. Quindi, nell'ambito dello stesso allele, abbiamo delle famiglie: alcune che predispongono e altre che non predispongono all'AR. Così nell'ambito del DR4 noto per essere predisponente all'AR, chi era DR4 nell'ambito di questa sottofamiglia 02 non sviluppava AR.

Poi quest'analisi è stata fatta anche nell'ambito delle varie **popolazioni**, i giapponesi, i bianchi europei e così via. Si è cercato di capire qual era il fattore che accomunava gli alleli predisponenti e che non era presente nei non predisponenti. E da un lavoro che fu pubblicato su Nature ormai più di 25-30 anni fa, è stata evidenziata una **sequenza amminoacidica di 5 aa**, che sono esattamente questi **QR/KRAA**: Q è l'azotamina, R arginina, K lisina, arginina, alanina, alanina (il segno "/" tra R e K sta a significare QRRAA oppure QKRAA). Quindi, una sequenza di 5 aa, che era presente sul dominio 2 (il dominio 1 e 2 sono quelli che abbiamo visto la scorsa volta, che contribuiscono a formare la tasca dove si va ad endovare il peptide che viene presentato alle cellule T con malattia autoimmune oppure senza malattia autoimmune) che predispondeva all'AR. Quindi, tutti i pz che hanno alleli che presentano nella posizione 70-74 questo pentapeptide, sono pz che hanno maggiore predisposizione a sviluppare AR. E' la presenza di questo peptide che accomunava tutti questi alleli predisponenti. Peptide presente qui, ma non è presente su alleli che rappresentano motivo di resistenza a sviluppare la malattia.

Altre associazioni alleliche con altri aspetti della malattia sono **DR4 e DR7** (questo però è stato definito a livello fenotipico, sono stati caratterizzati dagli antisieri, non dall'analisi genotipica) predispongono a un quadro clinico dell'AR che è la sindrome di Felty che vedremo dopo.

La presenza dell'**HLA DR3** predispondeva a una maggior incidenza di effetti collaterali quando prima si usavano i sali d'oro, ora non si usano più. Nella terapia dell'AR un tempo, quando io ho studiato, si usavano i sali d'oro.

Eziologia

Abbiamo visto i fattori predisponenti, il perché di questa familiarità, adesso vedremo l'eziologia. Per tutte le malattie infettive (credo intendesse autoimmuni) le eziologie sono sconosciute, per cui si parlerà di probabile, verosimile, ma non ci sarà mai una certezza.

L'EZILOGIA E' SCONOSCIUTA.

I. AGENTI INFETTIVI

MYCOPLASMA, EBV, CITOMEGALOVIRUS, VIRUS DELLA ROSOLIA E PARVOVIRUS.

- OCCASIONALI CASI CLINICI IN CUI UNA SINDROME SIMIL INFLUENZALE SI MANIFESTAVA PRIMA DELL'INSORGENZA DI AR
- PRESENZA DI PRODOTTI BATTERICI, INCLUSO RNA, NEL LIQUIDO SINOVIALE DELLE ARTICOLAZIONI COLPITE.
- L'AZIONE TERAPEUTICA DI MOLTI DMARDS CON ATTIVITA' ANTI-MICROBICA (EG, GOLD SALTS, ANTIMALARIALS, MINOCYCLIN)

A) Ovviamente per quasi tutte le malattie autoimmuni reumatologiche, nell'ambito della cause predisponenti ci sono gli **agenti infettivi** che vanno dal Parvovirus che produce delle vere e proprie artriti che vedete all'inizio sembrano delle AR come clinica. Oppure al Mycoplasma, all'EBV, al CMV e al virus della rosolia.

In molti di questi virus, come il virus della rosolia per esempio, le infezioni da rosolia hanno preceduto non solo l'insorgenza dell'AR, ma anche del diabete insulino-dipendente, giovanile. Infatti, si parla di evidenze: evidenza a favore di un agente eziologico infettivo (credo intenda che ci sono evidenze che dimostrano la correlazione tra AR e alcune patologie infettive):

- Una di queste evidenze è per es. il riscontro di una **sindrome simil-influenzale** che precedeva l'insorgenza di AR.
- (E' stata riscontrata) presenza di **prodotti batterici**, sia RNA che DNA, nel liquido sinoviale delle articolazioni colpite, a differenza del liquido sinoviale nelle infezioni da gotta o da depositi di cristalli di Pirofosfato, cioè altre forme di artrite che sono, però, infiammatorie.
- Ancora il fatto che alcuni **DMARDS**, cioè quei farmaci dati nella terapia in questo caso della AR, che agiscono come farmaci di fondo, nel senso che non sono sintomatici come il Voltaren, il Brufen, il Moment che fa passare il dolore, un po' la flogosi, ma la malattia prosegue. I DMARDS che sta per *Disease Modified Antireumatic Drugs* sono farmaci che proprio modificano il decorso della malattia, agiscono sul meccanismo patogenetico basale della malattia. Quindi, non solo riducono i sintomi, ma bloccano la progressione della malattia. Molti DMARDS usati nell'AR - togliamo i sali d'oro non più usati- ma, per esempio gli antimalarici, molti centri usano ancora la Tetraciclina, si è visto che hanno un'azione antibatterica. La Tetraciclina è ovvio, ma gli antimalarici hanno un'azione anche antibatterica.
- Altre evidenze: la possibilità di indurre in alcuni modelli animali l'artrite, una malattia simile all'AR, inoculando **estratti batterici** come componenti della parete batterica dello Streptococco. Questi, però, in questo caso agirebbero con il meccanismo di super antigene: cioè ci sarebbe un'attivazione, da parte dei macrofagi, delle cellule T, non mediante la presentazione di un peptide self alle cellule T, ma viene bypassato questo meccanismo. Cioè a

ponete c'è un'attivazione aspecifica dei linfociti che danno la malattia, come avviene nella vasculite che studieremo nelle professionalizzanti teoriche che è la malattia di Kawasaki.

- Questo è noto, per noi che abbiamo anche lavorato in laboratorio: (sappiamo) che per avere, ad esempio, Ab monoclonali umani, in genere quasi sempre IgM, basta infettare dei linfociti di un soggetto con **EBV** che induce una trasformazione neoplastica. Quello che succede è che il virus di EBV, quando infetta i linfociti in un soggetto normale, può trasformarli. Qui abbiamo un clone che si espande, esattamente monoclonale e le IgM che spesso producono, hanno attività reumatoide, cioè uguale a quella che riscontriamo nel siero di paziente con AR. Quindi, l'idea dell'associazione tra l'EBV e l'AR è la presenza del **fattore reumatoide**. Per fortuna senza che si inneschi una malattia. Penso che il 50 % di voi abbia contratto la mononucleosi infettiva, la malattia che colpisce i giovani adolescenti. Però per es. nei soggetti di razza africana, EBV è responsabile di un brutto linfoma che è il linfoma di Burkitt che è ad altissimo grado ed è una patologia di difficile controllo terapeutico.
- Poi, l'altro aspetto interessante, ma sempre evidenze non provate è che se si va ad analizzare la sequenza del virus di E, , c'è un segmento, dove è espresso il famoso pentapeptide di cui vi parlavo prima che è espresso sull'HLA-DR , quindi ci potrebbe essere un meccanismo di **mimica molecolare**, per cui un'infezione da EBV potrebbe far partire un'AR.
- Poi abbiamo i **fattori ormonali** che sono meno evidenti come fattori predisponenti la malattia nell'AR, ma poi vedrete che nel Lupus sono estremamente importanti.
 - I. A favore dei fattori ormonali c'è un aumentato numero di pazienti donne che contrae la malattia, rispetto agli uomini;
 - II. oppure che durante la gravidanza la malattia sembra anche migliorare;
 - III. che l'iperprolattinemia può essere un rischio nello scatenare la malattia. Non a caso, nella fase post-partum, quando cioè abbiamo un'impennata della prolattina, in pazienti che hanno l'AR, la malattia si riaccutizza.

Quindi, queste sono le poche evidenze o meglio sono numerose, però l'atteggiamento per una giovane donna con artrite che vuole intraprendere una gravidanza è ben diverso di quello di una giovane donna col Lupus che vuole intraprendere una gravidanza. Nel secondo caso, la gravidanza può realmente peggiorare la malattia, mentre in questo caso addirittura sembra migliorarla.

- E poi probabilmente ci sono **fattori ambientali** non ancora ben identificati, o meglio sono stati identificati, ma in studi poco significativi da un punto di vista scientifico.

Patogenesi

Veniamo alla patogenesi: ovviamente quali sono le evidenze di autoimmunità e quali sono i possibili meccanismi immunopatogenetici.

- 1) I **linfociti T** sono presenti nell'articolazione e sono prevalentemente **Th1** in un'articolazione affetta da AR.
- 2) Però abbiamo anche tanti **linfociti B** che hanno acquistato un ruolo molto importante nell' AR, sulla base di approcci terapeutici. Cioè la AR, così come la sclerosi multipla, che studierete in Neurologia, anche questa autoimmune, si è sempre creduto fossero dovute a malattia in cui le cellule T avevano un ruolo patogenetico importante. Poi, si è visto che il **Rituximab**, che è un Ab monoclonale che induce una marcata deplezione delle cellule B, funzionava terapeuticamente nell' AR. Quindi, tutto il ruolo delle cellule B nell' AR, da sempre creduta una malattia mediata da cellule T, è stato un po' rivisto.

Quindi, studi di un nostro connazionale Lanzavecchia, che aveva già pubblicato alla fine degli anni '70 su Nature, che aveva dimostrato che i linfociti B poiché hanno classe 2 oltre che classe 1, come i macrofagi, possono presentare l'Ag alle cellule T. Quindi, le cellule T possono riconoscere non solo le **APC** che presentano il peptide self, ma anche i linfociti B che presentano il peptide self.

Inoltre, i linfociti B, quando si attivano, producono una serie di **citochine** che a loro volta attivano anche i linfociti T.

3) Poi, evidenze di **autoimmunità** nell'artrite:

- a) Il riscontro del così detto **fattore reumatoide (FR)** nel siero. L'abbiamo visto nella definizione: mesenchimopatia disreattiva a prevalente localizzazione articolare caratterizzata dalla presenza nel siero di autoanticorpi. Il FR è un autoanticorpo perché riconosce la regione Fc delle immunoglobuline IgG. Quindi, questa è già evidenza di autoimmunità.
- b) Il riscontro di **autoAb contro l'Ag nucleari**;
- c) **Ab contro proteine citrullinate** (questo è un altro marcatore importante, diagnostico per l'AR)
- d) e poi hanno visto ancora **Ab anticollagene**: cioè in modelli animali noi possiamo indurre una vera e propria AR inoculando estratti di collagene tipo 2 insieme ad adiuvanti e così via.

Per altro i pz positivi per il FR che sono circa il 70% dei pz con AR, sono pz con una prognosi peggiore, che più frequentemente sviluppano le così dette manifestazioni extra-articolari dell'AR, oltre che quelle ovviamente articolari.

- e) E poi l'ottima risposta al **Rituximab**, all'anti-CD20 indica che l'immunità gioca un ruolo importante in questa malattia.

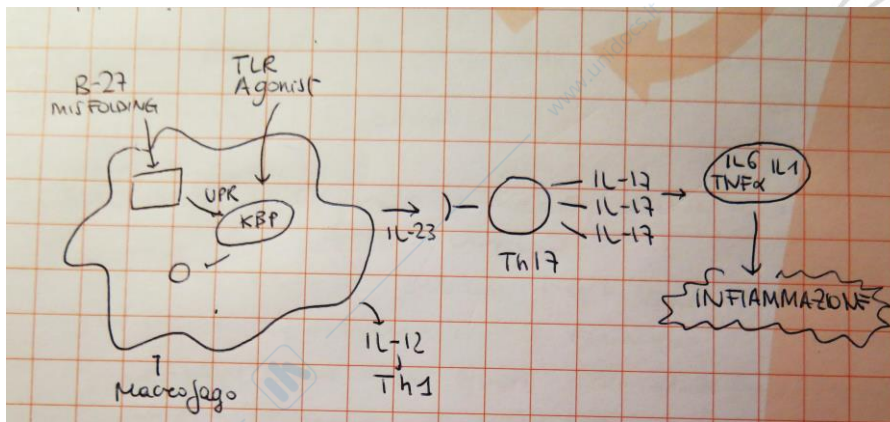
Quindi abbiamo diverse evidenze e questa è una rappresentazione schematica **dell'immunità adattativa**, cioè quella Ag-specifica. Il tutto parte dalle **APC** (Langherans, macrofagi e anche i linfociti B, cellule dendritiche, cellule interdigitate, abbiamo parlato delle cellule stellate a livello epatico, sono anche quelle APC). Tutto parte di qui, dal **peptide self**, che viene presentato dalla classe 2, alla cellula T helper CD4, che poi si attiva, rilascia citochine che, da una parte attivano cellule T autoreattive, e dall'altra cellule B autoreattive. In questa cascata, rappresentazione schematica della immunità adattativa, come potete osservare, in verde ho segnato alcuni punti chiave che sono attuali punti chiave di intervento terapeutico. Cioè si interviene su questa malattia, per esempio con **Ab anti IL6** che ha un'azione anche sulle cellule B. (si interviene) sul CD20 col **Rituximab** che induce la deplezione delle cellule B che producono autoab e che presentano l'Ag self alle cellule T-helper-autoreattive. Poi **TNFalfa** che è una citochina prodotta dagli stessi macrofagi dopo riconoscimento da parte dei Th. E **IL1** che lo stesso serve ad amplificare l'attivazione che si ha a seguito del riconoscimento APC-cellule Th. Quindi questi sono tutti key points della **target immunoterapy** che non è fantasia, ma è attualmente praticata nella AR.

Questa è l'immunità adattativa, vi avrei dovuto mostrare dopo questa diapositiva, perché quest'altra precede l'ultima che abbiamo visto, cioè **l'immunità naturale**. In cui si parte dai macrofagi che, come vedete, si attivano non per un riconoscimento Ag-specifico, ma perché sui macrofagi ci sono dei recettori detti **Toll Like Receptors** che sono incredibili, riescono a vedere l'Rna virale, il Dna batterico, riescono a percepire, infatti *to sense* è il termine usato, sono sensibili a fattori litici che si liberano da cellule infettate da virus, e attivano in maniera aspecifica i macrofagi i quali rilasciano (non guardate questo B27 ne ripareremo dopo quando studiamo le spondiliti) rilasciano citochine e in particolar modo le il **12 e 23**. La 23 va a lavorare su una popolazione di cellule Th, **Th17** che hanno molto recettore per l'IL23 e le Th 17 a loro

volta liberano IL17 che a sua volta induce il rilascio di **IL6, TNFalfa e IL1** che sono già le citochine che abbiamo visto nell'immunità adattativa.

Quindi questa diapositiva insieme a quella precedente è la consequenzialità di eventi che abbiamo nell'attivazione dell'immunità naturale e in quella adattativa, in condizioni anche di normale risposta immune, ma vi ho già detto che le cellule che intervengono nell'autoimmunità sono le stesse che intervengono nella normale risposta immune. Quindi in queste rappresentazioni schematiche, quando vi parlerà di Ag, vi parlerò di Ag self, però questo accade nella normale risposta immune. Perché vi ho fatto avere questo schema? Perché sono stati identificati altri due **punti target di immunoterapia**:

- l'uso di un **Ab anti IL12/23** che è stato approvato da poco e che è l'**Ustekinumab** per l'artrite psoriasica e ci sono studi anche per l'AR;
- l'altro è l'**IL17** che funziona molto bene nelle spondiloartriti, perché essendo malattie più autoinfiammatorie, che immunomediate come l'AR questi Ab funzionano molto bene.



Le citochine più importanti nell'AR sono l'IL6, bersaglio di immunoterapia, il TNFalfa, bersaglio di immunoterapia.

Che cosa fanno queste citochine?

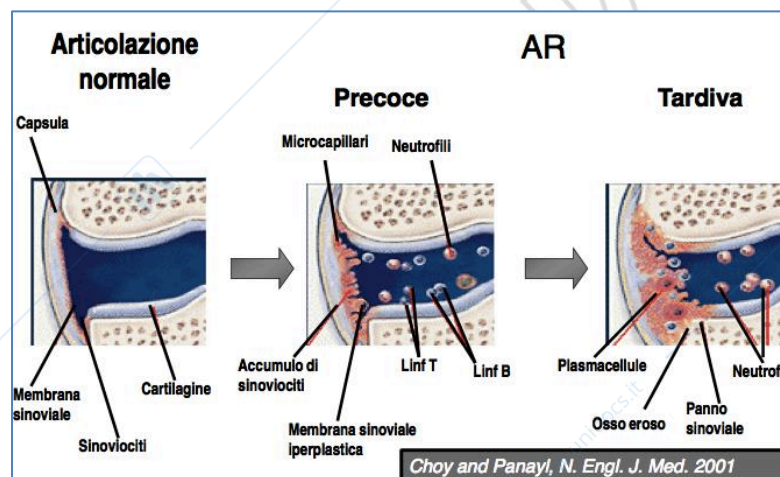
- Molti effetti sono overlapping, per es. l'IL 6 e il TNFalfa attivano entrambi il linfociti T;
- L'IL6 favorisce la sintesi delle proteine della fase acuta, cioè la PCR e così via.
- Favoriscono la differenziazione dei linfociti B (da linfociti B immaturi -> a quelli più differenziati),
- Favoriscono lo switch IgM IgG.
- Ancora, TNFalfa ha un'azione sui condrociti e favorisce l'erosione ossea che osserviamo nell'AR. Cioè attiva gli osteoclasti alterando l'equilibrio osteoblasta-osteoclasta a favore dell'osteoclasta. Questa citochina è più importante in un'altra malattia, la spondilite.

Anche l'**IL1**, pensate, all'inizio era un importante bersaglio per la terapia dell'AR. Infatti, farmaci bloccanti l'IL1 sono stati dati, ma si è visto che non sono così efficaci come gli antiTNFalfa, il Rituximab e altre molecole che studieremo. L'IL1 anche questa favorisce l'attività condrocitaria e, in particolar, modo degli osteoclasti. Infatti, c'è stato un lavoro pubblicato 3-4 anni fa su una famiglia sull'isola di Portorico, in cui c'era una trasmissione di un deficit dell'antagonista recettoriale naturale dell'IL1. Perché noi abbiamo per fortuna questo antagonista naturale di IL1 per cui IL1 viene rilasciata e ha una sua azione che, se non viene poi bloccata dall'antagonista, crea dei problemi. Quindi, questi bambini sono nati e cresciuti i primi anni della loro vita con un'iperattività di IL1, perché non avevano l'antagonista naturale e, quindi, deformazioni ossee, erosioni ossee, febbre, manifestazioni cutanee eczematose a dimostrazione del danno che può fare un'esagerata

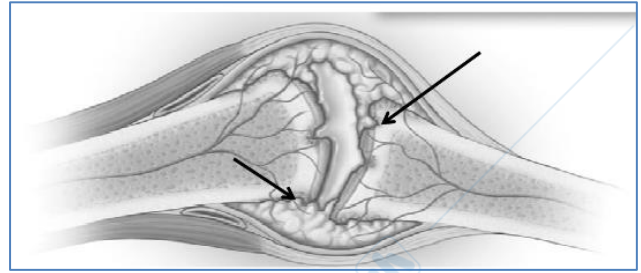
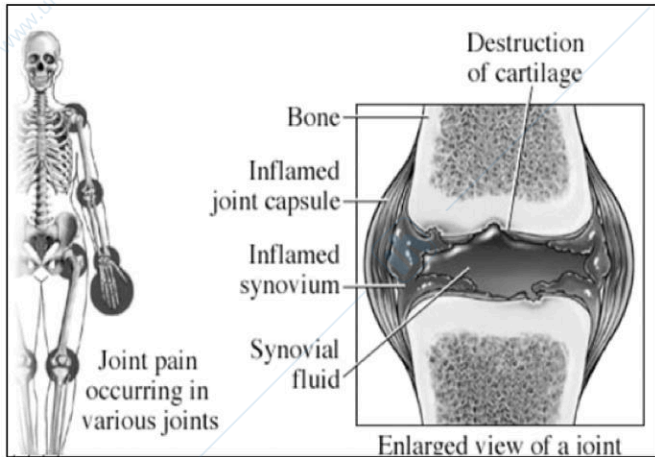
attività di IL1. In particolar modo nell'artrite contribuisce alle **lesioni ossee** che abbiamo nella malattia e che dobbiamo terapeuticamente prevenire perché quello è un target della malattia.

Istiopatogenesi

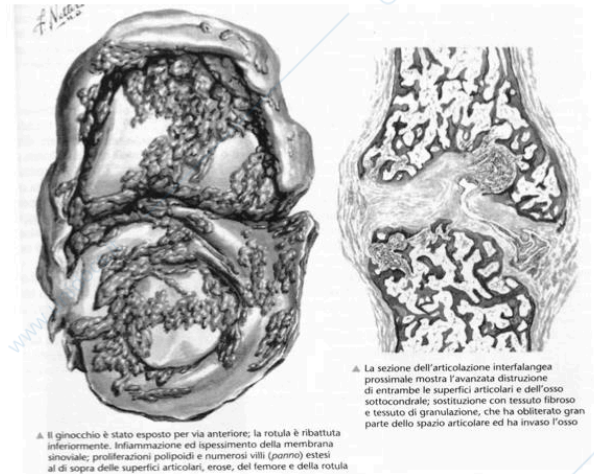
Veniamo a livello istologico, **cosa succede quando inizia la malattia?** In realtà, questi statement li ripropongo nella diapositiva successiva, in associazione alle immagini che vedremo. Lesione precoce: una **sinovite** è alla base delle manifestazioni cliniche articolari. Perché è chiaro che la membrana sinoviale è la sede di questa fucina di questo processo patogenetico che porta poi al danno da AR. Quindi abbiamo un aumento del numero delle cellule sinoviali, un'infiltrazione sinoviale di cellule mononucleate e intensi fenomeni di neoangiogenesi. Mentre ciò accade, la membrana sinoviale progressivamente si inspessisce, ma non è un lieve ispessimento, ma cospicuo, tale da formare una struttura neoformata molto vascolarizzata, ricca di elementi della flogosi, cellulari, tumorali che progressivamente invade la cavità articolare. Questa struttura neoformata si chiama **panno sinoviale**. Panno sinoviale è un tessuto vascolo-connettivale in atteggiamento granulomatoso, che tende ad occludere completamente la cavità articolare con un'evoluzione che vedremo nelle prossime immagini, e ha un'azione erosiva questo panno sinoviale. Infatti, le aree articolari che sono a contatto con questo panno, man mano che si espande nella cavità articolare, vanno incontro ad erosione, perché il panno è come se fosse imbevuto di qualche acido. Corrode in realtà perché è ricco in TNFalfa, IL1 che hanno azione erosiva sulle superfici articolari.



- In condizione di normalità questa è la capsula articolare: vedete la sinovia costituita dai suoi **sinoviociti**.
- Man mano che si ha l'autoimmunità a livello sinoviale, vedete come **si inspessisce** e iniziano a determinarsi queste **estroflessioni**, nel frattempo nella cavità articolare abbiamo cellule anche delle **flogosi**, non solo nel panno, e il liquido continua ad arricchirsi di **citochine** dannose. Si ha la tumefazione dell'articolazione perché si ha un **versamento liquido**. E vedete come la sinovia **iperplastica ipertrofica** tende ad espandersi. In realtà, non è più la sinovia, ma un vero e proprio panno sinoviale ed è stato indicato in rosso perché è molto vascolarizzato. Ci sono molte sostanze che stimolano l'**angiogenesi**.



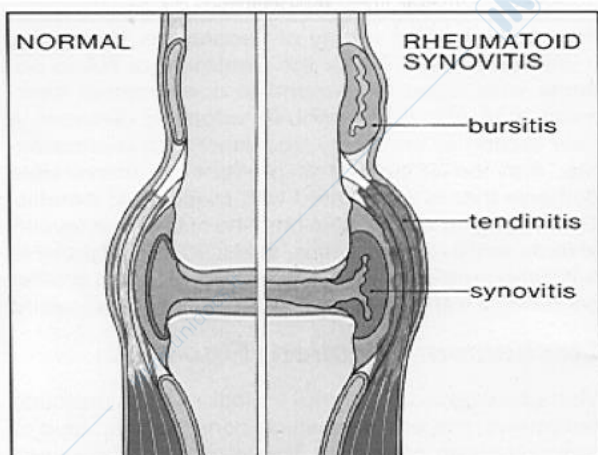
Qui si vede meglio, vedete le parti a contatto col panno sinoviale sono erose, quindi spesso parliamo anche radiologicamente di quadri di erosione a colpo d'unghia. Queste sono le sedi che poi vedremo, dove colpisce l'artrite reumatoide. E questa è un'altra immagine del panno come procede e tenderà ad erodere. Questa è una sezione presa dal Netter del panno che ha progressivamente invaso la cavità articolare. Questo è un ginocchio che è stato aperto, è una rappresenta schematica.



E questo è un esempio dell'evoluzione del panno, perché negli stati tardivi questo panno diventerà un vero e proprio **tessuto fibrotico sede di calcificazione**, sede di neoformazione di tessuto osseo e ci sarà una **fusione dei capi articolari** con completa distruzione della cavità articolare. Questa è l'evoluzione -va bene questi sono i menischi nel ginocchio- del panno sinoviale che progressivamente erode l'articolazione.



RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA DELLE STRUTTURE PERIARTICOLARI COINVOLTE



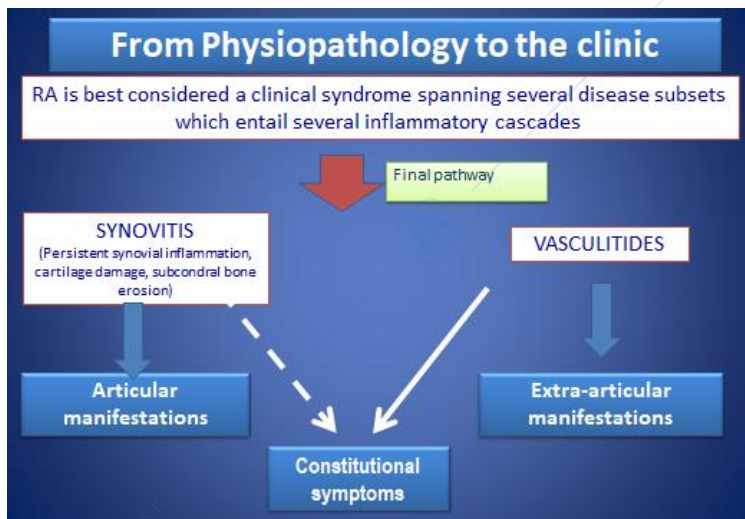
Domanda: La sinovia è solo lateralmente rispetto alle due superfici cartilaginee, nel senso, non ricopre le superfici cartilaginee?
 Prof: no, no, progressivamente man mano che si ipertrofizza invade la cavità articolare e viene a contatto con le superfici cartilaginee, cioè articolari coperte, le sostituisce con tessuto fibroso.

La **sinovia** non è solo parte costituente della cavità articolare diartroideale. Sa cosa sono? Sono articolazioni dotate di molta mobilità e

provviste di cavità articolare. Mentre le sincondrosi non hanno questa prerogativa, sono per continuità. Quindi la sinovia oltre a ricoprire parte delle cavità articolari, essere parte costituente delle cavità articolare diartroideale, ricopre anche dei **ligamenti**. I ligamenti spesso hanno bisogno di una guaina sinoviale, perché la sinovia è formata da cellule che producono un liquido che serve a lubrificare. Quindi, non solo nel movimento dell'articolazioni, ma a livello di legamenti abbiamo delle vere e proprie guaine articolari che impediscono il movimento del tendine su una superficie ossea. Senza queste guaine che lubrificano e impediscono l'attrito non sarebbe possibile, avremmo tendiniti costantemente. Quindi, oltre alla **sinovite** dell'articolazione propriamente detta, possiamo avere delle vere e proprie **tendiniti** o delle **borsiti**. Le borse sono altre strutture che sono poste tra una superficie ossea e un tendine, un legamento, in movimento, che sono tutte coperte da guaine sinoviale. Infatti, la sinovite non è solo a livello articolare, ma può colpire, anche le strutture **periarticolari**. Quindi, possiamo avere borsiti, tendiniti, sinoviti che colpiscono appunto la sinovia delle borse e delle guaine sinoviali dei tendini.

Inquadramento clinico

Abbiamo dato dei cenni di patologia o di anatomia patologica per poi capire meglio le manifestazioni cliniche. Parleremo dopo delle vasculiti clinicamente. Nella gestione dell'AR è importante l'inquadramento



clinico, poi si esegue, una volta effettuata la diagnosi, una **valutazione basale e prognostica** dell'attività di malattia e poi il pz viene seguito in **follow up** essendo una malattia cronica con periodiche valutazioni. Vi anticipo che la capacità nel trattare l'AR deve essere eccellente almeno nei primi 3-5 anni. Perché nei primi 3-5 anni se un pz viene gestito male, potrà avere complicanze irreversibili. Un'ottima gestione nei primi 3-5 anni di malattia, favorisce una buona prognosi con meno esiti che possano compromettere la comorbidità. Ho preso questa diapo in

inglese inserita ieri per rifarvi vedere il concetto della sinovite, vasculite. La **sinovite** che è responsabile delle manifestazioni articolari, la **vasculite** che è in parte responsabile dei così detti **sintomi costituzionali** che troviamo in tutte le malattie autoimmuni al loro esordio e sono, ricordatevi, i sintomi dell'influenza, *flu-like*. Quindi, vaghe mialgie, vaghe artralgie che non sono le artralgie delle artriti, nella fase d'esordio, debolezza, perdita dell'appetito, calo ponderale. Chiunque di voi abbia avuto una bella influenza consistente avrà sperimentato questi sintomi. Anche la febbre. I sintomi di quelle influenze belle pesanti. E poi la vasculite che è responsabile molto di questi sintomi costituzionali e sicuramente delle manifestazioni extra-articolari.

Quindi, giusto per riprendere, dopo l'eziologia, i fattori genetici e l'anatomia patologica, questo inquadramento clinico che ci proponiamo di affrontare. Abbiamo diversi subsets dell'AR, o per lo meno degli inquadramenti iniziali, per esempio al di sotto dei 16 anni si parla di **AR giovanile** che è un altro grande capitolo importante. In base al numero di articolazioni coinvolte abbiamo:

- la forma **mono-oligo-articolare**, molto rara, ma possibile. Ho visto dei casi di AR del ginocchio che esordiva solo come AR del ginocchio e lì purtroppo, se è sieronegativa, l'unico modo per fare

diagnosi è una biopsia sinoviale. Parliamo per tutte le manifestazioni articolari di coinvolgimento mono-oligo-articolare,

- oppure **poliarticolare** se sono colpite da 5 articolazioni in su.

Esordio

Oppure in base alle manifestazioni cliniche, all'**esordio**, abbiamo:

- delle **forme sistemiche** in cui c'è poco di articolare, ma abbiamo dei sintomi costituzionali anche molto importanti.
- Oppure se abbiamo un esordio **prevalentemente articolare**, che è la forma classica;
- rarissimo è l'esordio **con manifestazioni extra-articolari**.
- Possiamo avere un esordio con manifestazioni **periarticolari, tipo fibrositico**, raro, cioè quando l'esordio è caratterizzato più dalla sinovite che avvolge le guaine sinoviali dei tendini, le borsiti e c'è poca manifestazione articolare, poca sinovite articolare, dolore al movimento, parliamo sempre di dolore infiammatorio (e poi mi direte la differenza tra dolore infiammatorio e dolore degenerativo). È più frequente, questa forma fibrositica, nell'AR che esordisce nell'anziano e si arriva pure a rotture di tendini, ma a livello articolare c'è poco e niente. Però, sono anti-CCP positive, fattore reumatoide positive, sono delle vere forme ad esordio fibrositico.

MODALITA' DI ESORDIO

SUBDOLO (2/3 DEI CASI):

-POLIARTRITE SIMMETRICA CRONICA AD ESORDIO SUBDOLO

-SINTOMI SISTEMICI
 ASTENIA, CALO PONDERALE IPORESSIA, FEBBRICOLA, SUDORAZIONE, VAGHI SINTOMI MUSCOLO-SCHELETRICI.

E/O

-MANIFEST. ARTICOLARI
 INTERESSAMENTO (tumefazione, rigidità) SIMMETRICO DELLE ARTICOLAZIONI (RARAMENTE ASIMMETRICO O MONOARTICOLARE)

(TALE FASE PRODROMICA PUO' PERSISTERE PER SETTIMANE O MESI PRIMA DI POTER FORMULARE UNA DIAGNOSI DEFINITIVA)

E poi un altro inquadramento importante è capire se il paziente o la paziente sia positiva per gli anticorpi contro il fattore reumatoide oppure per gli ab anti CCP (anti peptide-ciclico-citrullinato), che sono dei veri e propri marcatori importanti di malattia. Per cui, se sono presenti parliamo di AR sieropositiva, se sono assenti di AR sieronegativa.

Un inquadramento iniziale una volta formata la diagnosi può essere AR dell'adulto, forma poliarticolare, sieronegativa o sieropositiva e basta,

questo è un iniziale inquadramento. Qui abbiamo le tre forme cliniche di possibile esordio, non ho incluso al forma fibrositica che vedremo dopo, non c'è molto da dire sulla fibrositica. Quindi, **la forma poliarticolare, mono o pauci-articolare e la forma ad esordio sistemico.**

CLINICAL FORMS	ONSET	INCIDENCE %	CONSTITUTIONAL SYMPTOMS AT THE ONSET	ARTICULAR SYMPTOMS (TIME OF APPEARANCE)
POLYARTICULAR	subacute	75	± to +++	+++ at the onset or soon after
MONO-PAUCI ARTICULAR	sub acute	15	± to +++	//
SYSTEMIC ONSET RA (So RA)	acute	<10	+++ Hepato-splenomegaly LAM	+++ weeks to months later

1. Questa forma colpisce prevalentemente i ragazzi sotto i 16 anni, fa parte delle artriti giovanili, questo il classico **morbo di Still**. Però ci sono delle forme di Still dell'adulto, in ragazzi di 24-25 anni. Però vedete questa forma di Still viene sempre chiamata **artrite ad esordio sistemico**, ma a volte viene chiamata **AR**, a volte viene chiamata **artrite idiopatica giovanile**, però sappiamo che parliamo di morbo di Still. È molto rara per fortuna ma ha importanti segni sistemici oltre ai sintomi costituzionali, flu-like, molti accentuati: in questo caso non c'è febbre, ma ipertensione, abbiamo epatosplenomegalia, linfadenomegalia e le manifestazioni articolari sono praticamente mute all'esordio. Cioè, questi ragazzi, bambini, spesso vanno incontro a 10000 indagini, perché a volte passano mesi prima che iniziano le manifestazioni articolari, alla ricerca di una causa infettiva, di un tumore, prima che possa essere fatta diagnosi.
2. Le forme più frequenti dell'adulto sono la **poliarticolari ad esordio subacuto** e la **mono-pauciarticolare** sicuramente meno frequente, però sono quelle che all'esordio hanno i classici sintomi flu-like, febbre, debolezza, mialgie, perdita di peso e così via e poi finalmente, subito dopo, abbiamo i sintomi articolari che ci permettono di orientarci sulla malattia. Vediamo la forma più frequente, devo essere sincero, all'esordio queste forme hanno dei sintomi costituzionali, flu-like, che sono molto flebili difficili da identificare, per cui la sintomatologia predominante è la **poliartrite simmetrica**. Si tratta di una poliartrite simmetrica cronica con manifestazione artralgica di tipo infiammatorio. Che vuol dire artralgia infiammatoria? Da cosa è caratterizzata, cosa deve dirle il paziente affinché lei pensi ad una patologia infiammatoria e non artrosica?
 - a) il dolore è presente di notte, interrompe il riposo notturno; la mattina quando il pz riesce a addormentarsi e si sveglia ha intensa dolorabilità che tende a ridursi con il movimento durante l'arco della giornata, *tenderness* è il dolore, *stiffness* è la rigidità che dura almeno un'ora. Però il tutto tende a risolversi.
 - b) Se fosse **artrosi** la notte dorme tranquillamente; la malattia la rigidità di massimo 5-10 minuti se complicata da osteoartrite, ma durante il giorno il dolore tende ad aumentare perché è un dolore degenerativo.

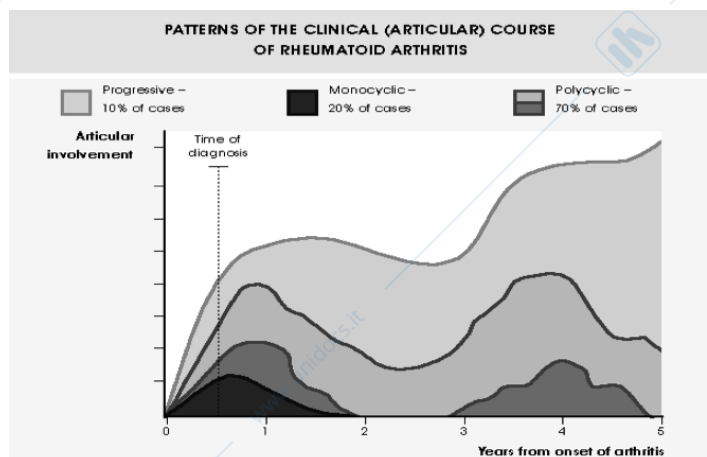
In questa fase iniziale le manifestazioni articolari possono essere così subdole che possono passare settimane o mesi perché il medico di famiglia si allarma e invia il paziente al reumatologo.

L'esordio acuto l'abbiamo già visto; esordio sistemico con scarse artriti all'inizio l'abbiamo visto prima (a volte passano 6 mesi, ma abbiamo tutti splenomegalia, febbre, LAM, sudorazioni profuse, poi la vedremo bene); il morbo di Still sia del bambino, che dell'adulto. E poi c'è l'esordio fibrositico spesso dell'anziano di cui vi ho già parlato, quando c'è una sinovite più dei tendini, delle guaine sinoviali o delle borsiti.

Decorso

Qual è il **decorso** una volta che esordisce l'AR? Ci sono varie possibilità:

- abbiamo una forma molto rara in cui c'è un esordio, le manifestazioni raggiungono un apice, poi regrediscono e addirittura non compaiono più, si spegne da sola l'AR. È una cosa molto rara anche se qui la dà per il 20%, ma in realtà è molto rara;
- l'altra possibilità, più frequente, in cui abbiamo un esordio,



manifestazione acuta e poi la malattia tende a spegnersi, il pz sembra in remissione, cioè non ha più sintomi, poi a distanza di un anno si rimaniesta e continua in questo modo. Questa è la forma un po' più fastidiosa, perché passa un anno senza che si intervenga terapeutamente anche perché il pz è asintomatico;

- la forma in assoluto più frequente è questa qui: 70% dei casi in cui si ha l'esordio, la manifestazione acuta, poi tende a regredire ma mai completamente e poi c'è una nuova poussè. Quindi il decorso più frequente, ma di molte malattie immunomediate, è quello che è caratterizzato da poussè evolutive, cioè abbiamo delle fasi di acuzie remissione ecc.
- l'ultimo andamento è l'esordio progressivo ingravescente, in genere questo è quello che caratterizza l'esordio della forma a esordio sistemico, senza assoluta remissione oppure anche le forme dell'adulto articolari molto aggressive che però da queste parti non ne vediamo quasi mai praticamente, cioè sono più dei paesi scandinavi queste forme.

Quindi con la terapia dobbiamo cercare di tagliare queste punte i poussè e abbassare il livello fino ad avere quasi una remissione, perché solo così, con una valida terapia, dei primi 3-5 anni di malattia possiamo evitare le sequele infauste, irreversibili, che portano a impotenza funzionale, a disabilità ecc.

Iniziamo a osservare i sintomi legati al coinvolgimento articolare. Il primo sintomo è il **dolore infiammatorio** che abbiamo appena rivisto e non degenerativo. Dolore che si aggrava andando a eseguire una digito pressione sull'articolazione, sulla rima articolare. E il dolore chiaramente è dovuto al fatto che c'è il versamento nella cavità articolare, al fatto che la sinovia è infiammata, ed è dovuto anche alla presenza di edema infiammatorio peri articolare cioè a all'esterno della sinovia. Questo dolore è il sintomo predominante su cui ci basiamo anche per capire se il paziente va in remissione dopo il trattamento terapeutico. È tipicamente mattutino, dura almeno un'ora. Inizialmente il dolore vi ho già detto è dovuto alla edema alla flogosi alla contrattura; nelle fasi più tardive, ma molto tardive, quando c'è l'evoluzione verso l'anchilosi, chiaramente il dolore è legato alla progressiva anchilosi dei capi articolari, quindi nel tentativo di muovere questi capi che sono praticamente quasi fusi, è ovvio che si stimola una sintomatologia dolorosa, ma chiaramente è un dolore ben diverso da quello delle fasi acute.

Domanda: la rigidità è mattutina, ma il dolore abbiamo detto che è notturno, giusto?

Prof: sì il dolore è notturno, mentre la rigidità è quando si sveglia, non solo ma vi ho detto che durante la notte i pazienti con dolore articolare infiammatorio non rimangono nel letto. Quando il pz vi dice: "ho cambiato posizione e sono stata meglio", allora non è un dolore infiammatorio. Il pz spesso scende dal letto, va a sedersi sulla poltrona cammina in corridoio, muove le mani proprio per riattivare un po' la circolazione e ovviamente anche il drenaggio linfatico che col movimento si attiva e favorisce la rimozione delle citochine infiammatorie, ecco perché poi il dolore alla fine si riduce col movimento.

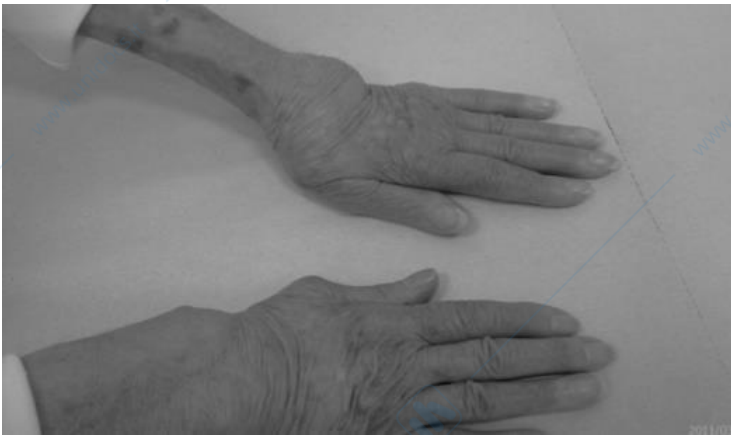


Poi abbiamo il **tumor**, la tumefazione e sappiamo a cosa è dovuta. Caratteristico, cioè non è frequente, nelle forme importanti si vede la tumefazioni, però a volte è solo il dolore e la tumefazione è limitata, perché c'è ancora uno scarso versamento articolare. Però, quando sono presenti, sono tumefazioni fuse con

percezioni palpatoria di pastosità delle articolazione, cosa che non abbiamo nelle tumefazioni artrosiche che sono dovute a eburneazioni ossee, cioè tumefazioni dure.

Le cause di tumefazione sono:

- edema e tumefazione consensuale delle parti molli,
- inspessimento capsulare,
- essudato intrasinoviale,
- il panno che è altamente vascolarizzato e anche ricco di citochine;
- poi abbiamo un altro tipo di tumefazione che osserviamo nell'AR che non è la tumefazione reale dell'articolazione, è la così detta **tumefazione relativa**, che si osserva negli stadi tardivi, che poi vi farò vedere nelle foto di pazienti che ho seguito, che è dovuta ad una maggiore evidenza della articolazione, perché i muscoli vicini (più vicini) sono atrofizzati ed emerge la pseudotumefazione articolare.



Questa è una ragazza di 27 anni, vedete la tumefazione delle articolazioni in particolar modo questa, aspetto fusato. Mentre questa è una tumefazione relativa, cioè sicuramente c'è una anchilosi ossea con un po' di eburneizzazione, però questa tumefazione del polso predomina, è evidente perché c'è un'atrofia vedete dei muscoli vicini per l'immobilizzazione dell'articolazione. Questo è il quadro di una fase evoluta di artrite trattata male

all'inizio, perché oggi come oggi non si dovrebbe arrivare più questa situazione.

Le altre **caratteristiche d'interessamento articolare** sono:

- la **simmetria**, cosa che non abbiamo nelle spondiloartriti per esempio o in alcune forme di artriti psoriasiche;
- l'**interessamento centripeto aggiuntivo**, cioè le articolazioni coinvolte sono prima periferiche e poi progressivamente procedono verso lo scheletro assiale, quindi gomiti, spalle, stadi tardivi anche la colonna cervicale, dove si possono avere dei gravi problemi a quei livelli. Quindi la spondilite cervicale in genere a livello delle prime vertebre cervicali. Per esempio, epistrofeo che può portare ad una sublussazione del dente dell'epistrofeo, quindi si può avere una paralisi improvvisa. Quindi i pazienti in stadi tardivi con AR che riferiscono cervicalgie, non limitatevi a dire "è artrosi", ma può essere una complicanza un'evoluzione dell'AR.
- Le sedi più coinvolte sono le **metacarpo-falangee**, quali sono? (chiede di indicarle) del secondo terzo dito e le **interfalangee prossimali** e raramente le **interfalangee distali**. Qual è il raggio in cui non troviamo le interfalangee distali? Il primo raggio, il pollice, abbiamo solo un interfalangea, quindi fate attenzione, quando scrivete, a non scrivere interfalangea distale del primo raggio, perché fate una brutta figura. Sono le articolazioni più interessate. Poi, la **radiocarpica** e l'**intercarpica** quindi tra il radio e le ossa emicarpali, quindi intercarpali; la **radioulnare**, altre sedi: nel 20% dei casi, quindi un po' più raramente, le articolazioni del piede quindi del **tarso** e **metatarsali** e poi **ginocchia**, **gomiti**, **caviglie**, **spalle**, **anche**. Vedete il **segmento cervicale** questo è molto delicato, e persino le **temporo-mandibolari**, possiamo avere problemi nella masticazione e le

cricoaritenoidi con problemi nella fonazione, però dobbiamo avere proprio artriti che controlliamo malissimo o molto aggressive.

Abbiamo, man mano che la malattia procede e un tempo era più frequente, nell'evoluzione dell'artrite abbiamo delle **deformazioni delle dite** che assumono varie denominazioni.

- La prima è la deviazioni a **colpo di vento** che è questa qui, la deviazione delle dita con sublussazione verso il lato ulnare; questa è un'altra, ma disegnata, vi ho fatto vedere quella reale.
- Poi, abbiamo la deformazione anche con flessione obbligata o iperestensione obbligata delle interfalangee distali e prossimali. In particolar modo, abbiamo la così detta **deformazione a M** che prevede una flessione obbligata delle interfalangee prossimali e una distensione obbligata delle interfalangee distali. Poi, abbiamo le così dette deformazioni a **collo di cigno**, dove al contrario abbiamo una flessione obbligata delle interfalangee distali e un'iperestensione di quelle prossimali, a formare appunto un collo di cigno.
- Poi, abbiamo **lussazioni volari delle ossa del carpo** o **obbligata flessione dei gomiti in adduzione e rotazione**.
- Un'altra alterazione articolare molto grave è l'**iperestensione del piede sulla gamba** e questo si ha quando il paziente, trattato male, oltre ad essere trattato male, non adotta accorgimenti tipo evitare il peso delle coperte sul piede che portano il piede in iperestensione e poi se abbiamo l'evoluzione in anchilosi rimane un piede equino, rendendo impossibile la deambulazione del paziente.

Questi sono altri esempio di deformazione a colpo di vento, questo è un altro esempio preso dal Netter. Qui abbiamo una deformazione a M, vedete la flessione obbligata dell'interfalangea prossimali e un'iperestensione della distale. Qui radiologicamente si vede benissimo e poi vi faccio vedere anche una a collo di cigno con una flessione obbligata delle distali -sembra un collo del cigno e questo il corpo- e un'iperdistensione delle prossimali.

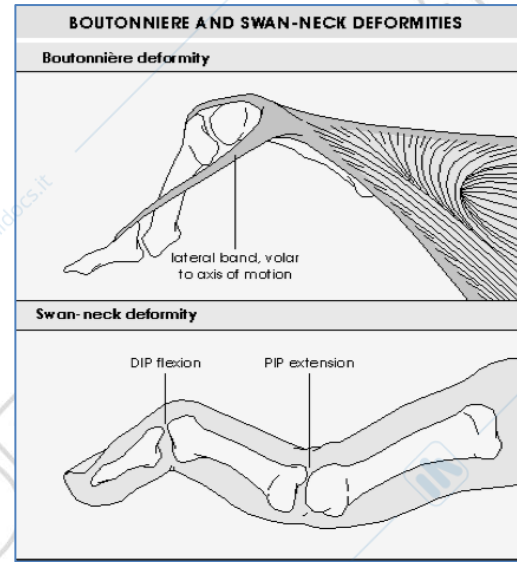


Tutto questo perché avviene? Ve lo faccio vedere in un'immagine interessantissima, perché come evoluzione, oltre al danno articolare, abbiamo detto che vengono interessati anche i tendini e i legamenti. In particolar modo al livello della mano, si ha, nell'evoluzione dell'artrite e se il processo è importante, la retrazione di questi tendini. Per cui se la retrazione è di questo tendine in particolar modo, questo spiega perché si ha un'iperestensione dell'interfalangea distale, una

flessione obbligata dell'interfalangea prossimale. Basta guardare i punti d'inserzione per capire come mai si hanno questi atteggiamenti delle articolazioni. Quindi, questa è una **collo di cigno tipica**, si procede con interventi chirurgici, perché si fa una valutazione dell'articolazione: chiaramente l'AR colpisce raramente le articolazioni distali, quindi la cavità articolare distale praticamente ancora funzionale. Si fa una valutazione della prossimale, se non c'è anchilosi, cioè completa fusione dei due capi articolari, ma se la cavità articolare è ancora presente, si interviene chirurgicamente sui ligamenti. Vedete, si allunga il ligamento che si era retratto e si ridà la motilità all'articolazione. L'altra possibilità è l'anchilosi in **flessione delle ginocchia** come processo evolutivo; il coinvolgimento delle vertebre cervicali con **sublussazione dell'epistrofeo**, ma si può avere anche **frattura di atlante o di qualche vertebra cervicale** e poi il disturbo della **fonazione** per

l'anchilosi e il problema a livello delle articolazioni cricoaritenoidiche. Qui abbiamo gli altri problemi legati alla borsite e alle sinoviti delle guaine sinoviali dei tendini, quindi possiamo avere delle vere e proprie **fibrositi** che a volte, come vi ho detto, rappresentano il quadro di esordio delle forme dell'anziano, **tenosinoviti** con interessamento delle guaine sinoviali, tendini e borse, fino ad avere una vera e propria rottura dei tendini. Se c'è una **tendinite di Achille** si può avere una possibile rottura che simula una paralisi.

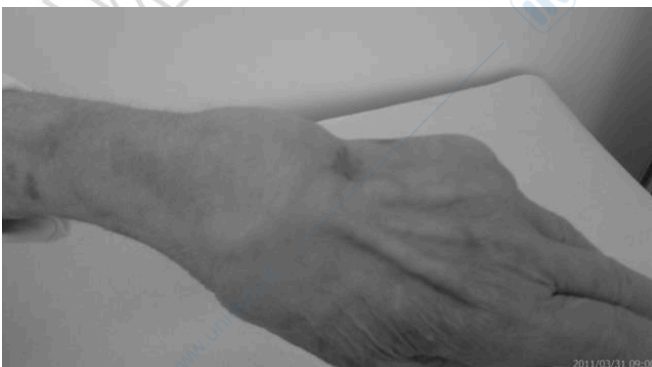
Allora, le rotture dei tendini di Achille possono avvenire anche in corso di AR, però molte volte nelle malattie reumatiche possono avere una causa iatrogena. C'è un antibiotico che si chiama Ciproxin, cioè tutti gli antibiotici della famiglia dei **chinolonici**, Tavanic, Ciproxin e così via hanno tra gli effetti collaterali una flogosi del tendine, con rottura di tendini. E il tendine che viene sempre coinvolto è quello di Achille, per cui se abbiamo un paziente con l'AR, con tendiniti, con la forma fibrositica, non dovete dare il Ciproxin se no, rischiate di completare la recisione del tendine di Achille. Un altro farmaco è il **cortisone ad alte dosi**. Ho visto un pz seguito da altri, non so perché con dosaggi elevati di cortisonici per moltissimo tempo senza che venisse data una terapia immunosoppressiva tale da permettere la riduzione del cortisonico, che alla fine si è presentato da me con difficoltà a muovere il piede e il motivo era che ormai quasi tutti i filamenti del tendine erano sfilacciati e rotti ed era giusto rimasto qualche filamento. Perché, era un paziente con la Churg Strauss, aveva assunto steroidi per tantissimo tempo, senza che nessuno intervenisse con la terapia di supporto per ridurre il dosaggio. Se voi andate sulla cartina degli steroidi, del delatacortene, troverete che tra gli effetti collaterali c'è, oltre il diabete, ipertensione, retinopatia ecc. c'è anche la rottura dei tendini e in particolar modo quello di Achille. Però la AR di per sé può dare questa rottura. Il pz ha una andatura molto particolare, nel senso che non può camminare in maniera molto regolare perché nel portare il passo avanti, ha un piede cadente, quindi tende a inciampare col piede cadente, nel portare il passo avanti. Così come si può avere una rottura del **tendine estensore del 5° dito**, che può simulare la paralisi del nervo ulnare con la mano così detta benedicente. Quando c'è una paralisi del nervo ulnare, le ultime due dita non possono più essere stese, quindi si ha la mano tipo quella del papa quando benedice. Mentre se si ha la rottura del 5° dito, è solo l'ultimo dito, però il quadro clinico è molto simile a quello della mano benedicente. Così come possiamo avere delle borsiti. Una delle borse più importanti è quella **poplitea** che è ricoperta dalla guaina sinoviale e in corso di artrite può essere colpita. Aumenta il liquido all'interno, tale sì da avere una rottura di questa borsa che nell'espressione patologica ella AR si chiama **cisti di Baker**, perché Mr Baker è stato il primo che l'ha identificata. Quindi succede che il liquido passa attraverso le fasce muscolari del polpaccio, con



tumefazione del polpaccio e sembra che il paziente abbia una trombosi. Quindi la prima cosa da fare è escludere che sia una trombosi, quindi non allarmiamo il paziente, perché se ha AR e ha questo fastidio possiamo immaginare che sia la rottura di una cisti di Baker e questo è un esempio di una cisti rotta. Adesso la valutazione si fa ecograficamente però questa è un'indagine radiologica, in cui nella cisti di Baker è stato inoculato il mezzo di contrasto e, come vedete, passa nei muscoli, tra le fasce dei muscoli del polpaccio e il tricipite della sura. Quali sono i muscoli del polpaccio? Gastrocnemio, gemelli ovvero il tricipite della sura. Attenzione questo può essere anche il quadro di una tromboflebite quindi con la manovra diagnostica per vedere se c'è flebite, quindi mettendo le dita dietro da i due muscoli gastrocnemi nella tromboflebiti si elicitava vivacissimo dolore, ma anche nella rottura. Quindi clinicamente dobbiamo stare attenti.



Abbiamo **manifestazioni iuxta-articolari**. Anche i muscoli possono essere colpiti, in genere le **miositi** in corso di AR sono rare, cioè è rarissimo in corso di artrite avere un aumento degli enzimi muscolari. Quali sono? Creatinichinasi, la mioglobina. Qualora il pz dovesse riferire dolori muscolari importanti, che vanno oltre le mialgie dei sintomi flu-like, dei sintomi influenzali, i dolori muscolari infiammatori anche la notte - quindi molto improntate l'esame obiettivo, quindi capire se i dolori sono solo muscolari- e con un dosaggio degli enzimi notate un incremento importante degli enzimi muscolari è improbabile che sia AR, bensì un esordio di miosite con artrite infiammatoria. L'artrite infiammatoria nella miosite non sarà mai erosiva, però purtroppo all'esordio con l'AR dobbiamo mettere in diagnosi differenziale diverse patologie tra cui un esordio di sclerodermia, un esordio di miosite, un esordio di lupus. Tutte possono esordire con un artrite infiammatoria simmetrica che colpisce proprio le articolazioni della AR (le metacarpo-falangee, le interfalangee prossimali prevalentemente).



Il danno muscolare è tardivo nell'AR cioè non è legato alla miosite infiammatoria ma è un **danno da atrofia** cioè da non uso dell'articolazione, vuoi perché il pz è stato trattato male nella fase infiammatoria per cui per il dolore non muove l'articolazione, vuoi perché trattato male nella fase iniziale ha sviluppato l'anchilosi con blocco articolare e atrofia di tutti i muscoli tipo quella mano che abbiamo visto prima. Questo è un

esempio, ve la ripropongo, questa è una classica atrofia muscolare secondaria a disuso articolare.

Adesso andiamo alla parte un po' più **sistemica**, cosa viene colpito nell'AR al di fuori dell'articolazione dei tessuti periarticolari, dei tendini, dei muscoli che fanno parte sempre un po' più indirettamente dell'apparato locomotore -infatti ho definito quella diapo con tessuti iuxta-articolari perché sono coinvolti chiaramente nel movimento. È anche una malattia sistemica, colpisce tessuti al di fuori della articolazione. Raramente le manifestazioni extra-articolari possono essere la prima evidenza di manifestazione clinica, molto raramente. Per esempio un esordio molto raro: pazienti che iniziano l'AR, che nei mesi precedenti avevano il **Raynaud**, questo fenomeno che poi vedremo, e continua ad averlo e questo è un segno prognostico negativo. Il Raynaud in un contesto di malattia autoimmune reumatologica fa sempre pensare ad una possibile poi **vasculite** soprattutto nel caso dell'AR e quindi manifestazioni extra-articolari. Ma in genere è raro l'esordio con sintomi legati al coinvolgimento extra-articolare.

Quindi distretti colpiti extra-articolari sono la **cute e altri organi** che adesso vedremo.

La cute.

- Il primo è il **fenomeno di Raynaud**. Nell'AR il fenomeno di Raynaud, quando compare, compare durante il decorso di malattia, cioè quando abbiamo già stabilito la diagnosi, e la comparsa come dicevo è un indice prognostico negativo del rischio di vasculite.
- poi abbiamo un'altra lesione cutanea extra-articolare che è il cosiddetto **nodulo reumatoide** che noi riusciamo a valutare quando colpisce la cute perché esterno, ma lesioni simili al nodulo reumatoide possono anche colpire l'interstizio polmonare e altre sedi come vedremo. I noduli reumatoidi sono espressione di vasculite, infatti se andate a fare una sezione, avremo una zona centrale necrotica, una zona intermedia, il classico granuloma come l'avete studiato in Anatomia Patologica:

- la zona centrale necrotica,
- la zona intermedia con macrofagi palizzata,
- la zona esterna con tessuto di granulazione
- e poi vari piccoli linfociti.

La cosa interessante è che, quasi sempre, al centro di questo granuloma c'è un vasellino necrotizzato.

Quindi il processo parte alla fine da un vaso, da un segmento di un vaso, infatti in genere è una vasculite di piccoli vasi. Infatti, quando studieremo le vasculiti, valuteremo anche le vasculiti associate, così dette da ipersensibilità, associate alle malattie autoimmuni, inclusa questa forma. E questo è un esempio di nodulo, queste sono foto d'archivio, non è che sono mie pazienti, se fossero mie pazienti, mie o di chi altro, sarebbero il risultato di un fallimento terapeutico completo. Sono rare queste manifestazioni dalle nostre parti, in genere sono piccole, un centimetro. Questo è enorme. Si localizzano quasi sempre sulle superfici estensorie (volto, regione ulnare) forse le superfici un po' più traumatizzate, sottoposte a pressione. Però, possiamo avere noduli anche a livello del tendine di Achille, borsa



MANIFESTAZIONI EXTRA-ARTICOLARI (CUTE - VASCULITE)

VASCULITE REUMATOIDE

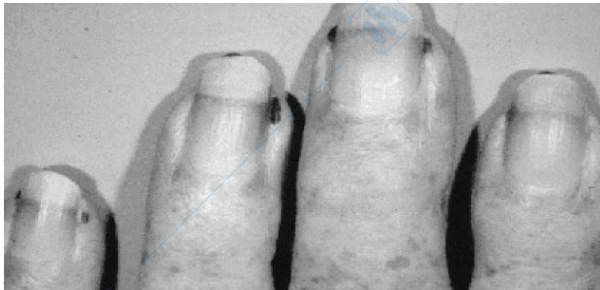




- ✓ POSSIBILE IN OGNI ORGANO E APPARATO
- ✓ PRESENTE PAZIENTI CON ELEVATO TITOLO DI FATTORE REUMATOIDE NEL SIERO
- ✓ Sedi più comuni: CUTANEE CON POSSIBILITA' DI ULCERE ALLE ESTREMITA' MA ANCHE POLMONARI, EPATICHE, SPLENICHE, PANCREATICHE, LINFONODALI, INTESTINALE.

olecranica, anche a livello pleurico con fibrosi pleurica, a livello interstiziale con evoluzione in fibrosi polmonare, a livello occipitale, delle meningi. Quindi hanno sedi proprio sistemiche, sono legate ad una vasculite. Vi ho già detto, poiché le vasculiti sono rare dalle nostre parti, sono pazienti più visti dal colleghi del nord Europa piuttosto che nostri (non finisce la frase).

- Altre manifestazioni possibili sono l'**eritema palmare** - molto simile a quello che vedete nei pz con



cirrosi; **gangrena digitale** delle piccole arterie oppure degli infarti. Se non sbaglio queste emorragie a scheggia sono delle piccole emorragie subungueali che sono presenti sotto l'unghia in corrispondenza del letto ungueale e sono delle piccole schegge. Non so se qualcuno di voi ha mai avuto l'esperienza di una piccola scheggia di legno che va sotto l'unghia e si ha poi un'immagine di questo tipo: qui è

periuqueali però a volte è proprio sotto l'unghia.

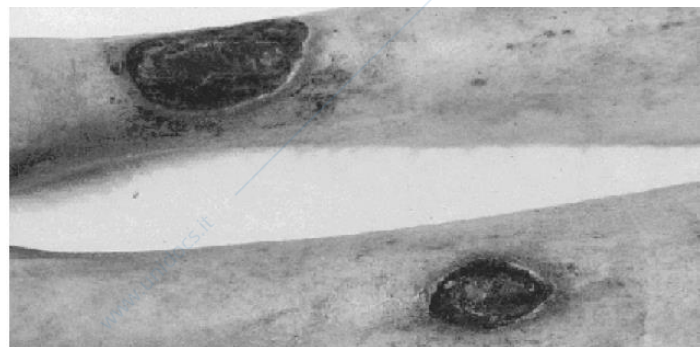
- Queste sono immagini di **vasculite** però piuttosto aspecifica, perché le ritroviamo in corso di altre connettiviti che hanno segni di vasculiti, quindi in corso di lupus, di dermatomiosite ecc. poi si arriva a vere e proprie **ulcere, gangrene, a quadri di vasculiti necrotizzanti**, vere e proprie vasculiti primarie. Questi sono esempi di vasculite, è stata messa la mano vicino per mostrarvi, sono sempre foto di archivio. Guardate che sublussazioni che ha questa mano che non può essere più utilizzata per qualsiasi attività. Per dire che questa un'alterazione vasculitica era in paziente con...(non finisce). Questo polso tipo quello che vi ho fatto vedere io. È di una paziente venuta già in quelle condizioni da me, non è il risultato del mio follow up. Se noi vediamo queste lesioni, sembra un morbo di Burger, una panarterite nodosa, e osservate la posizione dei piedi: il pz seguito male, più il peso delle coperte, che alla fine ha portato ad un'iperestensione dei piedi obbligata, cioè il pz non è che si è fatto la foto e ha messo i piedi stiracchiandoli in quella posizione, ma proprio perché non può fare altrimenti, quindi questo è un paziente che letteralmente non può più camminare. Anche queste sono foto d'epoca, questa è un'



ulcera che è stata detersa, ma è tipicamente detersa perché le ulcere arteriose hanno questi margini molto netti, ed è tipico delle vasculiti dei vasi di piccolo e medio calibro.

-
- Abbiamo poi **manifestazioni polmonari**, per chi avesse pensato che è una malattia solo articolare, non lo è, perché ci sono poi le comorbidità. Questi noduli, come vi dicevo,

possono localizzarsi anche a livello polmonare. Ma anche a prescindere dalla presenza di questi noduli, si può avere una evoluzione fibrotica dell'interstizio polmonare, quindi una **pneumopatia interstiziale** che non è una cosa che deve sorprendere perché è presente in molte malattie del connettivo, in primis sclerosi sistemica ma anche la miosite può dare fibrosi. *Quindi è molto importante che per la preparazione dell'esame di Reumatologia voi approfondiate molto bene clinicamente tutto il discorso della diagnostica della pneumopatia interstiziale e lo faremo quando parleremo di sclerosi sistemica.*



Quindi l'altra possibilità è quella di **noduli laringei reumatoidi** che possono, non solo creare disturbi di fonazione, ma anche della respirazione; ancora, **infezioni** cioè il pz è a rischio di infezioni:

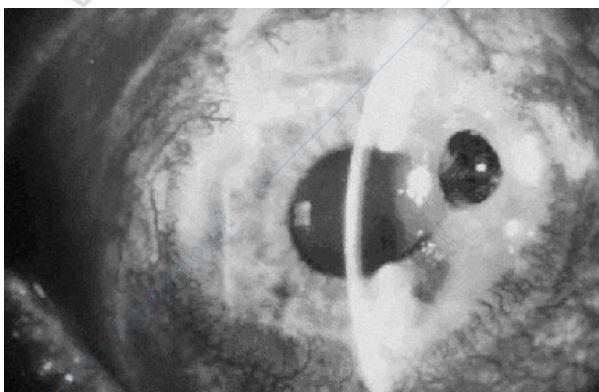
- a) la malattia predispone a infezioni;
- b) la terapia immunosoppressiva predispone a infezioni;
- c) se si aggiunge la fibrosi polmonare, proprio al livello regionale c'è la predisposizione a infezioni.

Quindi la patologia polmonare è molto importante. Possiamo avere **pleurite** che in genere è una pleurite quasi sempre **sierofibrinosa** ma raramente sintomatica, a differenza del lupus. Possiamo avere un **lieve versamento pleurico**. Il tutto alla fine potrebbe dare **insufficienza respiratoria restrittiva** perché tutto ciò che vi ho detto alla fine porta ad un' insufficienza respiratoria restrittiva, a meno che il pz non sia fumatore e sviluppa anche **BPCO** e il fumo un fattore prognostico negativo anche per i pz con AR.

Questo è un esempio di lieve fusione pleurica ma di un nodulo, di tipo reumatoide che a volte si può anche escavare e all'interno si possono avere infezioni micotiche. Poi c'è il quadro più evoluto che è il quadro di Hamman-Rich di una fibrosi polmonare evolutissima che si può avere molto raramente in corso di AR con questo quadro, ripeto, sono immagini di repertorio perché oggi con la terapia biologica non si dovrebbe arrivare a questo punto.

- Ora, altre manifestazioni extra-articolari sono le **pericarditi** asintomatiche come la sclerodermia, nel lupus no, quelle sì che sono sintomatiche; le **miocarditi** reperto esclusivamente autoptico, ma sempre legato alla vasculite dei vasi del muscolo miocardico e poi le **neuropatie** che possono essere dovute o a vasculiti e vasa nervorum oppure a meccanismi compressivi, quindi compressione midollare sublussazione di atlante o meglio del dente di epistrofeo o frattura di atlante e qui si ha assolutamente una paralisi totale e anche respiratoria, oppure da intrappolamento del nervo mediano. Il nervo mediano è la situazione più frequente per cui questi pazienti con AR hanno spesso una sindrome del tunnel carpale, oppure si può avere un intrappolamento del tibiale anteriore con una sindrome del tunnel tarsale e piede cadente. Vedete, possiamo avere danni neurologici di diverso tipo o da vasculite o da compressione. Quando vi trovate di fronte ad un pz con AR con sindrome del tunnel carpale che è quella più frequente e sapete che deve andare a seguire il day surgery per l'intervento chiedete sempre un esame istologico del materiale fibroso che asportano perché una altra possibile complicanza dell'AR è l'**amiloidosi**. Però ogni tanto viene qualche signora anziana dai paesi limitrofi con artriti tranquille tra virgolette, con poussè che negli anni hanno sviluppato anchilosi, seguite dai medici di famiglia, (che dicono loro) "prendi il Brufen e passa", le quali poi alla fine vanno a sviluppare i danni. Per cui, in queste situazioni una sindrome del tunnel carpale può esser legata anche ad amiloidosi, perché una delle complicanze di questa amiloidosi che si ha nel corso di AR, evenienze ripeto rarissime, è proprio la sindrome del tunnel carpale. Quindi può essere anche un mezzo per formulare diagnosi di una complicanza veramente preoccupante che è l'amiloidosi. (L'avete studiata l'amiloidosi? In che contesto? Anatomia patologica. Ottimo).

- **Manifestazioni oculari.** Manifestazione frequente di danno oculare è la episclerite, che in genere



viaggia un po' con l'AR. Per cui se trattiamo bene l'AR, l'episclerite si spegne, ma se non trattata, può dare origine ad una vera e propria perforazione del globo oculare. Sempre da me, ora non so non sta venendo più, ma c'era una signora con AR e sindrome di Turner, del Salento, che già arrivò con un occhio fuori uso per episclerite che si era perforata, e aveva un episclerite all'altro occhio

sempre con AR. Questo è l'unico caso che ho visto con episclerite importante, in cui c'era stata già una perforazione del primo occhio e si rischiava la perforazione del secondo. Ovviamente quando c'è la perforazione della sclera, si ha la perdita della visione, l'occhio viene escluso completamente dalla sua funzione. Questa perforazione si chiama *scleromalacia perforans*. Questo è un esempio. Quindi se andiamo ad analizzare istologicamente, cosa determina l'episclerite? È una neoformazione dei vasi con lesioni granulomatose perivascolari, quindi legata proprio a micro noduli reumatoidi. Come vedrete l'occhio partecipa a queste malattie reumatiche, però nelle altre forme, spondiliti psoriasi ecc. saranno più uveiti quelle che vedremo, uveiti anteriori, o possiamo avere uveiti posteriori in corsi di vasculiti, sono forme più gravi.

- Altra possibilità **gastrite atrofica** e **l'amiloidosi di tipo AA**. Che vuol dire AA? Le due forme sono AL e AA. La AL ha come precursore le catene leggere prevalentemente λ o κ ? λ . La AA ha come precursore una proteina della fase acuta che viene liberata l'**SAA** e la sua sintesi è IL6 dipendente, insieme alla PCR. Questa viene degradata ad AA e una volta che si ha la AA questa può precipitare a livello di rene, fegato e cuore. A livello renale l'amiloidosi renale dà una sindrome nefrosica per cui complica terribilmente la prognosi del paziente. Pazienti con l'amiloidosi li ho visti con sindrome nefrosica. C'era anche una paziente con AR, sempre da una certa zona del Sud Italia, con AR e amiloidosi secondaria.
- Le **manifestazioni ossee**, ci sono a eccome. La più importante, tranne le sublussazioni, quelle articolari ecc. è l'**osteoporosi**. L'osteoporosi ha diverse origini: la malattia stessa, infatti i primi segni radiologici di artrite reumatoide non sono di erosione: i primi segni sono inesistenti, più avanti quello che vediamo è l'osteoporosi iuxta-articolare, adesso lo vedremo, e poi c'è l'osteoporosi della terapia. Il cortisone anche se nell'artrite viene dato a bassi dosaggi, non più di 10, raramente 15 mg al giorno, ma sempre io mi fermo sui 5. 5 mg per più di 3 mesi contribuiscono all'osteoporosi e poi c'è un osteoporosi da immobilità, da ridotta mobilità per il danno articolare. Quindi malattia → conseguenze della malattia (ridotta mobilità) e terapia contribuiscono. I pz sono a rischio per cui devono essere seguiti sempre da densitometria ogni 18 mesi quando si è già istaurata l'osteopenia e ovviamente per bocca la famosa vitamina D che adesso sembra andare molto di moda.

Valutazioni di Laboratorio

Nel sospetto di AR dobbiamo eseguire delle **valutazioni di laboratorio** e sono tutte utili perché ci servono un po' a inquadrare il pz, oltre le valutazioni cliniche che abbiamo già visto per la diagnostica. Adesso vi dirò un po' meglio i criteri diagnostici, servono anche a capire la situazione laboratoristica, chimico-clinica del pz perché se dobbiamo iniziare la terapia con Metotrexate che è abbastanza tossico o con Salazopirina dobbiamo capire se l'emocromo lo permette, cioè se il paziente non ha già una leucopenia, se non ci sono segni di citotossicità con incremento delle transaminasi, se il paziente è uno che beve possiamo avere vari tipi di epatopatie alcoliche, questi criteri sono durissimi perché servono per la diagnosi.

- Possiamo avere una **sideropenia** non da carenza di ferro, ma da malattie croniche. Quindi chiedere sempre la ferritina: sideremia bassa e ferritina normale o lievemente aumentata. Perché la ferritina per esempio dell'AR idiopatica giovanile, oltre ad aumento pazzesco di VES, PCR, gastrinosi c'è una salita elevatissima di ferritina, perché la ferritina è un marcatore di flogosi, lo dovete intendere anche come marcatore di flogosi. Quindi se la ferritina è buona o aumentata, non iniziate a dare il ferro ad uno che ha la sideropenia, perché non ha bisogno di ferro come fanno molti medici.
- Poi ricerca del **fattore reumatoide/ anti-CCP**.
- Gli **ANA** per escludere altre cause di artrite.
- Vi ho detto che all'esordio l'artrite può essere confusa con quella di un lupus quindi il **complemento** dovete chiedere: in un lupus il complemento è quasi sempre consumato, raramente nell'AR, ma giusto per inquadrare meglio il pz all'esordi.

- **Funzionalità epatica;**
- **esame dell'urina** per vedere se c'è proteinuria.
- Si dovrebbe fare l'esame del **liquido sinoviale** con l'artrocentesi, ma io lo limiterei solo ai casi di esordio monoartrite con la monoartrite, per esempio del ginocchio. Nell'AR che esordisce al ginocchio non potremo mai rispettare i criteri clinici della diagnosi, allora in questo caso è utile l'aspirazione del liquido sinoviale per verificare che non ci siano cristalli, per contare i globuli bianchi. Normalmente qua vanno $40.000 / \text{mm}^3$ nell'AR; mentre se fosse una gotta, sarebbe una quantità molto più elevata.

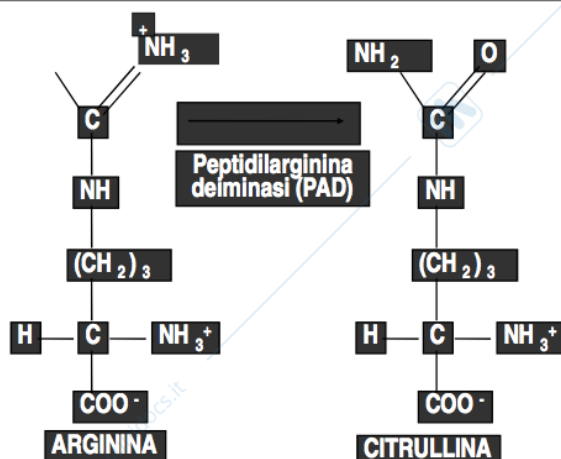
Indagini strumentali

Poi indagini strumentali a livello articolare. Quella di base, meno costosa è l'**Rx**, secondo step l'**ecografia** articolare e poi nel caso la **risonanza magnetica**. Già con la ecografia non solo possiamo valutare la situazione dei tendini, delle sinovie, dei capi articolari, ma possiamo valutare nel caso di panno sinoviale o iperplasia sinoviale anche un certo flusso: abbiamo detto che è vasculo-connettivale, ricchissimo di vasi, quindi quanto maggiore è il segnale di flusso che abbiamo nella panno e tanta più elevata è l'attività.

Le indagini di laboratorio prevedono la ricerca del **fattore reumatoide**, è un test che fanno tutti i laboratori e nei due terzi è positivo. Però, attenzione il FR non è specifico: transitoriamente lo possiamo trovare anche nel sangue di uno che ha avuto un'influenza o un'infezione importante. Quindi sono tutti dati da valutare nel contesto clinico. C'è una buona percentuale 25-30% dei casi siero negativa. Poi il fattore reumatoide quando presente ha un significato prognostico di aggressività di malattia, però si può riscontrare in LES, connettivite mista, endocarditi batteriche, leishmaniosi. A noi arrivò un caso con diagnosi di artrite infiammatoria alle mani, trattato con cortisonico ed era una leishmaniosi perché aveva il FR quindi: *be careful! I dati di laboratorio sono un sussidio, un supplemento invece queste sono lezioni di vita, la clinica è fondamentale*. Mi è capitata di recente una paziente con artrite e neutropenia idiopatica adesso ha 160 neutrofili, ma senza un sintomo. Non è che ci mettiamo a fare le Granulokine (farmaco), i fattori di crescita solo perché vediamo i 160 neutrofili. Quello che voglio dire è che è molto importante la clinica: l'indicazione è che caso mai nel momento in cui comincia a comparire la febbre, farà gli antibiotici e il fattore di crescita. Ma non si può dare profilatticamente il fattore di crescita per tenere i bianchi a 800: questo può determinare esaurimento midollare e poi anche insorgenza di sindrome dismielopoietica. Poi (nella paziente) l'artrite era solo secondaria ad una infezione virale, una cretinata.

Poi ci sono gli **ab anti-CCP** che sono la novità degli ultimi 8-9 anni. Un gruppo di francesi ha pensato di fare

MECCANISMO D'AZIONE DEL PEPTIDIL ARGININA DEIMINASI (PAD)



test sierologici nei pazienti con AR su proteine che erano state citrullinate. In natura abbiamo un enzima che si chiama **PAD** che determina una modificazione post-traduzionale sulle proteine, che determina una deiminazione dei gruppi amminici. Il PAD aumenta moltissimo nella cavità articolare di AR e testando il siero di pz con AR si è visto che circa il 70% è positivo, ma la cosa più interessante è la specificità. Cioè quando troviamo un pz positivo, andando a cercare gli anti-CCP con sospetto di AR, quasi sicuramente è AR. Quindi la specificità è elevata, 95% dei

casi; la sensibilità è come quella dell'AR. Però, nonostante tutto, abbiamo pz con AR, con FR negativo e anti-CCP negativo: sono quelli che hanno una prognosi migliore. Adesso ci sono dei kit in commercio. Questa è l'arginina uno degli amminoacidi che presenta il gruppo amminico ionizzato NH₃⁺ e qua c'è COOH⁻, il PAD toglie l'H quindi riduce di una carica positiva l'arginina e la trasforma in citrullina. Questo è tutto il processo. Poi abbiamo vari tipi di PAD: sono andati a studiare i vari isoenzimi del PAD quello più espresso, quello meno espresso, però il succo finale è che Ab contro queste proteine citrullinate sono Ab molto importanti dal pdv diagnostico e prognostico sempre come sussidio. Mi fu mandato da un collega con sospetto di AR un pz che aveva avuto un'uveite posteriore monolaterale. Solo perché aveva anti-CCP, aveva messo a sospetto di AR: ho archiviato. Cioè di cosa stiamo parlando? *La clinica è fondamentale, scusate se ogni volta che parliamo di esami di laboratorio torno su questo aspetto, ma è che sono nauseato dalle diagnostiche che vengono fatte sugli esami di laboratorio, ma clinicamente il paziente come sta? Non ha niente.* Questi sono altri autoAb che possiamo riscontrare ma giusto per conoscenza perché non hanno molto significato. Anche questi pANCA tipici della vasculite: in genere nell'artrite sono pANCA atipici, si stanno studiando e tutto ciò che volete, ma dal pdv clinico non hanno significato.

ALTERAZIONI RADIOLOGICHE

FASE 1	REPERTO NEGATIVO- TUMEFUZIONE DEI TESSUTI PERIARTICOLARI (DD CON LES AD ESORDIO ARTICOLARE)
FASE 2	OSTEOPOROSI IUXTA-ARTICOLARE
FASE 3	-RIDUZIONE DELLA RIMA ARTICOLARE -EROSIONI OSSEE SUPERFICIALI (A COLPO D'UNGHIA) CHE EVOLVONO IN AMPIA DISTRUZIONE DEI CAPI ARTICOLARI -AMPIE PERDITE CUPOLIFORMI
ALTRE MANIFESTAZIONI	
CISTI SUBCONDRALE	

Il **liquido sinoviale** offre, quando è necessario fare questo prelievo, dai 5000 ai 50000 neutrofili per mm³; mentre nella gotta ne abbiamo tanti tanti di più o nell'artrite batterica idem.

Veniamo alle **valutazioni strumentali**: Rx, eco, risonanza. **Alterazioni radiologiche: fase 1** : nelle fasi iniziali le radiografie sono tutte negative, non serve a niente fare la radiografia anche se le linee guida, sulla base delle spese

sanitarie, dicono di fare sempre prima l'Rx, ma non serve a niente. Quando hai l'Rx dei giovani, non ti dice niente. Quando hai l'Rx dei soggetti che cominciano a sviluppare AR a 50 anni, ti dicono che c'ha l'artrosi, quindi non serve a niente. L'esame iniziale importante è l'eco e lo vedremo dopo.

Nella fase più avanzate (**fase 2**): l'Rx è utile perché fa vedere il segno iniziale di lesione dell'AR che è l'osteoporosi iuxta-articolare.

Nella **fase 3**: abbiamo addirittura una riduzione della rima articolare e poi nelle fasi più avanzate abbiamo l'erosioni a colpo d'unghia con ampia distruzione di capi articolari, fino a che non vediamo più l'articolazione perché i due capi sono completamente fusi.

Altre manifestazioni sempre all'Rx, sempre in stadi avanzati...a noi non interessa delle fasi avanzate, dobbiamo trattare la malattia all'inizio e molti di voi dicono "va be farò l'oculista", ma molti di voi faranno anche i medici di famiglia quindi la cosa importante è saperla riconoscere subito, sospettare subito per mandarla allo specialista che deve evitare che si creino danni permanenti e trattarla subito. Perciò senza aspettare l'erosione iuxta-articolare. Quindi l'eco è l'indagine per il riconoscimento precoce.



Questi sono alcuni segni, si vede malissimo, ma qui ci sono **erosioni a colpo d'unghia**, queste sono più avanzate. Questa dà l'idea del **panno**, di come abbia creato, (come) in quella foto schematica che vi ho fatta vedere prima, che crea queste escavazioni. Vedete, queste sono erosioni ampie; qua c'è **anchilosi** e poi le articolazioni sono completamente scomparse, ma parliamo di mani di forme avanzatissime. Questa è un'artrite del ginocchio, vedete la riduzione della rima articolare.

Serial X-rays of a knee in RA



Criteri diagnostici

Ok criteri diagnostici: fino a 4 anni fa ho distrutto gli studenti propinando questi criteri classificativi diagnostici. Adesso ce ne sono altri, quelli del 2010. Quelli antichi, che ho imparato io quando ero studente, che però sono utili, li ricordiamo sempre, perché nei criteri classificativi diagnostici vengono riassunte le essenze della malattia, quindi utile conoscerli. Essi sono:

- La rigidità articolare di almeno un'ora;
- la tumefazione;
- tumefazione più estesa;
- la simmetria nella tumefazione, è importante, è tipica;
- i noduli reumatoidi;
- positività del FR;
- erosione e/o osteoporosi articolare di mani e polsi.

Criteri diagnostici (American College of Rheumatology)

1. rigidità articolare mattutina di almeno 1 ora
2. tumefazione (artrite) delle IFP, MCF e dei polsi
3. tumefazione (artrite) di 3 o più articolazioni osservata da un medico (IFP,MCF, polso,gomito, ginocchio, anca, caviglia, metatarso-falangea)
4. tumefazione (artrite) simmetrica (IFP,MCF,MTF) (LA SIMMETRIA PUO' NON ESSERE ASSOLUTA)
5. noduli reumatoidi
6. positività del FR
7. erosioni e/o osteoporosi articolari alle mani e/o ai polsi rilevate con radiografia

Almeno 4 criteri devono essere soddisfatti

Tutte queste cose sono sparite, perché con la migliore gestione del pz i noduli non li avremo quasi mai, le erosioni, le osteoporosi. Dobbiamo evitare di arrivare a quelle condizioni. Quindi, la diagnosi alla fine è rimasta clinica con in più, oltre che il FR e l'Ab-antiCCP, gli indici di flogosi, che sono la VES e la PCR.

ACR/EULAR 2010 criteria
<ol style="list-style-type: none"> 1. Joint involvement (0-5) <ul style="list-style-type: none"> • One medium-to-large joint (0) • Two to ten medium-to-large joints (1) • One to three small joints (large joints not counted) (2) • Four to ten small joints (large joints not counted) (3) • More than ten joints (at least one small joint) (5) 2. Serology (0-3) <ul style="list-style-type: none"> • Negative RF and negative ACPA (0) • Low positive RF or low positive ACPA (2) • High positive RF or high positive ACPA (3) 3. Acute-phase reactants (0-1) <ul style="list-style-type: none"> • Normal CRP and normal ESR (0) • Abnormal CRP or abnormal ESR (1) 4. Duration of symptoms (0-1) <ul style="list-style-type: none"> • Less than 6 weeks (0) • 6 weeks or more (1)
<p>Points are shown in parentheses. Cutpoint for rheumatoid arthritis 6 points or more. Patients can also be classified as having rheumatoid arthritis if they have: (a) typical erosions; (b) long-standing disease previously satisfying the classification criteria</p>

Quindi clinica vuol dire che si va a contare le articolazioni che sono colpite. Quindi i nuovi criteri che dovete imparare del 2010 sono i criteri in base ai quali si considera il **numero** di articolazioni coinvolte, con differenza tra **grandi articolazioni e piccole articolazioni**, perché l'AR è delle piccole articolazioni, il polso rientra nelle piccole articolazioni; gomito, ginocchio, anca, spalla sono grandi articolazioni.

Poi si valuta la **sierologia**, cioè se ci sono gli anti-CCP e/o il FR, le proteine della fase acuta VES e/o PCR presenti/assenti.

Poi la **durata dei sintomi** che era presente anche nei vecchi criteri.

I criteri messi in giallo sono per indicare che i sintomi devono essere presenti da almeno **sei settimane**

Ovviamente bisogna escludere altre cause di artrite. Allora vediamo, vi ho dato l'impalcatura di base di questi criteri. Li rivediamo: deve essere colpita almeno un'articolazione con chiari segni di sinovite, dopo aver escluso altri possibili cause di sinovite. Se il pz ha l'artrite gonococcica, e ha avuto gonorrea il mese prima, non è che andiamo a sviluppare i criteri di artrite reumatoide in questi pazienti. Bisogna escludere altre cause. Perché si dà questo tempo 6 -7 settimane? Perché le infezioni virali che danno artrite simil-reumatoide non durano mai 6 settimane, durano 1 settimana, 10 giorni. È anche la differenza nel saper riconoscere i sintomi flu all'esordio di molte malattie inclusa l'AR: i sintomi flu dell'influenza quanto durano? 3-4 giorni, le mialgie, le artralgie, la febbre. Quando il medico di famiglia si allarma? Quando vede che dopo una settimana il pz ha ancora gli stessi sintomi influenzali, anche se c'è qualcuno che crede che le infezioni virali di questo tipo, che danno sintomi flu-like, possano durare anche di più di una settimana, però fondamentalmente durano 3-4 giorni, 7-10 giorni nelle situazioni esasperate. Tranne alcune mononucleosi in soggetti che hanno qualche deficit immunologico, chiamiamolo subliminale, quando le mononucleosi durano 2 settimane o ci sono casi di pz che dopo aver contratto la mononucleosi, a distanza di un anno riprendono la mononucleosi c'è qualcosa che...(non va). Quindi tranne queste situazioni particolari.

Il Prof. invita chi interessato a inserirsi negli elenchi di partecipazione all'AFP e dice : Non voglio sapere a che anno state, a prescindere che siate in ritardo co gli esami o che dovete fare ancor materie degli anni precedenti, se decidete di farle iscrivetevi, in ambulatorio possono andare max 5 persone,ci tengo a chè veniate 4 ore la mattina 5 ore il pomeriggio, possibilmente in questo periodo.

CRITERI PER LA DIGNOSI DI AR

The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis			
Target population : Patients who		1) have at least 1 joint with definite clinical synovitis (swelling)* 2) with the synovitis not better explained by another disease†	
	COMMENT	DESCRIPTION	Score
A. Joint involvement	Any swollen or tender joint on examination, which may be confirmed by imaging evidence of synovitis. DIP, first CMC, and first MTP are excluded from assessment.	1 large joint (shoulders, elbows, hips, knees, ankles.)	0
		2-10 large joints (shoulders, elbows, hips, knees, ankles.)	1
		1-3 small joints (with or without involvement of large joints). Small Joints are: MCP, PIP, 2 nd to 5 th MTP, thumb IP and wrists. Also included are: Temporomandibular, acromioclavicular, sternoclavicular	2
		4-10 small joints (with or without involvement of large joints)	3
		>10 joints (at least 1 small joint); the other joints can include any combination of large and additional small joints, as well as other joints not specifically listed elsewhere	5

La premessa è che ci sia almeno un'articolazione con i segni tipici della sinovite, quindi dolore di tipo infiammatorio ed eventualmente tumefazione. Bisogna escludere altre cause di dolore articolare.

Se il dolore articolare è localizzato a livello di diverse articolazioni, entrano in diagnosi differenziale diverse patologie, anche internistiche.

Se c'è una tumefazione oltre al dolore, o a maggior ragione se vi è il rubor, che non è sempre presente, allora dobbiamo considerare una sinovite.

Passando ai criteri, dobbiamo dire che una prima parte dei criteri si basa sul:

- **numero delle articolazioni coinvolte,**

- **dimensione delle articolazioni,** distinguendo grandi articolazioni (ginocchio, anca, gomito, spalla, tibio-tarsica) dalle piccole articolazioni (mano, polso) escludendo le interfalangee distali, che non vengono tipicamente colpite dall'artrite reumatoide, e le carpo-metacarpali del primo raggio perché è una articolazione più frequentemente sede di artrosi (che poi da il quadro della rizartrrosi).

- **Se avessimo solo una grande articolazione coinvolta,** per esempio ginocchio, gonartrite, escludendo cause batteriche, la gotta, l'esordio di una spondiloartropatia, dobbiamo pensare a **zero punti** nella scala dei criteri per la diagnosi di AR.
- Anche **da due a dieci grandi articolazioni si dà solo 1 punto,** proprio per sottolineare come sia peculiare per l'AR colpire le piccole articolazioni e non le grandi.
- **Da una a tre piccole articolazioni si danno 2 punti,**
- **Da quattro a dieci si danno 3 punti,**
- **Più di dieci si danno 5 punti.**

Vi ricordo che il punteggio finale superiore a 6, è il criterio fondamentale per fare diagnosi di artrite reumatoide.

Un altro criterio ci dice che abbiamo anche un punteggio attribuito in base alla presenza o assenza di anti-CCP o fattore reumatoide.

The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis			
	COMMENT	DESCRIPTION	Score
B. Serology	(at least 1 test result is needed for classification) Negative refers to IU values that are less than or equal to the upper limit of normal (ULN).	Negative RF <i>and negative</i> ACPA	0
	Low-positive refers to IU values that are higher than the ULN but <3 times the ULN. Where rheumatoid factor (RF) information is only available as positive or negative, a positive result should be scored as low-positive for RF.	Low-positive RF <i>or low-positive</i> ACPA	2
	High-positive refers to IU values that are >3 times the ULN.	High-positive RF <i>or high-positive</i> ACPA	3

- E qua distinguiamo una condizione in cui **entrambi sono negativi quindi zero punti**, dovremmo quindi avere le cosiddette AR siero-negative (25% dei casi);
- abbiamo i casi in cui il titolo è **appena al di sopra della norma**, cioè **inferiore a tre volte il limite superiore della norma, in questo caso si da 2 punti**,
- infine **un titolo molto elevato, superiore a 3 volte al limite superiore della norma, diamo 3 punti** (se il limite è 10 allora dovremmo avere 30 come titolo anticorpale per essere autorizzati a dare 3 punti).

Un altro criterio sono **le proteine della fase acuta:**

- se sono nella norma, diamo zero punti,
- se sono positive 1

Non devono essere contemporaneamente VES-CRP positive, o uno o l'altro.

The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis			
	Comment	Description	Score
C. Acute-phase reactants	(at least 1 test result is needed for classification)	Normal CRP <i>and normal</i> ESR	0
	Normal/abnormal is determined by local laboratory standards.	Abnormal CRP <i>or abnormal</i> ESR	1
D. Duration of symptoms	Duration of symptoms refers to patient self-report of the duration of signs or symptoms of synovitis (e.g., pain, swelling, tenderness) of joints that are clinically involved at the time of assessment, regardless of treatment status.	<6 weeks	0
		≥ 6 weeks	1

Stesso dicasi per il fattore reumatoide e gli anti-CCP o uno o l'altro, ha maggior ragione entrambi.

Se abbiamo un fattore reumatoide che da un valore superiore a 3 volte l'upper limit, e l'ACPA è solo 2 volte, si attribuisce il punteggio all'anticorpo che ha il titolo più elevato.

Poi abbiamo anche la **durata dei sintomi**, che deve essere superiore a 6 settimane per poter escludere altre cause di artrite con sinovite (come quelle virali).

Quindi il paziente è affetto da AR se il punteggio è superiore a 6.

Come abbiamo avuto modo di vedere, rispetto ai criteri precedenti sono stati esclusi i noduli reumatoidi, ed anche le erosioni, non perché non siano caratteristiche, ma perché dobbiamo trattare il paziente prima che abbia le lesioni articolari.

Quindi i segni radiologici sono stati completamente esclusi dai nuovi criteri.

Criteria diagnostici (American College of Rheumatology)

1. rigidità articolare mattutina di almeno 1 ora
2. tumefazione (artrite) delle IFP, MCF e dei polsi
3. tumefazione (artrite) di 3 o più articolazioni osservata da un medico (IFP, MCF, polso, gomito, ginocchio, anca, caviglia, metatarso-falangea)
4. tumefazione (artrite) simmetrica (IFP, MCF, MTF) (LA SIMMETRIA PUO' NON ESSERE ASSOLUTA)
5. noduli reumatoidi
6. positività del FR
7. erosioni e/o osteoporosi articolari alle mani e/o ai polsi rilevate con radiografia

Almeno 4 criteri devono essere soddisfatti

COMPLICANZE AR

COMPLICANZE

▪ INFEZIONI

ELEVATA SUSCETTIBILITA' (AR, TERAPIA)

SOSPETTARE SEMPRE UN' ARTRITE SETTICA SE COMPAIONO SEGNI E SINTOMI DI RIACUTIZZAZIONE IN UNA SINGOLA ARTICOLAZIONE

▪ SINDROME DI FELTY

▪ NEUROLOGICHE

-NEUROPATIA DA INTRAPPOLAMENTO (SINDROME TUNNEL CARPALE E/O TARSALE)

-SUBLUSSAZIONE ATLO-OCCIPITALE

▪ OSTEOPOROSI E FRATTURE da:

- Artrite reumatoide
- Immobilità
- Steroidi

INFEZIONI

Sia per la terapia, sia perché la malattia espone proprio a questo tipo di complicanze.

NEUROLOGICHE

C'è sia la neuropatia da intrappolamento (sindrome del tunnel carpale), ma abbiamo anche compressioni sul midollo qualora vi fosse l'interessamento dell'articolazione atlo-epistrofea ed eventuale sublussazione o rottura del dente dell'epistrofeo.

OSTEOPOROSI

È dovuta sia alla malattia, sia ai farmaci, sia all'immobilità. Infatti la terapia dell'osteoporosi spesso è inclusa nella terapia dell'AR, non solo per curare l'osteoporosi, ma anche per prevenirla. I pazienti che assumono cronicamente un dosaggio uguale o superiore a 5 mg di deltacortene al giorno per più di tre mesi, a prescindere dalla patologia, devono rientrare in un programma preventivo dell'osteoporosi.

MALATTIA DI FELTY

Io più che complicità, la chiamerei una forma clinica evolutiva dell'AR.

È una sindrome cui vanno incontro i pazienti affetti da AR da lungo tempo, pazienti che hanno preso per tanti anni farmaci immunosoppressori, che iniziano a sviluppare neutropenia, piastrinopenia, splenomegalia, linfadenomegalia.

DECORSO E PROGNOSI**DECORSO E PROGNOSI**

IL DECORSO E' VARIO PIU' CHE MAI IMPREVEDIBILE E DIPENDE DALLE FASI DI ATTIVITA' INFIAMMATORIA CHE SI ALTERNANO A PERIODI DI QUIESCENZA.

DOPO 10-12 ANNI MENO DEL 20% DEI PAZIENTI SARA' INDENNE DA DEFICIT FUNZIONALI.

CARATTERISTICHE PROGNOSTICHE NEGATIVE SONO:

1. ETA' AVANZATA
2. SESSO FEMMINILE
3. PRESENZA DI FATTORE REUMATOIDE
4. NODULI REUMATOIDI
5. L'ENTITA' DELLA COMPROMISSIONE NEUROLOGICA

Il decorso è imprevedibile, o per lo meno ci sono solo dei parametri (come la presenza alla diagnosi di lesioni radiologiche, titolo elevato di anti-CCP o fattore reumatoide) che sono criteri prognostici che ci riferiscono una maggiore aggressività. Però criteri importanti che ci permettano di prevedere chiaramente se la forma era a lenta o aggressiva evoluzione non ve ne sono.

Quello che dovete sapere è che il danno si instaura nei primi 3/5 anni di malattia.

Quindi diventa essenziale trattare al meglio il paziente in questi primi 3/5 anni perché poi la malattia tende ad essere presente, ma in una forma un po' più spenta.

Altre **caratteristiche prognostiche negative** sono il sesso femminile, l'età avanzata, la presenza di noduli associata al fattore reumatoide, la compromissione neurologica.

DECORSO E PROGNOSI

DIPENDE DA QUANTO SI RIESCE A CONTROLLARE LA MALATTIA NEI PRIMI SEI ANNI DI VITA, CHE PERTANTO SONO I PIU' CRITICI.

ENTRO TRE ANNI DALL'ESORDIO IL 70% DEI SOGGETTI AVRA' SVILUPPATO ALTERAZIONI RADIOLOGICHE

LA PROGNOSI QUOD VITAM E' BUONA (LA VITA MEDIA DEI PAZIENTI CON AR NON E' MOLTO DISSIMILE DA QUELLA DI SOGGETTI SANI)

LA PROGNOSI QUOD VALETUDINEM E' PESSIMA

In genere per un paziente ben trattato, la **prognosi quod vita è di poco ridotta rispetto alla popolazione normale**, ma la **prognosi quod valetudinem**, cioè se il paziente non è trattato in maniera adeguata, è pessima.

La **prognosi diventa pessima anche quando subentra l'AMILOIDOSI**, perché compromette la funzionalità cardiaca, renale ed anche quella epatica.

L'AMILOIDOSI AGGRAVA DI MOLTO LA PROGNOSI

LE INFEZIONI INTERCORRENTI SONO FREQUENTE CAUSA DI DECESSO

CAUSE DI DECESSO

CAUSE DI DECESSO

- **COMPLICANZE INFETTIVE**
- **AMILOIDOSI RENALE**
- **VIRAGGIO VERSO L'AR MALIGNA (GRAVE VASCULITE)**
- **COMPLICANZE NEUROLOGICHE DA COMPRESSIONE MIDOLLARE**

- Le cause più frequenti di decesso sono le infezioni,
- poi ci sono le amiloidosi renali,
- complicanze neurologiche da compressione midollare,
- infine il viraggio verso l'AR maligna (con comparsa ad esempio del fenomeno di reynaud) che è una cosa che non si osserva quasi più. Molto importante notare come questo viraggio avveniva quando i pazienti erano trattati con dosi molto alte di steroidi, infatti l'AR è l'unica patologia in cui bisogna omettere di trattare il paziente con un dosaggio superiore a 10/15mg di prednisone. Questi dosaggi così elevati fanno star meglio il paziente, ma la malattia diventa sempre più avida di steroidi, quindi si è costretti ad aumentare continuamente il dosaggio. Per cui la forma diventa paradossalmente sempre più aggressiva.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

LA MALATTIA ASSUME UN QUADRO CLINICO CLASSICO ENTRO 1-2 ANNI DALLA DIAGNOSI

AR AD ESORDIO ACUTO PUO' SIMULARE

1. MIOSITE
2. SINDROMI VIRALI
3. ARTRITE SETTICA (DD CON FORMA MOARTICOLARE DI AR)
4. URATICA (DD CON FORMA MOARTICOLARE DI AR)

1. Le forme piuttosto rare ad esordio acuto, le devo mettere in diagnosi differenziale con le **miositi** che possono esordire con delle artriti infiammatorie che colpiscono le stesse articolazioni che vengono colpite dalla AR; ma non solo le miositi, anche la **sclerosi sistemica, il lupus**.

2. **Sindromi virali**, come le infezioni da parvovirus, che dà delle artriti infiammatorie che simulano al 100% l'AR.
3. **L'artrite settica** può colpire più articolazioni oppure può localizzarsi ad una sola grande articolazione, in genere gomito o ginocchio. Dato che l'AR molto raramente può esordire con la forma mono-articolare o mono-oligo-articolare, queste forme entrano in diagnosi differenziale con l'artrite batterica, con quella gottosa o con l'esordio di una spondiloartrite.
4. Altre forme di diagnosi differenziale sono quelle con **la sindrome di SJOGREN** (leggi sciogrèn).

DIAGNOSI DIFFERENZIALE (DD)

SINDROME DI SJOGREN: AR SI DIFFERENZIA DALLA
ASSENZA DI AC ANTI-SSA E SSB, MINOR COINVOLGIMENTO DELLE
GHIANDOLE SALIVARI, MAGGIOR COINVOLGIMENTO ARTICOLARE.

ALTRE PATOLOGIE CHE POSSONO SIMULARE AR

1. **LES AD ESORDIO ARTICOLARE** (LES: C3 E C4 SONO ↓, DANNO RENALE ASSENZA DI LESIONI ARTICOLARI)
2. **OSTEOARTROSI**
3. **SCLERODERMIA IN FASE INIZIALE**
4. **SPONDILO ENTESO-ARTRITI**
5. **SARCOIDOSI**
6. **ENDOCARDITE BATTERICA SUB ACUTA**
7. **BRUCELLOSI AD ESORDIO ARTRALGICO**

Hanno alcune cose in comune queste due patologie.

La Sjogren, con elevata percentuale di casi ha il fattore reumatoide in circolo come l'AR.

La sjogren come l'AR può dare delle artriti periferiche infiammatorie, che colpiscono le stesse articolazioni colpite dall'AR, ma non sono mai erosive.

Per contro l'AR oltre a produrre il coinvolgimento articolare, può associarsi ad una xerostomia, cioè ad una secchezza della bocca che è uno dei sintomi tipici della sindrome di Sjogren.

Quindi per lo meno all'esordio, per queste caratteristiche cliniche di cui abbiamo appena parlato, ci può essere la possibilità di fare una diagnosi differenziale fra queste due forme.

5. Tra le altre patologie che possono simulare l'AR abbiamo anche il **LUPUS**.
 in questo caso all'esordio è molto difficile capire se le artrite delle metacarpo-falangee, interfalangee o prossimali del secondo, terzo, quarto raggio con espressione bilaterale e simmetrica, possono essere dovute ad una AR o ad un lupus. Sappiamo che l'artrite lupica non sarà mai erosiva a differenza dell'AR, ma noi abbiamo necessità di inquadrare il paziente all'inizio, non possiamo certo aspettare un anno e vedere se si formano erosioni, escludendo così quella lupica. Allora ci viene in aiuto il laboratorio, perché sappiamo che se abbiamo una riduzione del complemento, è tipica del lupus. Ha maggior ragione con un semplice esame delle urine, se notiamo ematuria o proteinuria, sarà sicuramente un lupus, perché l'AR non colpisce mai il rene, tranne che per quelle complicanze legate all'amiloidosi.

Altre patologie che possono simulare l'AR sono la sclerodermia in fase iniziale, la spondilo enteso-artriti, endocardite batterica sub-acuta, la brucellosi ad esordio artralgico, il tifo addominale, la sarcoidosi.

La **sarcoidosi** in particolar modo è un prodotto di un processo flogistico granulomatoso non caseizzante, ad eziologia sconosciuta, che può dare manifestazioni sistemiche con i sintomi flue-like (che avevamo anche all'esordio dell'AR), e può dare anche artralgie infiammatorie.

Sono moltissime, come abbiamo visto, le patologie di tipo internistico che possono esordire con delle artriti di tipo infiammatorio.

FORME CLINICHE PARTICOLARI

FORME CLINICHE (IDRARTROSA)

- ❖ IMPONENTI IDRARTI
- ❖ SCARSA DOLORABILITÀ
- ❖ EVOLUZIONE BENIGNA

LA FORMA IDRATROSA: è una forma clinica molto rara, con imponenti idrarti che insorgono improvvisamente (versamenti liquidi nella cavità articolare con notevole tumefazioni), scarsa dolorabilità e la risoluzione spontanea nel giro di 7/10 gg di questo versamento.

FORME CLINICHE (FIBROSITICA)

NON E' UNA VERA FORMA CLINICA. CARATTERIZZA PIU' L'ESORDIO DI MALATTIA E PRECEDE LE MANIFESTAZIONI ARTICOLARI

LA FORMA FIBROSITICA: è quella forma che esordisce con una sinovite non articolare, ma con la sinovite delle guaine dei tendini, è un esordio tipico dell'anziano. Raramente ho visto dei casi di sinovite dei tendini che ha portato alla loro rottura.

SINDROME DI FELTY

INSORGE PIU' DI FREQUENTE IN SOGGETTI CON AR AGRESSIVA, SPESSO CON FR+ E CON MANIFESTAZIONI DI LUNGA DURATA (1%) ANCHE QUANDO IL PROCESSO ARTICOLARE SI E' GIA' ESAURITO

- ❖ SPLENOMEGALIA
- ❖ NEUTROPENIA E PIASTRINOPENIA
- ❖ ELEVATI LIVELLI DI FR
- ❖ C3 E C4 SONO RIDOTTI
- ❖ POSSONO ESSERE ASINTOMATICHE
- ❖ O SINTOMATICHE (DA SOVRAINFEZIONE BATTERICA)

LA SINDROME DI FELTY: è un'altra forma clinica, è come se vi fosse un esaurimento funzionale del midollo, in pazienti con AR di lunga data. Questo accade perché il midollo è stato sottoposto a stimoli tossici cronicamente ad opera di farmaci immunosoppressori, ed ad un certo punto inizia a non produrre granulociti neutrofili e piastrine, si ha una neutropenia e piastrinopenia, che è di tipo a-rigenerativo, cioè c'è un

FORME CLINICHE (AR GIOVANILE)

INSORGE NEGLI ANNI IMMEDIATAMENTE PRECEDENTI LA PUBERTA'

IN GENERE SONO FORME CLINICAMENTE GRAVI CON DECORSO PIU' AGRESSIVO CON GRAVI DEFORMAZIONI ARTICOLARI PRECOCI.

SONO FREQUENTEMENTE SIERO NEGATIVE ANCHE SE CON FR IgG

SPLENOMEGALIA E LINFOADENOMEGALIA SONO FREQUENTI

problema centrale, non c'è una aumentata distruzione periferica. Si associa a splenomegalia, ed in questa forma clinica di AR, il complemento può essere consumato, ma ciò non accade mai all'esordio, ma come evoluzione tardiva dell'AR.

Il problema a cui vanno incontro questi pazienti è in parte legato alla

piastrinopenia, ma sicuramente alla neutropenia, infatti vanno incontro ad infezioni ricorrenti. Questi pazienti, proprio per questo, vanno trattati con fattori di crescita e antibiotici possibilmente all'insorgenza del sintomo febbrile, evitando di stimolare cronicamente il midollo con i fattori di crescita, perché la stimolazione cronica può dare origine a delle dismielopoiesi o leucemie.

AR GIOVANILE: l'ultima forma clinica è la forma giovanile.

Nell'iniziale inquadramento, abbiamo preso in considerazione il cut-off dei 16 anni.

Quindi ora consideriamo delle forme cliniche che insorgono prima dei 16 anni.

Sono delle forme in parte simili, in parte diverse da quelle dell'adulto.

La forma giovanile che si chiama juvenile rheumatoid arthritis (JRA) o juvenile idiopathic arthritis (JIA), assume diverse denominazioni. Molti tendono a non chiamarla nemmeno reumatoide perché le caratteristiche legate al reumatoide **cioè i noduli reumatoidi e fattori reumatoidi sono pressoché assenti o molto rari** in questa forma. **Quindi molti la chiamano solo artrite idiopatica giovanile.**

FORME CLINICHE (AR GIOVANILE)

VI SONO TRE FORME CLINICHE: SISTEMICA (MORBO DI STILL), POLIARTICOLARE, PAUCI-OLIGOARTICOLARE

INTERESSAMENTO SISTEMICO (20%) DEI CASI

- > FEBBRE ELEVATA
- > SFUMATO RASH CUTANEO COLOR SALMONE
- > COMPARSA DI FEBBRE
- > LINFOADENOMEGALIA
- > SPLENOMEGALIA
- > TROMBOCITOSI
- > LEUCOCITOSI NEUTROFILA
- > POLISIEROSITE
- > ANEMIA DA MALATTIE CRONICHE
- > FR SEMPRE NEGATIVO

L'incidenza è di un caso/10 000 abitanti/anno e colpisce dai 25 000 ai 50 000 bambini negli stati uniti.

A sua volta l'AR giovanile ha 3 sue forme cliniche:

1. PAUCI-ARTICOLARE,
2. POLI-ARTICOLARE,
3. FORMA AD ESORDIO

SISTEMICO (di STILL).

PAUCI-ARTICOLARE: vuol dire che viene colpita una o meno di 5 articolazioni.

Ha un maggior picco fra il primo e terzo

anno di età, l'uveite è il principale problema di questi bambini, tanto da essere presente nel 20% dei casi. Per il resto avrebbe una prognosi eccellente, proprio se non fosse per il rischio dell'uveite.

Essendo una forma oligo-mono-articolare, come trattamento, piuttosto di dare steroidi ai bambini che sono in fase di accrescimento, si preferisce eseguire terapia intra-articolare di corticosteroidi, cosa che non possiamo fare nella forma poli-articolare, quando sono colpite più di 5 articolazioni.

POLI-ARTICOLARE: ha la prognosi peggiore per quanto concerne l'invalidità futura.

Ricorre nel 30% dei casi. Ha due picchi fra i 6-7 anni e gli 8-11 anni.

L'uveite è piuttosto rara.

L'esordio non è sistemico (in realtà vi può essere un esordio del genere ma è di tipo flue-like come nell'adulto), però abbiamo manifestazioni articolari abbastanza precoci. Il fattore reumatoide, man mano che ci spostiamo dalla forma pauci articolare a quella poli-articolare, aumenterà.

Prima era nullo, in questa situazione sarà presente nel 10% dei casi.

Gli ANA sono molto rappresentati nella pauci-articolare, mentre nella poli-articolare nel 50% dei casi.

Nella prognosi non preoccupa tanto il problema dell'uveite, perché è molto meno frequente ed inoltre si può controllare facilmente, ma preoccupa il numero di articolazioni coinvolte.

In questi pazienti va somministrato il methotrexate e dei vari farmaci modificatori della risposta biologica, oppure con farmaci biologici.

MORBO DI STILL (oppure AR IDIOPATICA GIOVANILE AD ESORDIO SISTEMICO): è tipica dell'infanzia, ma vi sono dei casi (lui ne ha avuti 2) che colpiscono giovani adulti di 24/25 anni (si parla di morbo di still dell'adulto). Qual è la caratteristica di questa forma clinica? è che non abbiamo subito il coinvolgimento articolare, in quanto si ha un esordio sistemico con febbre elevata eccetera, ma il coinvolgimento articolare può manifestarsi dopo mesi. Questo crea problemi diagnostici.

Questa forma può risolversi da sola, o per lo meno può esser mantenuta bene sotto controllo, oppure **potrebbe evolvere nella forma pauci-articolare o poli-articolare** con la scomparsa delle manifestazioni sistemiche.

FORME CLINICHE (AR GIOVANILE)

POLIARTICOLARE (40%)

PIU' FREQUENTE NEL SESSO FEMMINILE CHE DI QUELLO MASCHILE (F:M 3:1)
DR4+
FR+ IN BASSA PERCENTUALE DI CASI
PROGNOSI GRAVE

PAUCIARTICOLARE DUE SOTTOTIPI:

FR-
ANA+
FREQUENTI COMPLICANZE OCULARI (IRIDO-CICLITE)

PIU' FREQUENTE IN SESSO MASCHILE CHE FEMMINILE
SPONDILOPATIE
SPESSO HLA-B27+

Il fattore reumatoide è rarissimo in questa forma ad esordio sistemico, ed anche gli ANA sono molto rari, anzi **questa forma è caratterizzata dall'assenza di qualsiasi segno di immunità adattativa, cioè antigene-specifica.**

Nell'AR, nelle forme in cui è presente il fattore reumatoide, la presenza di un auto-anticorpo con specificità antigenica anti-CCP, fattore reumatoide, ANA, è l'espressione di situazione

patologica che ha coinvolto l'immunità adattativa, cioè quella antigene-specifica. Se prendessimo un linfocita di una paziente con AR, in presenza di collagene si attiverebbe, quindi abbiamo segni anche a livello cellulare di un riconoscimento antigene-specifico.

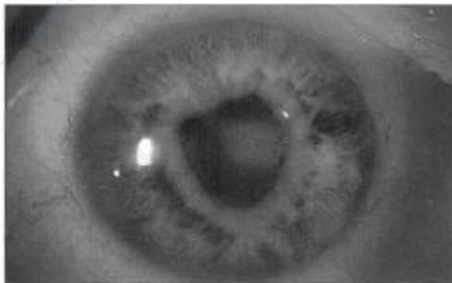
In **questa forma**, invece, non abbiamo alcun segno di riconoscimento antigene-specifico. Infatti questa forma **non rientra più nelle malattie autoimmuni immuno-mediate, ma rientra nelle malattie**

autoinfiammatorie, proprio perché non abbiamo alcun segno di immunità antigene-specifica che sia in grado di riconoscere un antigene self.

Domanda: Gli ANA nella forma classica sono bassi?

Risposta: nella forma classica gli ANA non sono mai alti, ma possono essere presenti in forma moderata, e sono gli unici anticorpi, oltre il fattore reumatoide e gli anti-CCP che si cercano, perché i vari laboratori rendono disponibile l'esame. Altri auto-anticorpi come quello anti-collagene, anti-filaggrina, ma non vengono dosati. È importante monitorare gli ANA soprattutto quando si utilizza una terapia biologica, perché come vedremo, quando si inizia la terapia biologica, ci può essere il rischio di far virare la malattia da th1 prevalente a th2 prevalente (tipo il lupus), infatti comparirà un aumento degli ANA, gli anti-DNA.

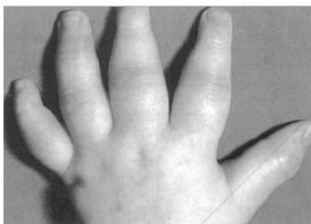
Quindi dosiamo **gli altri auto-anticorpi**, scusate se non l'avevo sottolineato, nel contesto dell'inquadramento diagnostico dell'AR, ma **non hanno alcun significato clinico importante se non quando si inizia la terapia biologica.**



3.47 Iridociclite nella malattia di Still pauciarticolare. La distorsione della pupilla è causata dall'adesione dell'iride al cristallino (sinechie posteriori).

Questo è un esempio di forma pauci-articolare di Still, con l'iridociclite, con la presenza di sinechie che rende irregolare il margine dell'iride.

Sono sinechie che vanno dall'iride al cristallino.



44 Aspetto delle mani in un'artrite cronica giovanile. È presente un marcato gonfiore delle articolazioni interfalangeali prossimali.



Questo è un esempio di mano di bambino con una AR poliarticolare.

INTERESSAMENTO SISTEMICO (20%) DEI CASI

- FEBBRE ELEVATA
- SFUMATO RASH CUTANEO COLOR SALMONE
- COMPARSA DI FEBBRE
- LINFOADENOMEGALIA
- SPLENOMEGALIA
- TROMBOCITOSI
- LEUCOCITOSI NEUTROFILA
- POLISIEROSITE
- ANEMIA DA MALATTIE CRONICHE
- FR SEMPRE NEGATIVO

Adesso ritorniamo a parlare della **forma ad esordio sistemico**, che è rara nell'adulto, ma ripeto che potete incontrare dei casi nei giovani adulti tra i 20 e i 25 anni.

La malattia **esordisce con sintomi flue-like ma in maniera molto accentuata (mialgia marcata, perdita di appetito, febbre elevata fino a 39 gradi**, febbre che sale anche con **brividi scuotenti**). Ecco perché questi sintomi potrebbero essere confusi con forme infettive o neoplastiche.

Dovrebbe molto aiutare, quando esso è presente, questo **rash color salmone**, che compare subito dopo la puntata febbrile, che caratterizza questo artrite idiopatica ad esordio sistemico.

Altri segni importanti sono **linfadenomegalia** (perché si cercano malattie infettive o cause tumorali), **epatomegalia, splenomegalia, pleuriti, polisierositi** (ci possono essere pericarditi, pleuriti, e a volte anche irritazione del peritoneo).

Questo quadro della linfadenomegalia e delle polisierositi, lo riscontriamo spesso nelle malattie auto-infiammatorie, cioè quelle malattie associate al deficit di quel complesso proteico che inattiva l'IL-1, chiamato piattaforma inflammasomica.

Abbiamo anche un gruppo di **segni laboratoristici** che sono il prodotto di una iper-produzione di IL-6: **VES elevata, PCR molto elevata, trombocitosi, leucocitosi neutrofila, anemia**, che è un'anemia tipica delle patologie croniche, con **ferritina molto elevata** che raggiunge i 1000-1500 ng/ml.

Non avete idea di quante leucocitosi legate ad una malattia auto-infiammatoria, come nelle vasculiti, che sono state scambiate per patologie mieloproliferative.

Molte volte queste artriti idiopatiche ad esordio sistemico possono essere confuse con la malattia di Kawasaki, che è una vasculite dei vasi di medio calibro che colpisce i bambini di questa età, però abbiamo altre manifestazioni cutanee e a livello delle mucose.

Questi sintomi possono essere presenti fino a massimo 6 mesi (solitamente 2 mesi), solo successivamente iniziano a delinarsi le artriti.

Le artriti sono tipiche tumefazioni, ma ormai ne abbiamo parlato in abbondanza.

Solo quando compaiono le artriti, la diagnosi sarà chiara, ma nel frattempo il bambino sarà stato sottoposto ad una marea di indagini laboratoristiche.

La caratteristica della forme ad esordio sistemico è la febbre molto elevata, similmente ad altre forme auto-infiammatorie come la febbre mediterranea, rash cutaneo, assenza dei noduli reumatoidi, epatosplenomegalia, polisierositi (pleuriti, pericarditi, peritoniti) nel 60% dei casi.

Quindi c'è un quadro di una flogosi acutissima, senza cause (per questo si chiama auto-infiammatoria) e senza segni di un'auto-immunità antigene-specifica.

L'evoluzione della forma sistemica può essere quella oligo-articolare (nдр: prima aveva detto pauci, direi di utilizzare il termine oligo-pauci articolare) e poli-articolare.

Quella oligo è più benigna, perché potremmo utilizzare infiltrazioni loco-regionali.

La forma poliarticolare dipende dal numero di articolazioni coinvolte.

Le terapie si sono molto evolute per queste forme (fino a 10 anni fa, questi bambini erano trattati con dosi elevatissime di steroidi, immunosoppressori), infatti oggi sono stati identificati dei farmaci biologici a cui si risponde benissimo.

Secondo i trattamenti classici (nдр: penso si tratti di quelli esclusivamente con steroidi) un 50/70% di pazienti accusava un'artrite nei 10 anni successivi alla diagnosi. Inoltre poteva comparire un danno radiografico entro due anni. Poteva comparire nel 25/50% dei casi una disabilità lavorativa, tanto da dover richiedere un intervento chirurgico.

SINDROME DI ATTIVAZIONE MACROFAGICA (MAS)

Per fortuna la **mortalità è bassa, ma diventa più alta quando il paziente va incontro ad un'altra complicanza come la sindrome da attivazione macrofagica (MAS).**

Questa MAS è una linfo-istiocitosi-emofagocitica secondaria. La diagnosticiamo quando abbiamo il riscontro istologico di macrofagi attivati o istiociti che ingeriscono cellule ematopoietiche.

Questa MAS ha una forma primaria, cioè senza causa (in realtà poi vi dirò cosa è stato studiato nel topolino), c'è una forma secondaria ad infezioni gravi (come potrebbe partire una CID, così potrebbe partire una MAS), o a neoplasie, oppure può essere appunto una complicanza di una artrite giovanile ad esordio sistemico.

In corso di MAS analizzando una biopsia epatica su modelli animali, vedremo tantissimi linfociti CD8, macrofagi attivati donde a livello midollare la fagocitosi indiscriminata delle cellule ematopoietiche.

Nel modello animale, che riproduce fedelmente la situazione che ha luogo anche nell'uomo, **si è visto che deve esserci un deficit di perforina**, che è quella sostanza presente nei granuli delle cellule NK.

Questi animali se tenuti in ambiente sterile non hanno alcuna patologia.

Basta un ambiente normale, con batteri a carica regolare, che possono sviluppare una MAS.

Da cosa è clinicamente caratterizzato questo quadro?

Dai sintomi sistemici dell'artrite giovanile, cioè la febbre, epatosplenomegalia, linfoadenopatia, rash, in più un quadro di coinvolgimento nervoso centrale, ed un quadro di pancitopenia, legato all'anemia da malattie croniche, ed anche ad una piastrinopenia, la quale in associazione ai d-dimeri molto elevati, all'incremento della ferritina e degli enzimi epatici, riproduce un po' il quadro della CID.

Quando ci troviamo di fronte a pazienti con artrite reumatoide giovanile, che inizia a sviluppare un quadro oltre che clinico, con disturbi del SNC (che devono essere distinti da quelli legati magari alla febbre elevata, che potrebbe causare uno stato soporoso e stuporoso), **anche periferico con CID con fibrinogeno consumato, aumenti del D-dimero, piastrinopenia da consumo, dobbiamo subito pensare alla MAS.**

Questa MAS va subito trattata con steroidi, ma potrebbe risultare molto efficace anche la ciclosporina per bloccare questo meccanismo auto-infiammatorio che ha tra i principali attori i CD8, che sembrano attivati, non si sa per quale motivo, in maniera sproporzionata in rapporto ad un deficit funzionale dell'NK.

Questi farmaci vanno somministrati a dosi generosi, il prima possibile, per poter evitare possibili conseguenze.

Tutto il quadro clinico di questa forma sistemica di Still, dunque, riproduce il quadro delle malattie auto-infiammatorie: non c'è l'immunità antigene-specifica, gli episodi febbrili aumentano improvvisamente senza cause, abbiamo una sindrome iperferritinemica (come è stata chiamata a Nizza nell'ultimo congresso sull'autoimmunità, perché solo in questo caso ed in un altro che non ricordo, ci sono valori così elevati di ferritina), tutti i sintomi da ipersecrezione di IL-6.

A differenza delle classiche AR in cui gli anti-TNF α hanno un ruolo importante, queste forme invece rispondono molto poco all'anti-TNF α .

MANAGEMENT ARTRITE REUMATOIDE

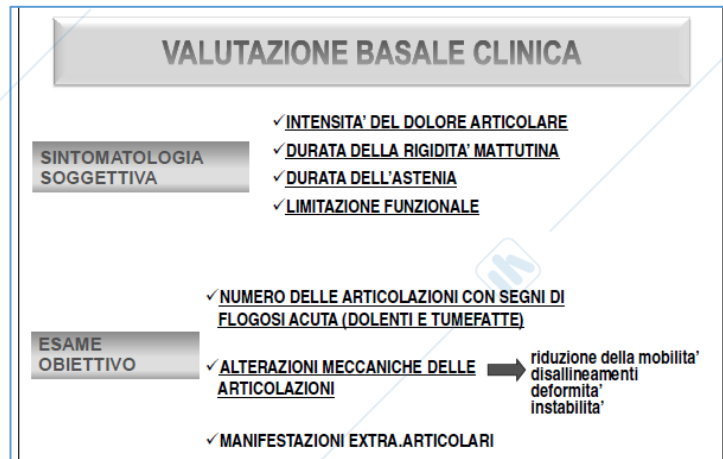
VALUTAZIONE BASALE E PROGNOSTICA DELL'ATTIVITA' DI MALATTIA E DEL DANNO ARTICOLARE

Abbiamo finito di inquadrare le varie forme cliniche sia pediatriche che dell'adulto.

VALUTAZIONE CLINICA AR

Si valuta la SINTOMATOLOGIA SOGGETTIVA:

- Intensità dolore articolare (chiedendo al paziente di valutare il dolore in ogni articolazione in una scala da 1 a 10, dove 10 è il dolore più atroce),
- Durata della rigidità mattutina (abbiamo detto che nelle AR abbiamo una rigidità di almeno 60 minuti)
- Durata dell'astenia
- Limitazione funzionale



Poi abbiamo dei dati che ricaviamo dall'ESAME OBIETTIVO:

- ❖ Numero delle articolazioni con segni di flogosi acuta (dolenti e tumefatti), però purtroppo la tumefazione non è sempre frequente nelle fasi iniziali
- ❖ Alterazioni meccaniche delle articolazioni
- ❖ Manifestazioni extra-articolari

Questi sono i punti fondamentali che vengono presi in considerazione nella **valutazione basale**.

Una valutazione con l'indice del grado di dolorabilità per ogni articolazione in genere viene fatta negli studi clinici. Molti di questi criteri rientrano in quella che viene chiamata nella valutazione **ACR20**, cioè la valutazione dell'American college of rheumatology (qualche rigo più in giù lo spiega meglio).

Si fa il paragone tra la valutazione basale e quella post trattamento terapeutico e si vede qual è la percentuale dei pazienti che ha una riduzione del 20% di questi sintomi.

Al di fuori da questi studi clinici, noi usiamo un indice clinimetrico chiamato **DAS28** (DAS sta per disease activity e 28 sta per le 28 articolazioni esplorate, sono escluse la tibio-tarsica e le articolazioni dei piedi, nonché le interfalangee distali che non sono colpite).

Un esempio dell'**ACR20**, ci permette di capire come siano valutate il numero di articolazioni dolenti ed edematose e 3 dei seguenti criteri: dolore riferito dal paziente, sintomi riferiti dal paziente, grado di compromissione globale riferito dal paziente (questo si chiama GH ed è una scala da 0 a 100 non graduata

dove il paziente mette la crocetta in base a come sente il suo stato di salute compromesso), poi segni clinici di attività e malattia rilevati dal medico.

Quali sono i segni clinici rilevati dal medico? Sono la **TUMEFAZIONE**, il **ROSSORE** e la **VES** (e PCR).

CRITERI CLINICO-LABORATORISTICI DI VALUTAZIONE DI RISPOSTA ALLA TERAPIA SECONDO L'AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (ACR 20, 50 E 70%)

ACR 20:

- RIDUZIONE DI ALMENO DEL 20% DEL N° DELLE ARTICOLAZIONI:

- 1) **DOLENTI**
- 2) **EDEMATOSE**

- RIDUZIONE DI ALMENO DEL 20% IN 3 DEI 5 SEGUENTI CRITERI :

- 1) **DOLORE RIFERITO DAL PAZIENTE (P.)**
- 2) **SINTOMI RIFERITI DAL P.**
- 3) **GRADO DI COMPROMISSIONE GLOBALE VALUTATO DAL P.**
- 4) **SEGNI CLINICI DI ATTIVITA' DI MALATTIA RILEVATI DAL MEDICO**
- 5) **CRP (VES)**

Quindi i primi 2 criteri più dei 3 dei 5 elencati al secondo punto nella slide sono senz'altro utilizzati per la stadiazione negli studi clinici.

Università degli Studi di Bari
 DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE E ONCOLOGIA UMANA (DIMO)
 UO Patologie Reumatologiche e Autoimmuni sistemiche
 Palazzo G. Cesare, 15 - 70124 BARI - Tel: 080 - 5479482 - 5473760 - Fax 5479400

ARTRITE REUMATOIDE
DISEASE ACTIVITY SCORE 28 (DAS 28)

F. Pardo, F. Sallio. Partial control of Core Data for measures and Disease Activity Score (DAS) measure of inflammation does not prevent long-term joint damage: evidence from longitudinal observation over 3-30 years. *Clinical and Experimental Rheumatology* 20, 3 (suppl. 27), 2002

PAZIENTE: ...DATA OSSERVAZIONE: sabato 2 marzo 2013

È calcolato secondo la formula: $DAS28 = 0,56 \times C + (CRP) + 0,28 \times L + (ESR) + 0,014 \times GB$
 dove: C=28 numero di articolazioni dolenti su 28
 CRP= Logaritmo naturale della VES (mm/h)
 GB= stato di salute complessivo (scala visiva-analogica)

Valutazione dell'attività di malattia:

- elevata = $(DAS28 > 5,1)$
- moderata = $3,2 < (DAS28 < 5,1)$
- bassa = $2,6 < (DAS28 < 3,2)$
- remissione = $(DAS28 < 2,6)$

N° articolazioni dolenti		N° articolazioni tumefatte	
ds	ss	ds	ss
		Scapolo-omeroale	
		gomito	
		polso	
		Metacarpo-falange	
		Interfalangee prossimali	
		Interfalangee distali	
		ginocchio	
		stivole	

SCALA ANALOGICA VISIVA (VAS) DELLO STATO DI SALUTE (GH)
 Vorremmo che lei indicasse con una crocetta su questa scala da 0 a 100 quanto è il suo stato di salute

OTTIMALE |-----| PESSIMO

DAS 28 =

Ciò che invece usiamo e valutiamo in reparto è il **DAS (DISEASE ACTIVITY SCORE) 28 (numero articolazioni valutate)**, in cui inseriamo il numero di articolazioni dolenti che sono:

- SCAPOLO-OMERALE;
- GOMITO;
- POLSO;
- METACARPO;
- INTERFALANGEE PROSSIMALI;
- GINOCCHIO.

Su questa sorta di modulo con le articolazioni suddette si mette il numero delle articolazioni dolenti a destra e a sinistra, delle articolazioni tumefatte a destra e a sinistra.

Mancano le INTERFALANGEE DISTALI, le ARTICOLAZIONI DEL PIEDE e le TIBIO-TARSICHE.

C'è inoltre una scala dello stato globale

di salute (di 10 cm) dove il paziente mette la sua crocetta per individuare percentualmente come il soggetto si sente.

Tutti questi valori che noi ricaviamo (anche PCR E VES) vengono inseriti in un foglio Excel che si scarica da Internet e otteniamo un valore di malattia, un DAS 28 che indica:

- se superiore a 5,1 un'artrite ad attività elevata;
- tra 3,2 e 5,1 moderata attività;
- tra 2,6 e 3,2 bassa attività;
- al di sotto di 2,6 malattia in remissione.

Per una visita del genere si impiegano 10-15 minuti e, tenendo conto che l'azienda chiede visite di massimo 30 minuti, non c'è il tempo di fare anche la valutazione internistica del paziente.

TERAPIA

Vediamo la terapia, parte molto interessante dell'AR oltre che banco su cui si è valutata l'efficacia degli Ab monoclonali, cioè i cosiddetti **FARMACI BIOLOGICI**.

Abbiamo dei principi:

- evitare danni che poi diventino irreversibili;
- trattare l'artrite reumatoide **early and aggressively (subito e in maniera decisa)**;

- non esiste nessun singolo trattamento che, in maniera consistente, blocchi l'evoluzione della malattia.

È molto importante condividere le scelte terapeutiche con il paziente in base alla tollerabilità e alla compliance.

È una malattia che ha bisogno di un trattamento multidisciplinare:

- reumatologo;
- chirurgo ortopedico (abbiamo visto degli interventi fatti sui legamenti per cercare di ridare mobilità all'articolazione);
- fisioterapista (non deve mai intervenire nella fase di acuzie del dolore, ma solo quando c'è stata una remissione del dolore, altrimenti si peggiora la situazione; è colui che aiuta il paziente nel **passaggio dall'ospedale all'ambiente domestico**);
- terapeuta occupazionale (figura nata in Inghilterra e che corrisponde al nostro laureato in scienze motorie, è colui che aiuta il paziente nel **passaggio dall'ambiente domestico a quello lavorativo**);
- oculista (per le uveiti);
- psicologo;
- sistemi di supporto basati sul principio di comunità, quindi associazioni grazie alle quali i pazienti possono scambiarsi opinioni.

Surgical Treatment

- **Soft tissue:**
 - Carpal tunnel release
 - Synovectomy
 - Tendon transfers
- **Joint replacement**
- **Arthodesis**
- **Excision arthroplasty eg radial head**

Il trattamento chirurgico è mostrato nella slide ma lo vedrete poi in altri ambiti.

Il trattamento medico consta in **FARMACI NON STEROIDEI**, **FARMACI STEROIDEI** e **FARMACI** cosiddetti **DMARDs (DISEASE MODIFYING-ANTIRHEUMATIC DRUGS)** sintetici e biologici.

I farmaci non steroidei sono i cosiddetti **FANS** o NSAIDs (in inglese) che sono il **DICLOFENAC**, il **FELDENE**, il **KETOPROFENE** ad esempio, mentre tra i **DMARDs sintetici** includiamo **METOTREXATE**, **IDROSSICLOROCHINA**, **SULFANAZIDE** e **LEFLUNOMIDE**.

Abbiamo poi i **DMARDs biologici** che sono degli Ab veri e propri oppure hanno una struttura simile a quella degli Ab.

Facciamo una carrellata aspirina e FANS che sono **ANTINFIAMMATORI**, sui farmaci steroidei che sono **ANTINFIAMMATORI** ma anche **IMMUNOSOPPRESSORI** e sui farmaci non steroidei che sono tipicamente **IMMUNOSOPPRESSORI**.

Abbiamo poi gli **ANTIBATTERICI (in particolare le TETRACICLINE)** che sono stati usati anche nell'AR perché alcuni studi hanno detto che il paziente trattato, oltre che con la terapia suddetta, anche con antibiotici, aveva una risposta migliore al trattamento terapeutico.

Tra gli STEROIDI abbiamo il DELTACORTENE che è il **PREDNISONONE**, poi c'è il **METILPREDNISONONE** che è più potente del PREDNISOLONE ed è più liposolubile perché ha un gruppo metilico e quindi tende a entrare meglio nel tessuto adiposo o a raggiungere meglio il SNC.

Poi abbiamo altri farmaci steroidei, i cosiddetti **farmaci fluorinati**, che sono il **DESAMETASONE** e il **BETAMETASONE**, che si danno in gravidanza quando si vogliono trattare delle sindromi, delle conseguenze da autoanticorpi materni, come ad esempio gli **anti-SSA**, che danno dei blocchi atrio-ventricolari completi nel feto.

Per questo motivo noi abbiamo bisogno di somministrare steroidi che possano passare la barriera placentare. Il DESAMETASONE è addirittura impiegato come antiedemigeno cerebrale ed ha un potere da 20 a 30 volte rispetto al prednisone.

In genere per le malattie reumatiche tipo AR molti suoi colleghi usano il METILPREDNISONONE, lui tende ad usare un farmaco ad emivita un po' più breve come il PREDNISONONE, e altri colleghi ancora usano altre formulazioni cortisoniche come il LODOTRA (nome commerciale) che viene dato la sera e inizia ad agire la mattina, senza alterare il ritmo circadiano, perché sinergizza con quest'ultimo.

Poi abbiamo degli immunosoppressori in cui includiamo:

- l'AZATIOPRINA che è un inibitore della sintesi delle purine;
- la CICLOFOSFAMIDE, che è un agente alchilante usato ad esempio nelle vasculiti;
- l'IDROSSICLOROCHINA, che ha un'azione anche antibiotica ma trova indicazione elettiva nell'AR e nel LES;
- il LEFLUNOMIDE, un inibitore della sintesi delle pirimidine, come alternativa al metotrexate nell'AR.
- METOTREXATE che è un inibitore di pirimidine e purine.

Il **METOTREXATE** è il gold standard del trattamento dell'AR.

In passato si usavano iniezioni intramuscolari, oggi c'è la somministrazione sottocutanea che è comodissima.

Immunopatologia AR

- Linfociti CD4+ autoreattivi si accumulano e si attivano nell'articolazione
- Infiltrato cellulare infiammatorio:
 - ✓ Linfociti B e T autoreattivi
 - ✓ Sinoviociti fibroblasti-like
 - ✓ Macrofagi
 - ✓ Neutrofili
- Produzione di citochine infiammatorie : TNF- α ed IL-1 nella cavità articolare.

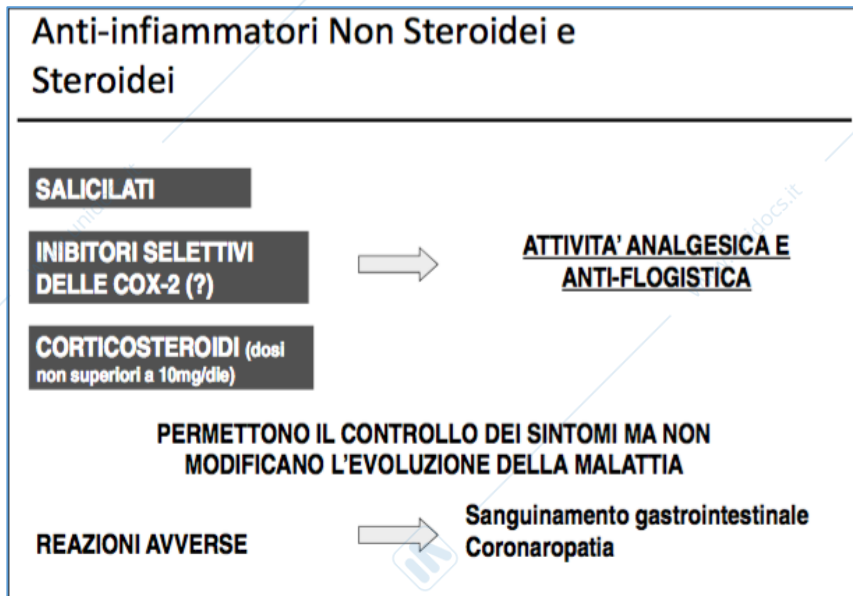
Inoltre abbiamo altri farmaci immunosoppressori che sono gli **INIBITORI DELLE CALCINEURINE**: agiscono sulla via NF-kb dei linfociti, quindi bloccano l'attivazione dei linfociti.

Questi inibitori delle calcineurine sono la CICLOSPORINA, **TACROLIMUS** (fk506, una

molecola che è stata brevettata dai giapponesi ed è una delle prime molecole, dopo la ciclosporina, ad essere usata nei trapianti di organo perché è un potente inibitore del rigetto, dal momento che blocca l'attività linfocitaria).

La CICLOSPORINA troverebbe indicazione nell'AR ma in quelle forme un po' particolari come la donna in gravidanza alla quale non possiamo dare il METOTREXATE perché assolutamente teratogeno.

Se decidiamo di somministrare steroidi alla paziente, cerchiamo steroidi che non passino la barriera, quindi non andiamo a dare i fluorinati ma andiamo a dare il PREDNISONE.



I FANS hanno un'attività antinfiammatoria pura con una sola eccezione che è l'INDOMETACINA, che vedremo a proposito delle spondiliti. Tutti gli altri hanno attività analgesica, antiflogistica ma non agiscono sul decorso di fondo della malattia.

I SALICILATI non si usano più mentre possiamo usare **inibitori delle COX-1** come il DICLOFENAC, il KETOPROFENE, l'IBUPROFENE, oppure gli

inibitori delle COX-2 che dovrebbero avere minori effetti collaterali a livello della mucosa gastrica, anche se nei soggetti anziani sembra aumentare il rischio di patologie aterosclerotiche e di eventi ischemici cardiaci.

Il dosaggio degli steroidi utilizzati come antinfiammatori (ma agenti anche sulla malattia di base come immunosoppressivi) è massimo di 10 mg/die. Non bisogna mai superare questo dosaggio perché ci potrebbe essere il viraggio alla forma maligna.

Le reazioni avverse di questi farmaci sono sanguinamento gastrointestinale e coronaropatia.

Poi abbiamo i **DMARDs**, i **farmaci cosiddetti di fondo**, che riducono la malattia a livello patogenetico.

Riducono e prevengono il danno articolare, preservano l'integrità e la funzionalità articolare, riducono i costi.

La terapia con DMARDs deve essere intrapresa il prima possibile e non oltre 3 mesi dalla diagnosi di AR perché quanto prima e quanto più consistentemente si tratta meglio è. Tale terapia si usa in pazienti che hanno:

- scarso controllo dei sintomi coi FANS;
- prolungata rigidità mattutina e intensa astenia;
- segni clinici di una sinovite (tumefazione e rossore);
- persistente aumento degli indici della fase acuta PCR e VES;
- evidenza radiografica di danno articolare, alla quale però bisogna cercare di non arrivare.

Il **PLAQUENIL (IDROSSICLOROCHINA)** è un DMARDs che però funziona anche da analgesico e viene usato nelle situazioni tranquille di AR, quelle senza una particolare sintomatologia articolare, senza indici di

flogosi vistosi. Quindi viene utilizzato per le AR siero negative, che quindi non hanno indici prognostici di tipo aggressivo. Necessita solo di un particolare monitoraggio laboratoristico a livello degli occhi. Questi pazienti devono eseguire ogni 6-8 mesi un esame del fundus e un'elettroculografia perché il PLAQUENIL potrebbe dare alterazioni della retina a carico di coni e bastoncelli. Per cui appena il test di elettroculografia risultasse alterato, sarebbe sufficiente sospendere il farmaco per avere una completa restitutio ad integrum. A volte i pazienti hanno lamentato problemi gastrointestinali, lesioni di ipersensibilità cutanea. Casi cronici di utilizzo di PLAQUENIL possono dare delle gonocitosi.

Schemi di somministrazione

	Tempo di latenza	Dosaggio	Costo annuale (dollari)
IDROSSICLOROCHINA	2-6 MESI	200mg x 2 / die	1056
SULFASALAZINA	1-3 MESI	1000mg x 2-3 / die	509-763

La **SULFASALAZINA** è un altro farmaco interessante che si usa molto ad esempio nelle spondiloartriti ma anche nell'AR. Anche qui parliamo di forme lievi o appena moderate (il DAS28 e di poco sopra 3,2) senza erosioni, senza indici prognostici di aggressività e a volte si può iniziare con l'idrossiclorochina e si può aggiungere la SULFASALAZINA.

La sulfasalazina è da un lato un antibiotico, dall'altro è un importante antinfiammatorio, usato un tempo per l'infiammazione intestinale cronica, infatti è anche il farmaco ideale per le cosiddette enteroartriti, cioè morbo di Crohn, rettocolite ulcerosa.

La sulfasalazina in gastroenterologia è stata sostituita dalla MESALAZINA (LASACOL, PENTACOL), che è un suo derivato e il cui vantaggio è quello di non essere assorbita in circolo e di agire solo a livello intestinale.

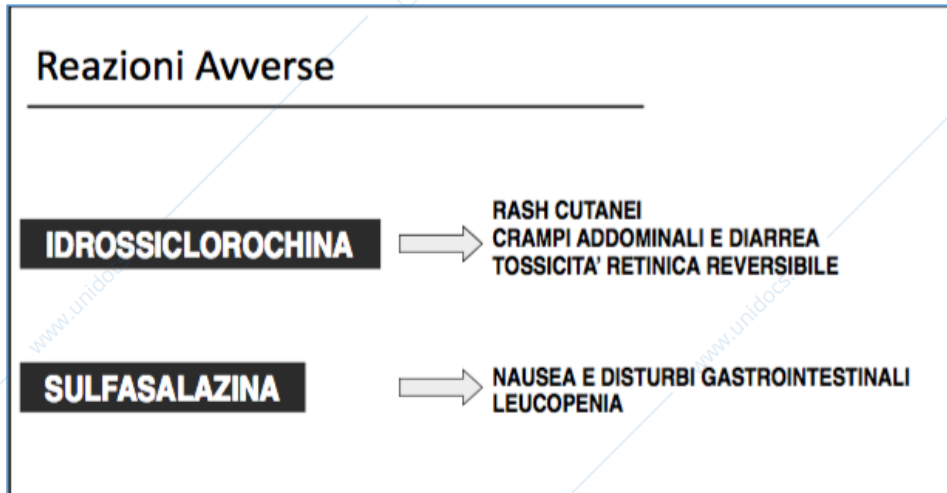
Il problema di questo farmaco è che i pazienti devono essere seguiti con **emocromo periodico** e con indici di citolisi e colestasi epatica.

La sulfasalazina può essere, infatti, spesso responsabile di **leucopenia** con neutropenia. Non bisogna però spaventarsi perché a volte è sufficiente ridurre la dose per far risalire i granulociti. Quindi nelle prime fasi gli emocromi si eseguono ogni 2 mesi, poi si passa ad eseguirli ogni tre mesi. l'altro effetto collaterale è **l'ipersensibilità epatica**, quindi l'incremento di transaminasi e, infine c'è **l'ipersensibilità con**

manifestazioni allergiche soprattutto cutanee, con dermografismo e, in rarissimi casi, sindromi di tipo Steven-Jones.

Per questi motivi la Sulfasalazina si prescrive sempre in maniera graduale, cioè 500 mg/die la sera per 4 giorni, poi 500 mg per 2 volte, quindi mattina e sera, poi 500 mg per 3 etc. Ogni 4 giorni s'incrementa fino ad arrivare a 1000 mg per 2-3/die, proprio per evitare queste reazioni. Se si segue questo approccio gli effetti collaterali sono ridotti.

Il Plaquinil si somministra a 200 mg per 2/die, però dopo 1-2 mesi si può ridurre a 200 mg/die.



il **METOTREXATE** è il gold standard nella terapia dell'AR e viene dato a pazienti con segni prognostici negativi, quindi erosioni o un DAS 28 moderato/alto o alto, presenza di noduli. Come principio questo farmaco dovrebbe dare una buona risposta

Se ciò non dovesse accadere si può aggiungere la triplice, cioè l'**IDROSSICLOROCHINA** e il **PLAQUENIL** (lui dice così ma sono la stessa cosa; forse intendeva idrossiclorochina e sulfasalazina?).

Solo in caso di mancanza di risposta a questi 3 farmaci si passa ai **BIOLGICI**.

Abbiamo detto che il **METOTREXATE** è un inibitore della sintesi sia delle purine che delle pirimidine e in genere la terapia viene interrotta più per la comparsa di effetti collaterali che per la perdita di efficacia del farmaco.

Si fanno delle somministrazioni sottocute da 7,5-15-20-25 mg/settimana. Il giorno dopo la somministrazione si prescrive una **COMPRESSA DI ACIDO FOLICO** perché il Metotrexate è un antimetabolita dell'acido folico, il quale interviene nella sintesi delle basi puriniche e pirimidiniche.

Dato che il **METOTREXATE** antagonizza l'acido folico, si è visto che somministrando acido folico il giorno dopo, si riducono gli effetti collaterali senza compromettere l'efficacia terapeutica.

Gli effetti collaterali del Metotrexate in assenza dell'acido folico sono le stomatiti, ma ci sono rari casi di pazienti che, pur avendo acido folico, possono sviluppare **stomatiti**, **mielosoppressione** e il più frequente in assoluto è la **nausea** che in genere viene riferita il giorno dopo l'iniezione.

Queste manifestazioni gastrointestinali in genere durano 1-2 giorni e quando sono lievi il paziente supera questo problema, mentre quando sono marcate bisogna pensare ad altri farmaci.

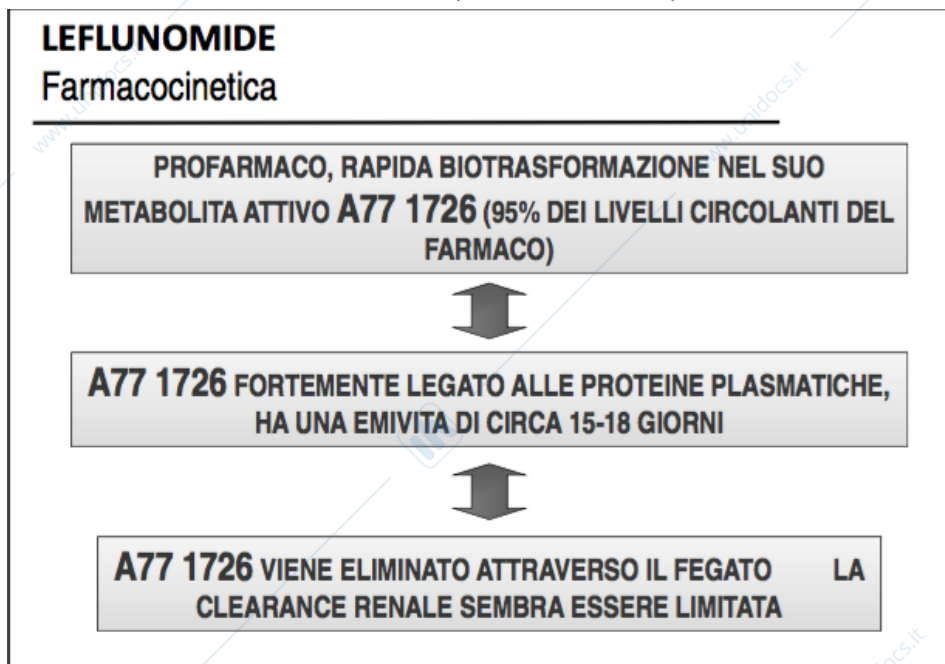
Il **METOTREXATE** è un farmaco che non deve essere mai dato in una donna giovane che sta per programmare una gravidanza perché è altamente teratogeno (un tempo veniva utilizzato a pillole per abortire) e nel lungo trattamento può dare **fibrosi polmonare**, **fibrosi epatica** e addirittura **cirrosi**.

Se una donna con AR ha cominciato il trattamento con METOTREXATE, le si chiede, se vuol programmare una gravidanza, di sospenderlo almeno sei mesi prima per garantire un completo wash up farmacologico.

Altri effetti collaterali del METOTREXATE sono **perdita di capelli, problemi a cellule con un'elevata attività proliferativa**, quindi midollo, epitelio dell'apparato gastroenterico, però con 7,5 mg di acido folico il giorno dopo non abbiamo grandi problemi.

Qualora il paziente dovesse essere intollerante al METOTREXATE, si può considerare la **LEFLUNOMIDE** che è un inibitore della sintesi delle pirimidine.

In realtà è un **inibitore della DIIDROROTATO DEIDROGENASI**, ha un effetto antiproliferativo sul pool dei linfociti attivati, lui non lo usa molto specialmente se la paziente è una donna in età fertile.



Questo farmaco viene metabolizzato a livello epatico, ad opera dei citocromi, nel farmaco attivo che è l'A77 1726, il quale si lega in maniera molto intensa alle proteine plasmatiche. Ha un'emivita di 15-18 giorni.

Tuttavia il farmaco si trova nei tessuti fino a 2 anni dopo la sospensione e questo è uno dei motivi per cui non conviene darlo in una donna con AR che deve

programmare una gravidanza. Questa donna dovrebbe aspettare anche più di 2 anni. Ci sono test che servono a garantire che sia stato completamente eliminato dai tessuti.

Si inizia con 10 mg/die per 3 giorni, poi si passa a 20 mg/die, cronicamente in singola dose o in 2 dosi. Inizia ad agire dopo 12 settimane, che è più o meno lo stesso tempo di latenza che impiega il METOTREXATE per iniziare a fare effetto.

La LEFLUNOMIDE determina **perdita di peso**, a volte dei pazienti hanno gravi disturbi proprio nella **cinestesi, ipertensione, alopecia reversibile**, effetti sul midollo come **pancitopenia, neuropatie periferiche e fibrosi**, e infine i gravi **effetti teratogeni** e nell'uomo **azospermia**.

Quindi in una coppia che prevede una gravidanza anche nel medio termine non possiamo dare questo farmaco.

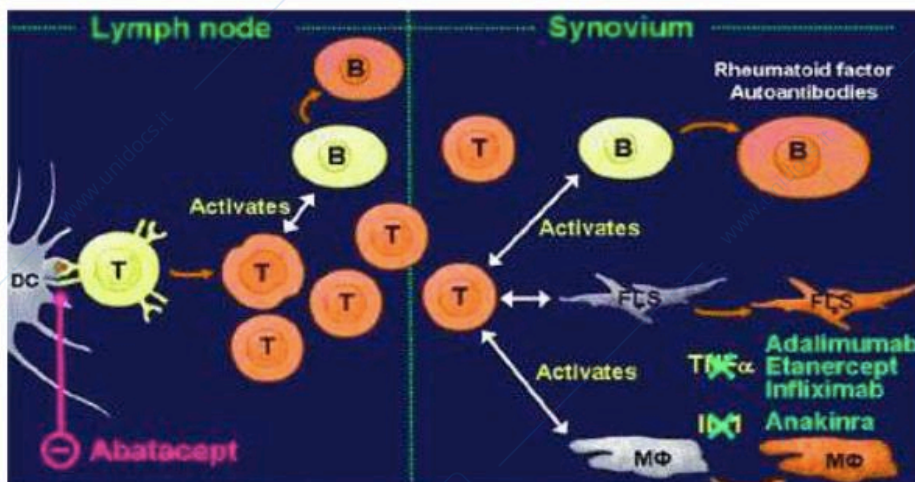
Abbiamo altri farmaci che non si usano molto nell'AR:

- AZATIOPRINA, inibitore della sintesi delle purine;

- CICLOSPORINA, che si può usare in gravidanza in casi estremi, in genere in dosi non superiori ai 150 mg;
- SALI D'ORO e PENICILLAMINA che ormai non si usano più per l'AR.

Vediamo adesso i FARMACI BIOLOGICI, che ha fornito la speranza di controllare e trattare patologie molto serie.

TARGET DELLE TERAPIE BIOLOGICHE nel trattamento dell'AR



DC:cell dendritiche.; MΦ:macrofagi; FLS:sinoviociti fibroblasti-like;

Nell'immunopatologia dell'AR abbiamo visto che ci sono molti linfociti CD4+ autoreattivi, però anche le cellule B hanno un ruolo molto importante perché producono citochine per attivare i linfociti T.

Abbiamo diversi subset di linfociti B regolatori, però la cosa importante è che a seguito dell'attivazione dei CD4+ si liberano citochine, ma già nella fase iniziale di presentazione dell'antigene tra queste citochine abbiamo

il $TNF\alpha$, dove si va ad agire col farmaco biologico, $IL-1$ dove si va ad agire con un altro farmaco biologico.

TERAPIE BIOLOGICHE nel trattamento dell'AR

- ❖ Inibitori $TNF-\alpha$
 - INFLIXIMAB
 - ETANERCEPT
 - ADALIMUMAB
 - CERTOLIZUMAB
 - GOLIMUMAB
- ❖ Inibitori $IL-1$
 - ANAKINRA, KANAKINUMAB
- ❖ Anti CD-20
 - RITUXIMAB
- ❖ Inibitori CTLA-4 Ig
 - ABATACEPT

Olsen and Stein, N.Engl J Med 2004

anti CD20 e inibitori CTLA-4 Ig.

Il target di $IL-1$ si è rivelato essere non un gran successo mentre antagonizzare l' $IL-1$ va benissimo nelle malattie autoinfiammatorie come l'AR ad esordio sistemico.

Si può anche interferire con le molecole post stimolatorie e l'ABATACEPT è un altro farmaco che blocca la fase di presentazione dell'Ag self e l'attivazione delle cellule T autoreattive.

Iniziamo con le categorie di farmaci biologici usati nell'AR: inibitori $TNF\alpha$,

Il $TNF\alpha$ è stato chiamato cachexina perché è stato trovato in livelli elevati in pazienti cachettici.

Il meccanismo di azione di tale citochina è, insieme a IL-1, IL-6, è **pro-infiammatorio**.

Questa citochina stimola le metallo-proteasi, attiva gli osteoclasti favorendo le erosioni ossee e la mobilizzazione di calcio. Inoltre agisce anche sull'endotelio con l'espressione di molecole tipo ICAM, VCAM, E-selectina, la classe II, favorisce l'angiogenesi.

WHY TNF- α INHIBITORS?

TNF- α (CACHECTIN or CACHEXIN)

IT WAS CLONED IN 1984 AND IT IS CODED BY A GENE LOCATED ON CHROMOSOME 6

IT BELONGS TO NGF SUPERFAMILY ALONG WITH ITS CORRESPONDING RECEPTORS [p55 (CD120a) E p75 (CD120b)], AND FAS/FASL, CD40/CD40L.

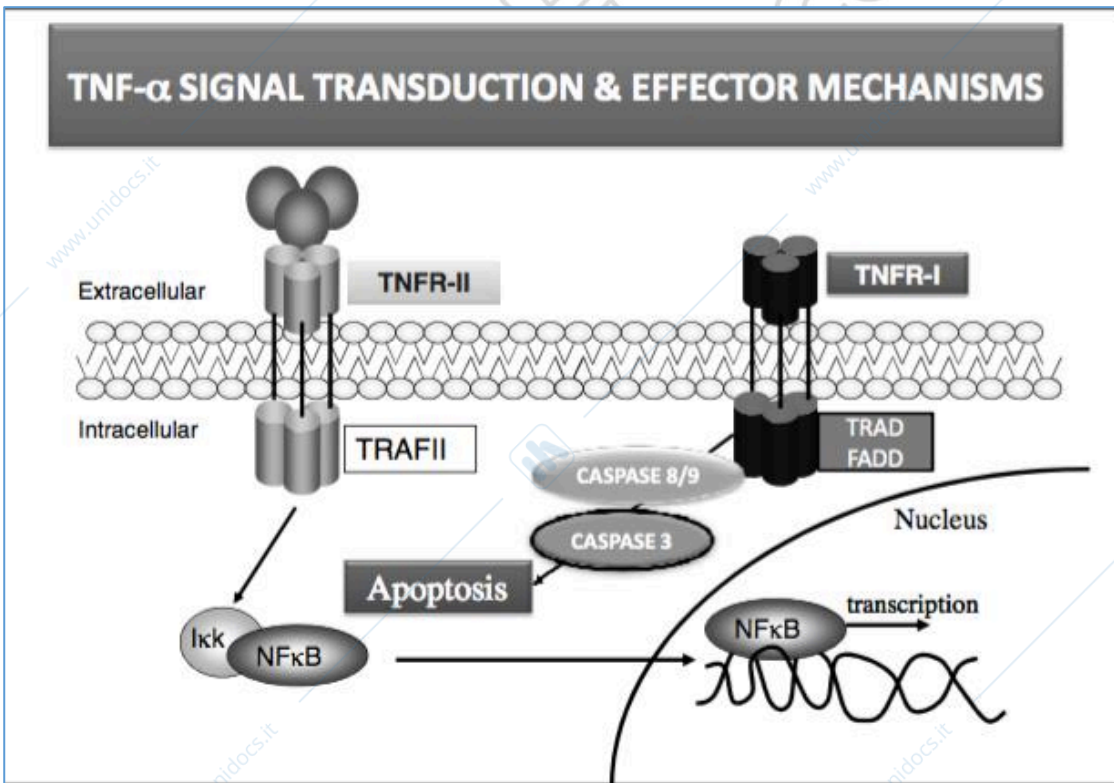
SOURCE	TARGET	EFFECTS
MACROPHAGE & MONOCYTE	LYMPHOCYTE NEUTROPHILS FIBROBLAST	-ACTIVATION AND PROLIFERATION
		-STIMULATION OF: > PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES (IL-1, IL-6, > PRO-INFLAMMATORY CHEMOKINES (RANTES, IL-8, MIP- α) > METALLOPROTEINASE
	OSTEOCLAST	-CALCIUM MOBILIZATIONS, BONE EROSIONS
	ENDOTHELIUM	-INCREASED EXPRESSION OF ICAM-1, VCAM-1, E-SELECTINA, MHC-II, ANGIOGENESIS

Esistono 2 recettori TNF α , uno è la proteina 55 e l'altro la proteina 75. Questo recettore è stato anche usato come bersaglio per l'immunoterapia.

Il TNF α in genere ha una forma di membrana (un trimero) che poi ad opera di un enzima che è il TACE, viene digerita liberando una molecola di 17 KDA, che è il TNF α solubile.

Quest'ultimo (il **TNF α solubile**) va ad agire su due recettori, uno è il 55 e l'altro il 75.

Il recettore 75 è quello più importante ai fini dell'AR perché è quello espresso sulle cellule immuno competenti. Il 55 invece è ubiquitario, si trova un po' su tutti i tessuti e ha minore importanza in questo contesto.



Però è sorprendente notare che i due recettori liberano dei segnali intracellulari che sono esattamente l'uno l'opposto dell'altro.

Infatti il recettore presente sulle cellule immunocompetenti (anche i macrofagi) induce un'attivazione di **NF- κ B** che attiva i linfociti.

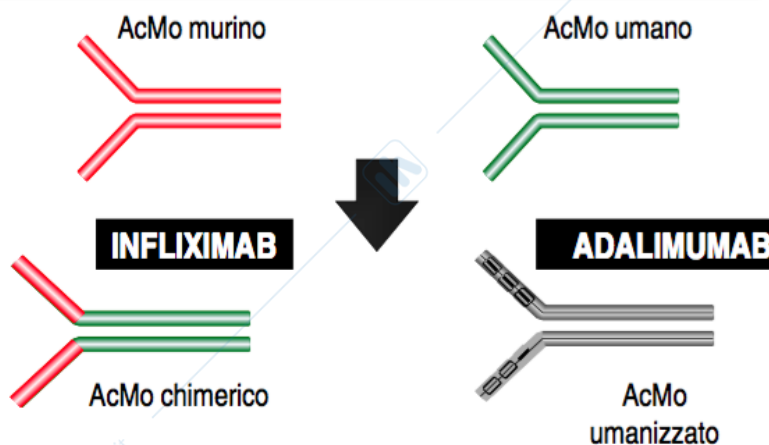
Uno pensa: "utilizzo l'anti TNF α , neutralizzo la molecola solubile e blocco l'attivazione dei linfociti".

Però se si va a vedere l'altro recettore 55 (quello sulla sinistra della slide è il 75 o TNFR II, quello a destra è il 55 o TNFR I) questo recettore nella parte interna della membrana è legato a dei domini di morte (DEATH DOMAINS), il **FADD** e **TRADD**, che portano all'attivazione di caspasi 8/9 e 3 fino all'apoptosi.

Abbiamo cioè la morte cellulare per cui, siccome questo recettore è presente anche sui linfociti io posso pensare di bloccare TNF α e mi va bene che non agisce sul TNFR II (il 75). Però se TNF α non va ad agire sul recettore TNFR I (il 55) blocco un meccanismo di apoptosi.

In linea pratica dobbiamo dimenticare per il momento questo meccanismo perché il recettore più importante ai fini clinici sembra esattamente il TNFR II.

ANTICORPI MONOCLONALI (AcMo) CHIMERICI ED UMANIZZATI



Quindi io blocco il TNF α solubile, impedisco il legame al TNFR II e si inibisce di conseguenza l'attivazione di NF- κ B e dei linfociti.

I meccanismi fondamentali sono, infatti, neutralizzazione da parte dei biologici anti TNF α , neutralizzazione del TNF α solubile, e poi si osserva una soppressione di lunga durata dei linfociti T a livello sinoviale.

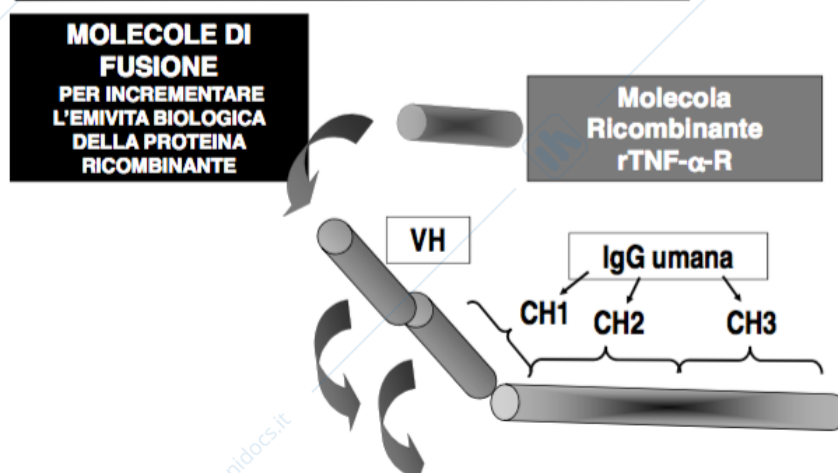
TNF α è stato usato perché si è visto che nei topolini resi transgenici per iperesprimere TNF α , questi topolini sviluppavano AR e malattie infiammatorie intestinali croniche.

In questi topolini si è visto che bloccando TNF α si bloccava l'artrite.

Quindi sono stati ideati anticorpi:

- **INFLIXIMAB** è un anti-TNF α chimerico che ha una regione costante completamente

ETANERCEPT STRUTTURA CHIMICA



umana più tutta la regione variabile che è di origine murina; questo è stato il primo Ab anti TNF α che si è usato nell'artrite e nel morbo di Crohn e nella rettocolite ulcerosa;

- l'ADALIMUMAB, che è un Ab completamente umano, insieme a GOLIMUMAB, altro Ab monoclonale;
- un'altra molecola che è una molecola di fusione, che simula un anticorpo ma non lo è. È il recettore TNFR in forma ricombinante, che è stato messo al posto della regione variabile di una IgG umana.

Non è stato usato solo il recettore perché il recettore, pur avendo 75 KDA come peso molecolare, è una molecola piccola con un'emivita brevissima che viene rapidamente eliminata dal filtro glomerulare renale per cui in questa forma, come Ig, acquista l'emivita di un normale Ab.

DOSAGE AND ADMINISTRATION ROUTE OF TNFi IN INFLAMMATORY ARTHROPATHIES.

Name	Biological class	Half-life (day)	Administration route (dose)	Frequency	Published randomized control trial data (year)	References
Infliximab	Chimeric TNF- α inhibitor	8 to 9.5	Iv, 3 or 5 mg	On wk 0,2,6, then every 6 to 8 wks	5	Davis JC et al., 2008
Etanercept	Fusion protein TNF- α inhibitor	4	Sc, 50mg q1w k	Twice/wk or once weekly	5	Martin Mola et al., 2010
Adalimumab	Fully human TNF- α inhibitor	14 (10-20)	Sc, 40 mg	Fortnightly	3	Van der Heijde et al., 2009
Golimumab	Fully human TNF- α inhibitor	12 (9-15)	Sc, 50mg	Monthly	2	Inmar RD et al., 2008
Certolizumab pegol	Fab' -PEG TNF- α inhibitor	14	Sc, 400 / 200 mg	On wk 0,2,4, then monthly	2	Smolen J. et al. , 2009

ESTIMATED NUMBER OF PATIENTS TREATED WITH TNFi AND CLINICAL RESPONSES

Drug	EMA approved	Patients treated
Infliximab	1999	1,136,000
Etanercept	2000	500,000
Adalimumab	2003	370,000

ASSESSED CLINICAL RESPONSE

- **Early treatment with any of these TNFi in combination with MTX leads to low disease activity or remission in at least 35 to 55% of patients.**
 - the symptoms may improve as early as 2-12 weeks, after starting the treatment up to 2-5 years).
- **TNFi improve physical function.**
- **TNFi inhibits the formation of new bone erosions and reduce the size and/or the number of already established bone erosions, thereby preventing structural damage.**

Emery P. et al. Lancet 2008, 372:375-382b.; Goekoop-Ruiterman YP et al. Arthritis Rheum 2005, 52:3381-3390; Breedveld FC, et al. Arthritis Rheum 2006, 54:26-37.

Questi in tabella sono i vari farmaci in ordine di emissione. L'ultima molecola è un Fab anti TNF α che si somministra sottocute coniugato a polietilglicole. Abbiamo i vari dosaggi e vediamo che c'è un'ottima risposta terapeutica, i sintomi migliorano già tra la seconda e la dodicesima settimana (e sono dati ottenuti su quasi 2 milioni di pazienti), migliora la

funzione fisica però ciò che importa sono gli effetti collaterali che vedremo la prossima volta.

Eravamo arrivati alle terapie dell'artrite reumatoide e abbiamo visto anche i farmaci tradizionali che sono il Methotrexate, l'Idrossiclorochina, la Salazopirina, però abbiamo visto che questi farmaci sono stati concepiti sulla base di acquisizioni immuno-patogenetiche dell'artrite reumatoide, in particolar modo sono stati progettati dei **key points**, cioè dei punti chiave, dove poter intervenire con questi anticorpi, sono stati sviluppati degli anticorpi contro il **TNF- α** , che è un punto chiave fondamentale, anticorpi contro il **CD20**, anticorpi contro **IL-1** e **IL-6** che sono le citochine che hanno un ruolo chiave nell'artrite reumatoide.

ANTI TNF α

Non esistono evidenze per poter dire che un anti TNF- α sia migliore dell'altro, su questo c'è un consensus generale, quindi la **scelta del farmaco** è il prodotto di un colloquio col paziente per cui le differenze sono le modalità di somministrazione, per esempio per quanto riguarda l'infliximab c'è il paziente che preferisce venire ogni 8 settimane, una volta che la terapia va a regime, ad eseguire un'infusione endovenosa, così come c'è il paziente che non vuole avere a che fare per nulla con gli ospedali e preferisce la somministrazione sottocutanea. Nell'ambito delle somministrazioni sottocutanee abbiamo diverse possibilità, per esempio l'**Etanercept** prevede un'iniezione sottocute ogni settimana, l'**Adalimumab** ogni 2 settimane, il **Golimumab** ne prevede una al mese, così come il **Certolizumab Pegol**, dopo questo primo carico al tempo zero, alla seconda e alla quarta settimana, prevede poi una somministrazione sottocutanea al mese. E' chiaro poi che è anche il medico, a parità di somministrazioni sottocutanee, a dover decidere, nel senso che se per esempio il paziente è già un po' anziano, a **rischio di infezioni**, è chiaro che si sceglie un farmaco che ha un'emivita biologica breve, cioè questo si valuta in base agli intervalli di somministrazione, è chiaro che l'Etanercept che si da ogni settimana è quello che teoricamente dovrebbe avere un'emivita più breve, per cui ai primi sentori di una complicanza, come ad esempio un'infezione polmonare, una grave micosi delle vie genitali e così via, si sospende; quindi farmaci che hanno un'emivita dettata per esempio dalla somministrazione mono settimanale o bi settimanale si danno nei pazienti più a rischio, i pazienti **giovani** invece è chiaro che preferiscono assumere farmaci ogni mese, così si dimenticano anche della loro malattia, e in questo caso si sceglie il Golimumab o il Certolizumab Pegol. Quest'ultimo sarebbe indicato anche nelle giovani che prevedono una **gravidanza**, perché chiaramente si può sospendere prima della gravidanza, anzi tutti questi farmaci bisognerebbe sospenderli prima della gravidanza, però ci sono casi in cui la donna si rende conto di essere gravida anche al secondo, terzo, quarto mese e in questo caso il Certolizumab Pegol è l'ideale perché non passa la barriera emato-liquorale, quindi donne che presentino probabilità in età fertile di rimanere gravide.

Singolare è anche il dosaggio (che vorrei criticare insieme a voi), se voi guardate la vita media ematica, cioè quanto il farmaco rimane in circolo (non stiamo parlando di emivita biologica), per esempio la differenza tra Adalimumab e Golimumab, entrambi **anticorpi umani** (gli anticorpi umani hanno desinenza **-mumab**, tutte le **molecole di fusione** hanno come desinenza **-cept**. In questo caso quando c'è **-zumab** allora è **umanizzato**, cioè delle regioni variabili solo gli hot spot, sede del riconoscimento antigenico, originariamente murine, sono conservate come murine, mentre tutto il resto di origine umana; invece quando vedete **-ximab** come Rituximab, Infliximab, è un **chimerico**, cioè ha tutta la regione variabile di origine murina e poi tutta la regione costante completamente sostituita da una umana; quindi in linea teorica gli anticorpi -ximab dovrebbero essere più facilmente in grado di essere immunogenici, cioè di indurre nell'ospite la produzione di anticorpi neutralizzanti)

Ritornando ad Adalimumab e Golimumab, entrambi IgG1, hanno un'emivita di 12-14 gg, molto simile all'emivita in circolo, ci si chiede come mai Adalimumab debba essere somministrato ogni 2 settimane, mentre Golimumab ogni mese, ma con una differenza di dosaggio di soli 10 mg. L'esperienza vuole che Golimumab sia un anticorpo che non riesca a coprire tutto il mese, a mantenere quiescente la malattia per tutto il mese, infatti i pazienti già intorno alla terza settimana presentano recidive dei sintomi di artrite reumatoide. La scelta dell'azienda è legata al costo dell'anticorpo per confezione, infatti poiché è molto costoso, ha preferito fare lo studio con le somministrazioni mensili piuttosto che ogni due settimane.

Come vedete abbiamo un numero elevatissimo di trial pubblicati, ma prima di iniziare a trattare il paziente con anti TNF- α , dobbiamo escludere che abbia un'infezione virale di tipo B o C in corso, oppure abbia contatti col bacillo tubercolare, ecco perché si fanno dei test **pre-screening** che adesso vedremo. Possiamo capire questo se prima elenchiamo gli eventi avversi e le **controindicazioni** di questi farmaci, in particolar modo le infezioni ricorrenti: l'episodio infettivo ricorrente più temuto è la riattivazione dell'infezione **tubercolare**; quindi è molto importante seguire uno screening pre-trattamento ond'evitare la riattivazione, il problema è che non solo dobbiamo evitare la **riattivazione**, ma anche evitare che ci sia la classica forma di tubercolosi **disseminata** in questi pazienti, perché il TNF- α è fondamentale nella formazione dei granulomi, per cui una riattivazione tubercolare in pazienti in trattamento con anti TNF- α induce quasi sempre una tubercolosi disseminata. Altre predisposizioni sono a infezioni fungine, oppure ad altre infezioni **opportunistiche** come quella del Pneumocystis Carinii, della candidiasi, della listeriosi, dell'aspergillosi e poi ad infezioni virali, in particolar modo l'Herpes. Quindi è chiaro che parliamo di farmaci che hanno una potentissima azione immunosoppressiva, quindi il rischio è di un'elevata incidenza di infezioni, anche opportunistiche.

Quindi bisogna evitare di somministrare questi farmaci a pazienti che presentino ad esempio **insufficienza venosa** con ulcere croniche agli arti inferiori che facilmente si possono infettare, a pazienti con **artriti settiche** o con esiti di artriti settiche, a pazienti che hanno **protesi** anche articolari che possono essere sede di insorgenza di artriti settiche, a pazienti broncopatici cronici, con **BPCO** che possono sviluppare focolai broncopneumonici o riacutizzazioni di bronchiti croniche, o ancora a pazienti che sono portatori di **cateteri** a permanenza, il catetere rappresenta un meccanismo che predispone alle infezioni, figuriamoci se andiamo a somministrare gli anti TNF- α , o ancora, come già detto, a pazienti che hanno tubercolosi o hanno avuto contatto con persone ad elevata probabilità di essere affette da **tubercolosi**, in particolare per questi pazienti che hanno solo avuto contatto ci sono delle linee guida per iniziare una profilassi anti tubercolare prima di iniziare il trattamento con anti TNF- α , in particolar modo si usa dare l'**Isoniazide**, 100 mg al giorno per profilassi per un mese e poi si può iniziare il trattamento con anti TNF- α , solo che l'Isoniazide può essere epatotossico, quindi dobbiamo valutare attentamente se è il caso di iniziare il trattamento.

I **fattori di rischio** per infezioni in pazienti con artrite reumatoide per i quali si preveda una terapia con anti TNF- α sono: malattie di lunga durata, età, paese d'origine, ambiente in cui si vive (soprattutto se è troppo umido), altri farmaci immunosoppressori e poi dipende anche dall'attività della malattia perché tanto più è attiva la malattia tanti più immunosoppressori dobbiamo somministrare e tanto maggiore è il rischio di infezioni. Quindi stiamo sviluppando i criteri per cui il farmaco è controindicato sulla base degli effetti collaterali.

Il secondo evento avverso è la presenza di una **malattia demielinizzante**. Si è visto che in pazienti trattati con anti TNF- α si possono sviluppare delle sindromi neurologiche demielinizzanti, anche se molto raramente,

per cui bisogna evitare la somministrazione di anti TNF- α in pazienti con sclerosi multipla, mielite trasversa e neurite ottica.

Un altro effetto collaterale è la **pancitopenia**, anch'essa rara, con causa sconosciuta, e quindi è chiaro che eviteremo di somministrare questi farmaci in pazienti con disturbi ematologici.

L'altro effetto collaterale è la comparsa di **fenomeni autoimmuni**, voi sapete che le cellule T helper sono Th1 e Th2 e in alcune malattie autoimmuni come sclerosi multipla, artrite reumatoide, ecc., prevale il fenotipo Th1 come responsabile del meccanismo patogenetico, e in altre malattie come il Lupus invece prevale il fenotipo Th2. Le cellule Th1 agiscono liberando alcune citochine come IL-1, IL-2, TNF- α , dette citochine pro-infiammatorie, infatti noi combattiamo l'artrite reumatoide cercando di neutralizzare una citochina pro-infiammatoria, però quello che accade usando gli anti TNF- α è che neutralizzando l'attività dei Th1, bloccando appunto una delle citochine che contribuisce a questa attività pro-infiammatoria, rischiamo di spostare l'equilibrio verso un'attività Th2, cioè automaticamente, neutralizzando l'attività Th1 può prevalere l'attività Th2, IL-10 dipendente, quindi in questi pazienti iniziano a svilupparsi anticorpi responsabili del Lupus, **anticorpi anti-double strand DNA**, e abbiamo anche a volte quadri clinici tipo rash eritematoso come accade nel lupus; quindi l'altro accorgimento che viene adottato da coloro che seguono questi pazienti trattati con farmaci biologici è di monitorare sempre gli **anticorpi anti-nucleo** e anti-double strand DNA. L'incremento di questi anticorpi durante il trattamento non impone la sospensione, cioè se abbiamo a che fare con anti-nucleo solamente, si impone la sospensione solo qualora dovessero comparire i segni clinici del Lupus, cioè di una chiara malattia mediata da cellule Th2, ma in tutti i casi noi seguiamo un dosaggio di anticorpi anti-nucleo prima del trattamento e anche durante il trattamento. In genere ogni 4 mesi si richiedono gli ANA e gli anti-dsDNA.

L'altro effetto collaterale è l'**insufficienza cardiaca**, mentre per alcuni farmaci usati in oncologia come l'Herceptin (**Trastuzumab**) **anti-HER2/neu**, sappiamo che questo recettore è presente anche a livello del miocardio, quindi possiamo dedurre perchè spesso una complicanza del trattamento con Herceptin in pazienti che hanno ad esempio carcinoma della mammella è lo scompenso cardiaco, cioè una cardiopatia dilatativa; non sappiamo il meccanismo per cui l'anti TNF- α possano risultare tossici a livello cardiaco. Fatto sta che pazienti che hanno uno scompenso cardiaco almeno di classe 3-4 secondo i criteri NYHA (New York Heart Association), non devono ricevere questo trattamento perchè l'anticorpo può peggiorare la situazione di scompenso. Vi ricordo che classe 4 il paziente è cardiopatico e immobilizzato a letto, classe 3 è un paziente che anche per minimi movimenti ha dispnea, anche pettinarsi, lavarsi i denti, quindi è un paziente che a malapena riesce ad alzarsi e con dispnea riesce a compiere le attività quotidiane. Per classe 1 e classe 2 è consentito il trattamento.

Abbiamo **reazioni avverse** alla **infusione** sia **endovena** che **sottocute**, in questo caso per quelle sottocute si può sospendere il trattamento, si tratta di **eritemi** che compaiono in sede di inoculazione, per quelli per via endovenosa le reazioni **più importanti** ma molto rare che si cerca di evitare pretrattando il paziente con un cocktail steroideo, per esempio **metil-prednisone** 40 mg associato all'**antistaminico**, il trimeton va benissimo una fiala associato a **paracetamolo** endovena, è un accorgimento che si usa qui, conservare per tutte le infusioni successive per tutta la durata del trattamento.

L'altro problema è l'immunosoppressione che compromette non tanto le infezioni come abbiamo visto prima, ma l'**aumentata incidenza di neoplasie**, e qui si apre un diverbio che non è ancora chiaro se, innanzitutto ci sono stati degli studi che hanno dimostrato che i pazienti trattati con anti-TNF α non hanno una maggiore incidenza di neoplasie, però poiché abbiamo a che fare con degli immunosoppressori in

questi casi dobbiamo renderci conto se il paziente ha avuto delle neoplasie o se è in remissione completa da neoplasie, e capire da quanto tempo è in remissione completa da neoplasie, per cui mentre le prime linee guida dicevano che i pazienti devono raggiungere una remissione completa di neoplasie da più di 10 anni per essere trattati, le nuove linee guida dicono che è sufficiente una **remissione completa** di neoplasie da almeno **5 anni**, e il paziente può essere trattato. Ovviamente parliamo di tutte le neoplasie tranne per esempio il basalioma, che è un tumore della cute che non metastatizza quasi mai, che in genere viene eradicato completamente, quindi questo si riferisce alle precedenti linee guida, adesso bastano 5 anni di remissione completa, basta intensificare un po' di più i controlli oncologici per il paziente che deve ricevere il trattamento.

L'altro problema è il **passaggio transplacentare** perché sono tutte IgG1 tranne il **certolizumab pegol** per cui bisogna evitare la somministrazione in gravidanza e durante **l'allattamento** anche se ci sono una marea di studi isolati o non controllati di pazienti che hanno portato a termine gravidanze continuando il trattamento con anti-TNFalfa senza tanti problemi.

L'altro evento avverso, che però è più immunopatologico che clinico, perché come clinica può dare reazioni di ipersensibilità e così via, o reazioni cutanee in sede di inoculazione dicevo l'altro evento avverso è la produzione di questi **auto-anticorpi** che da un pdv fisiopatologico possono **attaccare l'anticorpo inoculato** e possono portare a una progressiva perdita di efficacia terapeutica. Non a caso il paziente che si giova del trattamento con un primo anti-TNFalfa dopo un periodo che può andare da 6 mesi, 1 anno, 2 anni ha bisogno di un altro trattamento perché il primo non funziona. Il secondo può funzionare perché sono molecole diverse anche se tutte contro il TNFalfa, può funzionare, è chiaro che se c'è perdita di efficacia anche a un secondo anti-TNFalfa è inverosimile che il paziente possa trarre vantaggio dal terzo, quindi si perde proprio specificità del farmaco biologico. È chiaro che voi dite ma se l'anticorpo è completamente umano come si fanno a produrre gli autoanticorpi? L'anticorpo è completamente umano però la regione variabile dell'anticorpo che riconosce il TNFalfa è costituita da determinanti che non sono conosciuti dall'organismo perché non ci sono anticorpi naturali anti-TNFalfa nell'individuo. Faccio quest'esempio: la regione variabile, questa qui che riconosce il TNFalfa è ovvio che ha una sua struttura unica, originale, verso cui l'organismo non può aver sviluppato tolleranza.

Questo vale per **l'adalimumab, golimumab** e a maggior ragione vale per l'infliximab, dove per i primi 2 abbiamo la possibilità vengano prodotti autoanticorpi solo contro la **regione variabile**, per l'**infliximab** invece possiamo avere autoanticorpi della **regione variabile** come per gli anticorpi umani (l'anti-adalimumab e l'anti-golimumab), però possiamo avere anche autoanticorpi contro le **regioni frame work**.

È interessante il caso della molecola di fusione, **etanercept**, perché in questo caso, la regione variabile è il recettore p75 del TNFalfa, e l'organismo è molto tollerante a questo recettore, perché è sulle cellule immunocompetenti. Eppoi è costituito da una regione costante igG1 umano, agli occhi dell'organismo è tollerante, riconosce come self queste regioni, però possiamo avere autoanticorpi contro etanercept, sapete contro che regione? Contro la regione che collega il recettore con la regione costante igG, perché quella **regione di fusione** è vista come estranea dall'organismo, perché l'abbiamo creata noi in laboratorio per avere la molecola. Quasi mai questi anticorpi sono neutralizzati, perché non vanno a riconoscere la regione cosiddetta tra virgolette variabile, che non è altro che il recettore TNFalfa.

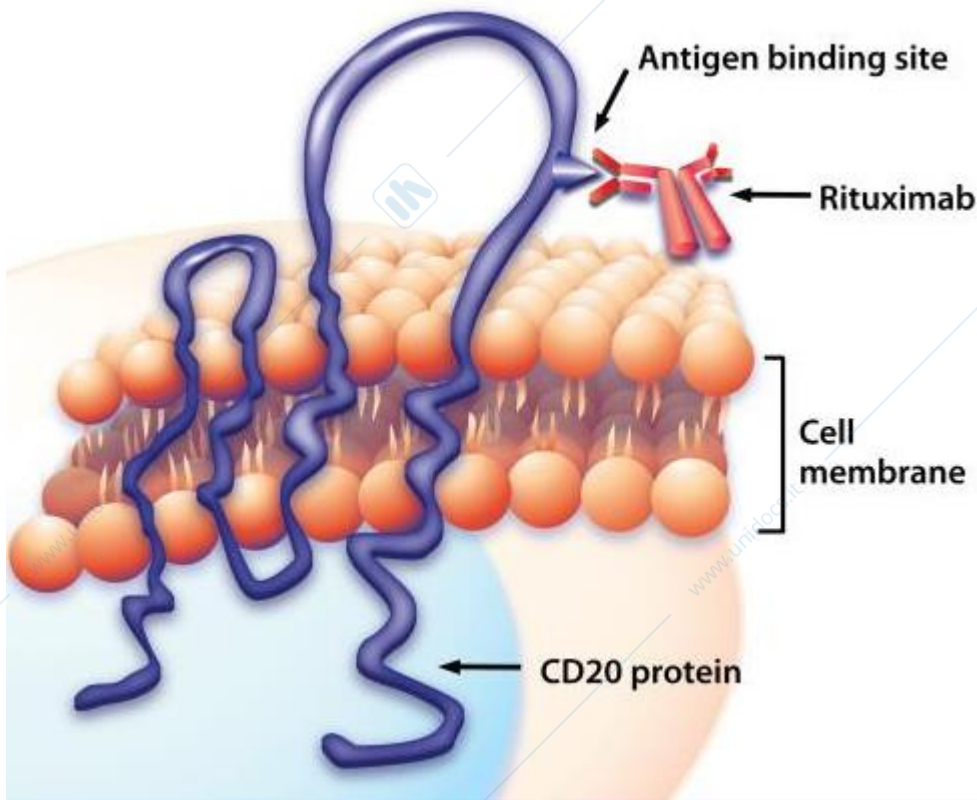
ANTI CD-20

Adesso vediamo un'altra categoria di farmaci qualora gli anti-TNFalfa dovessero fallire, vediamo cosa ci offre la medicina e parliamo del CD20, la molecola che è presente sui linfociti B nella forma pre-linfocitaria,

KeCopia

● Stampe|Copie|Immagini

dall'inizio del suo sviluppo fino alla fase maturativa del linfocita B, poi l'esposizione del CD20 si perde quando il linfocita diventa plasmacellula.



Il CD20 è una molecola che passa per 4 volte nella membrana cellulare e in questi passaggi rimane solo questo loop extracellulare e lì vicino c'è anche un'altro loop piccolino, la maggior parte degli anticorpi **rituximab** che viene usata in terapia riconosce grossomodo questa regione indicata .

Qual è la caratteristica che fa del CD20 un ottimo target di immunoterapia? È che mentre la maggior parte delle molecole se legate ad un anticorpo si internalizzano, il **CD20 non si internalizza**, quindi rimane in superficie legato all'anticorpo per cui tutte le proprietà effettrici dell'anticorpo serviranno a indurre una lisi della cellula bersaglio, e infatti l'azione del rituximab è legata all'attivazione del complemento, al fatto che con la sua regione Fc richiama cellule Tc con effetto litico della cellula avversaria, e poi altri meccanismi, alcuni antiCD20 possono indurre apoptosi sulla cellula che hanno legato, inibiscono la proliferazione e poi un meccanismo che forse a voi non interessa molto, attivano l'acido sfingomielinasi della membrana che porta poi lo stesso ad apoptosi.

Rituximab è un anticorpo che è stato visto essere efficace per una marea di malattie autoimmuni incluso la porpora trombotica trombocitopenia idiopatica, la crioglobulinemia mista, ci sono studi non controllati nel lupus che poi vedremo, in alcune vasculiti ANCA-associate, ma è stato approvato per il momento esclusivamente per l'artrite reumatoide.

E come si è arrivati a questa scoperta? Perché l'artrite reumatoide prima vi ho detto che è una malattia delle **cellule T**, che c'entrano i linfociti T? Si è scoperto per caso perché **Edwards**, questo reumatologo che ha fatto uno studio clinico portando poi all'approvazione del farmaco nell'artrite reumatoide, trattò con alcuni colleghi ematologi un paziente che aveva un linfoma che produceva IgM monoclonale, e il rituximab nel '99 era stato già approvato nel trattamento dei linfomi; questo paziente inoltre aveva anche artrite reumatoide, allora iniziarono a trattare questo paziente con rituximab per il linfoma, e ripeto ci sono pure i linfomi che producono una componente monoclonale che originano da linfociti T abbastanza differenziati può capitare nel follicolare, nel diffuso a grandi cellule, nel mantellare è molto più raro che produca IgM

monoclonale. E si vide che con la somministrazione di rituximab il paziente rispondeva all'artrite reumatoide, sfortunatamente questo fu un caso in cui il linfoma non rispose. Infatti prima si pensava "vabbè l'artrite reumatoide è migliorata perché forse è una forma paraneoplastica associata al linfoma per cui l'uso del rituximab buttava giù il linfoma e di conseguenza anche l'artrite reumatoide paraneoplastica scompariva", ma in realtà in questo caso il linfoma non rispose al rituximab mentre l'artrite reumatoide rispose in maniera eccellente, questo è stato lo spunto per rivalutare il ruolo dei linfociti B nella patogenesi dell'artrite reumatoide, quindi una malattia non solo dovuta ai linfociti T ma anche ai **linfociti B**.

Uno studio dell'85 dimostrava che le cellule B potevano **presentare l'antigene** ai linfociti T, e questo è verosimile che accada anche nella cavità articolare di un paziente con artrite reumatoide. Non solo ma i linfociti B come sapete producono il **fattore reumatoide**, che è patogenetico perché i pazienti che hanno le IgM anti-IgG, cioè il fattore reumatoide, sono pazienti con prognosi infelice, sviluppano più facilmente lesioni ossee, e ancora le cellule B liberano **citochine** che possono attivare non solo le cellule T ma anche le cellule dendritiche. Questi studi sono stati eseguiti proprio alla luce dell'evidenza clinica che ha dimostrato come il rituximab potesse essere efficace nell'artrite reumatoide.

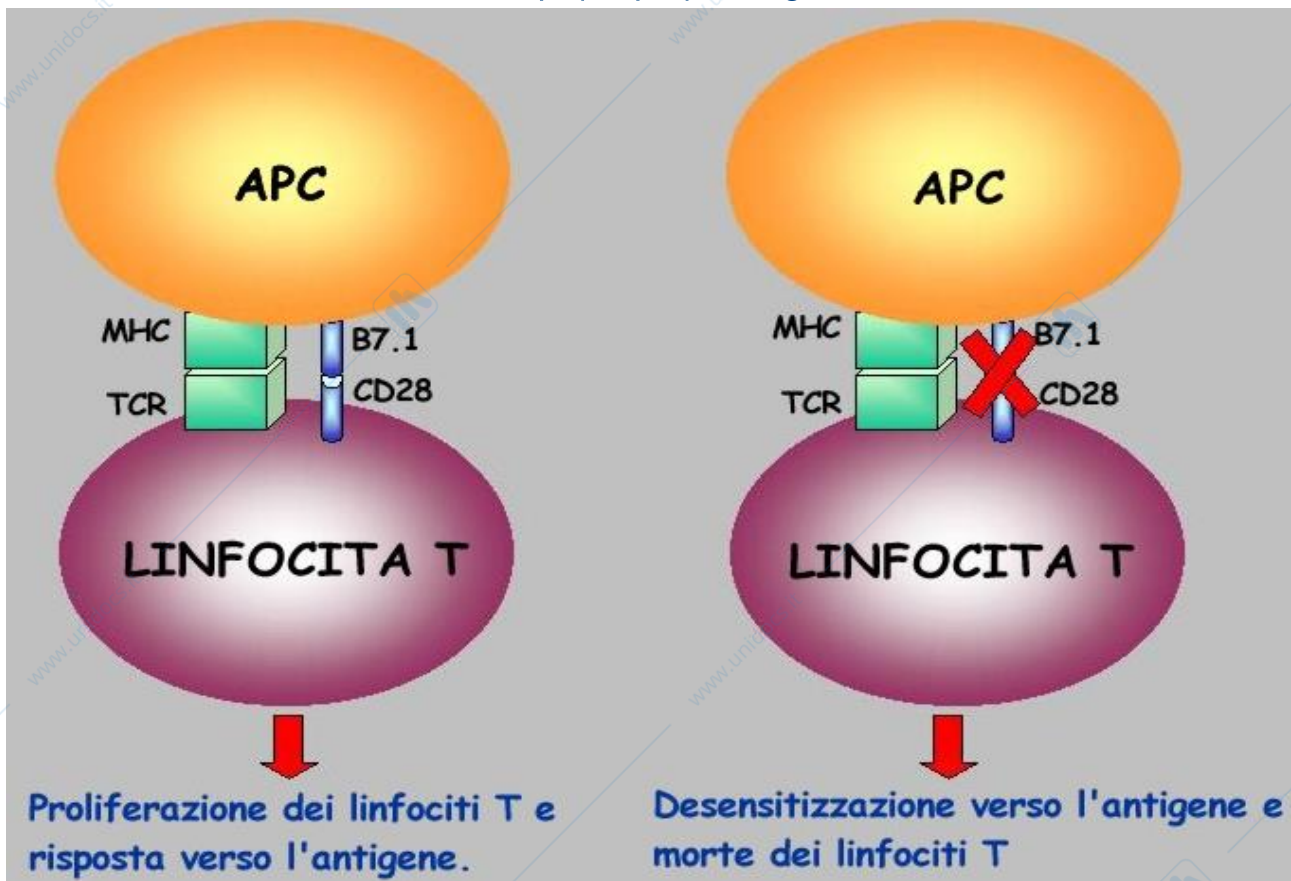
Sono seguiti diversi studi per dire che il **rituximab** è utile nel caso dell'artrite reumatoide da moderata a severa, lo si ricava dal DAS28. Quindi l'artrite **reumatoide moderata, grave** con das28 superiore a 3,2 (vuol dire moderata), che non rispondono o perché sono intolleranti a uno o più dei farmaci antireumatici di fondo oppure uno o più anti-TNFalfa, quindi viene considerato un secondo step dopo aver usato il biologico anti-TNFalfa. Rituximab come dose raccomandata è una dose che non è tipica dei linfomi, perché negli studi adottarono la dose dei linfomi, cioè 375 mg/m² un'infusione a settimana, si è visto che però questa dose: **1g al giorno 1 e al giorno 15 ,più sempre methotrexate** (questo si lascia), permette di avere delle buone risposte.

Come si **valuta** una risposta a una terapia con **biologico**? Si valuta il **das28 alla 16esima settimana**, se c'è una riduzione del punteggio uguale o superiore a **1.2** possiamo dire che il paziente sta rispondendo e quindi siamo autorizzati a continuare le terapie con questi farmaci, come sapete sono costose, quindi non possiamo permetterci il lusso di continuare terapie in un paziente che dopo 16 settimane risulti non responsivo. A differenza degli altri anti-TNFα in cui l'effetto terapeutico lo possiamo ottenere usando un solo farmaco biologico, rituximab ha bisogno dell'appoggio di un farmaco tradizionale cioè del methotrexate.

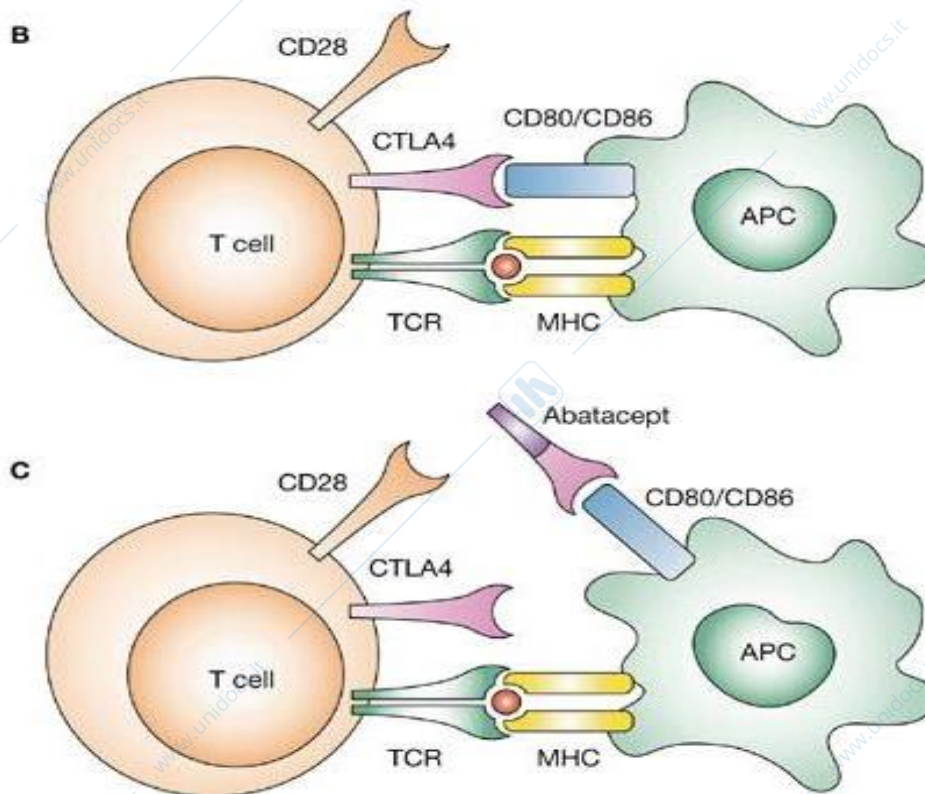
A conclusione di questi studi sono emerse una serie di raccomandazioni di **screening pre-trattamento** che sono focalizzate prevalentemente contro **l'epatite B**, rituximab infatti non è tanto dannoso in pazienti che hanno un'infezione HCV, anzi vi ricordo che rituximab viene dato in pazienti con crioglobulina HCV-associata, ma diventa pericoloso nelle infezioni da HBV; prima di somministrare rituximab dobbiamo essere sicuri che il paziente non abbia virus B in circolo o in forma occulta, perché si è visto (questa è già un'esperienza che si è avuta in quei pazienti con linfoma) che la somministrazione di rituximab può scatenare delle epatiti fulminanti. Quindi quali sono i test da eseguire: la ricerca del virus B dell'epatite, quindi se ci sono anticorpi, se non ci sono anticorpi è il caso anche di cercare il **DNA virale**, e poi dobbiamo discutere eventualmente anche l'HCV, il cui test è più semplice per noi, si cerca gli anticorpi anti-HbsAg, gli anticorpi anti-HCV e poi anche gli anticorpi anti-Hbc, quindi si fa uno screening completo perché dobbiamo capire esattamente il background virale di quel paziente quando iniziamo la terapia. Quindi anche rituximab è sconsigliato nello scompenso cardiaco, in gravidanza e nelle infezioni acute o croniche ricorrenti.

Allora questo è uno schema che ci aiuta un po' a capire come ci si comporta per le infezioni da epatite B: il primo screening è quello che vi ho detto, è l'**HbsAg**, **anti-HbsAg**, cioè gli anticorpi, e gli anticorpi **anti-Hbc**;

- 1 CASO : se sono tutti e **3 negativi** non abbiamo problemi, possiamo iniziare il trattamento, meglio se abbiamo del tempo far **vaccinare** il paziente contro l'epatite B;
- 2 CASO : l'altra possibilità è che l'anti-HbsAg sia negativo, l'**anti-Hbc** sia positivo, e qui è importante vedere se sono IgG o IgM, perché se sono IgM vuol dire che è un'infezione recente, IgG vuol dire che è un'infezione antica però ci troviamo sempre in un periodo finestra perché come vedete gli anticorpi anti-HbsAg possono essere debolmente espressi o addirittura assenti; in questo caso con l'anti-Hbc anticorpi IgM o IgG presenti conviene sempre fare una PCR per valutare il DNA del virus B se è in circolo.
 - Se il **DNA non è presente** allora potrebbe essere un paziente con infezione potenzialmente occulta o con epatite che si è risolta, quindi possiamo iniziare il trattamento con rituximab, però dobbiamo **monitorare** anziché ogni 3 mesi le transaminasi e l'HBV DNA.
 - Se invece in circolo abbiamo l'HBV DNA, quindi anche anti-Hbc **IgM** positivo, **HBV DNA presente**, in questo caso abbiamo un'infezione occulta, quindi dobbiamo iniziare il trattamento antivirale per evitare la proliferazione del virus sotto l'effetto immunosoppressivo del rituximab, e quindi si da in genere la **rivudina**, che è un antivirale contro l'epatite B.
- 3 CASO : L'altra possibilità è ancora **HbsAg** positivo, **anti-HbcAg** positivo, quindi questo è un paziente che chiaramente ha un'infezione in atto **non è evidenziabile** ma è sempre portatore, il virus da qualche parte c'è, e quindi s'inizia anche qui la terapia antivirale, casomai si possono usare altri farmaci contro il virus B come l'**entecavir** e il **tenofovir**, però questo è un paziente che in qualsiasi momento una risalita del virus B, cioè diventa identificabile e quindi prelude a questa seconda situazione cioè un paziente molto a rischio per fare epatite fulminante.
L'altra possibilità con questo sieropattern è che il **DNA sia evidenziabile** e qua bisogna evitare d'iniziare la terapia con biologici, prima il trattamento antivirale assolutamente, come in questo caso, e poi valutare se c'è una negativizzazione dell'HBV DNA è una modificazione di questo quadro sierologico prima d'iniziare il trattamento immunosoppressivo. Quindi la condizione più semplice è che il paziente sia HbsAg negativo anti-HbsAg positivo e che sia anche anti- Hbc negativo.



Un'altra molecola vedete che finisce con "cept" perché è anche questa una molecola di fusione si chiama **Abatacept**. Questa è una proteina che è data dalla fusione di una molecola che si trova sui linfociti T, il **CTLA4**, è una igG umana come Etanercept; in **Etanercept** la regione variabile è costituita dal **recettore del TNF alpha**; in Abatacept è la molecola CTLA4. Cos'è CTLA4? In realtà questa molecola alla fine è come se fosse un antiporto che va ad agire sul ligando di ctla4 che è appunto **B-7** o **CD 82**.



In quella benedetta iniziale lezione quando vi ho parlato della presentazione dell'antigene vi ho detto, e qua lo ripropone in una figura del New England, che il peptide, l'antigene cosiddetto ipotetico self che non sempre è noto, qui è presentato dalla classe due in questo caso classe due perché è un APC alle cellule T; cioè si ha un riconoscimento. Vi ho anche detto che a questo riconoscimento segue una situazione; il riconoscimento da solo non è sufficiente a dare attivazione, l'attivazione dipende da una serie di **segnali costimolatori** che vengono chiamati segnali due, della serie due, **signal two**, perché il **riconoscimento** è il **segnale uno** questo di cui abbiamo parlato e poi in base alle varie molecole costimolatorie che si vedono sui due fronti di queste cellule si ha attivazione oppure tolleranza; vi ho anche detto che questo oltre al meccanismo che porta all'attivazione di cellule cambia il meccanismo che permette la tolleranza. Ve l'ho detto all'inizio nell'introduzione che i meccanismi della tolleranza sono gli stessi che scatenano la risposta immune e che ci sono quindi delle situazioni in cui poi questo mancato riconoscimento del Self scatena la malattia autoimmune.

Allora se B-7 che si trova sulle APC, a seguito di questo segnale uno, se sulle cellule t è molto espresso CD 28, **B-7 riconosce cd 28** e si ha chiaramente un'attivazione, una potentissima attivazione; ovviamente ci sono altre molecole in questione costimolatorie tipo ICAM 1 ecc... Se invece cd 28 è scarsamente rappresentato **B-7**, invece di legare il CD 28 **si lega al ctla4**, quindi prevale questo riconoscimento e si ha quindi tolleranza, cioè la cellula t rimane inattiva. Quindi a decidere il fatto se una cellula t in seguito al segnale uno si attivi o meno sicuramente dipende molto dall'attività che c'è nel segnale uno cioè nel riconoscimento del peptide MHC da un lato e Tcell receptor dall' altro; Però un ruolo importantissimo è giocata da queste molecole costimolatorie. Allora avendo una molecola che è una fusione tra un IgG 1 e come regione variabile ha ctla4 è come se avessimo un anticorpo che va legare B-7 cioè in realtà è come se avessimo un anticorpo contro le cellule che presentano l'antigene . Questo binding a B-7 determina una situazione di **blocco del segnale due** perché andando a bloccare B-7 blocchiamo anche il riconoscimento di B-7 non solo di ctla4 ma anche di cd28 che porta poi all' attivazione . Quindi l'idea era di usare un anticorpo contro le apc , le cellule che presentano l'antigene, per impedire la loro attivazione. Quindi possiamo avere anche il segnale uno, il Tcell receptor può riconoscere il peptide self ma non si attiva la cellula t perché abbiamo bloccato la molecola B-7 che fa partire i segnali co stimolatori.

Domanda : scusi professore ma per attivare c'è bisogno sia di cd 28 e ctla4 contemporaneamente o invece ci vuole per stimolare B-7...

Risposta : allora la densità di B-7 sulle cellule APC è uguale, sulle cellule T quella di CD28 e CTLA4 cambia a seconda del contesto per via delle citochine . Su alcune cellule t abbiamo molto cd 28 e poco ctla4 in altre situazioni abbiamo molto ctla4 per esempio sulle cellule T regolatorie abbiamo molto Ctl4 e poco cd 28 . Allora cosa succede a parità di segnale uno, se sulla cellula T c'è molto cd28 prevale il legame di B-7 e quindi attivazione, se invece cd28 è scarso e troviamo molto CTLA4 avremo inibizione e tolleranza.

Studente : se noi andiamo a dargli l'anticorpo con Ctl4 favoriremmo la stimolazione del linfocita T?

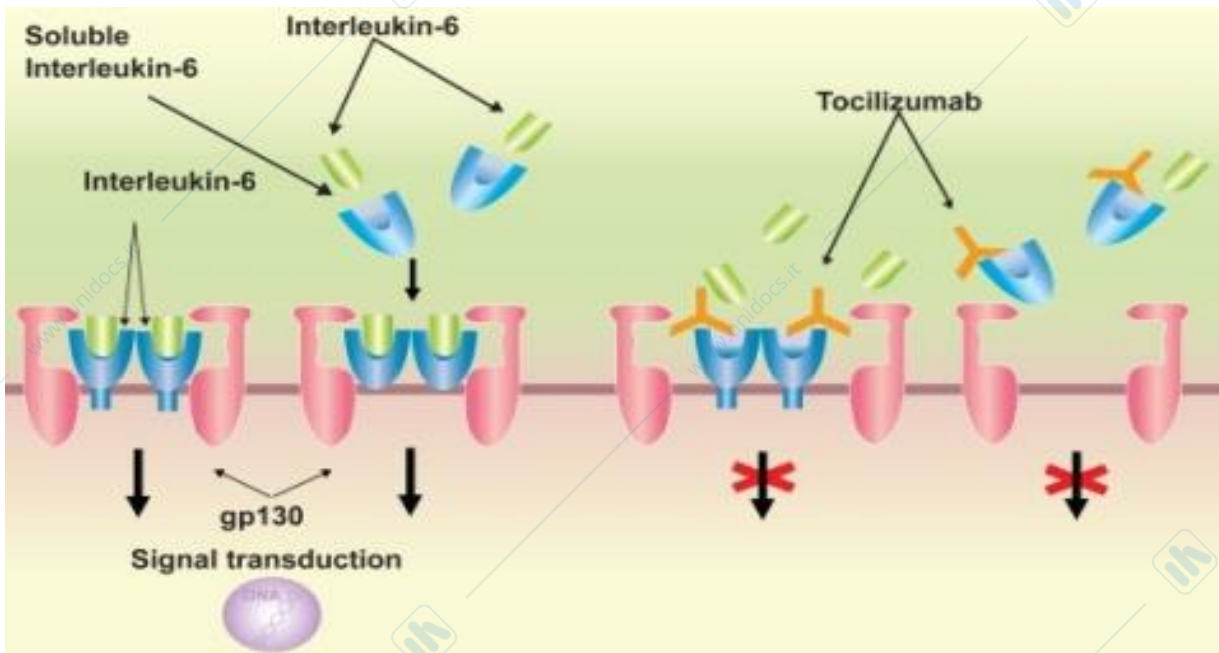
Prof : no! Perché andiamo a bloccare B-7 . Blocchiamo B-7 sia nel caso che questa molecola vada a riconoscere cd28 che Ctl4

Studente : ah bloccano tutti i B-7 e quindi non può neanche attivare il cd-28

Prof: esatto . Quindi i B-7 bloccati dal legame sono indisponibili .

Qualcuno potrebbe dire vabbè abbiamo studiato questo giochetto sulle cellule CD4 ma la stessa cosa può accadere per le CD8 cioè noi blocchiamo anche le cellule citotossiche antivirali per esempio e voi sapete che nelle gravi infezioni.... però la fortuna vuole che sulle CD8 ci sia pochissimo CD 28, cioè in queste cellule CD 28 è scarsamente espresso e quindi questo meccanismo di azione di abatacept Funziona prevalentemente sulle CD4.

Quindi è un farmaco che è efficace, a differenza degli anti TNF alpha ha una **maggiore latenza di azione**, infatti l'efficacia aumenta col tempo; cioè la massima efficacia ce l'abbiamo anche dopo otto mesi di terapia. Anche questo è controindicato in presenza di severe infezioni però per esempio le reazioni di repulsione sono rarissime in questo anticorpo e non è controindicato nei pazienti con **scompenso cardiaco**, quindi si potrebbe trovare una scelta in queste situazioni o qualora i pazienti non sia responsivo agli anti-TNF α o che non possa prendere il rituximab e si può passare tranquillamente ad abatacept . Il dosaggio sono 10 mg pro chilo endovena, anche qui al giorno 0-2-4 e poi mensilmente.



Ci riserviamo per ultimo quello che ritengo il **più potente** nell'antagonizzare l'artrite reumatoide che è il **Tocilizumab** che è un anticorpo **contro il recettore dell'interleuchina 6**; il recettore dell'interleuchina 6 è associato ad una proteina, la **gp130** che è ubiquitaria però è importante perchè serve a trasmettere il segnale intracellulare. Noi bloccando il recettore vedete questo complesso impediamo il legame al gp130 e questo è utile per dire che il segnale interleuchina 6 è mediato da GP 130 che si trova anche a livello epatico questo spiega anche perché si vada a metabolizzare l'iperinfezione di proteina c reattiva e tutto ciò che avviene a livello dell'epatocita. Quindi l'interleuchina 6 a causa dell'artrite infiammatoria lavora come una citochina pro infiammatoria anche se è stato studiato che in altre malattie essa sembra avere un ruolo antinfiammatorio . E l'interleuchina 6 come l'interleuchina 1 è mediatore della febbre e dell' aumento delle proteine in fase acuta, è prodotta dai linfociti t, monociti, macrofagi e così via e anche dai sinoviociti nell'artrite reumatoide. Questi sono i meccanismi d'azione più importanti, li ho sintetizzati qui:

- stimola la proliferazione delle T
- aumenta la trombocitopoiesi,
- favorisce la differenziazione macrofagica
- favorisce lo switch isotipico sulle cellule t,
- è una proteina in fase acuta e quindi favorisce l'erosione ossea e
- attiva l'endotelio e
- favorisce la proliferazione fibroblastica e infatti anche nella sclerosi sistemica si pensa abbia un suo ruolo.

Ci sono molte malattie, non solo reumatologiche, mediate dall'interleuchina 6 per esempio la malattia di **Castleman**, dove è stato per primo trovato l'anticorpo anti-interleuchina 6, abbiamo visto che anche le malattie **coronariche** sono in parte interleuchina 6 dipendenti, la **sepsi**, il morbo di **Chron**, l'**osteoporosi**, malattie **autoinfiammatorie** in genere forme rare che si trovano per lo più in pediatria, e ovviamente

L'artrite reumatoide. L'anticorpo si chiama tocilizumab come vedete la desinenza zumab perché è un **umanizzato** cioè se questa è la parte murina in rosso e questa in verde è la parte umana, l'anticorpo conserva di **murino** solo le tre aree hotspot ipervariabili della regione che costituiscono il **sito combinatorio** con cui viene riconosciuto l'antigene, in questo caso il recettore dell' interleuchina 6.

Ormai è stato provato per l'artrite reumatoide, ci sono molti studi clinici controllati, però vi sono giusto per dare un'idea nozionistica moltissime altre patologie per cui si sta valutando l'efficacia del tocilizumab; per esempio vedete questi sono gli studi in corso, europeo e dell'organismo giapponese, dove stanno valutando l'efficacia sull'arterite a cellule giganti, sulla vasculite anca associata, nella sclerosi sistemica, anche persino nella polimialgia reumatica, nella spondilite anchilopoietica, quindi come vedete è un anticorpo che promette abbastanza bene .

È estremamente efficace e si somministra per via endovenosa però adesso c'è la formulazione sottocute per cui anche in via ambulatoriale si può prescrivere; quindi 8 mg pro chilo al mese, è un farmaco che funziona molto anche nella immunoterapia e per esperienza personale vi dico che efficacissimo può essere dato in associazione con METHOTREXATE oppure immunoterapia (cioè solo biologico) . Riduce l'attività di malattia molto rapidamente con una riduzione della ves e della PCR drammatici e agisce anche sulla erosione ossea, riduce l'erosione ossea.

Ci sono però anche alcuni piccoli **rischi**, bisogna seguire sempre il paziente per le infezioni bisogna assicurarsi per esempio che non ci sia una diverticolosi perché negli ampi studi che si sono effettuati hanno visto che una complicanza era la **diverticolite** con perforazione tissutale quindi assicurarsi che non ci siano questi problemi e poi bisogna seguirli con l'emocromo e con l'assetto lipidico e con gli enzimi epatici . Perché non si è ancora capito bene il meccanismo però come effetto collaterale si ha l'aumento delle **transaminasi**, può dare un aumento notevole dei **neutrofili** e un aumento dei **lipidi** .

Quindi è un farmaco che è come avere l'asso nella manica, cioè ce lo riserviamo come ultimo. E infatti in una ragazza che ha avuto l'artrite reumatoide giovanissima a 23/24 anni, adesso ne ha 32 è passata attraverso varie dosi di DMARDS poi è passata agli anti TNF e non ha risposto e soltanto sotto tocilizumab ha avuto una risposta eccellente, proprio è ritornata a vivere la sua vita a 31 anni .

Perché ritardiamo sempre in certe scelte? Perché poi se dovesse essere non responsiva a questo farmaco abbiamo poche carte da giocare, è rimasto abatacept ma quando la forma lieve è così aggressiva non è che possiamo aspettare gli otto mesi di abatecept affinché faccia effetto, ha una latenza piuttosto lunga . Però Abatacept nei soggetti a rischio di infezione può andare bene perché è un farmaco che difficilmente predispone a effetti collaterali . Non ci sono delle linee guida che vi dicono perché scegliere un farmaco o un altro, si sceglie con il paziente in base alla sua **compliance** conoscendo bene ovviamente questi farmaci, sappiamo ad esempio che per le artriti reumatoidi che non rispondono più al anti-TNF α possono rispondere al rituximab se sono fattore reumatoide positivo . Le forme con **fattore reumatoide positivo** rispondono molto meglio al **rituximab** delle forme con fattore reumatoide negativo . Per cui in caso di insuccesso dell'anti TNF α in una AR con fattore reumatoide negativo pensiamo di saltare il rituximab e di farci poi la ricerca di tutti i virus e così via e andare su abatacept per esempio se la forma non è estremamente aggressiva quindi bisogna tener conto della scelta col paziente, il profilo di sicurezza e ovviamente tenere a mente anche il costo della terapia; queste sono le varie linee guida che vi dicono come procedere in questo intricato percorso, come si arriva al TNF alfa, quindi non voglio farvi perdere altro tempo;

ho lasciato per ultimo il farmaco **Anakinra** che è una proteina ricombinante che è identica all'**antagonista naturale dell'interleuchina 1**, somministrare questo farmaco vuol dire bloccare l'interleuchina 1. L'ho lasciato per ultimo ma in realtà è stato uno dei primi ad essere stato utilizzato per l'artrite reumatoide dell'adulto con vantaggi dubbi, non era molto efficace, infatti poi è caduto in disuso ed ha trovato un'ottima collocazione nel trattamento delle **artriti giovanili**; l'unico inconveniente è che essendo una **proteina ricombinante** quindi molto più piccola di un anticorpo ha **un'emivita brevissima** e bisognava somministrarlo sottocute ogni giorno e vi garantisco che la compliance del paziente in questo caso è uguale a zero, soprattutto nel bambino che ha un'artrite giovanile. Invece adesso vi sono degli **anticorpi anti-interleuchina 1** che hanno la loro emivita e che ricevono maggior parere favorevole da parte dei pazienti, che vengono utilizzati appunto nelle malattie **auto infiammatorie**.

Allora abbiamo finito l'artrite reumatoide.

SPONDILITI

Vediamo adesso un gruppo di patologie che sono affascinanti in alcuni casi proprio per la clinica, però come patogenesi sono un po' come l'artrite reumatoide; queste patologie si sono scoperte da un punto di vista patogenetico in un periodo più recente perché essendo colpite non tanto le articolazioni quanto le entesi, sapete cosa sono le entesi? Le **entesi** sono quelle regioni dei tendini nel punto in cui si inseriscono nel tessuto osseo e vi garantisco che per fare ricerca sulle entesi è difficile accedere al materiale su cui studiare e questo ha rallentato moltissimo gli studi, si è lavorato molto su animali da laboratorio.

Per **spondiloartropatia** si intende un gruppo eterogeneo di patologie, parliamo di artropatie infiammatorie croniche che hanno un'eziologia non ben definita con una patogenesi che un tempo avrei definito immunomediata ma adesso siamo più propensi a considerare la parola **auto-infiammatoria**, ha decorso cronico **fluttuante** e non necessariamente evolutivo, **fattore reumatoide costantemente negativo**, infatti si chiamano spondiloartropatie siero negative; in realtà è volersi ripetere due volte perché nel nome stesso è implicito l'assenza del fattore reumatoide, per cui se abbiamo un fattore reumatoide non stiamo parlando di queste patologie; che hanno in comune però, per quanto eterogenee siano queste patologie, alcune caratteristiche cliniche, genetiche e radiologiche.

In questo gruppo eterogeneo includiamo:

- la **spondilite anchilopoietica classica**,
- l'**artrite reattiva o sindrome di Reiter**, si chiama artrite reattiva perché sono le malattie immunomEDIATE articolari e tendinee che sono indotte da alcuni **batteri** che si chiamano batteri artritogenici, solo che quando si sviluppa l'artrite non c'è più traccia dei batteri quindi è come se il batterio inneschi una risposta immune, l'infezione scompare e la risposta immune crea un danno. Si chiama artrite reattiva o sindrome di Reiter, fu studiata durante la seconda guerra mondiale nei soldati, perché è una malattia che si trasmette prevalentemente tramite trasmissione **sessuale**;
- l'**artrite enteropatica** che è una artrite associata alle **malattie intestinali croniche** come il morbo di Crohn, la rettocolite ulcerosa. Si include sotto spondiloartropatie,
- l'**artrite psoriasica**,
- la **spondilite indifferenziata**
- tra parentesi con un punto interrogativo, come mia iniziativa personale, la **malattia di Whipple** che è una malattia che conoscete perché è studiata in gastroenterologia più che in reumatologia, però ha alcune caratteristiche abbastanza singolari che vedremo .

Quali sono le caratteristiche cliniche e genetiche e radiologiche? Le **caratteristiche cliniche** come l'artrite reumatoide sono dovute a un coinvolgimento articolare, periarticolare ed extra articolare; ma se andiamo ad analizzare nello specifico questi tre punti vedremo che si evidenzieranno delle differenze con l'artrite reumatoide, in particolar modo le caratteristiche cliniche legate al coinvolgimento dei

- tessuti **periarticolari** sono date dalle **flogosi delle entesi** quindi inserzione di fasci, tendini e legamenti nel tessuto osseo che è una situazione molto peculiare di queste forme, non la troviamo nell'artrite reumatoide.
- Il coinvolgimento **articolare** è diverso da quello dell'artrite reumatoide perché c'è una propensione delle articolazioni dello **scheletro assile**. Vengono coinvolte quindi le articolazioni dello scheletro assile e solo successivamente si può avere un coinvolgimento questa volta in senso **centrifugo** mentre l'artrite reumatoide al contrario parte dalle dalle articolazioni periferiche per poi tardivamente colpire la colonna e in particolar modo il segmento cervicale. Le manifestazioni articolari non sono quasi mai simmetriche in queste forme, sono sempre **oligoarticolari e monoarticolari** e sono sempre **asimmetriche**.
- Le manifestazioni **extra articolari** sono dovuti anche qui come nell'artrite reumatoide sono dovuti alla **vasculite** e sono colpiti **l'occhio, l'apparato cardiovascolare** come l'aortite, abbiamo esempi di danno a carico del tessuto di conduzione, **cute e annessi**, basti pensare alla forma psoriasica, **l'apparato gastroenterico** con quadri che vanno da ileocoliti asintomatiche fino ai quadri di vere malattie reumatoidi intestinali croniche che rientrano nel gruppo delle artriti enteropatiche; e poi ancora **l'apparato urinario** con le uretriti, ricordate le artriti reattive che in genere insorgono a seguito di infezioni da Chlamydia, è una classica malattia trasmessa per via sessuale. Quindi queste sono le caratteristiche cliniche che accomunano queste forme che studieremo in maniera separata.

Le caratteristiche **genetiche** sono la **familiarità** e il **Sesso maschile** e l' **HLA B27**.

L' HLA B27 ha un ruolo fondamentale in queste forme;

per esempio nella spondilite anchilopoietica il 90% dei pazienti con la spondilite anchilopoietica è HLA B27 + ; ancora il 40% sviluppano l'uveite se sono HLA B27 + ;

nell' ambito del gruppo delle spondiloartriti reattive evidenzia lo stesso ruolo importante perché per esempio il 60% dei pazienti con spondiloartrite reattiva post uretrite è HLA B27 + ;

il 30% dei pazienti con l'artrite reattiva post infezione enterica è HLA B27 + ; oppure il 20 /30% dei pazienti con HLA B27 contro il 2/3% HLA B27 - , con infezione artritogenica, poi sviluppa un'artrite reattiva.

Quindi HLA B27 è anche un fattore che favorisce lo sviluppo dell'artrite reattiva nei pazienti con infezioni artritogeniche; quindi lo ritroviamo molto frequentemente.

L'artrite psoriasica è HLA B27 dipendente, il 20% dei pazienti è HLA B27 negativo. Non è in alta percentuale però B27 ricorre nella psoriasica dove vedremo altri alleli coinvolti. Quindi B27 non solo è un fattore predisponente ma è anche un fattore prognostico negativo cioè pazienti con B27 tendono ad avere malattie più aggressive.

Allora vediamo adesso i tre eventi patologici : l'entesite, la sinovite e la vasculite; gli eventi patologici che poi daranno i tre principali quadri clinici di cui abbiamo parlato: manifestazioni periarticolari, articolari ed extraarticolari .

L'entesite, che poi comporta un **osteite** visto che è una infiammazione dei tendini in corrispondenza della inserzione sul tessuto osseo, è responsabile delle maggiori manifestazioni **periarticolari** e in parte delle sinoviti **articolari** e le vasculiti delle manifestazioni **extrarticolari**. Quindi vediamo cosa accade nella entesite per quanto riguarda le manifestazioni periarticolari: la flogosi a livello dei tendini dei fasci in corrispondenza dell'inserzione sul tessuto osseo produce una sintomatologia dolorosa di tipo

infiammatorio che può essere poi sede col tempo di una vera e propria **neoformazione** di tessuto osseo e questo spiega perché nella spondilite troveremo i legamenti della colonna nelle fasi avanzate sede di deposizione di tessuto osseo, avremo la cosiddetta colonna "a canna di bambù" .

Un'altra espressione è la dattilite-fascite; la **dattilite** è quasi patognomonica di queste forme ed è un ispessimento a tutto spessore di una o più dita della mano o dei piedi, abbiamo le cosiddette dita salsicciotto con intensa dolorabilità tale da non poter sopportare neanche il peso del lenzuolo sul dito o sulle dita colpite da questo processo .

Invece la **fascite** è un entesite (ovviamente la dattilite si ha perché si ha una infiammazione di tutti i tendini del dito a tutto spessore) e si ha quando l'infiammazione colpisce le fasce del piede con tumefazione della pianta del piede .

Per quanto riguarda le **lesioni articolari** le sedi più colpite sono le articolazioni **sacroileali**, le articolazioni della **colonna** e le **grandi articolazioni**; in tutte e tre queste sedi si forma un **tessuto di granulazione subcondrale** che per esempio a livello di sacroileite e spondilite può dare origine a delle vere e proprie erosioni in equilibrio con delle sclerosi reattive; si forma l'erosione e poi c'è la sclerosi reattiva.

Nell'evoluzione queste aree di erosione e sclerosi possono essere sostituite con tessuto fibrocartilagineo dove si potrà avere la neoformazione di tessuto osseo quindi non trattasi di calcificazioni ma di vere e proprie neoformazioni di tessuto osseo.

Il tessuto di granulazione a livello delle grosse articolazioni quindi diartroidali nei quadri clinici di monoartrite e oligoartrite ha una sede piuttosto **centrale**, mentre l'artrite reumatoide forma un quadro sinoviale lateralmente e poi va progressivamente nella cavità articolare , invece in questo caso il tessuto si forma nella parte centrale della cavità articolare e con la formazione di un "panno" che è meno vistoso in termini di villi e vascolarizzazione rispetto al "panno" che compare nell'artrite reumatoide . Infatti anche questo tipo di neo "panno" potrà produrre dei danni articolari come anchilosi e così via però sono un po' meno frequenti, ma anche in questo caso potremo avere la calcificazione quindi la neoformazione all'interno di questo "panno" con l'anchilosi dei due capi articolari;

mentre per la **vasculite** c'è poco da dire è responsabile dell' **uveite** quasi sempre Inferiore, è responsabile dell'**endocardite**, è responsabile delle **lesioni muco cutanee** che vediamo livello di cute e annessi o a livello dei genitali o a livello del cavo orale così come è responsabile delle **ileocoliti** asintomatiche. A livello intestinale è chiaro che nelle artriti enteropatiche quando andiamo a trovare il morbo di Crohn o una rettocolite ulcerosa il meccanismo patogenetico è quello di queste due malattie non possiamo parlare di vasculite, però nelle ileocoliti borderline aspecifiche in parte sintomatiche possiamo parlare anche un po' di vasculite.

Stiamo parlando di tutte le forme e non delle singole patologie; pertanto qual è l'**esordio** di queste malattie ? L'esordio può essere un esordio **ACUTO** anche qui con manifestazioni cliniche sintomi sistemici flue like che abbiamo già incontrato mialgia febbre, perdita di peso possiamo avere una lombalgia acuta ovviamente infiammatoria, dolore gluteo ; la **lombalgia** espressione della spondilite, mentre quando abbiamo un dolore gluteo monolaterale, bilaterale o alternante che è ancora più peculiare di queste forme dobbiamo pensare alla sacroileite perché la sacroileite da **dolore gluteo**, mentre la lombalgia è il risultato dell'infiammazione del tratto lombare. Oppure un sottogruppo di queste forme dell'artrite reattiva si può avere un esordio acuto cosiddetto **oligoartritico** cioè un grossa articolazione che diventa tumefatta, dolente in quanto presenta i segni della flogosi: dolore notturno, impossibilità di stare nel letto movimenti e così via . Altra possibilità è dolore questa volta presente alla pianta del piede o alle dita per un quadro di

I. QUADRI CLINICI PRINCIPALI D'ESORDIO DELLE SPONDILOARTROPATIE

ACUTO

SINTOMI SISTEMICI

(FEBBRE, MIALGIE DIFFUSE, PERDITA DI PESO)

LOMBALGIA E/O DOLORE GLUTEO (SPONDILITE-SACROILEITE)

TUMEFAZIONE/ALGIA PERIARTICOLARE (ENTESITE-DATTILITE)

TUMEFAZIONE/ALGIA ARTICOLARE (OLIGOARTRITE ASIMMETRICA)
(PREVALENTE ALLE GRANDI ARTICOLAZIONI ARTI INFERIORI)

UVEITE

entesite dattilite . Oppure dolori articolari che sembrano articolari ma in realtà sono periarticolari e quindi possono simulare dei dolori articolari poi basta fare l'ecografia e si vede che è entesite cioè dei tendini che si inseriscono nel tessuto osseo .

L'altra possibilità di esordio specialmente nei soggetti con HLA B27 è un **uveite**, un **uveite primaria**. Questi pazienti vanno in oculistica e poi i colleghi li mandano da noi. Questi esordi acuti sono non molto frequenti; sono frequenti si per esempio

sicuramente per l'artrite reattiva possiamo avere l'esordio acuto ma per la spondilite anchilopoietica classica sono più sporadici, per l'artrite psoriasica possiamo avere sia esordi acuti che esordi subdoli, però per linee generali abbiamo anche questa possibilità dell'esordio subdolo che potrebbe essere in realtà il più frequente e che caratterizza la spondilite classica.

II. QUADRI CLINICI PRINCIPALI D'ESORDIO DELLE SPONDILOARTROPATIE

SUBDOLO

LOMBALGIA (ARTRALGIA)

ASTENIA

VAGHI DOLORI MUSCOLO SCHELETRICI

SINTOMI INCONSTANTI
NEL TEMPO

SPESSE PASSANO MESI E ANCHE ANNI PRIMA CHE LA DIAGNOSI
VENGA FORMULATA (FASE PRE-SPONDILITICA)

Esordio **SUBDOLO** : trattasi di Lombalgie o artralgie ma più che altro **lombalgie vaghe** associate ad astenia mattutina, chi di noi non presenta non so in più giorni della settimana una vaga astenia o una lombalgia dopo essere stati tutto il giorno a studiare? Chiunque! Quindi sono dei dolori vaghi che passano nel gruppo degli inosservati, che creano però dei danni e questi danni col tempo si accumulano.

La cosa importante è che sono **periodici** poi tendono a regredire, quindi il paziente dice vabbè non sto studiando più dovrebbe

passare il dolore! Il dolore in realtà può tornare anche se non continuiamo a studiare e quindi si capisce che c'è qualcosa che non va e quindi passano anche anni prima che la diagnosi venga formulata e quando noi poi grazie al medico di famiglia al quale si accendono le lampadine alla fine manda ad un reumatologo, un internista viene fatta diagnosi spesso abbiamo già una colonna bella incarcerata nel tratto lombare, sacroiliache chiuse (per una donna in giovane età che deve partorire è un problema) ,colonna fusa è un problema per entrambi i sessi .

DOLORE INFIAMMATORIO NELLA SACROILEITE E SPONDILITE

- E' RIFERITO ALLA REGIONE GLUTEA (SACROILEITE) OVVERO LOMBARTE (SPONDILITE) +/- IRRADIAZIONE AI GLUTEI

- DAPPRIMA ALTERNATO SUCCESSIVAMENTE BILATERALE.

- PROFONDO

- NON ALLEVIATO DAL RIPOSO.

- PRESENTE DURANTE LE ORE NOTTURNE TALE DA COSTRINGERE IL PAZIENTE AD ALZARSI DI NOTTE O ALLE PRIME ORE DELL'ALBA.
- POSSIBILE IRRADIAZIONE ALLE COSCE - SCIATICA MOZZA

- NELLE FASI AVANZATE
DIVENTA CONTINUO, PIU' ACCENTUATO NELLE ORE NOTTURNE. SIMULA UNA SCIATIALGIA QUANDO SUBENTRA UN PROCESSO DEGENERATIVO DISCALE.

Qui i sintomi sono rigidità, **dolore**, **rigidità mattutina** che è meno importante che nell'artrite reumatoide (mentre nell'artrite reumatoide in genere sono più di 60 minuti , qui da **30 minuti in su** si ha una rigidità significativa per patologie infiammatorie, mentre fino a 10/15 minuti dovete pensare a un artrosi complicata da osteoartriti, parliamo di rigidità mattutina) . Come vi ho già detto se c'è sacroileite, dolore gluteo, se

c'è spondilite, lombare; chi ha la spondilite e ha sacroileite ha lombalgia con determinati caratteri di lombalgia infiammatoria (sapete quanti pazienti hanno lombalgia da artrosi, da protrusioni ecc... che a noi personalmente non interessano perché sono di competenza dell' ortopedico), quindi è molto importante da parte nostra riconoscere, come medici, immunologi, reumatologi, il dolore infiammatorio che è fondamentale . Un'altra stigma per il dolore gluteo è che all'inizio può essere alternato poi diventa bilaterale ed è un dolore profondo non è alleviato da riposo al contrario nel paziente che ha del dolore lombalgico prevalentemente notturno non cambia posizione nel letto e continua a dormire, come vengono a riferire i pazienti; molti pazienti dicono io mi sveglio per il dolore perché cambiando posizione mi viene il dolore poi cambio posizione mi passa il dolore continuo dormire. Questi pazienti si alzano dal letto la notte e camminano fanno un movimento perché col movimento si attenua la sintomatologia . Poi si rimettono a dormire e la mattina si ritrovano con una bellissima rigidità da lombalgia o sacroileite ovviamente infiammatoria . La Lombalgia infiammatoria può dare origine a un dolore sciatgico ma solo perché per la rigidità della colonna si ha osteoporosi e si forma uno schiacciamento o un erniazione.

Quindi colonna osteoporotica va anche frequentemente incontro a processo degenerativi discali e questo non vi deve fuorviare .

Nelle fasi acute di lombalgia possiamo avere un'irradiazione anche solo alla coscia al di sopra della rotula con un quadro che viene chiamato di "sciatica mozza", ma non è sciatica è un evoluzione della sacroileite e della spondilite che dà questa irradiazione a metà gamba, mentre la sciatica tipicamente colpisce tutta la gamba . Al mattino è molto accentuata insieme alla rigidità per esempio se c'è una fascite, voi immaginate il paziente che la mattina si sveglia e appoggia il piede, urla, salta deve molto gradualmente esercitare la pressione sul piede per poter iniziare a camminare.

Poi abbiamo la differenza tra dolore infiammatorio e degenerativo ma ve ne ho già parlato; per esempio molto importante è l'insorgenza che è inferiore ai 45 anni, la rigidità è anche importantissima, l'esordio spesso è subdolo e ancora notturno o nelle prime ore dell'alba, l'attività fisica migliora la sintomatologia e l'irradiazione del dolore è diffusa. Mentre nella forma da ernia la tipica sciatica da ernia il dolore è presente durante il giorno, anzi aumenta durante la giornata con il carico e quindi nelle ultime ore della giornata raggiunge la massima intensità e il paziente trova giovamento mettendosi in posizione clinostatica. L'attività fisica peggiora l'ho già detto e l' irradiazione è radicolare, cioè si può seguire il decorso in questi quadri di sciatica, si può anche dire dov'è l'ernia basta rifarsi a delle tavole anatomiche di proiezione dei vari dermatomeri e quindi è molto particolare mentre qua è diffuso è difficile, oltre che ad essere limitato al tratto superiore della gamba .

Questi dolori tra i 20 e i novant'anni però si riconoscono, però attenzione a non farvi prendere in giro, perché ripeto anche i dolori artrosici svegliano il paziente di notte ma solo dopo che il paziente cambia posizione, carica sull' articolazione colpita si sveglia ricambia posizione e ridorme . Il paziente con dolore infiammatorio o con l'artrite reumatoide spesso si alza di notte, cerca un sollievo nel movimento e si siede. Allora vedete la penultima definizione per lombalgia infiammatoria, quando l'età di insorgenza deve essere inferiore ai 40 anni, l'esordio è insidioso, migliora con l'esercizio, nessun miglioramento a riposo, dolore notturno che migliora con la stazione eretta .

Quali sono le **sedi di entesite**? **Tallone d'Achille**. Vedete queste teste metatarsali? qui si inserisce la fascia del piede quindi infiammazioni in questi punti contemporaneamente danno origine ad un aumento dello spessore della pianta del piede con notevole dolorabilità infiammatoria . Quando invece c'è un entesite a livello dell'inserzione del tendine d'Achille abbiamo la cosiddetta tallonite cioè è visibile il tallone tumefatto e dolente e così via . Altre sedi possono essere dove i tendini si inseriscono sulla **rotula**, quindi possono simulare una gonalgia ma in realtà di articolare c'è poco . Altre sedi sono sui **condili laterali**, infatti andando a esercitare una pressione non sull'articolazione mai sui condili laterali per incitare il dolore in caso di entesite . O anche la **tuberosità tibiale** . Ancora **giunzioni condrocostali**, A livello della **scapola** ed

epicondilo laterale e **ulna distale** quindi ai gomiti ed anche ai polsi simulano un dolore, in particolare al gomito e dai polsi in realtà sono vere proprie sedi di entesite.

L'**oligoartrite** invece in alcune forme tende a colpire le **grosse articolazioni**, come l'artrite reattiva. Qualsiasi articolazione può essere colpita vedete la Acromio – clavicolare, la sterno clavicolare, l'anca, la caviglia, ginocchio, polsi e anche le temporomandibolari però come vedete c'è una predilezione per le grosse articolazioni, e l'interessamento è **asimmetrico** cioè non c'è la classica simmetria.

Altre sedi sono la cresta iliaca, il gran trocantere, sono anche altre sedi di entesiti .

Il **decorso** della malattia come vedete è **imprevedibile**, alcune forme possono **risolversi** spontaneamente con una remissione spontanea, altre evolvono **a poussè**. Ogni poussè è un danno come l'artrite reumatoide come in tutte le malattie autoimmuni anche nel lupus, il decorso può essere torpido cosicché alla fine il paziente dopo 10/20 anni il paziente si ritrova con un anchilosi delle sacroiliache senza rendersene conto, però possiamo avere anche un decorso evolutivo aggressivo; in questo caso con tutte le possibili sequele tipo anchilosi articolare, fratture vertebrali, deposizione di calcio osseo sui legamenti e tendini oppure coinvolgere organi extra articolari possiamo avere una uveite che può dare degli esiti di cecità se non viene rapidamente contrastata. Possiamo avere valvulopatie, fibrosi coronarie oppure danno renale perché anche in queste forme se non vengono trattate nel processo attivo si può avere deposizione di sostanza amiloide(molto raro con l'inserimento dei farmaci biologici).

Passeremo ad analizzare i **criteri della diagnosi** delle spondiloartriti. Ed è semplice, i criteri diagnostici sono molto semplici; ai vari sintomi e segni si dà un punteggio ; se il punteggio secondo il **criterio di Amor è superiore a 6** si formula la diagnosi . Una volta formulata diagnosi di spondiloartropatia però bisogna capire quale forma è, e perché poi per ogni forma avremo dei criteri diagnostici.

Vi mostro i quadri clinici che potete incontrare più frequentemente:

Lombalgia infiammatoria = 1 punto

Dolore gluteo bilaterale o alternante = 1 punto

Dolore espressione di una sacro ileite. Attenzione secondo le nuove linee guida se è alternante vale 2 punti

Talalgia = 2 punti



Questo è un esempio di tallonite; vedete come è tumefatto quel tallone rispetto a questo lato qui si vede chiaramente anche una fascite, i segni di una fascite quindi talargia, fascite, dattililite sono i segni classici patognomonici dell' entesite . Ovviamente l'entesiti nelle altre sedi articolari non danno dei quadri clinici peculiari perché vengono confuse con le artralgie quindi bisogna andare a toccare a vedere.

Dattilite = 2 punti

DATTILITE (ESPRESSIONE DI ENTESITE)

PUNTI: 2



Questa è una dattilite che come vedete dalle unghie distrutte ci fa pensare ad una artrite psoriasica non è un caso mio, c'è questo brutto rigonfiamento a tutto spessore del dito e nella fase di risoluzione cioè rimane questa discromia cutanea ma vi garantisco che nella fase acuta il dolore tipo gotta, è violentissimo.

Questo quadro l'abbiamo solo in un'altra malattia che è la connettivite mista, la dattilite che però per il resto è molto

diversa dalle spondiloartropatie.

Sacro-ileite bilaterale di grado 2 o monolaterale di grado 3 = 2 punti

GRADI DI SACROILEITE (NEW YORK GRADING SYSTEM)

- I) IMMAGINE SOSPETTA PER EROSIONE E SCLEROSI.
MARGINI ARTICOLARI IRREGOLARI PER INIZIALI EROSIONI SUBCONDRALE CON PERDITA DI DEFINIZIONE SEGMENTARIA. SCLEROSI
- II) ASPETTO CONCLAMATO DI EROSIONI E SCLEROSI
• + PSEUDOALLARGAMENTO DELLA RIMA ARTICOLARE PER EROSIONI AVANZATE SUBCONDRALE
- III) FASE INIZIALE DI ANCHILOSI.
- IV) COMPLETA ANCHILOSI.



La sacroileite bilaterale radiologicamente di grado due o superiore a due; oppure monolaterale di grado uguale o superiore a tre; ovviamente per dare indicazioni su questi punti dobbiamo conoscere la gradazione delle sacro-ileiti.

Allora possiamo dire che il grado 1 è quando a livello sacro ileale si hanno sospette erosioni e sclerosi; il grado 2 invece è aspetto conclamato di erosioni e sclerosi; grado 3 iniziale anchilosi e il grado 4 è completa.

Per cui se da un lato, da uno solo, si può vedere un iniziale anchilosi è quello il criterio rispettato e quindi possiamo dare senz'altro 2 punti. Se invece abbiamo un quadro chiaro di erosione e sclerosi bilaterale anche qui possiamo dare due punti.

Oligo-monoartrite = 2 punti

come si presenta: ginocchio tumefatto chiaramente asimmetrico qui abbiamo una chiara monoartrite molto dolorosa, punti 2.

Uveite = 2 punti

in realtà sono gli esiti dell'uveite perché la classica uveite si manifesta con l'irritazione congiuntivale, dolore nel segmento anteriore dell'occhio poi ovviamente col tempo si formano sinechie tra l'uveite e la lente come vedete si ha un'irregolarità dell'anello irido corneale

La presenza di HLA B27: 2 punti.

Rapida risposta ai fans inferiore a 48 ore: 2 punti;

cioè se il dolore regredisce rapidamente dopo aver dato Voltaren eccetera sono 2 punti.

Balanite circinata, psoriasi, malattie croniche intestinali = 2 punti

Stampa

PUNTI: 2

La balanite circinata che è una manifestazione extra articolare o le lesioni psoriasiche si dà addirittura 2 punti nella diagnosi.

Quindi tutto ciò che vi ho raccontato in diapositiva viene riassunto in un'unica tabella

-secondo i criteri di Amor, che sono del 1983, se il punteggio è maggiore di 6 in ciò

che abbiamo riscontrato ovviamente possiamo fare una diagnosi di spondiloartrite

-altrimenti secondo il criterio dell' european spondylarthropathy study group , se uno dei due criteri tra oligoartrite simmetrica o lombalgia infiammatoria è presente, più uno tra tutti gli altri criteri, parliamo di spondiloartropatia.

Ripetiamo dolore gluteo alternante ,talalgia o altra artropatia , uretrite o cervicite , enterite, presenza di psoriasi quadro radiologico di sacroileite poi HLA B27, anamnesi familiare per spondiloartrite ed è sufficiente un criterio clinico più uno di questi sottolineati.



Criteri di Amor per la classificazione delle spondiloartropatie

Parametro	Punteggio
A. Sintomi clinici o storia di	
1. Dolore dorsale o lombare notturno o rigidità mattutina del tratto lombare o dorsale	1
2. Oligoartrite asimmetrica	2
3. Dolore gluteo	1
	oppure
se il dolore gluteo è alternante	2
4. Dita dei piedi o delle mani "a salsicciotto"	2
5. Dolore del calcagno o altro dolore entesopatico ben definito	2
6. Irite	2
7. Uretrite o cervicite non gonococcica entro 1 mese dall'esordio dell'artrite	1
8. Diarrea acuta insorta entro 1 mese dall'esordio dell'artrite	1
9. Psoriasi, balanite, o malattia infiammatoria intestinale (RCU o M. Crohn)	2
B. Reperti radiologici	
10. sacro-ileite (bilaterale di grado 2 o unilaterale di grado 3)	2
C. Predisposizione genetica	
11. Presenza di HLA- B27 o storia familiare di spondilite anchilosante, artrite reattiva, uveite, psoriasi o MICI	2
D. Risposta alla terapia	
12. Netto miglioramento entro 48 ore dall'assunzione di un FANS o rapida ricomparsa di dolore dopo la sospensione	2

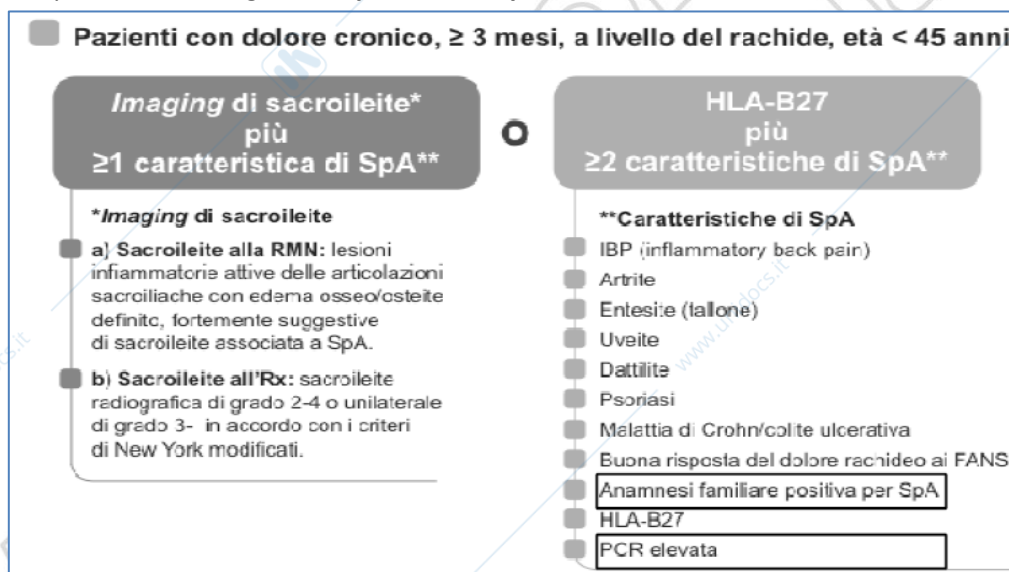
CRITERI DIAGNOSTICI delle SPONDILOARTROPATIE

SEGNO O SINTOMO	PUNTI
1. OLIGOARTRITE ASIMMETRICA	2
2. DOLORE LOMBARE INFIAMMATOARIO (NOTTURNO CON RIGIDITA' MATTUTINA)	1
3. RAPIDA (<48hr) RISPOSTA AI FANS	2
4. UVEITE	2
5. HLA-B27 O ANAMNESI FAMILIARE PER SPONDILOARTRITE	2
6. DITA A SALSICCIOTO DELLE MANI E DEI PIEDI	2
7. TALALGIA	2
8. RX -SACROILEITE MONOLATERALE DI 3°GRADO O BILATERALE DI 2°GRADO	2
9. DOLORE GLUTEO BILATERALE O ALTERNANTE	1
10. URETRITE (NON GONOC.) / CERVICITE O DIARREA NEL MESE PRECEDENTE DALL'INSORGENZA DEI SINTOMI	1
11. PSORIASI, BALANITE E/O MALATTIA INFIAMMATOARIA CRONICA INTESTINALE	1

Utilizzando i dati di questa tabella è possibile, facendo la somma del punteggio dato in base ai sintomi ed ai segni rilevati dal soggetto, fare una *diagnosi generale* di spondiloartropatia.

Secondo *Amor*, se il **punteggio totale** è **maggiore di 6** si può formulare la diagnosi di spondiloartropatia, mentre secondo la *European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG)* ci deve essere un **segno clinico principale** - oligoartrite e/o lombalgia infiammatoria - più **uno dei punti secondari** (come uveite). Entrambi i tipi di classificazione hanno una specificità e sensibilità molto elevate, soprattutto Amor.

Successivamente l'**ASAS** ha sviluppato nuovi criteri che si basano sempre sulla presenza di **lombalgia infiammatoria**, che deve durare **almeno da 3 mesi** e che deve insorgere in soggetti di **età inferiore ai 45 anni**. Ci sono 2 possibilità di diagnosi di **spondiloartropatia**:



- a. **Imaging di sacroileite alla RMN o all'RX più una o + caratteristiche di spondiloartropatia**, rappresentate dagli stessi parametri di Amor, a cui sono stati aggiunti altri 2 parametri, cioè **anamnesi familiare positiva per SpA** (include tutti i parenti di 1° grado, cioè solo genitori, fratelli e nonni) e **PCR elevata**.
- b. **Positività all'HLA-B27 più almeno 2 segni clinici di SpA.**

Si vedano ora le singole forme di spondiloartropatie, le quali sono un gruppo eterogeneo di patologie che hanno in comune una serie di caratteristiche cliniche, genetiche e radiologiche. Iniziamo con la forma classica, cioè la **SPONDILITE ANCHILOPOIETICA CLASSICA**.

SPONDILITE ANCHILOPOIETICA CLASSICA (SAP)

Nel tempo ha assunto diverse denominazioni come malattia di Von BECHTEREW, malattia di MARIE-STRÜMPPELL, SPONDILITE REUMATOIDE e SPONDILARTROPATHIA RIZOMELICA.

GRUPPO	TIPO	ANNI	PAZIENTI (%)
1	SAP GIOVANILE (OLIGOARTRITICA PERIFERICA)	< 15	4% (10-20 %)
2	SAP DELL'ADULTO (SPONDILITICO)	15-40	90%
3	SAP DELL'ADULTO (SPONDILITICO)	>40	6%

Esistono 3 forme cliniche in base all'età di insorgenza, **SAP GIOVANILE**, **SAP dell'adulto** (fra 15 e 40 anni) e **SAP dell'ADULTO (over 40)**.

La forma più frequentemente diagnosticata è quella fra i 16 e i 40 anni, mentre la forma giovanile ha una percentuale variabile in base alle varie parti geografiche. La forma dell'adulto over 40 è molto meno frequente.

FREQUENZA

È tanto più frequente quanto più ci si allontana dall'equatore. È più frequente nelle popolazioni del nord Europa ed è più frequente tra i bianchi (1:1000) che tra le persone di colore.

Nella popolazione bianca l'HLA-B27 ha una prevalenza dell'8%, mentre nella popolazione africana la % è decisamente ridotta. Considerando, invece, i soggetti con spondilite la percentuale aumenta tantissimo, sino al 90% nella popolazione bianca e quasi il 50% in quella africana.

È più frequente (con una certa variabilità geografica) nei soggetti di sesso maschile con un rapporto di 8:1 (non è noto il significato di tale prevalenza). Nel sesso maschile è più frequente l'esordio con artrite assile e la prognosi è più severa. In quello femminile è più frequente l'esordio con oligoartrite periferica asimmetrica e la prognosi è meno severa.

	PREVALENZA (%)		
	HLA-B27+	SAP	HLA-B27 IN PZ CON SAP
Popolazione bianca	8	0.1	90%
Popolazione negra americana	2 to 4	<0.05	48%

CLINICA

Si distinguono sintomi sistemici; sintomi legati al coinvolgimento articolare; sintomi legati all'entesite e sintomi legati all'interessamento di organi e tessuti extra articolari.

a) sintomi SISTEMICI

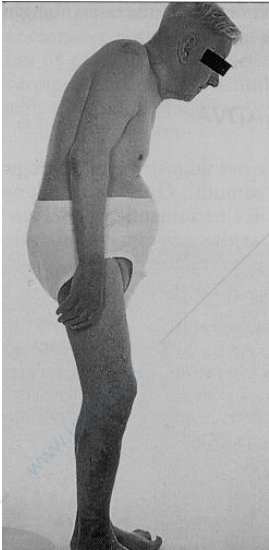
Sono i sintomi flu-like, cioè astenia, perdita di peso, febbre e algie muscolo-scheletriche diffuse. Tali sintomi non sono necessariamente presenti all'esordio, che può anche essere molto subdolo e possono passare anni prima di formulare una diagnosi.

b) sintomi legati al COINVOLGIMENTO ARTICOLARE

Il dolore **infiammatorio** è riferito da **almeno tre mesi** alla **regione lombosacrale bilateralmente**, con irradiazione **profonda** ai **glutei**, dapprima *alternato*, successivamente *bilateralmente*. Se c'è interessamento delle articolazioni intervertebrali lombari, dei legamenti in particolar modo, vi sarà la classica lombalgia infiammatoria. Il dolore gluteo, **non** alleviato dal **riposo**, sarà presente durante le **ore notturne** tale da costringere il paziente ad alzarsi di notte o alle prime ore dell'alba, associato ad una notevole rigidità articolare, poi durante il giorno, con il movimento, il dolore scema un po' di intensità.

Nelle *fasi avanzate* il dolore lombare si può associare ad una sindrome **sciatalgica**, quando subentra un processo degenerativo discale, con erniazione. Mentre nelle *fasi iniziali* si può avere lombalgia con *sciatica mozza*, cioè esclusivamente su base infiammatoria, che arriva al massimo al di sopra del ginocchio.

Una rigidità mattutina di **almeno 30 minuti** è un indice importante per confermare la diagnosi.



Nelle fasi precoci si può avere una **perdita della lordosi lombare**, perché si ha una infiammazione sui ligamenti intervertebrali, nei punti in cui si inseriscono sul corpo vertebrale. Quindi in via riflessa si ha una contrattura dei muscoli paravertebrali, che comporta una precoce perdita della lordosi lombare. Solo più tardivamente si ha un'accentuazione della cifosi dorsale. Questo caso, in figura, ora non si dovrebbe più vedere con l'uso dei biologici. Ci saranno:

- **perdita della motilità spinale** in flessione, rotazione ed estensione;
- impossibilità a **guardare in alto**;
- impossibilità a **ruotare il capo**;
- **alterazione della statica**.

La rigidità della colonna prima è solo su base infiammatoria, poi acquista un substrato organico perché si ha una neoformazione di tessuto osseo lungo tutti i ligamenti intervertebrali, che immobilizza la colonna. Questa è la fase in cui, per via di questa immobilizzazione, non si hanno più le sollecitazioni di carico sui corpi vertebrali, che andranno incontro ad una marcata osteoporosi, e quindi si hanno fratture e le degenerazioni discali che conducono alla vera sindrome sciatalgica. È così marcata la cifosi dorsale nelle fasi avanzate che il paziente sarà incapace di guardare il cielo stellato: per poterlo fare, egli dovrà flettere le cosce sulle gambe, che è una manovra utilizzata a conferma della patologia.

c) sintomi legati all'ENTESITE-OLIGOARTRITE PERIFERICA

Il dolore da entesite o da oligoartrite rappresenta l'esordio di malattia nel 33% dei casi di SAP classica.

Ci sono tutte le caratteristiche del dolore infiammatorio:

- non alleviato dal riposo;
- presente durante le ore notturne;
- il dolore è spesso molto accentuato specialmente al mattino (come quello riferito alla pianta dei piedi nell'atto di alzarsi dal letto);
- riferito ai capi ossei sedi di entesite e/o oligo artrite ovvero alle dita sede di dattilite.

Le sedi di **entesite** sono:

- **inserzione del tendine di Achille**;
- **calcagno e teste metatarsali** (fascite plantare);
- **base dell'estremità del 5° osso metatarsale**;
- **tuberosità tibiali**;
- **polo superiore e inferiore della rotula**;
- **cresta iliaca**.

Mentre le sedi di **OLIGOARTRITE** sono:

- ✓ **articolazioni della gabbia toracica** (incluse **acromio-** e **sternoclavicolare**);
- ✓ **spalla con interessamento asimmetrico** (con **danno articolare evidenziabile all'Rx**);
- ✓ **grosse articolazioni: anca, spalla, caviglia, ginocchio**;
- ✓ **articolazioni temporo-mandibolari e polsi**.

Si può valutare il dolore con la digitopressione nella fase di acuzie e nelle fasi avanzate.

Nelle fasi di **acuzie** una digitopressione provoca dolore a livello di:

1. **articolazioni sacro-iliache**, dovuto all'*infiammazione*;

2. **apofisi spinose** della colonna, dovuto all'*infiammazione*;
3. **grandi articolazioni**, in caso di oligoartite, dovuto alla flogosi ma anche a **versamento articolare**;
4. in sede **entesite**, per *flogosi*.

Perciò nella fase di acuzie, il dolore in tutte le sedi è dovuto perlopiù ad infiammazione, ed in più è dovuto alla contrazione riflessa dei muscoli intorno all'articolazione colpita.

Nelle fasi **avanzate** una digitopressione provoca dolore a livello di:

1. **apofisi spinose** della colonna, dovuto ad un'iniziale **degenerazione discale** con **erniazione, osteoporosi, frattura**;
2. **grandi articolazioni**, in caso di oligoartite, dovuto alla progressiva **anchilosi**;
3. in sede **entesite**, per la **neoformazione di tessuto osseo** in corrispondenza delle entesi, che producono un problema di limitazione funzionale non indifferente

Dal punto di vista **semeiologico**, ci sono 2 test per valutare la rigidità della colonna:

A. **test di SHOBER** (utile ma non specifico):

- 1) si segnano 2 punti: uno a livello dell'apofisi della 5° vertebra lombare, a paziente in posizione eretta, cioè a livello di una linea che, grossomodo, che passa per le spine iliache posterosuperiori; l'altro 10 cm al di sopra del punto precedente, sempre sulla linea mediana;
- 2) si invita il paziente a flettere il tronco sul bacino;
- 3) si rimisura la distanza tra i due punti: se >15 cm, il test è normale. Nei pazienti con rigidità della colonna, la distanza **non** supererà i 15 cm.

B. **test di ESPANSIONE della GABBIA TORACICA**

Tiene conto della differenza tra le circonferenze toraciche al termine della massima inspirazione ed espirazione: in genere la differenza di diametro è di 5 cm, mentre nei soggetti con spondilite, proprio per il coinvolgimento delle articolazioni costo-vertebrali posteriori, non si avrà mai una differenza maggiore di 5 cm. Questo test può essere inficiato dai pazienti che hanno un enfisema, BPCO, aderenze pleuriche, cioè pazienti con un'insufficienza respiratoria restrittiva.

Nella **fase tardiva** il paziente può riferire:

- **dolore toracico persistente**, che si accentua con gli atti respiratori;
- **dolore e rigidità del collo**;
- **alterazioni sensitivo-motorie agli arti inferiori, incontinenza urinaria e fecale (sindrome della cauda equina)**, dovuta a compressione per frattura dei corpi vertebrali dell'ultimo segmento del midollo;
- **dispnea ingravescente**, sia per una ridotta espansione della gabbia toracica, sia per il fatto che i pazienti nel tempo sviluppano una fibrosi polmonare.

Indice	Metrica
BASFI	LIVELLO DI DISABILITÀ
BASDAI	LIVELLO DI ATTIVITÀ DI MALATTIA
ASAS - IC	SINTESI COMPOSITA DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA

Per valutare lo stato di malattia in questi pazienti, ci sono dei criteri di valutazione usati correntemente in ambulatorio, cioè:

- il **BASDAI**, che misura l'**attività di malattia**;
- il **BASFI**, che misura il livello di **disabilità**.

BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

ASAS - IC = Assessment in Ankylosing Spondylitis Improvement Criteria

d) sintomi legati all'interessamento di **ORGANI** e **TESSUTI EXTRA-ARTICOLARI**

Le **manifestazioni extra-articolari** sono diverse:

- 1) **UVEITE ANTERIORE (IRITE o IRIDO-CICLITE)**

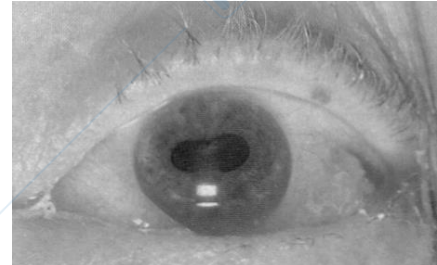
È una **vasculite** dei vasi del segmento anteriore dell'occhio, che compare nel 20-40% dei pazienti con SAP.

- nei pazienti con uveite primaria, SAP comparirà nel 30-50% dei casi → 84-90% se HLA-B27+.
- i pazienti con uveite possono sviluppare altre SPS.

*C'era un ragazzo albanese seguito in oculistica con uveite, poi i colleghi oculisti lo hanno mandato da noi, e chiedendoglielo aveva riferito dei vaghi dolori alla colonna, rigidità. Dopo la RMN sulla colonna, si è fatta diagnosi di SAP, ed è ora in terapia con biologici, perché purtroppo per la spondilite, a differenza dell'artrite reumatoide dove si possono usare i farmaci tradizionali, i farmaci come il methotrexate e la salazopirina **non** funzionano assolutamente sullo scheletro assile.*

L'**esordio** è in genere un **dolore acuto, unilaterale**, con una modica iniezione congiuntivale e raramente è interessata l'uvea posteriore. I segni più tipici sono la *lacrimazione costante* e la *fotofobia*; si può avere anche una visione sfocata.

Se trattata in maniera molto aggressiva (immunosoppressori e corticosteroidi a dosaggio elevato) si risolve nel giro di 2-3 mesi.



2) Apparato CARDIOVASCOLARE

Si ha un coinvolgimento dell'apparato cardiovascolare, con un'incidenza massima del 10% dei casi con malattia di lunga durata. La forma subclinica è molto più frequente e può manifestarsi anche in pazienti asintomatici per SAP, che siano positivi per HLA-B27.

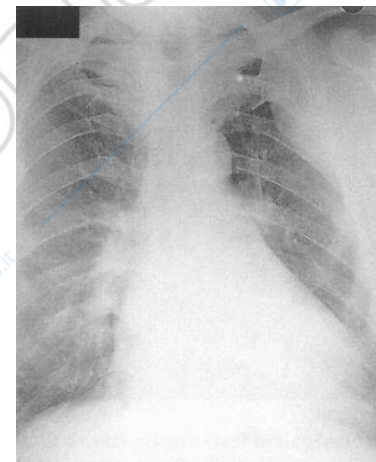
Particolarmente coinvolte saranno le valvole:

- **insufficienza aortica**: è la più frequente, poiché si ha una vasculite che conduce ad un'insufficienza dei lembi valvolari, con distorsione dell'anello aortico;
- **insufficienza mitralica**;
- **disturbi della conduzione (BAV)** da fibrosi del tessuto di conduzione.

3) Apparato RESPIRATORIO

Nell'immagine vi è un quadro polmonare di un paziente con spondilite e fibrosi polmonare. Diversi sono i motivi per cui è possibile rilevare un'insufficienza restrittiva in questi pazienti:

- **anchilosi delle articolazioni costo-vertebrali e costo-sternali**;
- **fibrosi polmonare apicale** con evoluzione cavitaria ed infezioni opportunistiche.



4) Interessamento NEUROLOGICO

Si avranno:

- **mielopatia cervicale** da **sublussazione atlo-occipitale**;
- **sindrome della cauda equina**;
- **danni neurologici** da **fratture dei corpi vertebrali**.

5) Apparato GASTROENTERICO

Si avranno:

- interessamento **flogistico** della mucosa ileo-colitica frequente (60%) e asintomatico;
- ileite terminale e colite, che raramente sfociano in quadri clinici conclamati di **Morbo di Crohn** o **RCU**: se ciò avviene si parla di una forma prevalentemente enteropatica, ma molto rara.

6) NEFROPATIA

Pazienti trattati in maniera errata possono mostrare nefropatia da **depositi di sostanza amiloide** e di **IgA**.

DIAGNOSI

a) LABORATORIO

Fra le ultime novità è stata inserita la **PCR**, indice più fedele di un'eventuale flogosi spinale, mentre la **VES** è spesso più aspecifica, perché può aumentare per altri motivi. Una VES elevata ha inoltre significato prognostico negativo. Comunque, nell'insieme, le analisi di laboratorio aiutano poco.

Si esegue, inoltre, la **tipizzazione sierologica HLA** (HLA-B27) quando il quadro clinico è ben definito.

L'**emocromo** fornisce dati sull'eventuale presenza di anemia da malattia cronica.

Si cercano gli **ANA** e **fattore reumatoide**, che dovrebbero essere rigorosamente negativi: se il fattore reumatoide è positivo in 2 determinazioni ripetute con l'intervallo di 6 settimane, allora bisogna escludere la spondilite. Gli ANA possono essere positivi, ma comunque con un titolo basso. Bisogna comunque controllarli perché questi pazienti in trattamento con anti-TNF α possono sviluppare una sindrome simil-lupica, e gli ANA rappresentano un campanello d'allarme.

b) ESAMI STRUMENTALI

Gli esami strumentali sono rappresentati da:

- **esame radiografico standard** (sensibilità 14%) → esame di prima scelta alla diagnosi;
- **scintigrafia nucleare** (sensibilità 45%) → esame di seconda scelta, qualora il paziente non possa eseguire la RM, ovvero qualora si sospetti una spondilodiscite;
- **risonanza magnetica** (sensibilità 95%) → utile per valutare flogosi periarticolari quando l'RX standard risulti negativo in paziente sintomatico.

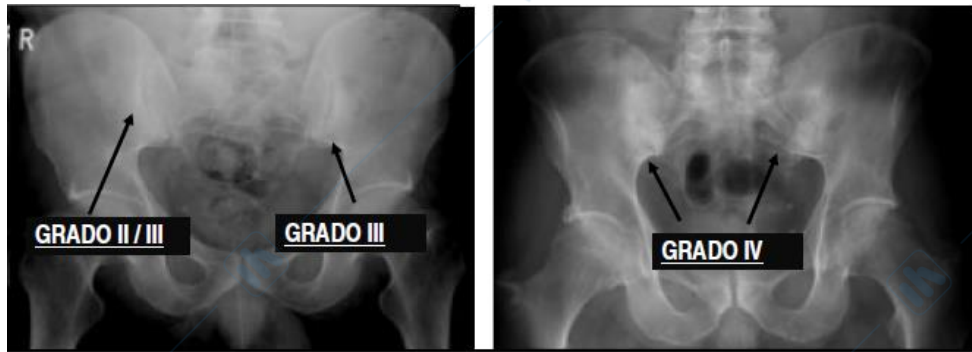
L'esame di elezione per capire se c'è una sacroileite è la **RM**, con una sensibilità del 95%. Inoltre la RM evidenzia le **lesioni iniziali** della sacroileite, senza arrivare agli aspetti di sclerosi ed erosione; può evidenziare anche l'edema spongioso osseo.



In questa immagine si notano le aree iperintense sacroileali, sono aree di edema e di flogosi, evidenziate alla RMN e con un quadro dubbio all'RX.

Gradi di sacroileite, secondo il **NEW YORK GRADING SYSTEM**:

- i) **immagine sospetta per erosione e sclerosi**
margini articolari irregolari per iniziali erosioni subcondrali con perdita di definizione segmentaria. Sclerosi.
- ii) **aspetto conclamato di erosioni e sclerosi**
+ pseudoallargamento della rima articolare per erosioni avanzate subcondrali
- iii) **fase iniziale di anchilosi.**
- iv) **completa anchilosi.**

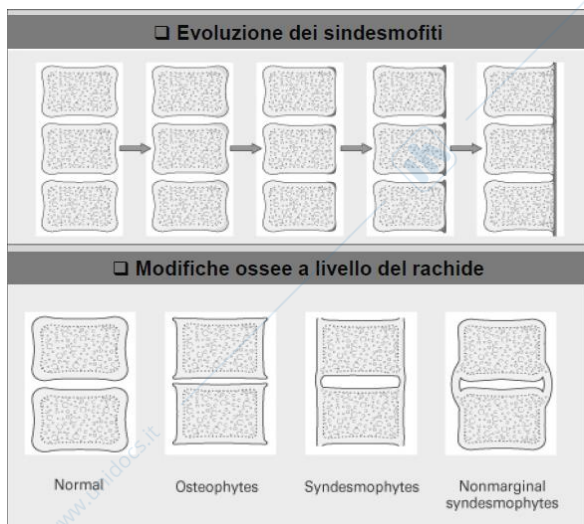


Quadri RADIOLOGICI INIZIALI di SPONDILITE

1. **EROSIONE e SCLEROSI REATTIVA** delle **VERTEBRE**;
2. **CALCIFICAZIONE SIMMETRICA** dei **LIGAMENTI PARAVERTEBRALI (SINDESMOFITI)** con **PROGRESSIONE ASCENDENTE**.

Quadri RADIOLOGICI TARDIVI di SPONDILITE

- a) **OSTEOPOROSI** dei **CORPI VERTEBRALI**;
- b) **SINDESMOFITI** estesi alla **REGIONE CERVICO-DORSALE**;
- c) **OSSFICAZIONE** dell'**ANULUS FIBROSUS** (aspetto a *canna di bambù*);
- d) **FRATTURA** dei **CORPI VERTEBRALI**.



La colonna vertebrale diventa come un diamante, dura e fragile allo stesso tempo. Dura perché va incontro a calcificazione, ma estremamente fragile.

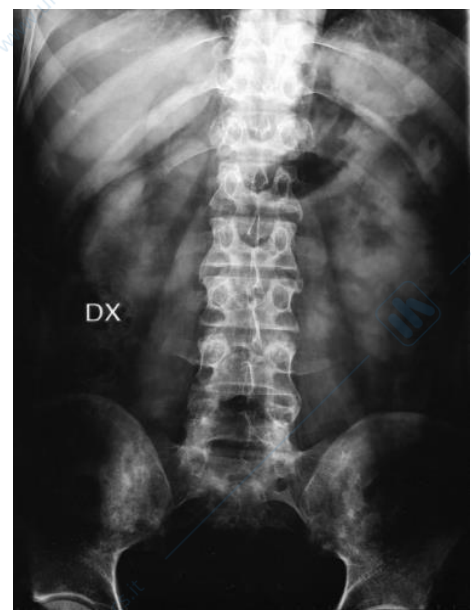
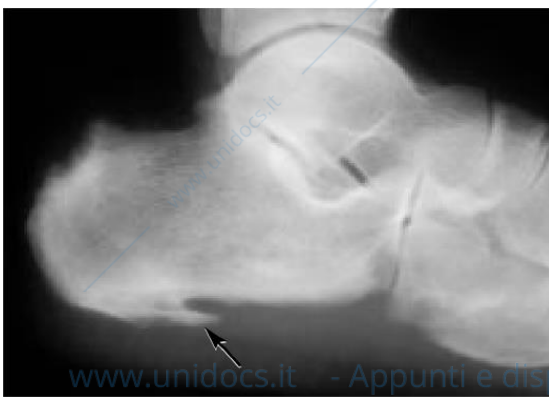
Negli angoli del corpo vertebrale si ha l'iniziale processo entesitico, a livello dei legamenti tra i corpi vertebrali. Si ha una progressiva ossificazione dei legamenti, fino ad avere una colonna completamente ossificata.

Si formano ponti ossei tra una vertebra e l'altra.

Alla fine si ha una completa fusione dei legamenti, che interessa anche il legamento longitudinale anteriore.

Si ha quindi un quadro radiologico a **canna di bambù**. I becchi sindesmofitosici inseguono la vertebra sottostante o sovrastante, al contrario dei becchi osteofitosici dell'artrosi che fuggono dalla vertebra ("partendo dal corpo vertebrale").

A livello sacroileare, si vede che l'articolazione è completamente (anchilosi) con osteoaddensamento e fusione.



Questo è un altro esempio di neoformazione di tessuto osseo in un paziente che ha avuto per diverso tempo la fascite plantare. È, quindi, un'altra sede di **entesite**, sia sull'inserzione del tendine di Achille, sia come sperone sotto il tallone, che crea notevoli problemi alla deambulazione. Molti pazienti, senza spondilite conclamata, ma con la diagnosi di spondiloartropatia, arrivano all'osservazione con sintomi molto vaghi; poi eseguono un RX dei piedi che mostra uno sperone calcaneale. Perciò la sintomatologia è molto vaga e può durare molti anni prima di essere presi in considerazione ed evidenziati con gli esami strumentali.

Gli esami strumentali che si eseguono in questi pazienti comprendono anche **SPIROMETRIA, TAC TORACE MULTISTRATO HR** (per valutare l'interstizio polmonare), l'**ECOCARDIOGRAMMA**, ma a volte si rende necessaria anche una valutazione specialistica OCULISTICA, CARDIOLOGICA o NEUROLOGICA

PROGNOSI

Nei primi 2 anni di malattia, la presenza di **almeno 3** dei seguenti fattori è indice di malattia a prognosi severa:

- **VES superiore a 30;**
- **non responsività ai FANS, entro le 48 ore;**
- **dattilite;**
- **età d'insorgenza <16 anni (nella forma giovanile);**
- **sindesmofiti.**

Altri fattori prognosticamente negative sono rappresentati:

- HLA B27,
- artrite dell'anca predice un interessamento severo della colonna
- sesso maschile.

Variante GIOVANILE della SAP

Si riscontra in individui al di sotto dei 16 anni. È piuttosto rara e si possono avere entesiti, dattilite, oligoartrite asimmetrica e febbre, poiché nei bambini i sintomi sistemici sono sempre più accentuati, addirittura si può rinvenire granulocitosi neutrofila. È importante scoprire precocemente queste forme che risultano più aggressive. Per cui anche se vi è un oligomonoartrite bisogna escludere un coinvolgimento della colonna che, se presente, nel bambino bisognerebbe iniziare il trattamento con il farmaco biologico che va bene sia per la colonna che per le articolazioni periferiche.

Se, invece, si esclude il possibile coinvolgimento della colonna nelle forme giovanili e si iniziasse il trattamento con farmaci come il methotrexate e gli steroidi, si correrebbe il rischio che si instaurino delle lesioni irreversibili a livello della colonna, tenendo conto che si tratta di pazienti in fase di accrescimento.

Nelle **donne** la prognosi è meno severa, è più frequente il riscontro di artrite periferica e osteite pubica. Vi è forse una maggiore incidenza di un coinvolgimento isolato del rachide cervicale.

Nelle **forme tardive** (dopo i 40 anni) l'evoluzione è torpida, si ha un quadro clinico simile alla spondilite enteropatica, cioè con un maggior coinvolgimento intestinale.

CRITERI per la DIAGNOSI di SPONDILITE ANCHILOPOIETICA CLASSICA (già visti all'inizio)

- DOLORE LOMBOSACRALE E RIGIDITA' MATTUTINA > 3 MESI, CHE MIGLIORANO CON L'ESERCIZIO E NON E' ALLEVIATO DAL RIPOSO.
 - MOTILITA' LIMITATA DELLA COLONNA LOMBARE (PIANI FRONTALI E SAGGITALI).
 - LIMITATA ESPANSIONE TORACICA.
 - [Dolore e rigidita' della gabbia toracica (solo in Roma 61)]
 - [Uveite attuale o pregressa (solo in Roma 61)]
-
- QUADRO RX DI SACROILEITE, BILATERALE DI GRADO ≥ 2 OVVERO MONOLATERALE DI GRADO ≥ 3 .

DIAGNOSI:

- SAP CERTA: SACROILEITE EVIDENZIATA RADIOLOGICAMENTE + 1 CRITERIO CLINICO
- Quattro criteri clinici (solo in Roma 61)
- SAP PROBABILE: a) TRE CRITERI CLINICI
b) CRITERI RADIOLOGICI RISPETTATI SENZA SEGNI E SINTOMI CORRELATI AI CRITERI CLINICI

ARTRITE REATTIVA

È una spondiloartropatia acuta asettica che insorgono dopo infezioni batteriche del tratto genito-urinario o gastro-intestinale, spesso in pazienti HLA-B27. In particolare, la **sindrome di Reiter** - caratterizzata dalla triade **coniuntivite, artrite, uretrite/cervicite** - è attualmente considerato un *subset* delle AR.

Per formulare diagnosi di AR, considerando l'esordio acuto e monoarticolare, bisogna escludere altre artriti che possono dare lo stesso esordio, cioè quelle batteriche e enteropatiche.

EZIOPATOGENESI

I **batteri artritogenici** causano la patologia a distanza di un mese o più dall'infezione e **non** vengono ritrovati dagli esami di laboratorio (ad eccezione della Chlamydia). Essi sono:

- Chlamydia trachomatis → **artrite reattiva venerea**;
- Salmonella enteritidis;
- Salmonella typhimurium;
- Shigella flexneri;
- Shigella dysenteriae;
- Campylobacter jejuni;
- Yersinia enterocolitica;
- Clostridium difficile.

Tutte le altre forme sono delle **artriti reattive post-dissenteria**.

In più possiamo avere AR da HIV, ma colpiscono prevalentemente gli africani.

Si può cercare la presenza di questi batteri nelle feci per supportare la diagnosi.

Se l'infezione è stata asintomatica la diagnosi potrà risultare difficile. Se invece si ha una storia di infezione pregressa si cerca, con le sierodiagnosi degli anticorpi, l'agente eziologico, come la sierodiagnosi di Wright (per cercare la Brucella).

In caso di episodio recente di dissenteria si ricercano soprattutto Yersinia e Campilobacter facendo coprocultura. Il Campilobacter può essere presente in carica elevatissima ma con scarsa o nulla sintomatologia.

STORIA NATURALE dell'artrite reattiva

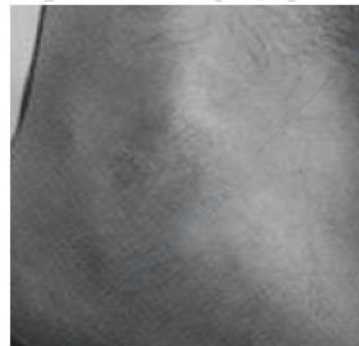
Dopo l'esposizione microbica, che può anche passare del tutto inosservata, si manifestano **sintomi sistemici extra-articolari, peri-articolari e articolari** (segui schema qui sotto):

EVENTO SCATENANTE ESPOSIZIONE MICROBICA CON A) DISSENTERIA B) URETRITE, CERVICITE -PROSTATITE	SINTOMI SISTEMICI	SINTOMI EXTRA - ARTICOLARI	SINTOMI PERI- ARTICOLARI	SINTOMI ARTICOLARI
ESORDIO (DOPO 1- 4 SETTIMANE DALL'EVENTO SCATENANTE)	FEBBRE, ASTENIA, ANORESSIA, PERDITA DI PESO	<input type="checkbox"/> URETRITE, PROSTATITE / CERVICITE, VAGINITE <input type="checkbox"/> CONGIUNTIVITE <input type="checkbox"/> UNILATERALE, UVEITE <input type="checkbox"/> MANIFESTAZIONI MUCO-CUTANEE -ULCERE NON- DOLENTI GENITALI E BUCCALI CHERATODERMA - BALANITE (VESCIC./PLACCHE)	ENTESITE / DATTILITE (TENDINE DI ACHILLE, FASCIA PLANTARE)	OLIGOARTRITE ACUTA ASIMMETRICA ASCENDENTE INFIAMMATORIA (DITA PIEDI, CAVIGLIE, GINOCCHIA) LOMBALGIA (50%)
TARDIVI, EVOLUZIONE CRONICA DI MALATTIA				OLIGOARTRITE DELLE MANI, SACROILEITE E SPONDILITE VISIBILI RADIOLOGICAMENTE

In questo caso, quindi, **non** si ha un coinvolgimento assile, ma sono interessate soprattutto le **articolazioni periferiche** (il prof preferisce *enteso-artriti* quando non c'è un coinvolgimento assile, ma è chiaro che fanno sempre parte delle spondiloartropatie)

I segni tardivi della malattia sono legate all'evoluzione del danno articolare, cioè la **sacroileite**, la **spondilite**, l'**anchilosi** delle articolazioni.

L'espressione più classica all'esordio della patologia è una **dattilite**, **oligomonoartrite**, tipo una tendinite a carico del tendine di Achille o della fascia plantare. Più rare sono le artriti di mani e polsi.



DATTILITE E ENTESITE POST- DISSENTERIA

Le **manifestazioni extra-articolari** sono rappresentate da:

- **congiuntivite**, presente nel 50% delle infezioni da Chlamydia;
- **eritema nodoso**, più frequente post-Yersinia.

Nell'immagine è visibile la **balanite circinnata**, cioè ulcere **non** dolenti, da distinguere dalle ulcere della vasculite che sono molto dolenti.

Queste lesioni si riscontrano sul glande o sulla cervice uterina.

Questo è un altro esempio di lesioni ipercheratosiche della cute, a volte anche con vescicole, che partono con un eritema e poi hanno un'evoluzione palmo-plantare: è il caso del cosiddetto **cheratoderma blenorragico**, che è un'altra manifestazione clinica dell'artrite reattiva.



Queste papule a localizzazione palmo-plantare sono tipiche soprattutto della sifilide secondaria, caso in cui sono molto contagiose (ma anche in caso di una forma di psoriasi secondo la Foti).

CHERATODERMA BLENORRAGICO



□-CHERATODERMA BLENORRAGICO - LESIONI IPERCHERATOSICHE DELLA CUTI.
(ERITEMA CUI SEGUE LA FORMAZIONE DI VESCICOLE, MACULE, PAPULE E NODULI).
SEDI: PIANTE DEI PIEDI; MENO FREQUENTEMENTE PALMO DELLE MANI).

Potete osservare come i sintomi e segni dell'artrite reattiva riproducono ciò che abbiamo detto per le spondiloartriti. Dopo aver esaminato le singole forme dobbiamo ritornare sui criteri diagnostici delle spondiloartropatie e noterete che in questi criteri ci sono segni tipici delle varie forme di spondiloartropatie.

C'è poco nella diagnostica laboratoristica. Il principale target è di escludere altre forme di artrite o entesite. Quindi escludere per esempio le forme batteriche: l'artrite batterica può esordire in modo poliarticolare simmetrico ma anche frequentemente in modo mono-oligoarticolare, ma più che altro monoarticolare colpendo una grossa articolazione, come quella del ginocchio, tipica è la artrite gonococcica. Oppure escludere artriti da deposito di cristalli. Anche queste artriti, specialmente quelle da acido urico, possono esordire più frequentemente coinvolgendo la metatarsofalangea del primo raggio, ma anche a livello del ginocchio come la gonoartrite.

Per quanto riguarda gli esami colturali e sierologici, raramente sono positivi, perché quando l'artrite, l'entesite, la sacroileite o la congiuntivite si manifestano, questi batteri sono scomparsi; mentre per le clamidie possiamo avere qualche possibilità di trovarle con metodi colturali nel secreto uretrale. Test sierologici non fanno altro che confermarci che il paziente ha avuto contatto alle Yersinie, Clamidie o Salmonelle. Invece il campylobacter si cerca sempre nelle feci, perché non da' una sierologia interessante. Quindi escludere l'artrite batterica gonococcica, escludere il morbo di Still perché esso è l'artrite idiopatica giovanile ad esordio mono-oligoarticolare asimmetrico, molto simile a quello che può essere un esordio di un'artrite reattiva, escludere l'artrite idiopatica, psoriasica e reumatoide. Per escludere l'artrite reumatoide in genere possiamo utilizzare il fattore reumatoide hccb (?) che, se positivi, ci aiutano anche a escludere quasi automaticamente l'artrite psoriasica che è sempre sieronegativa. La febbre reumatica è una malattia che lambisce le articolazioni. Da' intense algie ma difficilmente tumefazioni o lupor (??) che abbiamo invece nell'artrite reumatoide. Infatti si dice che la febbre reumatica lambisce le articolazioni e morde il cuore, mentre l'artrite reumatoide morde le articolazioni e lambisce il cuore.

Per la diagnosi sono stati formulati diversi criteri diagnostici, elencati con diversi colori.

	CRITERI DIAGNOSTICI	SENSIBILITA' (%)	SPECIFICITA' (%)
1	1. Durata > 1 mese 2. Uretrite o cervicite	84,3	98,2
2	1. Durata > 1 mese 2. Uretrite o cervicite oppure congiuntivite bilaterale	85,5	96,4
3	1. Durata > 1 mese 2. Uretrite 3. Congiuntivite	48,2	98,8
4	1. Episodio di artrite 2. Uretrite 3. Congiuntivite (Classica sindrome di Reiter)	50,6	98,8

I primi tre prevedono un episodio di artrite di durata superiore a un mese:

1. il primo criterio con uretrite e cervicite;
2. il secondo criterio uretrite e cervicite o, in alternativa, congiuntivite bilaterale;
3. il terzo con uretrite e congiuntivite;

4. il quarto sempre con uretrite e congiuntivite ma senza specificare che l'episodio di artrite duri più di un mese.

I criteri sono stati elaborati tutti dall'American College of Rheumatology; quasi tutti hanno un'identica specificità ma non tutti un'uguale sensibilità. Quindi il criterio più seguito è il primo, ma fareste bene a considerare anche il secondo, perché l'uretrite o la cervicite possono passare inosservati.

La classica sindrome di Reiter che vi ho descritto all'inizio, che è stata studiata sui dati della seconda guerra mondiale, è questa indicata in rosso. Ha una sensibilità molto bassa, ecco perché viene considerata un subset, perché se noi andiamo a cercare la triade artrite-uretrite-congiuntivite abbiamo un'altissima specificità ma perdiamo molti pazienti che hanno un'artrite reattiva perché la sensibilità è bassa. Ecco perché il miglior compromesso è dato da questi primi due criteri. L'ultimo l'ho menzionato solo perché è la classica sindrome di Reiter, quella che era stata riconosciuta inizialmente.

ARTRITE ENTEROPATICA

È un'artrite associata alle malattie infiammatorie intestinali croniche. Questa è anche un'occasione per andare a vedere le malattie infiammatorie croniche, è un punto di incontro con la gastroenterologia, anche perché le malattie infiammatorie croniche come questo tipo di spondiloartropatie in genere sono suscettibili di terapia con anticorpi monoclonali anti-TNF.

Abbiamo due quadri fondamentali di artrite associata alle malattie infiammatorie: una è la spondilite, l'altro è quello dell'artrite periferica. Quest'ultimo si può manifestare in due modi: o con la classica poliartrite simmetrica, oppure, il quadro un po' più frequente è di oligo e mono artrite con l'interessamento di un numero inferiore a 5 articolazioni e in questo caso c'è asimmetria. Vediamo adesso i rapporti tra l'artrite periferica/spondilite e la malattia infiammatoria intestinale cronica, riassunte in un'unica diapositiva.

	ARTRITE PERIFERICA	SPONDILITE
	<ul style="list-style-type: none"> - oligoartrite con interessamento di <5 articolazioni - poliartrite simmetrica 	
PREVALENZA	75%	25% maschi/femmine=1
HLA – B27	Nessuna relazione	50%
ESORDIO (rispetto a quello delle MICI)	Acuto a MICI stabilizzata (eccezione bambini)	Precede
ARTICOLAZIONI INTERESSATE	Mono, oligoarticolare / grosse articolazioni degli arti inferiori / asimmetrica	Tipica spondilite
DECORSO	Poussé che seguono quelle delle MIC / risoluzione rapida (pochi mesi)	Indipendente da MIC / può progredire
MANIFESTAZIONI EXTRA ARTICOLARI	Rare le uveiti, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, che tuttavia sono più frequenti nella MIC	

La più frequente è l'artrite periferica, meno frequente è la spondilite dove in questo caso abbiamo un rapporto sesso maschile/femminile uguale a 1. Per quanto riguarda l'HLA – B27, nell'artrite periferica non abbiamo una maggiore incidenza di HLA – B27, mentre nella spondilite esso è presente nel 50% dei casi. Quindi parliamo di pazienti che hanno o che svilupperanno una malattia intestinale infiammatoria cronica.

Vediamo ora l'esordio dell'artrite, rispetto a quello delle MICI (malattie intestinali infiammatorie croniche): nell'adulto, la forma periferica in genere segue sempre la malattia infiammatoria cronica, quindi il paziente esordisce con l'avere una malattia infiammatoria cronica e nel tempo sviluppa l'artrite periferica, quasi sempre oligo-monoartrite. Unica eccezione è nei bambini dove l'artrite periferica può precedere l'esordio della MICI. Invece la spondilite precede *sempre* la MICI. Le articolazioni interessate: nella forma periferica possono essere interessate o le piccole articolazioni in maniera simmetrica, oppure, nel caso dell'oligoartrite, una singola articolazione o comunque articolazioni in numero inferiore a 5, con asimmetria. Nella forma spondilitica ovviamente viene colpita la colonna e le sacroileali. Il decorso: nell'artrite periferica è caratterizzato da poussé che seguono quelle della MICI, quindi la malattia infiammatoria si può riacutizzare e se il paziente ha già l'artrite (subentrata dopo l'insorgenza della MICI), si riacutizza subito dopo anche l'artrite. Quindi in questa situazione è facile immaginare che mantenendo la MICI in revisione completa riusciamo ad avere un controllo sull'artrite. Invece la spondilite procede in maniera indipendente dalla malattia infiammatoria cronica, nel senso che, anche con una MICI in quiescenza clinica, possiamo avere una riacutizzazione di spondilite. In tutti i casi, questa è la situazione ideale per trattare il paziente con il farmaco biologico, perché colpiamo sia la MICI che la spondilite. Anche per le MICI ci sono delle linee guida, non è che si inizia subito col biologico, per cui possiamo anche avere una MICI in remissione coi farmaci poco costosi, tradizionali, ma se si riacutizza la spondilite con poussé successive dobbiamo assolutamente usare il biologico perché gli immunosoppressori tradizionali non hanno efficacia sulla spondilite. Manifestazioni extraarticolari: sono rare le uveiti, mentre sono frequenti gli eritemi nodosi o il pioderma gangrenoso, in realtà più frequentemente riscontrato in pazienti con la MICI piuttosto che con la spondiloartropatia, quindi sembra più una complicanza della MICI. L'eritema nodoso l'avete visto: è una vasculite del tessuto sottocutaneo che produce un quadro macroscopico di lesione nodosa, non nodulare: la lesione nodulare la possiamo identificare per quasi tutta la sua circonferenza, l'eritema nodoso no, è evidenziabile solo per una minima parte della circonferenza. Quindi è una rilevatezza a livello cutaneo con cute rossa e molto dolente al tatto. L'eritema nodoso si localizza fundamentalmente sulle superfici estensorie a livello degli arti inferiori, a livello malleolare, ai gomiti, alle braccia. Quando però vi trovate di fronte a una lesione simile a eritema nodoso in donne a livello della regione posteriore delle gambe o delle cosce, dovete pensare a un altro tipo di lesione molto simile che si chiama vasculite nodulare o eritema indurato la cui diagnosi è solo istologica e la terapia è la stessa, cioè con steroidi e colchicina. Nella diagnostica dell'eritema nodoso bisogna pensare a diverse patologie internistiche che possono esordire con eritema nodoso, quindi oltre che queste artriti reattive, anche linfoma, sarcoidosi, infezione tubercolare, angina streptococcica cronica. Quindi bisogna eseguire una diagnostica adeguata. Nel 50% dei casi l'eritema è anche idiopatico, quindi usiamo gli steroidi. In un contesto di artrite reattiva, è chiaro che l'eritema nodoso è associato.

ARTRITE PSORIASIFORME

È un importante capitolo della patologia articolare, almeno in Italia dove la psoriasi è abbastanza frequente (psoriasi cutanea non artrite psoriasica): 2,9 -3,1% della popolazione. C'è concordanza per gemelli monozigoti tra 62 e 70% comparata a 21 - 23% per dizigoti. Ma questa prevalenza di psoriasi in genere varia fra i paesi europei e le popolazioni africane, dove la psoriasi cutanea ha una bassissima incidenza.

(Francia: 3,58% West Africa: Nigeria 0,08-0,9% Ghana: 0,4% Mali 0,05% Angola 0,3%)

Anche per la psoriasi sono stati identificati diversi alleli che sono anche utili nella diagnostica dell'artrite psoriasica dubbia e in particolare ricordo tra gli alleli l'HLA - B38 e 39 che sono degli split del B16, il CW6, il BQW3 (?) e anche il DR7 e DR4. Quindi abbiamo alleli della classe I (HLA - B16, B38 e B39) e della classe II (DR4, DR7 e BQW3).

Vediamo le varie forme di artrite psoriasica. Si parla sempre di artrite infiammatoria, solo che questi pazienti possono riferire una rigidità mattutina di 30 minuti, a differenza dell'artrite reumatoide dove la rigidità riferita all'esordio, in assenza di terapia, è decisamente più prolungata, anche al di sopra di 60 minuti. Si ha dolore notturno che sveglia il paziente, non perché il paziente ruota, comprime un'articolazione e ha dolore, perché quel tipo di risveglio lo possiamo avere anche nella nostra visita tipica...(?) da artrosi, cioè la complicità dell'artrosi. Quindi classica rigidità articolare al mattino, riduzione del dolore con il movimento quindi durante la giornata, la classica artrite infiammatoria.

CLASSIFICAZIONE DELL'ARTRITE PSORIASICA (MOLL E WRIGHT)	
ARTRITE (A.)	COMMENTO
1) Oligo – A. asimmetrica (60 - 70%)	Articolazioni dita e piedi; coinvolte le IFD
2) Poli – A. simmetrica (15 – 20%)	Lesioni simili a quelle dell'artrite reumatoide; fattore reumatoide sempre negativo
3) A. IFD (5 – 10%)	Coinvolgimento delle IFD; unghie psoriasiche
4) A. mutilante (1- 2%)	Grave artrite deformante di mani e piedi con osteolisi; grave forma cutanea; sacroileite
5) Spondilite predominante (5 – 10%)	Spesso asintomatica; sacroileite è asimmetrica, i sindesmofiti hanno distribuzione discontinua

La prima forma è la più frequente, per fortuna, perché è quella che si differenzia meglio dall'artrite reumatoide: sono colpite le interfalangee distali, cosa che non abbiamo mai nell'artrite reumatoide (sono prevalentemente colpite le interfalangee prossimali). Questa è una classificazione secondo Moll e Wright, antichissima ma con la sua attualità. Poi abbiamo la poliartrite simmetrica: in questo caso le lesioni sono simili a quelle dell'artrite reumatoide perché vengono colpite le metacarpofalangee e le interfalangee prossimali in maniera simmetrica. Ci possiamo consolare con il fatto che il fattore reumatoide è sempre negativo, però il 30% delle artriti reumatoidi non ha né fattore reumatoide né anti CCP, quindi la diagnosi in assenza di una chiara lesione cutanea psoriasica è alquanto difficile. Poi abbiamo l'artrite che colpisce le interfalangee distali in maniera asimmetrica con associate le chiare manifestazione ungueali psoriasiche. Poi abbiamo l'artrite mutilante, una forma grave di artrite psoriasica con progressivo riassorbimento osseo delle interfalangee distali fino ad avere delle amputazioni naturali delle falangi, questa forma per fortuna è rarissima. Poi abbiamo la forma spondilitica caratterizzata da una sacroileite, quindi dolore gluteo, spesso radiologicamente asimmetrica e i sindesmofiti hanno distribuzione discontinua, cioè li troviamo su tratti della colonna, non come nella spondilite classica che iniziano a formarsi nella regione lombare e poi progressivamente coinvolgono i segmenti superiori della colonna. Quindi abbiamo queste cinque forme fondamentali che dovete conoscere molto bene.

Adesso vediamo le cosiddette manifestazioni extraarticolari:

ARTRITE PS: CARATTERISTICHE ADDIZIONALI	
Quadro clinico	Commento
Dattilite, entesite e tenosinovite	Presente nel 30% dei casi, spesso con artrite delle interfalangee prossimali, distali e metacarpofalangee
Manifestazioni cutanee	Artrite precede le lesioni cutanee nel 20% dei casi Ricerare le lesioni cutanee in sedi nascoste:

	orecchie, area ombelicale, piega glutea e unghie
Uveite	18% dei casi

Nell'artrite psoriasica sono frequenti le dattiliti, oppure la fascite plantare, la tallonite, che si associano o possono precedere le manifestazioni articolari. L'artrite nell'80% dei casi insorge dopo che si sono manifestate le lesioni cutanee, però nel 20% dei casi l'artrite può precedere le manifestazioni cutanee. Le manifestazioni cutanee devono essere ricercate anche in zone nascoste, come a livello della superficie estensoria dei gomiti, delle ginocchia, delle pieghe inguinali, delle orecchie, dell'ombelico, delle pieghe glutee e ovviamente delle unghie. L'uveite è presente nel 18% dei casi. Le unghie vanno incontro a tipiche



malformazioni, vedete come ci sono i segni di un alterato trofismo ungueale, diventano fragili, il margine periferico diventa frastagliato, quasi sempre il margine libero dell'unghia. Nei casi molto avanzati abbiamo dei dubbi che non sia invece una micosi ungueale, ma in genere le micosi vanno a colpire anche i margini laterali dell'unghia, non solo il margine libero. Altre lesioni molto tipiche, senza arrivare a queste gravi distorsioni (?)

ungueali, sono queste lesioni puntiformi che abbiamo sul dorso dell'unghia ("pitting").



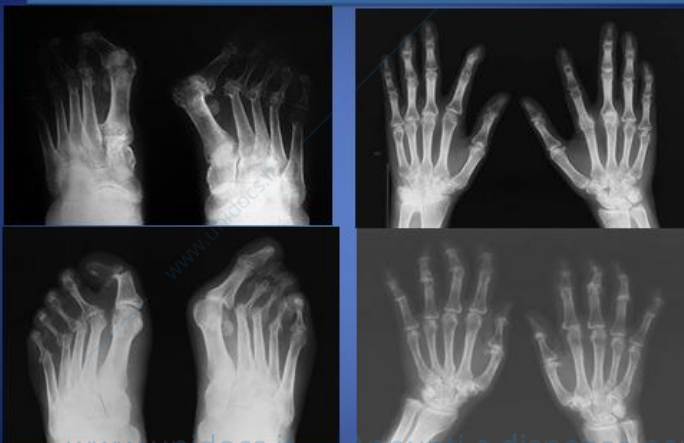
PRINCIPALI ALTERAZIONI RADIOLOGICHE DELL'AP:

1. Erosioni con adiacente proliferazione ossea
2. Quadro di *pencil in cup* o *fish tail*
3. Acro – osteolisi
4. Interessamento delle articolazioni interfalangee distali
5. Asimmetria
6. Periostite fioccosa

Interessamento assiale:

1. Sacroileite -> asimmetrica
2. Sindesmofiti -> asimmetrici, grossolani, a grappolo e non marginali
3. Minor interessamento delle articolazioni zigo – apofisarie
4. Perostosi lanuginosa della superficie anteriore dei corpi vertebrali

QUADRI RADIOGRAFICI DI ARTRITE PSORIASICA



Vediamo ora le immagini radiografiche: abbiamo dei quadri in parte simili alle artriti, con questa osteoporosi subcondrale, presente solo a livello delle teste delle falangi; anche qui vedete una completa distruzione della cavità articolare. Qui addirittura è scomparsa la rima articolare.



Qui abbiamo l'acro – osteolisi, che è il progressivo riassorbimento del tessuto osseo della falange. Qua si vede la progressiva riduzione della rima con scomparsa, poi successivamente si hanno delle deformazioni articolari fino ad avere il quadro della “matita nella coppa”, che è questa sporgenza che entra in una specie di coppa costituita dall'estremità distale della falange sottostante. Qui si vede molto bene l'osteoporosi legata all'infiammazione articolare subcondrale.

Abbiamo delle sublussazioni con un quadro clinico più a random rispetto all'artrite reumatoide, che tende a dare delle deformazioni evolutive più classiche. Qui invece abbiamo delle sublussazioni un po' più disordinate, non abbiamo degli ordini nella sublussazione.

DIAGNOSI

I criteri caspar ci permettono di formulare diagnosi di artrite psoriasica. Anche qui vengono usati dei punteggi. Il primo criterio è la presenza di psoriasi, però ci sono varie possibilità: se la psoriasi è presente (criterio 1a), si danno 2 punti. Il criterio 1b, in alternativa, si riferisce a una storia di psoriasi riferita dal paziente, dal medico di famiglia ecc., però dev'essere riferita in maniera “consistente”. Il criterio 1c riguarda una storia di psoriasi riferita dal paziente nei parenti di primo e secondo grado. Queste altre due situazioni producono un punteggio di 1.

Secondo criterio: tipica distrofia ungueale psoriasica, quindi ipercheratosi, onicolisi (perdita irregolare del margine libero dell'unghia), pitting; anche questo vale 1 punto.

Il terzo criterio è il fattore reumatoide negativo.

Poi come quarto criterio abbiamo la dattilite, frequente nella psoriasi, che è la tumefazione a tutto spessore di un intero dito; se anamnestica, dev'essere stata diagnosticata da un reumatologo (o un internista).

Il quinto criterio è l'evidenza RX di apposizione ossea iuxta articolare: ovvero, ossificazione mal definita ai margini articolari sulle radiografie di mani e piedi. Quindi segni di erosione, scomparsa della rima eccetera, da non confondere con l'osteoartrite erosiva, cioè la complicanza dell'artrosi; l'artrosi deformante, che sicuramente avete visto in qualche persona anziana, all'rx mostra un quadro sconcertante di sconvolgimento articolare e guarda caso l'artrosi va a colpire le interfalangee distali. Però con l'artrosi abbiamo un tipico quadro radiologico ad ali di gabbiano.

CRITERI CASPAR		
Infiammazione articolare, rachidea o entesica Con punteggio ≥ 3 in presenza delle seguenti 5 condizioni (1 punto per ognuna, tranne la “psoriasi presente” che vale 2)		
1) Psoriasi (una di a, b, c)	a) Presente	Psoriasi cutanea e del capilizio al momento dell'osservazione
	b) Anamnesi personale	
	c) Anamnesi familiare	
2) Tipica distrofia ungueale		Onicolisi, pitting e ipercheratosi

psoriasica		
3) Fattore reumatoide negativo		Con ogni metodo escluso latex, preferibilmente con ELISA o nefelometria
4) Dattilite	a) Presente	Tumefazione intero dito
	b) Anamnestica	Definita da un reumatologo
5) Evidenza Rx di apposizione ossea iuxta articolare		Ossificazione mal definita ai margini articolari (escludendo osteofiti) sulle radiografie di mani e piedi

Le linee GRAPPA, che servono a valutare la severità della malattia, non le farete.

MALATTIA DI WHIPPLE

L'ho inserita come mia personale iniziativa tra le spondiloartropatie, ne parliamo adesso dopo aver parlato di tutte le altre forme di spondiloartropatia.

La malattia di Whipple è una malattia sistemica, autoinfiammatoria, scatenata dal batterio Tropheryma Whipplei, che si localizza a livello delle pareti intestinali producendo un quadro clinico compatibile con una sindrome da malassorbimento; esso determina un danno a livello dei macrofagi della parete intestinale, i quali appaiono piuttosto schiumosi e come se non fossero in grado di eliminare questo batterio. Che fosse di origine batterica questa forma si era sospettato già da quando io ero studente, perchè se questi pazienti erano trattati subito con tetracicline andavano migliorando. Il ritardo nell'isolamento del batterio è stato dovuto al fatto che il batterio non solo è difficile da isolare ma è anche difficile farlo crescere.

L'HLAb27 è presente nel 26% dei casi (psoriasi: 20%). Sapete che non è una malattia solo intestinale; il paziente si ricovera nella maggior parte dei casi con un addome meteorico e sindrome da malassorbimento ma indagando bene vediamo che cos'altro ha questo paziente. Oltre all'HLAb27 ha i macrofagi schiumosi, PAS positivi, al microscopio elettronico si vedono con impregnazione argentea frammenti che sembrano di origine batterica.

SINTOMI GENERALI

- Flu – like (che abbiamo visto essere all'esordio dell'artrite reattiva, della spondilite anchilopoietica ecc.)
- Linfadenopatie superficiali e profonde
- Interessamento dell'apparato osteoarticolare: i pazienti sono affetti da artriti e addirittura spondiloartropatie sono presenti nel 30% dei casi
- Interessamento apparato digerente (coliche, tensione addominale, feci semiformate e liquide)
- Interessamento dell'apparato cardiovascolare: (come nelle spondiloartropatie) insufficienza aortica e mitralica
- Interessamento del SNC: nelle spondiloartropatie abbiamo esclusivamente un coinvolgimento vasculitico in corrispondenza dell'occhio, mentre qui abbiamo nistagmo, disturbi della memoria, mioclonie oculo – masticatorie, crisi epilettiche, quindi quelli che potrebbero essere i segni di una vasculite reattiva; addirittura visione offuscata, neuropatia a carico dei nervi cranici.

ESORDIO CLINICO

È dato da un'artrite nel 63% dei casi, che può precedere di diversi anni la diagnosi, da disturbi addominali e disturbi extra – articolari. Tutte queste informazioni le ho ricavate in parte da questo lavoro americano, uno degli studi più importanti, dove sono stati studiati 1000 casi, tantissimi per una malattia rara. L'età media è 50 anni; le artropatie le dà a 85% come prevalenza, a 70-90% dei casi, manifestazioni cardiache 35 – 65% dei casi, manifestazioni polmonari nel 30 – 60% dei casi e anche manifestazioni oculari (?) 5- 15% dei casi. A questo aggiungete l'HLA27 presente nel 27% dei casi e aggiungiamo che alla base della patologia c'è un batterio debellato il quale si neutralizza completamente il quadro clinico. Ditemi voi se non potrebbe rientrare nel gruppo delle spondiloartropatie di tipo reattivo.

L'ultima diapositiva riassume le differenze tra le varie spondiloartropatie.

CARATTERISTICHE DELLE LESIONI SPONDILITICHE E OCULARI NELLE SAPS				
	SACROILEITE	SPONDILITE	SINDESMOFITI	UVEITE
SPONDILITE ANCHILOPOIETICA	Simmetrica	Contigue e ascendenti	Tenui e marginali	Acuta, unilaterale e ricorrente
SPONDILITE ENTEROPATICA	Simmetrica	Contigue e ascendenti	Tenui e marginali	Cronica bilaterale
ARTRITE REATTIVA	Asimmetrica	Discontinue	Grossolani, non marginali	Acuta, unilaterale e ricorrente
ARTRITE PSORIASICA	Asimmetrica	Discontinue	Grossolani, non marginali	Cronica bilaterale
SPONDILITE	Assente	Minime	Occasionali	Rari

Iniziamo dall'aspetto più semplice che è l'uveite. Come vedete l'uveite è acuta, unilaterale e ricorrente in due spondiloartropatie: la spondilite anchilopoietica e l'artrite reattiva. Oppure può essere ad esordio subdolo e decorso cronico, bilaterale, nell'artrite psoriasica e nella spondilite enteropatica. Quindi queste sono due caratteristiche fondamentali.

Per quanto riguarda i sindesmofiti, abbiamo due tipi di sindesmofiti: tenui e marginali (spondilite anchilopoietica e spondilite classica), con coinvolgimento della colonna continuo e ascendente, oppure grossolani, cioè a grappolo (artrite psoriasica e artrite reattiva) con coinvolgimento della colonna discontinuo. La sacroileite è simmetrica nella spondilite anchilopoietica ed enteropatica, asimmetrica nell'artrite reattiva e psoriasica. Quindi l'unico criterio che differenzia la spondilite anchilopoietica da quella enteropatica è l'uveite.

Poi abbiamo la spondilite indifferenziata di cui vi avevo detto vi avrei parlato alla fine; si chiama così perché abbiamo i segni di una spondiloartropatia ma che non rientra nei criteri diagnostici di nessuna delle forme prima menzionate. Infatti la diagnosi è data da una serie di criteri che si aggiungono o si sottraggono.

L'ultima tavola sinottica è questa presa dal Cecil di medicina interna. Riassume qual è il coinvolgimento in base alla forma per esempio post venerea, post dissenterica ecc. e in parte riproduce quello che ho già detto, per esempio riguardo la sacroileite le espressioni più importanti, anche se dissimili, le abbiamo nella spondilite classica e nella post – venerea; la spondilite la abbiamo un po' in tutte queste forme e anche nella malattia di Whipple, che ho aggiunto io. L'artrite periferica è piuttosto rara nella SAP classica, mentre può essere frequente nelle altre forme incluso il Whipple. Il decorso articolare può essere cronico (spondilite classica e artrite psoriasica o altre forme), acuto o cronico nelle altre forme. Poi abbiamo una ricorrenza del b27: 95% nella spondilite classica, 60% post uretrite, 30% post dissenterica, 20% artrite enteropatica (però l'artrite periferica non presenta particolare prevalenza di HLAB27), 20% artrite

psoriasica, 26% Whipple. Le entesiti sono espressioni frequenti nell'artrite psoriasica, nella post – uretritica e post – dissenterica. Poi abbiamo le varie manifestazioni extra – articolari.

SPONDILOARTROPATIE						
	SAP	ARTRITE REATTIVA (S. REITER)		ARTRITE ENTEROPATICA (MDC, RCV)	APs	MALATTIA DI WHIPPLE
		POST URETRITE	POST DISSENTERICA			
SACROILEITE	++++	+++	++	+	+	+
SPONDILITE	++++	+++	++	++	++	+
ARTRITE PERIFERICA	+	++++	++++	+++	++++	+++
DECORSO ARTICOLARE	Cronico	Acuto o cronico	Acuto o cronico	Acuto o cronico	Cronico	Cronico
HLA – b27	95%	60%	30%	20%	20%	26%
ENTESOPATIA	+	++++	+++	++	++	

SPONDILOARTROSI INDIFFERENZIATA

È una diagnosi “di lavoro” per quei pazienti non inquadrabili in nessuna delle forme definite precedentemente. È più frequente nel sesso femminile, con rapporto di 3:1. L'esordio è insidioso con rare evidenze radiologiche di spondilite anche dopo anni di malattia; i segni radiologici più frequenti sono i sindesmofiti incompleti e la calcificazione del tendine d'achille, più che calcificazione una neoformazione ossea sul tendine, per episodi entesitici ricorrenti. Qui abbiamo le caratteristiche cliniche più importanti: lombalgie infiammatorie nel 90% dei casi, dolore gluteo unilaterale 80% dei casi, entesite 75% dei casi, astenia 55% dei casi, sacroileite praticamente assente.

Età insorgenza	Range ampio
Rapporto M/F	1:3
Esordio ed evoluzione	Insidioso con rare evidenze radiologiche di spondiliti
Segni radiologici	Sindesmofiti incompleti e calcificazione del tendine d'Achille

CARATTERISTICHE CLINICHE	FREQUENZA
Lombalgia infiammatoria	90%
Dolore gluteo unilaterale	80%
Entesite	75%
Astenia	55%

Questi sono i primi sintomi e nonostante questi segni abbiamo problemi a inquadrare queste forme in una delle spondiloartropatie classicamente riconosciute. Quindi ci si aiuta con i criteri diagnostici per le spondiloartropatie indifferenziate dove viene dato un punteggio o viene sottratto un punteggio a seconda che il paziente rispetti o meno un criterio di inclusione o di esclusione. Vi faccio subito degli esempi: se abbiamo una diagnosi specifica di spondiloartrite enteropoietica si sottrae un punto, perché non ha più motivo di esistere una indifferenziata se abbiamo i criteri per la diagnosi di spondiloartrite enteropoietica. Così se abbiamo una la sacroileite di secondo grado si sottrae un punto, perché in queste forme la sacroileite è sempre assente. Se abbiamo nevrite/enterocolite, per esempio nella recente storia

anamnestica, si sottraggono 2 punti, perché ci portano nelle artriti reattive. La psoriasi sottrae due punti perché ci porta nel gruppo delle artriti psoriasiche, così il cheratoderma blemorragico, il morbo di Chron o la rettocolite ulcerosa che ci porta nel settore delle artriti enteropatiche; per il fattore reumatoide positivo si sottraggono 2 punti perché ci porta nell'artrite reumatoide; per gli anticorpi anti nucleo superiori a 1:80 vengono sottratti 2 punti perché ci portano nel campo delle connettiviti.

Quali sono i criteri di inclusione invece? La lombalgia infiammatoria (1 punto); dolore gluteo unilaterale 1 punto; dolore gluteo alternato 2 punti (questo è molto simile ai criteri delle spondiloartropatie in genere); entesite 2 punti, però se c'è psoriasi si toglie 1 punto; artrite periferica 2 punti, però se compare il cheratoderma si tolgono 2 punti; dattilite 2 punti, ma in presenza di rettocolite o mdc si sottraggono 2 punti; uveite anteriore acuta 2 punti; HLAB27 due punti; buona risposta ai FANs 2 punti. Quindi si fa la sommatoria dei punteggi aggiunti e sottratti: se abbiamo un punteggio superiore o uguale a 6, formuliamo diagnosi di spondilite indifferenziata.

CRITERI DIAGNOSTICI (AMOR MODIFICATI)		
CRITERI INCLUSIONE	PUNTI	CRITERI ESCLUSIONE
Lombalgia infiammatoria	1	Diagnosi specifica di SAP
Dolore gluteo unilaterale	1	Sacroileite di grado 2
Dolore gluteo alternato	2	Uretrite / enterocolite
Entesite	2	Psoriasi
Artrite periferica	2	Cheratoderma blemorragico
Dattilite	2	RCU / MDC
Uveite anteriore acuta	2	Fattore reumatoide positivo
HLA – B27	2	Anticorpi antinucleo > 1:80
Familiare positivo per SAPs	2	
Buona risposta ai FANs	2	
Diagnosi: punteggio \geq 6		

Le terapie sono quelle che si fanno nelle spondiloartropatie.

Adesso si parla di una cosiddetta **spondiloartrite non radiologica**, cioè pazienti che hanno una clinica di lombalgia infiammatoria, età inferiore a 45 anni come periodo di insorgenza, con prc elevata, B27 con diversi criteri, ma in assenza di immagine radiologica: è il quadro B27+ più due dei criteri inclusi nella diagnosi di lombalgia infiammatoria (criteri ASAS). Questa risulta una spondilite anche in assenza di segni radiologici, non all'Rx, ma alla risonanza! Infatti c'è uno studio recente che dimostra che trattare con biologici questi pazienti è effettivamente utile, non solo per il marcato giovamento ai fini algici che il paziente ricava, ma proprio per evitare dei danni di cui la spondilite sarà causa col passare del tempo.

TERAPIA DELLE SPONDILOARTROPATIE

Le terapie attuali non sono in grado di guarire le spondiloartropatie; pertanto, il trattamento è finalizzato alla riduzione del dolore e della rigidità.

→TERAPIA FISICA E RIABILITATIVA

Esercizi fisici, riposo, fisioterapia, dieta e visite specialistiche

Queste terapie devono essere consigliate da voi medici inviando il paziente dal fisioterapista o dal terapeuta laureato in scienze motorie quando la malattia è in quiescenza clinica, mai consigliare la fisioterapia con manifestazioni cliniche eclatanti, in fase acuta. Noi ci soffermiamo ora alla terapia farmacologica:

- **FANS:** Indometacina – Diclofenac – Naprossene
- **CORTICOSTEROIDI**
- **FARMACI REUMATICI AD AZIONE LENTA (SAARD, slow acting antirheumatic drugs):** Sulfasalazina, metotrexate, Azatioprina
- **FARMACI BIOLOGICI:** Infliximab, Etanercept
- **TERAPIA ANTIBIOTICA**

Questa terapia offre spunti interessanti per quanto riguarda l'uso dei FANS, in particolare modo il FANS di elezione è l'**Indometacina**, che non viene quasi più usata ma io l'ho sempre usata; l'unico problema è che può dare reazioni allergiche. Ci sono studi che dimostrano che l'indometacina, a differenza degli altri FANS che sono antidolorifici e antiinfiammatori, agisce anche come farmaco di fondo. Questi studi sono stati presentati all'ultimo congresso internazionale sulle spondiloartropatie che si è tenuto a Palermo l'anno scorso. Mentre, in alternativa, se il paziente è allergico, si possono dare altri FANS tipo il **Naprossene** e il **Diclofenac**, cioè il Voltaren, però sono solo antiinfiammatori e antidolorifici.

Gli **steroidi** in questa patologia hanno limitata applicazione. Mentre nell'artrite reumatoide teoricamente l'applicazione ci sarebbe (però dobbiamo essere cauti, non dobbiamo esagerare con il dosaggio se no la malattia diventa sempre più ardua man mano che incrementiamo gli steroidi, con possibile viraggio ad una forma poco responsiva), l'uso degli steroidi è limitato alle manifestazioni extra – articolari; ad esempio per l'uveite, bisogna assolutamente dare steroidi anche a dosaggi generosi per evitare la perdita dell'occhio; oppure si possono fare infiltrazioni intra-articolari per le forme mono-artriche o oligo-artriche: quando sono colpite due articolazioni è chiaro che non andiamo a dare una terapia sistemica, ma preferiamo fare le infiltrazioni intraarticolari di steroidi. Steroidi a bassi dosaggi come nell'artrite reumatoide si possono usare nelle forme poliarticolari. Troverete spesso delle diagnosi di spondiloartropatia ad espressione prevalentemente periferica, vale a dire che abbiamo un coinvolgimento quasi esclusivamente delle articolazioni periferiche pur nel quadro di una spondiloartropatia. Quindi, quando c'è un'espressione prevalentemente periferica, bassi dosaggi di steroidi non guastano, intendo 5-10mg di prednisone oppure 4-8mg di metilprednisone.

Poi abbiamo i farmaci di fondo: quelli più utili sono la **sulfasalazina**, il **metotrexate**, in caso di reazioni avverse a questi due si potrebbe usare l'**azatioprina** ma con scarsa efficacia terapeutica. Se però c'è uveite recidivante (nelle spondiloartropatie con uveite cronica persistente), non possiamo dare steroidi ad alto dosaggio a vita, quindi facciamo una riduzione graduale degli steroidi e inseriamo un farmaco che funziona molto bene nelle uveiti che è la azatioprina, quindi questo è un altro uso dell'azatioprina. Ma per il problema articolare due farmaci sono importanti, la sulfasalazina e il metotrexate. Ovviamente questi farmaci agiscono solo sulle articolazioni periferiche.

Se non funzionano si usano i farmaci biologici. Abbiamo prevalentemente **anti – TNF α** , ma adesso ci sono nuovi farmaci, qualora il paziente diventi poco responsivo agli anti – TNF α . Se vi posso dire una cosa, gli anti – TNF α sono molto più efficaci nelle spondiloartropatie che nell'artrite reumatoide, è difficile che un paziente con spondiloartropatia sviluppi resistenza agli anti – TNF α ; quando ciò accade risulta anche più difficile trovare un farmaco biologico adatto. Adesso abbiamo l'**ustekinumab**, che è stato da poco approvato come farmaco per le spondiloartropatie che è un anti – IL12 e anti – IL23, che si è dimostrato essere molto efficace.

Ho inserito anche la terapia antibiotica, facendo riferimento alle artriti reattive da Chlamydiae, perché, se al momento dell'insorgenza dell'artrite reattiva abbiamo ancora una positività alle clamidie, questo è il caso in cui debelliamo la clamidia con l'antibiotico elettivo e possiamo avere un'alta possibilità di riduzione di tutto il quadro artrite reattivo che si è creato.

FANS:

- Indometacina è la più raccomandata (formula a rilascio protratto 1-2mg / kg/ die)
- Gli altri fans sono usati in base alla tollerabilità del paziente
- Controllano efficacemente la sintomatologia
- L'indometacina ritarda il processo infiammatorio sottostante e blocca l'evoluzione della malattia, gli altri farmaci no.

CORTICOSTEROIDI

- Raramente usati nelle spondiloartropatie
- Efficaci nel controllo delle malattie localizzate

SAARD

- Malattia in fase cronica
- Effetto clinico ritardato (2 – 6 mesi)
- Sulfasalazina: 2 – 4g /die; sindrome di Reiter, artrite reattiva, a. enteropatica, SAP con a. periferica
- Metotrexate: 7 – 15mg /settimana; psoriasi cutanea e articolare
- Azatioprina: 1 – 2mg / kg / die; riservata nei pazienti refrattari o intolleranti ad altri dmard

TERAPIA ANTIBIOTICA

- Artrite reattiva post venerea:
 - Doxiciclina: 200 mg / die per 3 mesi
- Artrite reattiva da Campylobacter:
 - Claritroimicina: 1g / die 10gg
 - Ciprofloxacina 1g / die 10gg
 - Doxiciclina: 200mg / die 10gg
- A. enteropatica (periferica)
 - Metronidazolo ovvero chinolonici
- Malattia di Whipple
 - Ceftriaxone 2g / die per 2 settimane seguito da Bactrim: 2g / die per 1 anno

Per le manifestazioni allergiche l'indometacina può dare sbalzi pressori, ritenzione idrica, cefalea, una serie di effetti collaterali. Certo, se noi iniziamo con 200mg al giorno è più probabile, però ho notato nell'esperienza pratica che iniziando con 25mg prima una compressa al giorno, poi 25 x 2, si può trovare un compromesso.

Gli altri fans vengono usati in sostituzione, perché l'indometacina è l'unico fans che agisce come farmaco di fondo, insieme al metotrexate, ma a differenza del metotrexate agisce sulla colonna.

Gli steroidi vengono usati per via sistemica solo nelle esacerbazioni della malattia, ma è rarissimo; per via sistemica si usano nelle complicanze oculari.

I farmaci di fondo agiscono sulle forme periferiche. È un primo tentativo che si fa. La sulfasalazina per l'artrite reumatoide può dare manifestazioni cutanee allergiche, anche gravissime, fino alla sindrome di Stevens – Johnson, cioè la dermatolisi bollosa essudativa. Quindi per questo farmaco che viene dato comunemente, (sono compresse da 500mg), c'è l'accorgimento di iniziare molto lentamente, fino ad arrivare in genere ai 2g. Altri effetti collaterali: può dare tossicità ematica, perché può indurre neutropenia, ma questo non è un problema rilevante perché basta sospendere il farmaco e si ha il ripristino della normale conta dei neutrofili, è importante quindi fare esami a cadenza periodica. In soggetti con una predisposizione alla calcolosi, la sulfasalazina può favorire ulteriormente la precipitazione di cristalli, difatti le urine sono molto cariche, gialle ed è consigliabile bere molta acqua durante il periodo di assunzione. La sulfasalazina è anche il farmaco ideale per controllare le artriti periferiche nelle forme enteropatiche, in associazione al morbo di Chron e alla rettocolite ulcerosa, che è noto essere trattate con antiinfiammatori del gruppo messalazina: è un derivato della sulfasalazina che ha il vantaggio di non essere assorbito per via

sistemica. Però ovviamente se noi diamo la sulfasalazina per trattare le artriti periferiche, dovremmo ridurre il dosaggio della mesalazina se il paziente la sta assumendo per malattie infiammatorie croniche. Il metotrexate adesso è presente in una favolosa formulazione sottocutanea, è una iniezione ogni settimana, il giorno dopo seguita da assunzione di acido folico che serve a neutralizzare in parte la sua tossicità (il metotrexate è un antimetabolita dell'acido folico). È efficace nella forma articolare periferica ma anche nella psoriasi cutanea. La signora di cui vi ho fatto vedere la lesione retroarticolare a livello del cuoio capelluto ha chiesto solo delle ecografie delle articolazioni dolenti come punto di partenza, che non aveva fatto, perché ha quasi sicuramente un'entesite psoriasica; ha poco di artrite, e quindi le entesiti si vedono con l'ecografia e non con i raggi, che fanno vedere immagini di erosioni articolari in stadio avanzato, le calcificazioni entesiche e così via. Dopo l'ecografia ho pensato di iniziare il trattamento con metotrexate. Questa paziente da novembre (5 mesi) è stata trattata esclusivamente con steroidi. Non si fa! Lo steroide va bene all'inizio. È stata trattata con un dosaggio di 25mg di deltacortene per un mese, e non vi dico poi i problemi che ci saranno: osteoporosi, diabete, ha avuto crisi ipertensive. Quindi va bene il cortisone, ma per una settimana – 10 giorni, poi aggiungete il farmaco di fondo e quindi si riduce fino a sospendere lo steroide. Quindi si gioverà del metotrexate sia per le lesioni delle falangi dei piedi che per la psoriasi, che fino ad adesso ha trattato solo con prodotti topici.

Terapia antibiotica post venerea: per le clamidie funzionano molto bene le tetracicline, per il micoplasma invece vanno molto bene i macrolidi. La doxiciclina si usa addirittura per 3 mesi. Per le artriti reattive da campylobacter il farmaco ideale è la ciprofloxacina; potendo scegliere tra doxiciclina e ciprofloxacina, diamo la ciprofloxacina, perché le tetracicline sono farmaci ad alta tossicità. Le artriti periferiche vanno in remissione di pari passo con la malattia infiammatoria cronica, quindi nella terapia che garantisce una remissione del morbo di Chron, o della rettocolite ulcerosa, senza aver iniziato il farmaco biologico, si somministrano periodicamente ogni 2 mesi, per 7 giorni, alternativamente farmaci come metronidazolo e ciproxin; questo per creare una riduzione della flora batterica intestinale, che sembra essere responsabile della riacutizzazione del morbo di Chron e della rettocolite ulcerosa.

La malattia di Whipple risponde al rocefin, ossia il **ceftriaxone**, una cefalosporina, che ha anche un buon tropismo per il SNC, infatti il ceftriaxone può dare manifestazioni neurologiche; viene usato anche per esempio nella malattia di Lyme, che può dare disturbi a carico del SNC, come terapia intramuscolo per diversi mesi.

La valutazione che noi eseguiamo per capire se il paziente dev'essere trattato o meno è il **BASDAI** (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), indice di attività della malattia.

LINEE GUIDA INTERNAZIONALI (ASAS) PER SELEZIONE DEI PAZIENTI CON SAP CANDIDATI ALLA TERAPIA CON ANTI – TNF α :

- SAP secondo criteri di New York modificati
- Malattia attiva da ≥ 4 settimane
 - BASDAI > 4 in almeno 2 valutazioni a distanza di 1 mese
 - Valutazione fisica globale ≥ 2 secondo scala di Likert (0 – 4)

Se la malattia dura da più di 4 settimane con basdai di 4 in almeno 2 valutazioni, cioè prima di queste 4 settimane e al termine di queste 4 settimane, è importante iniziare il trattamento. Possiamo iniziare il trattamento con i fans, sempre con indometacina se il quadro clinico è spondilite, oppure con altri fans se l'indometacina non è tollerata. In caso di mancata risposta a questi fans dopo un mese, con basdai ancora superiore a 4, allora si passa a farmaci di fondo. Se il quadro è esclusivamente spondilite, non possiamo usare nessun farmaco di fondo; dobbiamo passare subito al biologico. Se la forma è a prevalente espressione periferica, allora possiamo procedere al trattamento con sulfasalazina ed eventualmente con

metotrexate. Se non otteniamo il controllo con queste forme, si passa ai biologici. Quindi: forma spondilitica con insufficiente risposta a fans → direttamente farmaco biologico. Saps, spondiloartrite con maggiore espressione periferica: sulfasalazina, se non risponde: biologico. Quindi alla fine si arriva al biologico, che funziona sia sulla forma spondiliitica che su quella periferica. Una volta che iniziamo il biologico, dopo 12 settimane, si esegue un'altra valutazione del BASDAI; se abbiamo ottenuto una riduzione di 2 unità del BASDAI, possiamo dire che il farmaco sta funzionando, quindi possiamo continuare il trattamento con questo farmaco. Se abbiamo una riduzione inferiore a 2 unità, allora dovremmo cambiare farmaco.

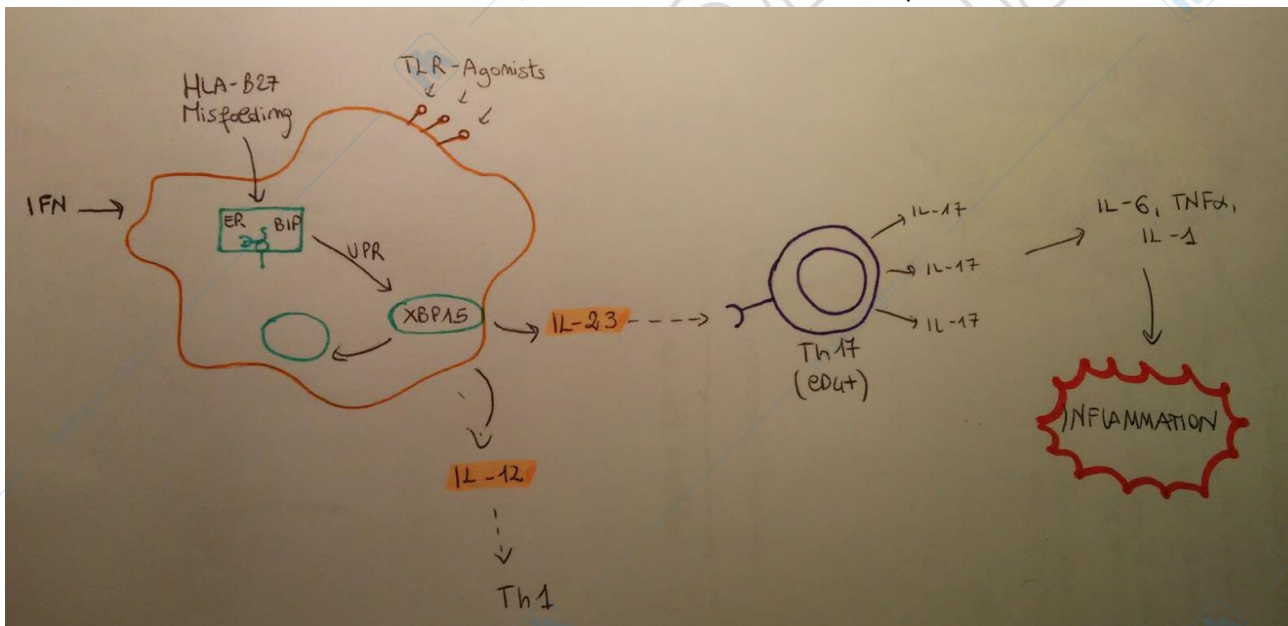
Queste sono le raccomandazioni 2010, quindi le ultime, per il trattamento con farmaci biologici. La diagnosi viene fatta su criteri ASAS, oppure su criteri di NY modificati. Formulata la diagnosi, se il BASDAI a distanza di 4 settimane è sempre superiore a 4 (il numero massimo è 10), vengono trattati con i fans per altre 4 settimane, poi si passa al biologico. Gli eventi avversi alla terapia biologica li abbiamo già visti nell'artrite reumatoide. I farmaci anti – $tnf\alpha$ sono gli stessi dell'artrite reumatoide. Una piccola curiosità: tutti questi farmaci anti – $tnf\alpha$ funzionano per le spondiloartropatie. Gli stessi funzionano per il morbo di Chron /rettocolite ulcerosa tranne uno, l'etanercept, forse perché è l'unica di queste molecole anti – $tnf\alpha$ che non attiva il complemento. Tentativi di usare il fluximab nelle spondiliti ce ne sono stati, ma non fruttuosi. Mentre sicuramente l'ustekinumab è efficacissimo nelle spondiliti. Quindi si inizia con il primo anti – $tnf\alpha$, se dopo 3 mesi il BASDAI non si riduce si usa il secondo anti – $tnf\alpha$, se non funziona adesso abbiamo l'ustekinumab.

FARMACI:

- Infliximab: chimeric $tnf\alpha$ inhibitor
- Etanercept: Fusion protein TNF inhibitor
- Adolimumab: fully human TNF inhibitor
- Golimumab: Fully human TNF inhibitor
- Rituximab: anti CD20 (anti B cell)
- Ustekinumab: Fully human IL – 12 e IL – 23 inhibitor

Perché bloccare IL – 12 e IL23? È una vecchia storia che parte dal B27. Ovviamente le immunità si dividono in immunità naturale e adattativa. Laddove avevamo visto una maggiore prevalenza di un HLA, sapevamo che c'era un ruolo nella presentazione dell'antigene, in come l'antigene viene presentato; quindi si tratta di una malattia immuno mediata, cioè una malattia autoimmune mediata dall'immunità adattativa. Per HLAB27 si era pensata la stessa cosa: vista la sua prevalenza, era ovvio pensare che B27, come BR4, BR1, presentasse un peptide in maniera anomala alla cellule T CD8. Ma si è visto che non è vero, perché la malattia poteva essere indotta in ratti transgenici per HLAB27 che mancavano proprio di cellule CD8. L'altra ipotesi è che un peptide derivato da HLAB27 potesse essere presentato da MHC classe II alle cellule CD4, ma anche quest'ipotesi è fallita, perché in animali transgenici per HLAB27 la malattia si sviluppava a prescindere dalle MHC di classe II. L'altra possibilità è che B27 avesse un epitopo particolare che però, quando la classe I B27 era associata a $\beta 2$, era nascosto. In seguito a attivazione dei linfociti T si è visto che questo epitopo si espone, quindi ecco perché in ambiente sterile questi animali non si ammalavano ma in ambiente non sterile ci sarebbe stata la malattia, con artrite, spondilite e morbo di Chron.

Alla fine nessuna di queste ipotesi è risultata vera. È risultato che alcuni sottotipi di B27 tendono difficilmente ad associarsi a $\beta 2$ e precipitano nel reticolo endoplasmatico. Si crea una condizione di proteina non ben ripiegata, unfolded protein, una proteina poco solubile. Quindi non c'è nessun ruolo degli agenti patogeni esterni se non col meccanismo che vi farò vedere adesso, ma è una proprietà biochimica intrinseca dell'HLA-B27. Quando c'è una stimolazione batterica ovviamente aumenta la quota libera e questa quota libera precipita nel reticolo endoplasmatico. Il primo attore di questo meccanismo patogenetico è un macrofago, cioè la cellula dell'immunità innata, e ora vi dico perché la spondilite non è una malattia immunomediata, ma è più considerata una malattia autoinfiammatoria. I macrofagi hanno sulla loro superficie i Toll-like receptor; questi recettori percepiscono batteri, rna virali o batterici, dna virali e così via e percepiscono anche una cellula vicina che va incontro a lisi perché infettata da un batterio. Il TLR, quando si attiva, trasmette dei segnali intracellulari che portano subito il macrofago a liberare IL - 12 e 23. Questo in condizioni fisiologiche. In condizioni patologiche, per i pazienti con certi tipi di HLAB27 che predispongono a spondilite, il B27 nel reticolo endoplasmatico precipita. Il precipitare determina un segnale di attivazione simile a quello che abbiamo per il toll like receptor in presenza di batteri e si attiva la x box protein XBP15 (?), che alla fine produce la liberazione di IL -12 e 23. Normalmente, quando si ha l'accumulo di proteine poco solubili, interviene il proteasoma. In questo caso invece crea un danno. IL - 12 e 23 agiscono su queste cellule in genere CD4+ Th17, che liberano IL - 17 e danno l'autoinfiammazione. Per fortuna l'anti - $\text{tnf}\alpha$ agisce, però a monte [forse intendeva a valle], dopo che IL - 17 si è liberato, ma funziona. Se non funziona l'anti - $\text{tnf}\alpha$, si è visto che adesso l'anti- IL -12 e 23 fa regredire le manifestazioni cliniche. Si chiama anti - IL -12-23 perché riconosce una subunità comune alle interleuchine 12 e 23. Questo è il meccanismo di azione dell'ustekinumab, che funziona anche nell'artrite psoriasica.



La volta scorsa abbiamo visto questo meccanismo per cui si va ad agire su IL-12/23 e vedremo adesso i dati di **Ustekinumab** che è l'anticorpo anti-12/23 usato nell'artrite psoriasica. E poi c'è un'altra citochina che è su questa via che porta al rilascio di IL-6, TNF alfa e così via che è **IL-17** per cui sono stati prodotti anticorpi monoclonali e si stanno utilizzando. Uno è stato approvato anche nella psoriasi cutanea e si sta valutando l'efficacia nell'artrite psoriasica. Guardando gli eventi avversi di Ustekinumab rispetto al gruppo di controllo, notiamo che non ce ne sono di significativi (come prevalenza) a livello statistico. I valori diversi non sono statisticamente significativi.

Uno studio iniziale del 2014 di Ustekinumab nella spondilite anchilopoietica non ha dato risultati eccellenti. In particolar modo alla ventiquattresima settimana c'era una risposta clinica del 65% dei pz ed il 35% aveva avuto una risposta clinica positiva. Questo era uno studio iniziale, non sappiamo nel lungo follow up l'efficacia terapeutica.

Adesso parleremo dell'interleuchina 17 che si comporta come l'IL-1 e la 6 perché ha molti effetti simili:

- Contribuisce ad attivare macrofagi e le cellule dendritiche (APC);
- Agisce sulle cellule endoteliali;
- Stimola i fibroblasti;
- Attiva anche gli osteoclasti, i condrociti ed i cheratinociti.

A seguito di tutta queste serie di azioni, porta al rilascio di IL-1, TNF alfa, IL-6; quest'ultima ricorre frequentemente e favorisce l'**osteoclastogenesi** e cioè il riassorbimento del tessuto osseo. L'IL-17 nella psoriasi è stata studiata in topi che sviluppano l'Artrite Psoriasica che, se venivano resi IL-17 deficienti, non sviluppavano la patologia. A livello del tessuto sinoviale nei pazienti con artrite psoriasica è stata trovata molta quantità di IL-17 e del recettore. Se andiamo ad analizzare le cellule T a livello delle papille dermiche della cute psoriasica abbiamo moltissime cellule Th17. Queste sono evidenze di come: bloccare l'IL-17 potesse dare dei risultati fruttuosi.

Sono stati sintetizzati **3 anticorpi monoclonali anti-IL17**. Ne abbiamo 2 completamente Umani: **Secukinumab ed Brodalumab**; ed il terzo anticorpo che finisce con -zumab ed è un anticorpo umanizzato e si chiama **Ixekizumab**. Nella psoriasi cutanea, in uno studio iniziale, sono risultati eccellenti. Poi tale farmaco si è studiato, nel 2014, nella artrite psoriasica con un End Point Primario dato dalla riduzione delle manifestazioni cutanee misurate tramite ACR20. Tale studio era significativo, ma non in maniera eccellente. Infatti si osservava nello stesso tempo una riduzione delle proteine della fase acuta e così via. Tuttavia questo studio è troppo preliminare per dire se questi anticorpi sono realmente efficaci.

Nella psoriasi cutanea, però, si è confermata la loro efficacia.

Altra cosa che volevo far vedere sono questo schema di alleli B27 che predispongono alla spondilite differenziati per le sequenze in alcuni punti della catena pesante a livello di $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$. Quelle marcate sono gli allotipi che predispongono a psoriasi. In Sardegna abbiamo molto B2706 che non predispone a psoriasi. Particolare è l'allele B2703 che non predispone a psoriasi, ma si differenzia da uno che predispone solo da un amminoacido in posizione 59 (Istidina per una Tirosina); questo rendeva difficili le interpretazioni del meccanismo della presentazione dell'antigene. Una singola sostituzione amminoacidica non poteva spiegare come un allele potesse presentare un ipotetico peptide self alle cellule T dando origine a malattia; mentre, sostituendo la tirosina con istidina, lo stesso peptide era presentato e non si aveva malattia. Per questo si è lavorato molto sulla struttura e sulla conformazione di HLA-B27 e quindi **un singolo amminoacido può modificare e rendere più precipitabile il B27 non associato a $\beta 2$ microglobulina**. Si è passato dalla teoria della presentazione alla teoria dell'insolubilità con attivazione del sistema del

pathway intracellulare delle proteine unfolded che porta poi all'attivazione dei macrofagi ed al rilascio di IL-12/23 poi bloccata dall'anticorpo. [25.59]

LUPUS ERITEMATOSO

Nei secoli, da quando mi sono laureato io, sono state sviluppate numerosissime ipotesi patogenetiche che però sono state sempre contraddette. Quindi perdonatemi se per questa malattia vi porterò, dal punto di vista patogenetico, solo alcuni cenni e ci concentreremo molto sulla clinica.

La malattia si chiama Lupus Eritematoso Sistemico ed è una **malattia infiammatoria sistemica cronica a decorso ondulante, eziologia multifattoriale e patogenesi autoimmune**. Questa malattia è il prototipo delle malattie autoimmuni proprio per la sua sistemicità di coinvolgimento d'organo. **I quadri clinici**, proprio perché vengono interessato più organi sono molto **polimorfi**. Spesso la diagnosi all'esordio è difficile. Possiamo avere il classico **Rush a Farfalla o con un quadro Artritico** è facile capire ed orientarsi, ma può anche esordire con un quadro Flu-Like o con un coinvolgimento di più organi tipo il rene o con manifestazioni cutanee atipiche che possono far ritardare la diagnosi. Poi è caratterizzata anche da **autoanticorpi rivolti contro diverse proteine self** in particolar modo: proteine associate al nucleo o al nucleolo o verso proteine che spesso sono nell'area extra-cellulare come i fosfolipidi, proteine associate alla membrana come alcuni Antigeni associati alle Piastrine (avremo piastrinopenia), antigeni associati alla membrana dei globuli rossi. Quindi l'autoimmunità in questa malattia è diretta sia verso antigeni solubili, che antigeni associati alla membrana che intracellulare ed, in particolar modo, antigeni nucleari associati nel nucleo o al nucleolo.

I primi reperti di una giovane donna probabilmente affetta da lupus, non so su che base è stato evidenziato il lupus, ma era sicuramente una mummia sepolta in particolari condizioni che aveva conservato tutte le caratteristiche; altrimenti sullo scheletro non possiamo andare a pensare ad un lupus. Comunque una mummia del periodo pre-colombiano appartenuta alla civiltà Wari in una regione dell'America Meridionale sulla costa del Pacifico.

Poi abbiamo richiami ad aspetti clinici che farebbero pensare al lupus da parte dell'anatomopatologo Virchow, di cui sicuramente avete sentito parlare. Poi nel 1455 il tedesco Von Gersdorf che è stato uno dei primi ad usare la parola Lupus anche se non se ne conosce bene l'origine. Si potrebbe istintivamente dire che le lesioni eritematose creano una mascherina sul viso che potrebbero simulare l'aspetto di un lupo. In realtà ci si riferiva a "Lesioni Lupiche" come lesioni cancerose, prevalentemente alle gambe perché sembravano i segni di una aggressione da lupo. Poi nel 1400 questo autore associò, per la prima volta, la parola Lupus a lesioni del volto.

*Poi, ancora, Kaposi nel 1872 scrisse un lavoro dove descriveva per la prima volta la natura sistemica del Lupus. Subito dopo la seconda guerra mondiale Hargreaves descrisse per la prima volta, in questi pazienti, il **fenomeno LE** che adesso non si considera più. Questo fenomeno LE è la situazione per cui se esaminiamo il sangue periferico di questi pazienti troviamo frammenti nucleari di granulociti neutrofili fagocitati da macrofagi o da altri neutrofili stessi. Non è più ricorrente, nessuno chiede più il fenomeno LE.*

Le donne sono sempre sfortunate in questa tipologia di patologie perché è una malattia che colpisce prevalentemente le donne (rapporto **M/F: 1/10**), ma quando colpisce il maschio abbiamo una prognosi decisamente peggiore. E colpisce purtroppo le **donne nell'età fertile**, giovanile, che va dai 16 ai 45 anni come età media.

Anche la prevalenze di questa malattia è molto eterogenea in base alle aree geografiche. In Europa possiamo considerare 4 casi ogni 10000 abitanti, quindi 1 ogni 2500; tra gli asiatici la malattia è più rara ed ha prevalenza di 1/5000 abitanti; mentre è molto diffusa fra gli Afro-Caraibici con 1 caso su 500. Mentre per gli asiatici può essere definita una malattia rara negli afro-caraibici questa non è considerata una malattia rara (Il Cut-Off per definire una malattia rara è di 1 caso su 2000 individui).

Cosa causa il lupus?

L'eziologia è ignota, come tutte le patologie autoimmuni, ma si ritiene che ci sono diversi **fattori ambientali** che possono giocare un ruolo: in primis i **Raggi Ultravioletti**, ma anche **farmaci** che possono indurre una malattia simil-lupica; abbiamo **fattori genetici; endocrini**. Tra gli agenti infettivi qualcuno ha ipotizzato l'azione dei **virus**. I fattori genetici sono abbastanza importanti e vi ricordo la concordanza tra gemelli omozigoti che è fino al 50%, negli eterozigoti si abbassa notevolmente. Il 10-16% dei paziente ha parenti affetti da LES o altre malattie autoimmuni.

Vi è una differenza razziale visto che, abbiamo detto, tra gli afro-caraibici la malattia è molto più presente che nei caucasici/europei. Però, c'è anche da dire che la patologia è molto più aggressiva negli afro-caraibici che nelle popolazioni europee.

Abbiamo alcune associazioni con **alleli di HLA di classe 2** come con il **DR2 e DR3**, però abbiamo anche associazione fra alcuni alleli **HLA di classe 3** che sono deficienti. L'HLA di classe 3 che avete sentito nominare sempre molto raramente codifica per i **fattori del complemento**; se abbiamo dei deficit, delle soppressioni a livello di questi geni si ha una ipocomplementemia con possibili malattie simil-lupiche o delle vasculiti. *Infatti nella review che ho dato alla vostra rappresentante sulle vasculiti c'è una sezione delle vasculiti associate a deficit congeniti di complemento.* In base alla frazione di complemento interessata si possono avere quadri da immunodeficienza o quadri di malattie simil-autoimmuni (Lupus, Glomerulonefriti idiopatiche e vasculiti). Se non sbaglio, a proposito delle vasculiti, quando faremo le nostre professionalizzanti con rapporto 1/10, parleremo anche di quali sono i deficit del complemento con i quali si associano più frequentemente le malattie autoimmuni comprese le vasculiti.

Abbiamo altri geni che sembrano giocare un ruolo importante e sono geni, per esempio, che codificano per **proteine che intervengono nella immunità innata**, addirittura la **proteina C reattiva o recettori della regione Fc delle immunoglobuline**, proteine che intervengono nell'**apoptosi** e anche nell'**immunità adattativa** (come quella di classe 1 e 2) e dell'**immunità innata** (C2 e C4 del complemento ossia HLA di classe terza). Man mano che vanno avanti queste analisi di associazione tra i geni e le malattie stanno emergendo sempre nuovi geni. Però a noi, in maniera molto semplice, è sufficiente ricordare la concordanza tra i gemelli monozigoti che è del 50%, molto alta.

Per quanto riguarda i **fattori ormonali**, è noto che il Lupus ricorre più frequentemente nelle donne e si possono avere riacutizzazioni importanti durante la gravidanza proprio in base al cambio dei livelli degli ormoni femminili. **Gli estrogeni sono dei potenti immunostimolanti, gli androgeni sono immunosoppressori**; proprio per questo gli estrogeni creerebbero la maggiore suscettibilità di malattia nelle donne. Abbiamo anche altri fattori come la **prolattina** che si pensa possa avere un ruolo nella malattia; per esempio il post-partum può essere un altro momento critico in cui si potrebbe avere una riacutizzazione di malattia lupica quando aumenta in maniera esasperata la prolattina che, vi ricordo, sembrerebbe avere un ruolo anche nell'Artrite Reumatoide.

Dei **fattori ambientali** possiamo parlare per ore: virus ed altri fattori scatenano il meccanismo autoimmune però è interessante parlare delle **radiazione ultraviolette**. Queste colpiscono i cheratinociti quando c'è una

esposizione abbastanza importante che porta ad una **alterazione della cheratina** dei cheratinociti con **formazione dei corpi apoptotici** che possono essere di piccole o di grosse dimensioni. Sono dei corpuscoli costituiti da una membrana. Vengono liberati dalla cellule cheratinocitarie che vanno in apoptosi: quelli più piccoli esprimono alcune ribonucleoproteine, quelli più grandi esprimono sulla superficie, insieme alla classe 1 e classe 2, proteine associate al nucleo, per esempio. Queste vescicole circolanti sono quelle che poi **entrano in contatto con le APC** e quindi queste inizieranno a produrre **anticorpi contro proteine nucleari**. Questo spiegherebbe il meccanismo di come noi abbiamo anticorpi contro proteine associate al nucleo o al nucleolo che sono proteine localizzate in un'area molto riservata non raggiungibile dagli anticorpi stessi. Lo sviluppo di questi anticorpi avverrebbe per questo meccanismo di apoptosi dei cheratinociti.

Il paziente con lupus è molto sensibile ai raggi UV. Una esposizione inadeguata può scatenare la malattia o riacutizzare un lupus quiescente. Quindi bisogna sempre consigliare a questi pazienti di andare al mare alla prime ore del mattino o dopo le 17 ed utilizzare sempre creme protettive con massima protezione.

Vi sono dei **farmaci** che possono indurre il lupus, ma sono situazioni facilmente controllabili perché **basta sospendere il farmaco** che tutte le manifestazioni cliniche, incluso quelle sierologiche (ANA, in particolare gli anticorpi anti-istone) regrediscono. Quindi i farmaci più incriminati fra quelli che sono ancora usati (eliminando la penicillina) vi è:

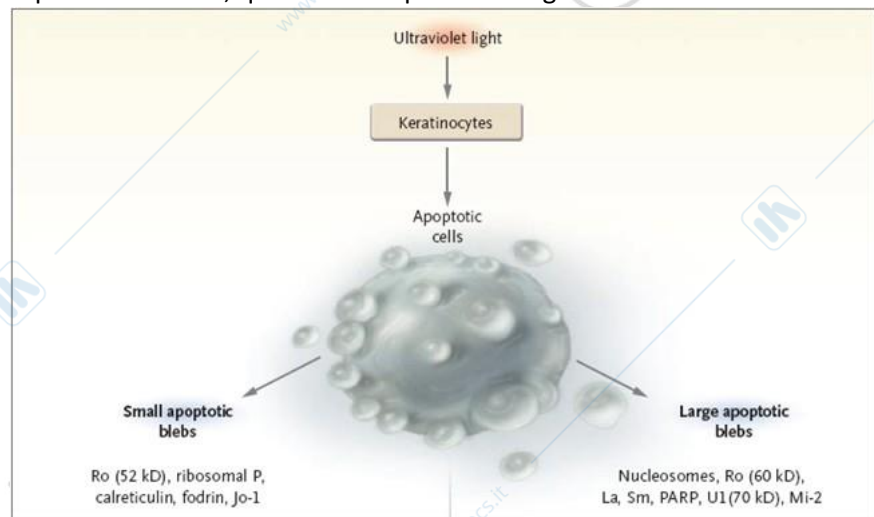
- la **Clorpromazina** che è un tranquillante maggiore, un analettico quindi usato in psichiatria; poi abbiamo l'Idralazina,
- l'**Isoniazide** che è un antitubercolare che noi usiamo nei pazienti che hanno il QuantiFERON positivo e che devono iniziare il trattamento con farmaco biologico dopo aver escluso una infezione tubercolare in atto. Quindi paradossalmente ai pazienti in cui andiamo a monitorare gli ANA (perché l'Anti-TNF α può darne un aumento) diamo un farmaco che può scatenare teoricamente un Lupus iatrogeno e siamo indotti, in alcuni casi, ad interrompere l'uso del farmaco biologico. Quindi bisogna stare attenti alle interpretazione dei dati clinici.
- L'**alfaMetilDOPA** (Aldomet il nome commerciale) è un potente anti-ipertensivo che ai tempi miei si usava tranquillamente con il rischio che potesse dare un Lupus iatrogeno oppure delle anemie emolitiche autoimmuni. Ho scoperto di recente che, nei reparti di ginecologia, l'alfaMetildopa è un farmaco molto usato ed è tra i più "safe" nelle donne gravide che vanno incontro a gestosi, quindi a crisi ipertensive e così via.
- Poi abbiamo farmaci anti-aritmici come la **Procainamide**;
- Secondo alcuni anche i **Beta-bloccanti**, ma io non sarei tanto d'accordo perché c'è un uso smisurato di tali farmaci, quasi ogni paziente che affrisce ad un ambulatorio di reumatologia ha un beta-bloccante o per motivi ipertensivi o per aritmie e vi garantisco che per nessuno di questi pazienti abbiamo riscontrato questo Lupus iatrogeno. Quindi a mio avviso per dire che i beta-bloccanti possono dare il lupus iatrogeno, considerato lo smodato uso che se ne fa, avremmo dovuto avere una maggiore incidenza.

Questa è la storiella clinica poi c'è una parte interessantissima che serve a capire perché questi farmaci inducono il Lupus iatrogeno. Secondo studi recenti sembra che **questi farmaci vadano a legare delle proteine che influiscono con le modificazioni epigenetiche** quindi si pensa che tali farmaci siano responsabili di modificazioni epigenetiche a livello del nucleo, quindi mediante i **microRNA** (miR), mediante le **acetilazione** o mediante le **metilazioni**. Tali modificazioni, poi, possano **attivare delle aree di DNA sopresse**, per esempio, che si attivano e portano alla produzione di anticorpi anti-nucleo. Lo stesso

meccanismo è stato ipotizzato per le vasculiti ANCA-associate da farmaci. Questo tipo di vasculiti, che sono dovute ad un tipo di ipersensibilità, vengono indotte da farmaci così come gli autoanticorpi di queste vasculiti e sospendendo il farmaco si ha una completa remissione della vasculite e degli auto-anticorpi cosiddetti ANCA perché associati ad alcune proteine dei neutrofili. Se andiamo ad analizzare quali sono i farmaci che producono le vasculiti ANCA-associate vediamo che sono gli stessi visti per il Lupus latrogeno.

Fra gli autoanticorpi di cui dovremo tener conto nella fase diagnostica, oltre agli **ANA** che son presenti nel 96% dei casi dei pazienti con Lupus e Sclerosi Sistemica; quelli con maggiore specificità sono gli **Anti-dsDNA** e gli **anti-Sm**. Sm è l'iniziale del cognome Smith, un paziente il cui siero (o cellule del paziente messe a reagire con il siero di pazienti autoimmuni, non ricordo) permise, per la prima volta, l'identificazione di questi antigeni che sono degli ENA (=Antigeni Nucleari Estraibili) che sono molto specifici del Lupus come gli Anti-dsDNA. Nel Lupus vedremo che vi sono anche altri autoanticorpi **Anti-SSA**, **Anti-SSB**, **Anti-Ribonucleoproteine** che però possiamo trovare anche in altre malattie, altre connettiviti. Ma di fronte ad un Anti-dsDNA o un Sm diciamo che siamo più indirizzati visto che questi anticorpi hanno una altissima specificità, non sensibilità. Altri anticorpi però studiati solo a fini di ricerca sono gli anticorpi **Anti-Actinina** perché si è visto che, oltre ad essere presenti nel LES, questi anticorpi cross-reagirebbero con la membrana

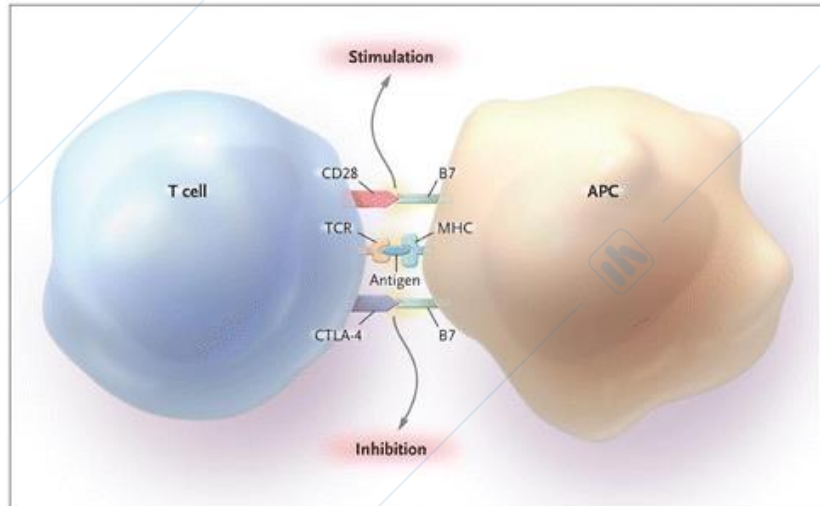
basale glomerulare del rene in maniera simile a quella con cui reagiscono gli anticorpi anti-DNA e questo contribuirebbe a livello renale alla precipitazione di immunocomplessi e quindi al danno renale. Abbiamo anche **anticorpi contro il C1q, il C1q inibitore** e questa forma di Lupus con questi autoanticorpi può essere associata alla presenza di vasculiti aspecifiche presenti nel LES.



Questa immagine del NEJM mostra il meccanismo con cui si formerebbero questi autoanticorpi perché se gli antigeni nucleari sono segregati nel nucleo e non sono visti dal sistema immune, come è possibile che si formino questi anticorpi? Quindi i cheratinociti andrebbero incontro a meccanismo apoptotico con rilascio di queste vescicole provviste di membrana che sono delle piccole celluline, delle bolle (blebs) di piccole e grandi dimensioni. Quelle di grandi dimensioni esprimono, sulla loro membrana, gli SSA, gli SSB, le Ribonucleoproteine, gli Smith. Quindi questi blebs farebbero da adiuvante nel senso che sono facilmente riconosciute dalle APC che digeriscono ed iniziano a presentare questi antigeni alle cellule T che, non avendoli mai visti, iniziano a **produrre una quantità enorme di autoanticorpi**. Per esempio la proteina P ribosomiale, l'SSA ed altri antigeni Self.

Anche noi abbiamo evidenziato tutti i potenziali meccanismi della formazione di anticorpi contro antigeni intracellulari, li abbiamo riassunti incluso il meccanismo della mimica molecolare.

Una immagine del genere non vi stupisce e penso l'abbiate già vista. È un normale **meccanismo di riconoscimento tra cellula T e APC** che avviene in condizioni fisiologiche. Tale riconoscimento diventa patologico quando il peptide presentato è un peptide self e quando, in aggiunta a questo legame che può avere una maggiore o minore affinità in base al peptide presente all'interno della tasca della classe 2 che viene presentato al TCR, ci sono



molecole stimolatorie. Quindi in base ad una maggiore o minore espressione di **CD28 o CTLA4, B7** leggerà la molecola più espressa e determinerà il fato della immunità. Questo può essere dato da una anergia se CTLA4 è più espresso e quindi la T cell è quasi sempre TREG che cerca di mantenere, a livello periferico, una tolleranza contro gli antigeni self; quando invece è più espresso CD28 si ha una attivazione. Viene ritenuto importante questo meccanismo per l'innescò di una risposta autoimmune quanto, per esempio, è stata data importanza alla molecola che abbiamo studiato cioè l'**Abatacept** (molecola CTLA4 Ig che blocca B7 e quindi blocca completamente la costimolazione anche se sulla cellula T è espresso tantissimo CD28, meccanismo che funziona nell'AR).

Tanto è importante questo meccanismo costimolatorio che alcuni ricercatori hanno prodotto un anticorpo che riconosce CD28 perché avevano l'idea di bloccare quella molecola che si occupa della attivazione e, nel topolino con malattie autoimmuni, questo anticorpo ha funzionato benissimo. A Londra hanno poi selezionato 7 volontari, pagati profumatamente, per fare uno studio sull'uomo di questo anticorpo. La stupidità ha voluto che fossero iniziate le infusioni contemporaneamente nei 7 volontari sani che, per quanto pagati, erano ignari di ciò a cui sarebbero andati incontro. La logica vuole che si inizi in un paziente, si vede come va, il giorno dopo si inizia nell'altro, si vede come va e si procede così. Invece fu data a tutti e 7 insieme. Probabilmente avevano anche sbagliato il dosaggio dando una dose più elevata di quella prevista per i topi. Conclusione è che questi pazienti hanno avuto una **sindrome da Stormo Citochinico** cioè c'è stato un rilascio così immane di citochine con alterata permeabilizzazione vascolare, febbre elevata, dolori dappertutto, edema elefantiasico sicché 2 dei 7 hanno tutt'ora (esperienza fatta prima del 2000) deformazioni del volto legato a questo edema massivo.

Quindi non tutte le sperimentazioni poi sono andate, nel passaggio dal topolino all'uomo, a buon fine. Infatti questo anticorpo è stato subito ritirato ed è stata abolita qualsiasi sperimentazione clinica. Per cui CD28 è una molecola molto particolare che produce effetti inaspettati. Quello che è successo è che l'anticorpo ha legato il CD28, ma ha dato un **effetto stimolatorio**, cioè ha simulato B7 che lega il CD28; quindi non un effetto di blocco. *Per esempio Herceptin (lega HER2/neu nel carcinoma della mammella) è un farmaco usato in oncologia, ma prima di arrivare ad herceptin ne erano stati prodotti tanti HER2, ma molti di questi stimolavano la cellula tumorale invece di inibirla.* Quindi in base alla regione su cui a legare l'anticorpo di una certa molecola, non sempre si ha solo inibizione, ma si può avere anche stimolazione. Quindi questo è il meccanismo con cui nel Lupus abbiamo la prima attivazione delle cellule T. Ma, come vi ho detto, anche le cellule B possono presentare l'antigene dal momento in cui c'è la classe 2.

Vediamo adesso una tavola datata del Netter su quelli che sono i **sintomi del Lupus**, ma in realtà questa tavola racchiude quelli che sono i **criteri diagnostici** del Lupus. È una immagine per darvi nell'insieme, rapidamente, quali che possono essere le manifestazioni cliniche del Lupus, eliminando il test delle cellule LE che non si fa più.

Quindi vedete i criteri diagnostici che si usavano una volta, adesso non sono cambiati di molto. Erano e sono 11 i criteri ACR sono:

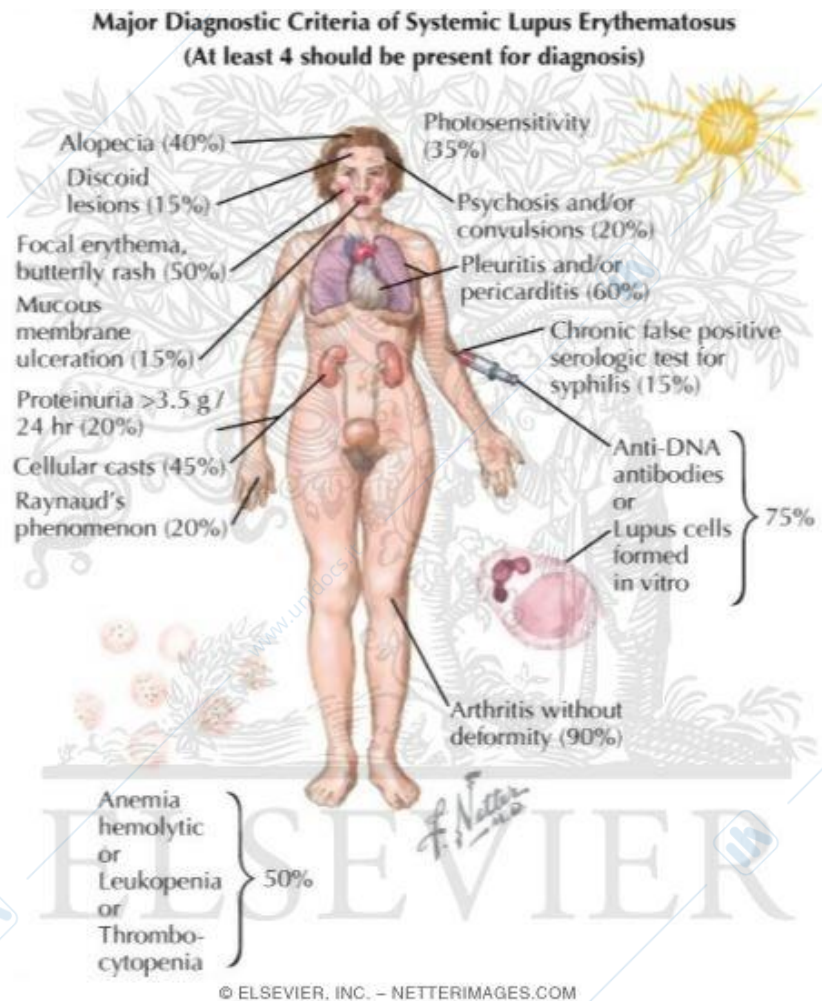
- 1) **Lesioni Discoidi;**
- 2) **Fotosensibilità;**
- 3) **Rush Malare;**
- 4) **Lesioni Mucose**

Quindi 4 su 11 criteri sono da riferirsi esclusivamente a lesioni cutanee e mucose. Poi abbiamo:

- 5) **Disturbi renali** (il LES può colpire il rene);
- 6) **Artriti Simmetriche Infiammatorie** che simulano l'esordio di una AR, ma non sono mai erosive;
- 7) **Disordini ematologici:** possiamo avere una anemia da malattie croniche, ma anche anemia emolitica per la presenza di autoanticorpi contro i globuli rossi; Leucopenia per la presenza di anticorpi contro i globuli bianchi; Linfopenia per anticorpi contro i linfociti e Trombocitopenia per anticorpi contro le piastrine;

Tutti i cut-off per questi disordini ematici sono rimasti gli stessi e cioè: sotto i 100000 si parla di trombocitopenia nel Lupus; al di sotto di 1500 si ha linfopenia ed al di sotto 4000 si ha leucopenia.

- 8) **Disordini Immunologici** ossia la presenza di ANA, di anti-dsDNA, gli anti-Smith;
- 9) **Test LE** (non più presente)
- 10) **Test falso positivo sierologico alla LUE** (non più presente): si aveva perché il treponema è ricco di fosfolipidi per cui questo test era positivo quando c'erano gli **anticorpi anti-fosfolipidi**. Questo test è stato, ovviamente, sostituito da tecniche molto più all'avanguardia per identificare gli anticorpi anti-fosfolipidi perché questi pazienti possono avere anche una sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi. Quelli attualmente ricercati sono **gli anticorpi anti-cardiolipina IgM e IgG e gli anti-beta2glicoproteina** (non è la beta2microglobulina associata alla catena pesante della classe 1) che è un'altra categoria di anticorpi anti-fosfolipidi.
- 11) **ANA a titolo molto elevato** rappresenta un criterio a parte.



Il quadro clinico di esordio della malattia è estremamente polimorfo; abbiamo diversi quadri tra pazienti, ma anche nell'ambito dello stesso paziente un lupus può esordire con manifestazioni cutanee, può andare in remissione per una terapia instaurata nel frattempo, può recidivare con un danno renale. Quindi è estremamente imprevedibile come malattia.

Abbiamo una malattia ondulante, fase di remissione e fase di riacutizzazione. In genere la remissione è quella che induce il medico dopo il trattamento del paziente. Abbiamo, più che mai in questa malattia, in **sintomi flu-like**: **astenia, perdita di appetito** per un periodo piuttosto preoccupato con conseguente **dimagrimento, febbricola o febbre elevata** che sembra una febbre settica, **mialgie e artralgie** vaghe e poi, aspetto non flu-like, è la **linfoadenopatia**. Questa non rientra nei criteri classificativi, ma è importante sapere che ci può essere una linfoadenomegalia perché se all'esame obiettivo di un paziente lupico palpiamo dei linfonodi centimetrici non dobbiamo creare allarmi nel paziente perché sappiamo che possono far parte del quadro clinico del LES.

Altre manifestazione all'esordio oltre ai sintomi flu-like è l'**artrite** (presente nell'86% dei casi) e vi garantisco che è un'artrite che colpisce **i polsi, le metacarpo-falangee, le interfalangee prossimali** e cioè la tipica localizzazione dell'AR. Quindi ha un quadro molto simile all'Artrite Reumatoide, simmetrica come l'AR e produce algia in quanto **artrite infiammatoria** (dolore notturno che induce il paziente ad alzarsi e muoversi per trovare giovamento, rigidità di 40-60 minuti, migliora con il movimento articolare durante la giornata). In rari casi, c'è una paziente che seguo, che ha sviluppato una **artrite di Jaccoud** che produce delle deformazioni articolari tipo deviazione a colpo di vento dell'AR, ma quando andiamo ad eseguire ecografia o RMN nella mano non abbiamo un corrispondente substrato di danno articolare. Una deviazione a colpo di vento in una AR basta eseguire un Rx e già abbiamo il quadro delle sublussazioni articolari; invece in questo caso no. Quindi sono artriti piuttosto rare, con deformazione, che possono svilupparsi in un paziente con Lupus. È importante trattare questo paziente anche con un po' di **Metotraxate** e poi far fare molta **fisioterapia**. Questa artrite di Jaccoud non ha una chiara sintomatologia dolorosa, non è un quadro di artrite infiammatoria di esordio del Lupus.

Possiamo avere **dolori muscolari vaghi** e vanno parte del quadro flu-like; o possiamo avere un **interessamento più importante delle fibrocellule della muscolatura striata** addirittura con incremento di enzimi muscolari: CK, mioglobina e GOT ma non così marcato come nelle miositi. Questo ci dice che possiamo avere un **quadro simil-miositico**, ma mai con sintomatologia così eclatante, con una necrosi fibrocellulare così importante come nella miosite idiopatica.

Possiamo avere anche dei quadri di . Le artriti sono presenti nell'86% dei casi, non sono erosive, sono simmetriche, coinvolgono quasi sempre le piccole articolazioni, rigidità mattutina, gonfiore e dolore.

Nel 75-90% dei paziente lupici possiamo riscontrare manifestazioni cutanee, abbiamo visto che 4 degli 11 criteri si riferiscono a manifestazioni cutanee ed 1 dei 4 a quelle mucose. Possiamo dividere le manifestazioni cutanee in:

- **Lupus Specifiche**
- **Lupus Aspecifiche**

Così come ci sono i quadri di vasculiti quasi sempre aspecifiche.

Le lesioni non-lupus specifiche sono osservabili anche in altre malattie autoimmuni e la loro presenza è sempre suggestiva di una malattia sistemica che colpisce diversi distretti.

Le **lesioni specifiche** sono:

- **Acute: Rush a farfalla** (57% dei casi, ma non aspettatevi di trovare il classico rush che vedete sui libri in un tutti i pazienti con LES alla diagnosi, pensate al Lupus in una giovane donna con sintomatologia sistemica flu-like con artriti eccetera e non escludete la diagnosi di LES solo perché la paziente non ha il classico rush a farfalla), poi abbiamo e cioè che se la paziente fa al mare e si espone per 10 minuti ai raggi solari sviluppa, in breve tempo, delle ustioni come se avesse passato 2 ore senza protezione per la prima volta al mare. Quindi si hanno delle ustioni come da acqua bollente con lesioni eritematose ed anche bollose se l'esposizione è prolungata. I Rush nelle persone di colore spesso si manifestano con iperpigmentazione ed ipercheratosi e desquamazione.

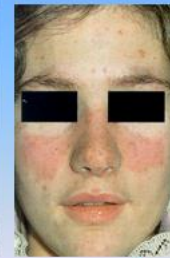
- **Subacute: Anulari policicliche o Psoriasiformi**, generalmente sul dorso.
- **Croniche: il Lupus Discoide ed il Lupus Profundus** che sono lesioni a cui non dobbiamo mai far arrivare il paziente perché lasciano delle cicatrici indelebili perché sono molto profonde. Quando queste sono un po' sul cuoio capelluto la cosa non ci preoccupa molto visto che ci sono i capelli, ma quando sono sul viso si hanno deformazioni importantissime.

Le **lesioni non specifiche** cioè vascolari come **teleangectasie, livedo reticularis, ulcere croniche**, addirittura dei **simil-noduli reumatoidi, lesioni orali e mucose, alopecia non cicatriziale** (o quella cicatriziale data dal Lupus Discoide Profundus), **panniculite** tipo eritemi nodosi o eritemi indurati, **lesioni orticariodi, sclerodattilia, disturbi della pigmentazione cutanea** e nei più giovani sotto i 16 anni con Lupus Giovanile (che ha maggiori componenti vasculitiche) possiamo avere **calcinosi** che sembrano cutanee, ma in realtà sono intorno ai vasi superficiali infiammati.

Rash malare (57%)



Manifestazioni cutanee nel les



rash malare (57%)

Fotosensibilità (43%)

Lupus subacuto, variante anulare



Lupus discoide



Stavamo parlando delle lesioni del Lupus. Le **lesioni specifiche** sono:

- **Acute:** rash a farfalla, fotosensibilità.
- **Subacute:** anulari policicliche, psoriasiformi (spesso sul dorso delle mani).
- **Croniche:** Lupus discoide, Lupus profundus (molto più temibili perché sono lesioni che si infiltrano nel derma, nel sottocute e tendono a lasciare gravi cicatrici). In rari casi possono comparire lesioni simili a vitiligine.

Rash a farfalla



Lesioni subacute



Lesioni croniche



Le **lesioni non specifiche** sono:

- **Lesioni vasculitiche aspecifiche:** che indicano lo stato di attività della malattia.
- **Livedo reticularis:** lesioni che seguono l'andamento delle vene superficiali ed è un quadro che può indicare la presenza di anticorpi anti-fosfolipidi. Lo possiamo riscontrare anche in altre malattie come la panartrite nodosa o in condizioni di grave shock ipovolemico. Rientra anche nei criteri classificativo-diagnostici.

- **Lesioni orali:** ulcere delle mucose che non sono dolorose (a differenza delle ulcere della vasculite di Berchet).
- **Impegno renale:** compromette molto la prognosi.

Livedo reticularis



Lesioni orali



IMPEGNO RENALE NEL LES

È stimato tra il 30 e l'80% delle casistiche: è molto più elevato nei pazienti di razza afro-caraibica mentre è meno importante nei paesi caucasici.

Fino al 25% dei pazienti con impegno renale sviluppa insufficienza renale, dovuta ad una glomerulonefrite. La biopsia deve essere sempre eseguita per inquadrare il tipo di glomerulonefrite.

CLASSIFICAZIONE WHO

	QUADRO ISTOLOGICO E DI IMMUNOFLOURESCENZA	QUADRO CLINICO ASSOCIATO
Classe I: lesioni minime	Glomeruli normali al microscopio ottico; iniziali depositi di immunocomplessi mesangiali evidenti solo all'immunofluorescenza.	Assenza di alterazioni.
Classe II: glomerulonefrite mesangiale	Espansione mesangiale, incremento della matrice, depositi di IC confinati al mesangio all'immunofluorescenza.	Lieve proteinuria, modeste alterazioni del sedimento urinario.
Classe III: glomerulonefrite proliferativa focale	Ipercellularità segmentale, necrosi coinvolgente <50% dei	Proteinuria raramente nefrosica, microematuria, alterazioni del

	glomeruli. IC a sede subendoteliale e mesangiale.	sedimento urinario. Rara l'alterazione della funzione renale.
Classe IV: glomerulonefrite proliferativa diffusa	Ipercellularità segmentale e globale con necrosi e semilune cellulari che coinvolgono >50% dei glomeruli. Sclerosi, fibrosi e atrofia variabili: IC a sede subendoteliale e mesangiale.	Proteinuria spesso nefrosica e/o sindrome nefritica (ematuria, ipertensione, insufficienza renale).
Classe V: glomerulonefrite membranosa	Ispessimento generalizzato dei capillari glomerulari. IC a sede subepiteliale e mesangiale.	Sindrome nefrosica. Possibile insufficienza renale a lenta evoluzione.
Classe VI: sclerosi glomerulare	Glomeruli ialini, atrofia tubulare, fibrosi intestinale. Depositi di immunocomplessi assenti o rari.	Insufficienza renale terminale.

La classe III se non trattata può evolvere rapidamente in classe IV, la classe IV se non trattata fino al suo esordio può avere una gravità tale da evolvere in classe VI. Quindi le classi principali sono la III, la IV che se non trattata evolve nella VI. La V è un po' una classe a sé stante che può essere trattata più facilmente.

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELL'IMPEGNO RENALE NEL LES

	Asintomatico	Sindrome nefrosica	Sindrome nefritica
Manifestazioni cliniche all'esordio	Nessuna	Edemi diffusi più accentuati nelle zone declivi, presenti anche al mattino	Edemi prevalentemente palpebrali. Idroritenzione (aumento rapido del peso). Cefalea. Ipertensione arteriosa.
Pressione arteriosa	Nella norma	Nella norma	Aumentata
Azotemia	Nella norma	Nella norma	Aumentata
Creatininemia	Nella norma	Nella norma	Aumentata
Proteinuria (24 ore)	Presente, non nefrosica	Presente, nefrosica (>3,5g/24h)	Quando presente, non nefrosica
Emoglobinuria	Presente, microematuria	Presente, microematuria	Presente (anche macroscopica)
Conta di Addis	Eritrociti ↑	Eritrociti ↑↑	Eritrociti ↑↑↑
Esame del sedimento urinario	Possibile ematuria, cilindri eritrocitari e/o ialino granulosi	Ematuria glomerulare (>60% emazie dismorfiche), cilindri ialino-granulosi	Ematuria glomerulare (>80% di emazie dismorfiche), cilindri eritrocitari

Nella sindrome nefrosica si hanno edemi nelle parti declivi e non c'è dispnea: questo ci fa capire che non si tratta di edema di origine cardiaco ma che c'è una sindrome renale.

Nella sindrome nefritica gli edemi sono prevalentemente palpebrali: la paziente si trova con i cosiddetti "occhi gonfi" perché siccome è un edema da ritenzione, può essere dovuto all'aumentata ritenzione

intracapillare. Le aree dove c'è tessuto connettivo lasso (come quelle palpebrali), cioè le aree in cui è più difficile mantenere la pressione interstiziale negativa (-3 mmHg) grazie al drenaggio linfatico, sono quelle che producono gli edemi.

ESORDIO DELL'IMPEGNO RENALE

Sindrome nefrosica/nefritica → 45%

Proteinuria → 48%

Insufficienza renale acuta → 5%

Insufficienza renale cronica → 2%

È importante avere cognizione che sono degli eventi acuti che caratterizzano l'esordio e quindi possono essere trattati, perché se l'esordio fosse caratterizzato da insufficienza renale cronica non posso trattarla.

GLOMERULONEFRITE PROLIFERATIVA DIFFUSA

Abbiamo fattori prognostici negativi in caso di:

- sesso maschile: anche se è più rara ma è più grave
- giovane età
- razza nera
- incremento della creatininemia
- ipertensione
- persistenza della proteinuria
- riacutizzazione renale

Il paziente deve prestare attenzione ai seguenti possibili disturbi da impegno renale:

- urine schiumose
- colore delle urine
- gonfiore delle estremità degli arti presente anche al mattino
- contrazione della diuresi
- aumento rapido del peso (0.8-1 kg/die)
- cefalea (che nel lupus può essere dovuto anche all'aumento degli anticorpi anti-fosfolipidi)
- senso di costrizione al giugulo, dovuto all'aumento della pressione arteriosa che è segno precoce di una sindrome nefritica.

Io consiglio anche di comprare gli stick renali per valutare se c'è qualche iniziale alterazione.

Altre situazioni che possono condizionare la modalità di esordio sono le **SIEROSITI**: queste possono colpire la pleura, il pericardio e il peritoneo (ma più raramente).

Le sierositi si osservano nell'oltre il 50% dei casi: spesso si ha dolore toracico ma senza lesione cutanea perché l'esordio può essere proprio la pleurite. La pleurite in corso di Lupus è bilaterale ma si tratta quasi sempre di una pleurite sierio-fibrosa.

PLEURITE

Ovviamente la pleurite non è l'unica causa del dolore toracico; questo può essere dovuto a:

- Polmonite lupica acuta: molto specifica nel Lupus, immunomediata, con addensamenti polmonari.
- Polmonite interstiziale cronica: è l'evoluzione di una fibrosi polmonare, come accade in molte malattie del connettivo.

- Sindrome "Shrinking Lung": caratterizzata da improvvisa dispnea in questi pazienti senza coinvolgimento del parenchima polmonare. Non si sa la causa ma si osserva una marcata ipotonia diaframmatica; è episodica e tende a risolversi da sola.
- Ipertensione polmonare: è raro come esordio ma possibile.
- Emorragia/embolia polmonare: questa situazione si ha se oltre al Lupus abbiamo anche una sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi.

Vediamo adesso il DOLORE TORACICO:

- In genere è localizzato, mono o bilaterale
- Può essere riferito in qualsiasi regione della parete toracica
- Si può accentuare alla digito-pressione
- Si accentua con gli atti respiratori
- Impone in alcuni casi decubito obbligato, dal lato opposto alla pleurite.

Poiché nel Lupus abbiamo quasi sempre una pleurite secca o sierio-fibrinosa, è chiaro che il paziente ha un decubito obbligato dal lato opposto alla pleurite. Il dolore è anche somatico, ben riferito in certe aree del torace; ovviamente si tratta della pleura parietale perché quella viscerale non è innervata.

La respirazione in corso di pleurite è più frequente: c'è TACHIPNEA perché è ridotta la profondità degli atti respiratori e tardivamente si presenta una DISPNEA con sensazione soggettiva di mancanza d'aria. Noi possiamo avere dei pazienti con tachipnea senza dispnea; oppure nella maggior parte dei casi abbiamo pazienti con tachipnea e dispnea; ma ci sono anche casi di dispnea con bradipnea che è quella tipica dei pazienti con broncopatia cronica ostruttiva; la sola tachipnea, invece, si può avere per esempio nelle alterazioni dell'equilibrio acido-base.

All'auscultazione possono essere presenti degli sfregamenti oppure con le manovre semeiologiche di percussione e auscultazione possiamo identificare un versamento pleurico molto modesto; tuttavia l'assenza degli sfregamenti non ci porta ad escludere la pleurite.

Abbiamo poi una sintomatologia legata al coinvolgimento del parenchima polmonare:

- Impossibilità di riposare con un cuscino
- Frequente risveglio notturno
- Ortopnea
- Dolore toracico perché può essere associata manifestazione pleurica
- Dispnea in pieno benessere (nell'embolia) o dispnea ad insorgenza graduale

La causa che determinano una dispnea improvvisa in pieno benessere può essere l'ipertensione polmonare. La dispnea e il dolore toracico possono essere dovuti ai casi visti prima: polmonite lupica acuta o cronica, polmonite interstiziale cronica, sindrome "shrinking lung", ipertensione polmonare, emorragia/embolia polmonare.

PERICARDITE

In una giovane donna il sospetto clinico di una pericardite induce molteplici ipotesi eziologiche. Si possono avere pericarditi idiopatiche giovanili che hanno eziologia sconosciuta, così come si possono avere pericarditi in seguito a stress fisici o climatici.

Il dolore in genere è localizzato alla regione precordiale e viene riferito in maniera localizzata, in una determinata regione (a differenza del dolore dell'infarto che viene riferito dal paziente con la mano a piatto e che si irradia lungo il braccio sinistro). Tuttavia anche il dolore da pericardite si può irradiare lungo il braccio sinistro e in questo caso impone una diagnostica più accurata per escludere una cardiopatia ischemica. Altra caratteristica è che il dolore si attenua con la flessione del tronco sul bacino.

Anche per la pericardite la respirazione diventa più frequente perché abbiamo un respiro poco profondo e riferita sensazione di dispnea.

La manifestazione cardiaca è presente nel 48% dei casi di LES; il versamento di solito è modesto, cosa che distingue questa pericardite lupica dalla pericardite idiopatica, che in alcuni casi può produrre un versamento idiopatico abbondante.

Nel lupus non abbiamo versamenti cospicui tali da produrre tamponamento pericardico a meno che la paziente, oltre ad avere pericardite, ha anche una sindrome nefrosica (quindi il passaggio di liquidi al pericardio viene accelerato).

Su 100 pazienti, il 78% sono casi di pericardite acuta e le collagenopatie contribuiscono per il 3%. Tra le collagenopatie ci possono essere le vasculiti, in particolar modo la vasculite dei grandi vasi ovvero la Takaiasu che può esordire nel 10% dei casi con pericardite. Siccome la Takaiasu può esordire nelle giovani donne bisogna essere in grado di fare diagnosi differenziale.

[Per escludere la Takaiasu basta visitare bene il paziente, poggiare il fonendoscopio nelle aree sovraclavari, nelle aree carotidee dove abbiamo la proiezione dei vasi carotidei per valutare se ci sono o meno soffi. Siccome la Takaiasu colpisce i vasi di grosso calibro si può valutare la sincronicità o la anisofigmia dei polsi: questo si ha quando troviamo una stenosi per esempio della succlavia.]

Altri segni sono:

- Febbre
- Tosse
- Tachicardia
- Sintomi flu-like
- Sfregamento pericardico: patognomonico ma la sua assenza non esclude la diagnosi

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

DOLORE DA PERICARDITE	DOLORE DA CARDIOMIOPATIA ISCHEMICA
<ul style="list-style-type: none"> - È in sede precordiale marginale - Viene indicato con la punta delle dita, in punti precisi - È di tipo acuto, pleuritico e raramente sordo o oppressivo - Dura ore o giorni - Aumenta con i movimenti toracici - Non è correlato a sforzi - Si allevia con inclinazione in avanti e ortostatismo - Sono assenti fenomeni neurovegetativi 	<ul style="list-style-type: none"> - Retrosternale, al braccio sinistro - È indicato con la mano a piatto - È gravativo, costrittivo - Dura 20 min in caso di angina e più di 30 min in caso di infarto - Si distingue in angina stabile, instabile e IMA - La postura non sortisce alcun effetto - È correlato a sintomi quali nausea, vomito e sudorazione

DIAGNOSI STRUMENTALE

- **ECG:** l'alterazione più classica è un sovraslivellamento del tratto ST con un aspetto a sella (che non abbiamo in nessun'altra patologia).
- **Rx del torace:** è utile per escludere altre cause di pericardite, quindi per fare diagnosi differenziale. Nella pericardite con versamento, dall'Rx del torace si distingue la situazione in cui il versamento è abbondante (>250 ml) e si ha il caratteristico aspetto dell'ombra cardiaca "a fiasco".

- **Ecocardiogramma:** è l'esame più utile perché permette di diagnosticare con elevata accuratezza sia la pericardite sierofibrinosa che quella essudativa e permette di produrre una stima della quantità in ml del versamento pericardico. Mette in evidenza l'iper-rifrangenza dei foglietti pericardici.

Le **altre manifestazioni cardiache** in corso di LES sono di secondaria importanza:

- **Miocardite:** generalmente asintomatica, si tratta di vasculiti che colpiscono i piccoli rami coronarici.
- **Coronaropatie:** nei pazienti lupici in età avanzata; non si sa per quale motivo ma si è visto che tendono ad avere una maggior evidenza di coronaropatie.
- **Endocardite verrucosa atipica (di Libman Sacks):** è un'endocardite verrucosa non batterica che raramente produce alterazioni emodinamicamente significative, le vegetazioni sono molto adese alla parete delle valvole per cui non sono fonte di embolia; tuttavia queste irregolarità valvolari rappresentano un terreno ideale in caso di sepsi e si può poi sviluppare un'endocardite.

MANIFESTAZIONI GASTROINTESTINALI

- **Peritonite:** la sintomatologia è classica con addome teso e parete molto rigida.
- **Vasculite mesenterica:** sono dolori caratterizzati dall'angina post-prandium.
- **Epatite lupoide:** si presenta con flatulenza, difficoltà digestive, sensazione di pienezza gastrica, colorazione gialla delle sclere (sub-ittero o ittero). Non bisogna confonderla con epatite autoimmune.
- **Morbo celiaco.**

Terminiamo di parlare del LUPUS.

L'ECOCARDIOGRAMMA è l'esame di elezione per valutare se c'è una PERICARDITE sierofibrinosa, e a maggior ragione una pericardite trasudativa ad elevato contenuto liquido.

Altre manifestazioni sono le MIocarditi, che non produce mai una manifestazione clinica ma solo un reperto anatomico-patologico.

Poi abbiamo l'ENDOCARDITE verrucosa tipica di LIBMAN SACKS, che è un'endocardite particolare che però non crea problema emodinamico e si vede bene all'ecocardiogramma, ma che tuttavia potrebbe essere con base di impianto batterica, quindi rappresenta sempre un pericolo sotto questo punto di vista, ma non è un'endocardite che viene trattata chirurgicamente.

E poi abbiamo CORONAROPATIE, sia perché vi è vasculite tipica, sia perché il paziente con lupus ha una maggiore incidenza di complicanze aterosclerotiche.

MANIFESTAZIONE GASTROINTESTINALI

Possono risalire alla PERITONITE, alla VASCULITE MESENTERICA, alla EPATITE LUPOIDE, al MORBO CELIACO e a volte possono essere associate al LUPUS.

Per quanto riguarda la peritonite l'addome è *teso, classico addome a barca*, sembra una peritonite batterica, a questo si aggiunge che spesso questi quadri sono associati a una LEUCOCITOSI NEUTROFILA. Un po' come il SATURNISMO, la malattia che si chiama "piccola imitatrice", e tra i quadri clinici che imita c'è l'ADDOME ACUTO e questi pazienti vanno incontro a interventi chirurgici senza ragione. È chiaro che LEUCOCITOSI e ADDOME ACUTO ed eventualmente FEBBRE, fa pensare a una peritonite batterica e si vede che ci sono solo aderenze sierofibrinose, quindi niente di particolare o per lo meno non c'è ne appendicite suppurata né diverticoli suppurati che facciano pensare a una causa batterica di peritonite. Il paziente poi ha delle vere e proprie CRISI DOLOROSE POST-PRANDIALI, e come vedremo in molte vasculiti ci sono e in questo caso si va a pensare a una vasculite mesenterica o problemi legate a un'insufficienza epatica, in genere come un'epatite LUPOIDE, che è un'epatite molto specifica del lupus. In questo caso il paziente ha *flatulenze, difficoltà digestive, sensazione di ripienezza gastrica* e si arriva anche a quadri di *ittero, subittero*, sempre per un aumento della bilirubina diretta.

MANIFESTAZIONI EMATOLOGICHE

- Un'altra possibilità è l'ANEMIA: abbiamo visto che ci sono anticorpi contro piastrine, ci sono anche anticorpi anti-globuli rossi. Per il lupus il test di screening in caso di anemia è quello di COOMBS, sia diretto che indiretto. Il COOMBS diretto è un test che si esegue sui globuli rossi del paziente per vedere se sono adsorbiti degli auto-anticorpi, e quindi è un test di EMOAGGLUTINAZIONE; per quello indiretto si utilizza il siero del paziente per vedere se agglutina, per dimostrare la presenza di anticorpi circolanti.

Chiaramente l'anemia può avere varie cause nel lupus, può essere un'anemia da *malattie croniche* o può dare *anemia di tipo emolitico* e in questo caso è chiaro che avremo anche questa condizione di subittero, difficilmente si arriva a quadri di ittero da bilirubina diretta nella anemia emolitica da lupus.

- La LEUCOPENIA è dovuta ad auto-anticorpi; si può avere leucopenia o solo NEUTROPENIA in base alla specificità degli auto-anticorpi. Stessa cosa dicasi per la LINFOPENIA.

➤ Poi PIASTRINOPENIA, quando le piastrine sono al di sotto di 100000, anche qui per auto-anticorpi anti-piastrine, anzi vi dico che molti quadri diagnosticati all'esordio di porpora trombocitopenia idiopatica, quella condizione di piastrinopenia autoimmune, in realtà sono dei LUPUS all'esordio. Ci sono anche dei quadri di ANEMIA EMOLITICA associata a PIASTRINOPENIA, la cosiddetta sindrome di EVANS e può rimanere come tale o può essere l'esordio anche di un lupus che si manifesta con auto-anticorpi contro i globuli rossi e auto-anticorpi contro le piastrine.

La piastrinopenia però nel lupus può anche essere indice di una SINDROME da ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (questa sindrome la tratteremo a parte, ne esiste una primaria e una secondaria e quella secondaria nella stragrande maggioranza dei casi è associata al lupus). Questa sindrome che è caratterizzata da una DIATESI trombotica sia nei distretti arteriosi che nei distretti venosi per piastrinopenia. Quindi una sindrome trombofilica associata a piastrinopenia. La presenza di piastrinopenia è anche un indice di possibile sindrome da anticorpi anti fosfolipidi.

POSSIBILI MANIFESTAZIONE DI CAUSE EMATOLOGICHE

Quindi abbiamo PALLORE CUTANEO, non è sufficiente, dobbiamo sempre andare a cercare il SUBITTO, per la possibilità di un'anemia emolitica. Con la PREDISPOSIZIONE alle INFEZIONI dobbiamo pensare a una leucopenia o linfopenia. Con le manifestazioni EMORRAGICHE CUTANEE, la presenza di SANGUE rosso vivo nelle URINE e/o nelle FECE o per esempio anche delle MESTRUAZIONI particolarmente intense e durature devono far pensare a una piastrinopenia.

Questa diapositiva l'ho inserita sulla base di ciò che voi nella pratica clinica osservate. Viene il paziente che riferisce: debolezza, pallore cutaneo, e così via e dovete cercare di capire la causa. Un paziente che va incontro a facili infezioni, dovete pensare alle possibilità o al paziente con manifestazioni emorragiche in atto, per esempio in una giovane donna, escludendo il quadro delle leucemie acute dell'età adolescenziale, le cause di emorragia acuta da piastrinopenia sono da ricercare in una forma autoimmune idiopatica o un esordio di lupus, a maggior ragione se la diagnosi è stata già formulata, nel contesto di un lupus già diagnosticato.

IMPEGNO NEUROPSICHIATRICO

Questo è uno scoglio importante perché terapie per l'impegno neuropsichiatrico non ce ne sono molte. Infatti anche per i biologici per esempio è stato approvato il *belimumab* per il trattamento del lupus che è un anticorpo contro un fattore piastrinico, e nella valutazione dell'efficacia di questo anticorpo si sono guardati bene dall'inserire i pazienti con lupus neuropsichiatrico o con lupus renale, perché sono due scogli importanti della malattia, sono diciamo quelle forme più aggressive di malattia con verso cui non abbiamo grossi presidi terapeutici. E quindi hanno considerato solo i pazienti lupici senza queste complicanze per avere una maggior possibilità di successo e quindi avere l'approvazione del farmaco.

Questo lupus neuropsichiatrico quindi rappresenta uno scoglio importante (oltre alla nefropatia lupica) di difficoltà diagnostica e terapeutica, perché quando le manifestazioni neurologiche e/o psichiatriche insorgono in un paziente con diagnosi già formulata, non è che ci siano grosse difficoltà a capire che è una manifestazione neurologica del lupus. Ma quando l'esordio è per esempio una sindrome psichiatrica tipo una PSICOSI, è chiaro che è più difficile. Spesso questo esordio in assenza di familiarità di malattie endogene, sia di sindrome bipolare questi pazienti vanno in psichiatria, vengono trattati con carbonato di Litio e antidepressivi e non rispondono alla terapia. Ecco perché bisogna sensibilizzare i colleghi della psichiatria, perché in questi casi in cui c'è assenza di familiarità, insorgenza improvvisa si può fare una ricerca di anticorpi con il banale TEST ANA. Se il paziente risulta positivo con un titolo elevato, è chiaro che

in questo caso gli STEROIDI risolverebbero in gran parte il problema. Gli steroidi passano la barriera emato-liquolare per fortuna. Steroidi che non possono esser dati in forme paranoidee o bipolari non da lupus, cioè gli steroidi peggiorano i quadri clinici non psicotici. Quindi un test banalissimo aiuta a inquadrare questi pazienti.

Per quanto riguarda l'altro ostacolo nel lupus neuropsichiatrico è l'eterogeneità di manifestazioni cliniche, cioè non esiste un quadro clinico ben specifico, sia nell'ambito neurologico che nell'ambito psichiatrico.

Infatti da un punto di vista neurologico possiamo avere un coinvolgimento del:

SNC

- Cefalea (che può essere presente anche se vi è una sindrome da anticorpi antifosfolipidi o una piastrinopenia)
- Convulsioni
- Sincope
- Perdita di coscienza

Con manifestazioni neurologiche:

- Che vanno dalla MENINGITE ASETTICA
- Alle MALATTIE CEREBROVASCOLARI
- SINDROMI DEMIELINIZZANTI
- DISORDINI DEL MOVIMENTO
- CONVULSIONI
- Fino a quadri di MIASTENIA GRAVIS.

Quindi sono quadri eterogenei e assolutamente disconnessi dal contesto di uno studio neurologico del paziente. Queste patologie non hanno correlazione, sono completamente diverse quando uno le studia in neurologia.

SNP

- Deficit di sensibilità
- Deficit di forza muscolare

Con manifestazioni neurologiche:

- MONO o POLINEUROPATIE
- possiamo avere la MONONEURITE o POLINEURITE MULTIPLA che riguarda singoli neuroni che controllano diverse parti del corpo anche a distanza fra di loro
- SINDROMI NEUROPATICHE CLASSICHE, con interessamento distrettuale progressivo, di solito ascendente
- NEUROPATIA DEI NERVI CRANICI
- O addirittura PLESSOPATIA, con disturbi del sistema vegetativo, quindi pilo erezione in determinate aree del corpo. 20.30?? quindi le sindromi più particolari.

MANIFESTAZIONI PSICHIATRICHE

- CONFUSIONE

- STATI ANSIOSI
- Quadri di DEPRESSIONE, di tipo endogeno, non quella reattiva che si ha quando si è lasciati dal fidanzato e si è depressi per un mese. Parliamo di depressioni in cui il paziente non si rende conto di essere malato, quindi sono quelle depressioni che rientrano nelle psicosi, e che meritano quindi trattamenti con farmaci pesanti come gli antidepressivi
- Quadri di EUFORIA, che abbiamo nelle depressioni bipolari in cui si passa dalla depressione all'euforia oppure nella forma quando c'è solo l'euforia senza depressione in genere sono le schizofrenie paranoidee.
- DISORIENTAMENTO SPAZIO-TEMPORALE
- PERDITA DI CONTATTO CON LA REALTA'

Queste sono le forme in cui possiamo avere le sindromi psichiatriche del lupus. Sono stati fatti diversi studi per valutare se c'è relazione tra certi auto-anticorpi e manifestazioni neuropsichiatriche. Se andate a cercare su Internet, vedete una marea di lavori. Alcuni sono anticorpi contro NEURAMINIDASI, altri sono anticorpi contro proteine del SOMA del neurone, questi sono stati tutti trovati però spesso nel sangue periferico, per cui sapendo che gli anticorpi non passano la barriera liquorale, risulta difficile capire come i sintomi possano manifestarsi. Ma non abbiamo nulla di concreto sulla relazione tra questi auto-anticorpi che hanno trovato di recente e la manifestazione psichiatrica del lupus. Probabilmente ci saranno auto-anticorpi che vengono prodotti come nella sclerosi multipla, in cui abbiamo componenti monoclonali intraliquorali, così possiamo avere auto-anticorpi per prodotti 23.30 o una parte di cellule che passano, o plasmacellule che passano la barriera emato-liquorale.

Quindi abbiamo anticorpi antifosfolipidi, antineuronali.

ALTRI MECCANISMI PATOGENETICI

Altre cause della sindrome neuropsichiatrica possono essere:

- Delle ISCHEMIE per esempio nella vasculite (per il meccanismo infiammatorio) o microtrombosi (per anticorpi antifosfolipidi)
- FARMACI: paradossalmente gli steroidi, in dose elevate, parliamo di 0.8 mg pro kilo, cioè in un soggetto di 70 chili si danno 72 grammi di BETA CORTENE? possono scatenare le manifestazioni in soggetti predisposti; però gli steroidi sono anche utili in pazienti con sindrome neuropsichiatrica da lupus.

Esempio di PARALISI del III NERVO CRANICO: *sguardo rivolto in basso e lateralmente, midriasi e prosi palpebrale* quando viene colpito l'oculomotore, questa è una neuropatia in corso di lupus.

Queste sono lesioni alla RMN evidenziate in corso di lupus di tipo ISCHEMIA e il rischio è che qui si possano, se non si interviene rapidamente (in genere nelle neuropatie abbiamo una possibilità di recupero) se abbiamo un danno da trombosi, per sindrome da anticorpi antifosfolipidi a livello centrale, il recupero è molto difficile, molto più lento, non è completo.

PROGNOSI

SVILUPPO DI DANNO CRONICO:

Lesioni permanenti:

- 20% dei pazienti con impegno renale si sviluppa INSUFFICIENZA RENALE
- Esiti cicatriziali a livello CUTANEO

Quindi renale, cutaneo e SNC. Quindi una malattia che deve essere aggredita e trattata subito.

ASSOCIAZIONE ATEROSCLEROSI E LES

- Accelerata
- Maggiore incidenza in questi pazienti
- Età di insorgenza inferiore
- Associazione tra fattori di rischio tradizionali e quelli nuovi
- Necessità di controllo dei fattori tradizionali
- Necessità di monitorare i fattori correlati alla malattia

L'altro argomento che è emerso è l'*aterosclerosi accelerata*, come nell'artrite reumatoide che abbiamo visto, così avviene anche nei pazienti con manifestazioni lupiche. Ma questo lo dico perché se un domani qualcuno di voi dovesse fare il dermatologo, non si deve limitare a trattare la malattia dermatologica nel sapere considerare tutte le possibili cause che possono accelerare l'aterosclerosi. Quindi saper usare le statine anche, saper consigliare riguardo l'abuso di fumo e alcol, controllare la ipertensione arteriosa e le ipercolesterolemie o saper dare gli ormoni tiroidei per esempio.

VALUTAZIONE DI LABORATORIO

Abbiamo visto i quadri clinici, le complicanze, le lesioni croniche e ora vediamo i quadri laboratoristici, che un po' sono intuitivi. Importante sia per la diagnosi che per il follow up, cioè ogni volta che noi controlliamo il paziente dobbiamo fare (almeno per quelli principali).

- ✓ **VES, Emocromo, proteinuria nelle 24 ore (se c'è), Elettroforesi sierica e delle proteine urinarie (se ce ne sono), funzionalità epatica e renale** (renale per la malattia; ma epatica e renale e VES servono a monitorare la eventuale tossicità dei farmaci: per esempio l'AZATIOPRINA richiede un adeguato monitoraggio con esami di laboratorio prima ogni settimana, poi ogni mese, poi ogni due mesi); poi si fanno altri anticorpi più specifici quando è più vivo il sospetto di lupus e sono
- ✓ **ANTI NUCLEO**
- ✓ **ANTI ds-DNA, ANTI Smith**
- ✓ **C3, C4, IgA, IgG, IgM**, per vedere il consumo del complemento
- ✓ **COOMBS DIRETTO-INDIRETTO**
- ✓ il pannello per escludere che ci sia una sindrome da anticorpi antifosfolipidi: **LUPUS ANTICOAGULANT(LAC), ANTI BETA 2 GLICOPROTEINA I (IgG e IgM), ANTI CARDIOLIPINA (IgG e IgM)**
- ✓ **TSH, Ft3 e Ft4**, si chiedono anche perché spesso il Lupus si associa a tiroidite autoimmune.

Quindi gli anti-nucleo e gli anti-dsDNA, C3 e C4 si chiedono anche nei controlli perché per esempio i titoli di questi anticorpi possono essere predittivi di una RIACUTIZZAZIONE del Lupus, prima ancora che ciò sia clinicamente manifesto.

Diapositiva sugli anticorpi.

Anti ds dna e anti smith. Ecco per esempio anticorpi contro NMDA, sembrano essere associate alle malattie neurologiche. Anti ACTININA sembrano distruggere la membrana basale glomerulare. Poi possiamo vedere

gli anticorpi anti C1Q che portano a una riduzione dei livelli di C1q, che ha una funzione inibitrice e quindi si può slatentizzare un EDEMA, cioè l'edema che si ha nei deficit di C1Q, che può essere sia qualitativo che quantitativo. Non è un edema orticarioide ma è un edema chiamato EREDITARIO ma in realtà nel 20% dei casi i soggetti sono nati da genitori che non hanno questa alterazione.

SPECIFICITA' E SENSIBILITA' ANTICORPI

Anticorpi antinucleo e LES			
	Associazioni	Sensibilità	Specificità
Anti-dsDNA	SLE	57	97
Anti-SSB-La	Sjögren, subacute cutaneous lupus, neonatal lupus	16-40	94
Anti-SSA-Ro	Sjögren, subacute cutaneous lupus, neonatal lupus	8-70	87
Anti-Sm	SLE	25-30	HIGH
Anti-RNP	MCTD	12	96

- **Anti DSDNA e antinucleo** sono molto specifici e poco sensibili, perché non sempre li troviamo nel lupus, ma quando presenti hanno una sensibilità molto elevata e
- lo stesso dicasi per **anti SM** che sono poco sensibili, non li troviamo sempre, nel 25-30% dei casi, ma quando presenti hanno una specificità estremamente elevata intorno al 95%.
- Poi abbiamo gli altri anticorpi come **SSA e SSP** che troviamo anche nella sindrome di Sjogren, con la specificità del 94% e 87% e la loro presenza nel lupus nell'arco di una gravidanza deve assolutamente imporre il monitoraggio del feto perché si vanno a legare, non si sa per quale meccanismo, al tessuto di conduzione del feto quindi si possono creare importanti BLOCCHI ATRIO VENTRICOLARI. Non in tutte le donne con anti-SSA e anti-SSP si ha questo rischio, ci vuole sempre una *predisposizione genetica*: in breve parliamo del 3% delle donne con questi anticorpi anti-SSA e anti-SSP che possono generare un DANNO FETALE con un blocco atrioventricolare completo che però inizia con un blocco di II grado per cui bisogna intervenire assolutamente perché se si interviene quando c'è il blocco atrioventricolare completo non si può fare più niente. E quindi il bambino appena nato deve subito subire un impianto di pacemaker prima temporaneo e poi definitivo.
- Gli **anti RNP** (RiboNucleoProteina), c'è tutta una storia. Nel lupus questi anticorpi sono associati alla maggiore predisposizione verso l'IPERTENSIONE PORTALE, a titoli di 1:420-640, cioè titoli che per questi anticorpi sono già importanti, infatti noi abbiamo già visto che sono associati a una ipertensione polmonare (antiRNP elevati), ma gli anti-RNP sono anche degli auto-anticorpi che a titoli superiori a 1:1120 o 1:1000 (a seconda dei vari test) a questi titoli molto elevati sono peculiari della CONNETTIVITE MISTA, è una stigmata sierologica per potere fare la diagnosi di connettivite mista.

Gli anticorpi anti-ds DNA e gli ANA sono inclusi nei criteri CLASSIFICATIVO-DIAGNOSTICI, hanno significato PROGNOSTICO per un maggior impegno del ds DNA, e un loro incremento può predire una riacutizzazione di malattia.

PATTERN DI MORTALITA' BIMODALE

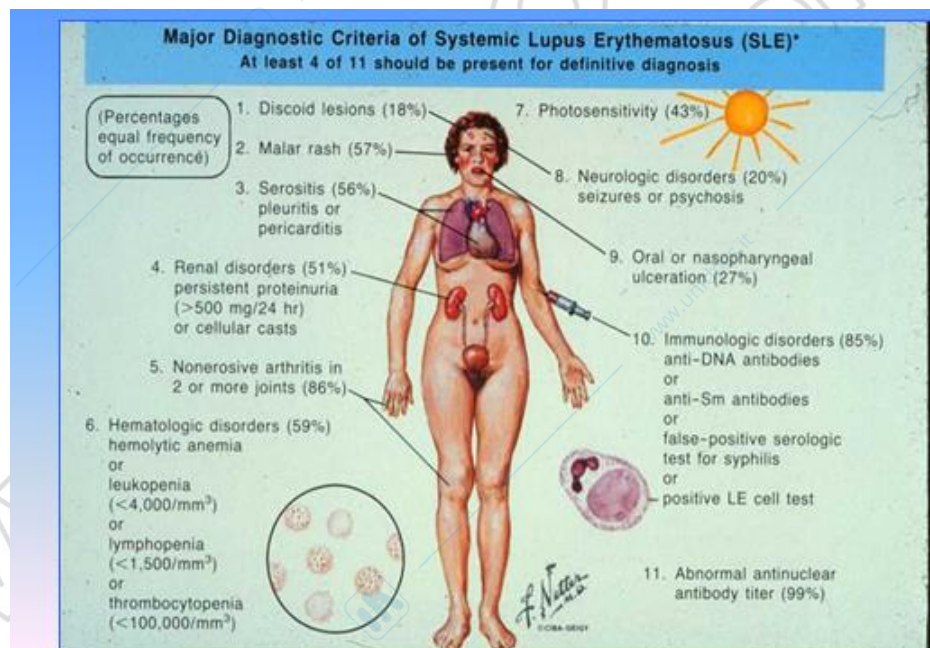
Si può avere:

- un primo picco di mortalità elevata nella prima fase di malattia, morte PRECOCE, e questo dipende dall' aggressività della malattia, quindi la *nefrite* in particolar modo, entro 5 anni dall'esordio, ma questo quadro è decisamente scemato con le nuove terapie. (LES attivo, nefrite, infezioni)
- oppure si può avere una morte TARDIVA per IMA.

DIAGNOSI

Come si fa la diagnosi di lupus?

Si valutano le MANIFESTAZIONI CLINICHE, gli ESAMI EMATOCHIMICI, la presenza di AUTOANTICORPI, però ci rifacciamo sempre a dei criteri CLASSIFICATIVI. Sono 11 gruppi di criteri, di cui solo le MANIFESTAZIONI CUTANEE E MUCOSE prendono 4 degli 11 criteri. Poi abbiamo ARTRITE, PLEURITE E PERICARDITE, IMPEGNO RENALE (è un gruppo, all'interno possiamo considerare ematuria, proteinuria, vedete ci sono varie manifestazioni), IMPEGNO NEUROLOGICO, ALTERAZIONI EMATOLOGICHE. Vedete gli anticorpi ANA sono stati messi come gruppo a se stante rispetto agli altri autoanticorpi.



- Rash MALARE, a mascherina, a farfalla, quindi le regioni naso-labiali vengono sempre risparmiate. Le lesioni DISCOIDI, sono specifiche del Lupus (acute, subacute o croniche), la fotosensibilità, le ulcere ORALI che sono diverse dalle afte perché sono assolutamente non dolenti.
- Le ARTRITI non erosive che esordiscono a mo' di artrite reumatoide, ma vedrete che molte malattie del connettivo possono esordire con artrite bilaterale simmetrica che colpisce le metacarpali falangi prossimali e distali e mai le interfalangee nel primo raggio, quindi classico pattern di esordio

dell'artrite reumatoide, ma non saranno mai erosive, ma questo lo sapremo dopo e non all'esordio.

- Le pleuriti o le pericarditi.
- Entriamo nei disordini RENALI: qua abbiamo o la PROTEINURIA, in alternativa, la presenza di CILINDRI costituiti da globuli rossi e dal segmento. Si può avere solo ematuria con scarsissima proteinuria o in alternativa molta proteinuria, affinché questo criterio sia soddisfatto è sufficiente una proteinuria nelle 24 ore superiore a 500 mg, quindi mezzo grammo è sufficiente perché questo criterio sia soddisfatto, questo chiaramente proprio per la diagnosi precoce all'inizio dell'esordio. A meno che, questo non è lupus ma medicina interna, possono esserci pazienti ipertesi, diabetici, è chiaro che in questo caso che con una proteinuria di 500 non si va mai a fare una biopsia, in genere la biopsia si esegue in quei pazienti con malattie da cui ci sia aspetta un danno renale, sempre sopra gli 800 mg /24 h, al di sotto per un diabetico o un iperteso non si fa la biopsia renale.
- I disordini neurologici, da attribuire al lupus dopo aver escluso altre possibilità, per esempio una condizione di UREMIA, CHETOACIDOSI (se il paziente ha un diabete insulino-dipendente), SQUILIBRI ELETTROLITICI, dopo aver escluso per esempio le insufficienze tiroidee che possono determinare delle situazioni di rallentamento con quadri clinici simil-depressivi (in ipotiroidismo possiamo avere quindi quadri neurologici).
- Poi abbiamo disordini EMATOLOGICI, quindi anemia emolitica con COOMBS positivo, importante per eventuale diagnosi di lupus. Leucopenia che deve esser inferiore a 4000 almeno in 2 occasioni eseguite a distanza di 4-6 settimane, linfopenia e quindi per essere tale i linfociti devono essere inferiori a 1500/mm³ e piastrinopenia con piastrine inferiori a 10000 /micron.

Sono tutti da considerare e da mettere insieme fino ad arrivare al numero di criteri che ci permettono la diagnosi di lupus: 4 di questi criteri che stiamo elencando ci permettono di formulare la diagnosi di lupus.

- Disordini IMMUNOLOGICI: vedete abbiamo tutti anticorpi, anti ds-DNA, anti Smith.

Figura les netter *(che non sono riuscita a trovare)*

Il fenomeno è stato sostituito con anticorpi antifosfolipidi e anticardiolipina. Poi abbiamo un test positivo per LAC, qua considera ancora il test VDRL, questi pazienti hanno una falsa positività per la lue, ma in realtà sono anticorpi antifosfolipidi che danno la positività a questo test. Poi l'altro dato importante è il titolo degli ANA, che non deve essere 1:80, perché fino a 1:80 ce l'abbiamo quasi tutti, è NEGATIVO, a volte i medici di famiglia si allarmano quando vedono gli ANA a 1:80, a maggior ragione in assenza di clinica, al di sopra di 1:160 non sapremmo nemmeno che facene di questo titolo in assenza di manifestazioni cliniche. Quindi questi anticorpi hanno significato solo se a titoli superiori a 1:160 in un contesto di determinate manifestazioni cliniche. Ieri è venuta una signora con anti-centromero (sono quelli della sclerosi sistemica) a 1:1200 con anti-M2, che sono gli anticorpi della cirrosi biliare, 1:1000, ma clinicamente non aveva nulla. Quindi questi pazienti al limite vengono sottoposti a controlli annuali, ma devono essere anche tranquillizzati se non ci sono manifestazioni cliniche, non dobbiamo formulare una diagnosi sugli anticorpi, è la CLINICA che deve imporre la ricerca di una diagnosi coadiuvata da eventuali esami di laboratorio. Oppure la ricerca sfrenata degli ANCA, cioè degli anticorpi delle VASCULITI, o anche la ricerca continua dei marcatori tumorali richiesta da alcuni medici, vengono chiesti in maniera sproposita, solo alcuni servono molto nella fase di diagnosi, gli altri solo nel follow-up: per esempio le BetaHCG e il PSA servono, ma gli altri no.

TERAPIA

Il ruolo centrale della terapia è rappresentato dalle misure **profilattiche**, cioè:

- dalla assoluta protezione ai raggi solari, perché l'esposizione ai raggi solari scatena le riacutizzazioni anche in sedi diverse dalla cute, per esempio a livello renale;
- indumenti protettivi, creme solari e evitare le ore centrali della giornata al mare;
- contraccettivi orali, il cui ruolo è molto dibattuto, perché è vero che hanno un bassissimo dosaggio di estrogeni, ma gli estrogeni stimolano il sistema immune, la gravidanza può far peggiorare il lupus, e quindi diciamo che lasciamo la libera scelta, ma come medici è sempre meglio sconsigliare;
- controllare gli effetti del fenomeno di Raynaud, perché alcuni pazienti col lupus possono avere questo fenomeno, escludendo farmaci vasocostrittori. ci sono molti fenomeni che possono slatentizzare il fenomeno di raynaud, tra cui i BETA BLOCCANTI, specialmente di I e II generazione (ATENOLOLO, PROPANOLO, poi di ultima generazione il BISOPROLOLO, che per esempio diamo anche ai pazienti con sclerosi sistemica, con gravi linee cardiache, con fenomeni di raynaud sono più selettivi per il distretto cardiaco e non aggravano il fenomeno di raynaud. Ce ne sono una marea.

Il trattamento deve essere diretto contro l'INFIAMMAZIONE.

Abbiamo una serie di farmaci CONVENZIONALI: antimalarici, azatioprina, ciclofosfamide, micofenolato mofetile e metotrexate. In nessuna delle cartine che andrete a leggere di questi farmaci fra le indicazioni c'è il LES. Però sono le uniche armi che abbiamo per combattere il lupus, oltre i farmaci che abbiamo biologici di cui dopo accenniamo, forse solo negli steroidi (che non ho incluso perché è intuitivo che si usino anche gli steroidi) c'è un'indicazione per il lupus. Solo di recente, il primo biologico approvato per il trattamento del lupus cioè il BELIMUMAB, ha nella cartina indicazione per il LES. Questo per dirvi come la terapia del LUPUS è sempre stata una terapia molto EMPIRICA.

E qui sono raggruppati i vari farmaci che si usano:

- ❖ CLINICAMENTE COMPROVATI, che però non portano l'indicazione per il LES: immunosoppressori, corticosteroidi, antimalarici, citostatici, antimetabolici.
- ❖ IMMUNOTERAPIA A EFFICACIA PROVATA, quindi quelli biologici, che sono stati molto usati, il RITUXIMAB, che continua a essere usato nonostante due studi clinici comprovati abbiano dimostrato la non superiorità rispetto per esempio agli immuni soppressori, ma anche dopo questi due studi si è visto nella pratica clinica che è un farmaco che funziona, quindi continua a essere usato OFF LABEL, cioè al di fuori delle indicazioni; poi abbiamo l'anti-BYS, l'anti-BAF, il BELIMUMAB, e questo è stato approvato per il lupus attivo non responsivo ai trattamenti convenzionali cioè agli immuno-soppressori, in cui ci sia consumo di complemento e autoanticorpi. C'è una marea di pazienti lupici che anche in caso di malattia quiescente ha un consumo di complemento e gli autoanticorpi, perché quando si inizia la terapia, essa non abbassa assolutamente il titolo di anticorpi, noi non valutiamo l'efficacia terapeutica sull'abbassamento del titolo anticorpale ma solo sulla risposta clinica. Quindi sono quelle indicazioni un po' aleatorie perché il consumo di complemento e gli autoanticorpi stanno anche in malattie clinicamente quiescenti. Comunque il

farmaco sembra molto efficace e controindicato nella Nefrite Lupica e nel Lupus Neuropsichiatrico. Poi ci sono tutti anticorpi che venivano usati in passato, peptidi sintetici, qui facciamo uno studio sperimentale con dei peptidi che simulano il CD20, una specie di vaccino-terapia con la finalità di indurre nell'ospite anticorpi anti-CD20, e abbiamo fatto degli studi, ma è uno studio ancora esplorativo, dietro il quale c'è stato un duro lavoro per identificare questi peptidi.

- ❖ TERAPIA SINTOMATOLOGICA E DI SUPPORTO: antiaggreganti, anticoagulanti, vengono somministrati in caso di sindrome di anticorpi antifosfolipidi, FANS come antidolorifici
- ❖ TRATTAMENTO SOSTITUTIVO CON CELLULE STAMINALI, che viene fatto nel lupus gravissimo. Si fa un trapianto autologo con cellule staminali nel paziente con sclerosi sistemica avanzata. Si trattano questi pazienti con dosi di Endoxan per creare una mobilità delle cellule staminali, cioè farle andare in circolo, le cellule staminali in genere hanno come marcatore il CD34, quindi si fa una AFERESI, si raccolgono le cellule staminali, si conservano, poi si induce un'ablazione midollare completa e si rinoculano quelle cellule staminali. L'aspetto interessante è che, qualora il paziente non dovesse morire per gli effetti collaterali di queste ablazioni, perché sottoposto a infezioni incredibili, la sclerosi sistemica ha 10-15% di mortalità, questo la dice lunga come queste procedure vengono considerate solo in situazioni estremamente gravi, si ha un reset del sistema immune. Cioè questi pazienti lupici trapiantati nelle prime fasi, i sintomi scompaiono, non producono più autoanticorpi e poi probabilmente riesposti alle stesse condizioni ambientali che c'erano all'inizio, il loro sistema immune si riattiva in senso lupico. Però per 5,6,7 anni sono pazienti assolutamente tranquilli, che non hanno bisogno di terapia, quando viene superato ovviamente il rischio di mortalità.

TERAPIA EMPIRICA

Abbiamo pazienti con manifestazioni di diversa gravità:

- ✓ MODERATA, in questo caso diamo **steroidi a bassi dosaggi** e in aggiunta la **idrossiclorochina**, cioè un antimalarico inizialmente, che è ideale per quei lupus in cui ci sono manifestazioni cutanee e artralgie, funziona benissimo (infatti è anche uno dei farmaci di prima scelta per l'artrite reumatoide moderata-lieve, non quella gravissima);
- ✓ MEDIA, gli **steroidi** (0,2-0,5 prokilo nelle forme di media gravità) associate alla **azatioprina**, o in alternativa per esempio a **micofenolato mofetile** o addirittura **ciclosporina** (azatioprina e ciclosporina possono essere dati in gravidanza, quindi la scelta del farmaco dipende anche dal desiderio della paziente di avere o meno una gravidanza, azatioprina non più di 100 mg al giorno, quindi dosaggi minori, non 2 mg al kilo altrimenti arriviamo per un paziente di 70 chili a 150 mg al giorno; il metotrexate e il micofenolato devono essere assolutamente esclusi per una gravidanza). in tutti i casi, la priorità agli altri, in ultimo il **metotrexate**, ovviamente sempre in alternativa, quindi bassi dosaggi di steroidi e un immunosoppressore. Per esempio in caso di manifestazioni come vasculite periferica, consumo di complemento, o lievissimo danno renale, cioè una glomerulo nefrite di classe 2, perché la 3 e la 4 già sono glomerulo nefriti che vanno trattate in maniera importante.
- ✓ ELEVATA, quindi con impegno renale e neurologico o forme refrattarie, di base si danno SEMPRE gli **steroidi**, con la duplice modalità: steroidi che possono essere dati **per os** a partire da 0.8 mg prokilo, associati a **ciclofosfamide** 1-1.2 mg prokilo al giorno (però attenzione che questa modalità per os di ciclofosfamide è la più traditrice, la più pericolosa in termini di aplasia midollari); alternativa quello che viene fatto per il lupus renale, glomerulo nefrite 3 o 4, manifestazioni neuropsichiatriche, è: steroidi 3 g, cioè 1 g **in bolo** per tre volte di seguito per 3 giorni, e poi si prosegue con dosaggio più basso e associato sempre **ciclofosfamide** o in alternativa **micofenolato**

mofetile. Quando si associa alla ciclofosfamide, ci sono due dosaggi: uno quello europeo un po' più tranquillo, quello usa in bolo è 1 g ogni mese per 6 mesi; quello europeo sono 500 mg endovena di endoxan ogni 2 settimane per 6 volte, e poi si procede col mantenimento.

Quindi ricapitolando: grave nefrite lupica 1 g al giorno di metilprednisolone in bolo endovena per 3 giorni e si continua con la terapia per os, 0.8-1 g prokilo a scalare, in associazione contemporaneamente un g di endoxan in bolo per 6 mesi e si procede poi con la terapia di mantenimento.

TERAPIA DI MANTENIMENTO

Può essere o AZATIOPRINA oppure MICOFENOLATO.

Studi più recenti hanno mostrato che se la donna rifiuta, sapendo della sterilità completa a cui porta la ciclofosfamide, la rifiuta in bolo, possiamo dare come terapia d'attacco, anche nella gravidanza, il MICOFENOLATO, però a dosaggi piuttosto elevati di 2-3 g al giorno. Micofenolato va bene anche nella dose di mantenimento, anche 2 g vanno benissimo.

Il primo anticorpo che è stato studiato per il lupus è **RITUXIMAB**. Infatti vi sono stati una serie di trial clinici non controllati, che dimostravano come rituximab era efficace nel controllare le nefriti lupiche.

Nel 2011 sono stati pubblicati due trial clinici controllati che hanno evidenziato che rituximab non è superiore a farmaci convenzionali, come ad esempio endoxan, nel trattamento della nefrite lupica.

Nonostante quindi questi due trial clinici controllati abbiano dato esiti negativi, sono riuscito a calcolare almeno 12 studi clinici non controllati, che hanno continuato a dimostrare, dopo il 2011 (quindi dopo la pubblicazione dei due trial clinici controllati che avevano detto che rituximab non era efficace), come rituximab sia efficace nel lupus refrattario, nelle nefriti lupiche e anche nel lupus neuropsichiatrico, infatti rituximab viene usato anche attualmente.

BELIMUMAB invece è stato utilizzato in seguito. La casa farmaceutica che lo produce, ha arruolato pazienti lupici che però non avevano né lupus neuropsichiatrico né la nefrite lupica. Quindi gli studi condotti hanno evidenziato che belimumab è efficace nel lupus, ma non ha indicazioni sulla nefrite lupica e sul lupus neuropsichiatrico.

Tuttavia mi risulta alquanto difficile trovare pazienti lupici che non abbiano un coinvolgimento renale o un lupus neuropsichiatrico, e con questo voglio dire che i margini di utilizzo di belimumab sono molto limitati, anche perché la maggior parte dei pazienti di questo tipo risponde al trattamento con farmaci convenzionali.

Rituximab viene usato con dosaggio di 1 grammo, il giorno 0 e il giorno 15 e basta, quindi due somministrazioni da 1 grammo e si segue il paziente. In genere la caduta dei linfociti B da rituximab si ha da 1 a 6 mesi dopo il trattamento. Siamo autorizzati a ripetere il trattamento con rituximab dopo 6 mesi circa.

Belimumab viene somministrato sempre endovena, 10 mg pro kg di peso, al giorno 0 e poi alla seconda e alla quarta settimana.

Con questo abbiamo completato il discorso sugli unici due farmaci biologici, è inutile dirvi che ci sono altri farmaci che si stanno testando ma non ne parliamo.

A questo punto concludiamo con un caso clinico.

SLIDE

DONNA 19 ANNI

DA 3 MESI HA DEBOLEZZA INGRAVESCENTE, ARTRALGIE, MIALGIA, FEBBRICOLA (max 37,5° C)

DA UN MESE HA LINFOADENOPATIA GENERALIZZATA

CALO PONDERALE DI 3 KG NELL'ULTIMO MESE.

Parliamo di una donna di 19 anni che presenta debolezza ingravescente, artralgie, mialgia, febricola. È chiaro che una sintomatologia del genere presente da una settimana non allarma più di tanto il medico di famiglia, che potrebbe pensare ad una infezione virale.

Tuttavia questa sintomatologia perdura per 3 mesi; abbiamo una linfadenopatia generalizzata, quindi in queste condizioni potrebbe essere anche un linfoma. La linfadenopatia è un sintomo ricorrente nel lupus e questo il medico di famiglia deve saperlo, perché non è il caso di allarmare inutilmente il paziente se ad un esame semeiologico o ad una tac ci sono linfonodi di 2 cm, perché rientrano nel quadro di patologie lupiche.

Come voi sapete, dei linfonodi subcentimetrici difficilmente sono patologici, quando iniziano a superare il centimetro si inizia ad attivare un campanello d'allarme, ma nei pazienti lupici non è il caso perché la linfadenopatia è abbastanza frequente.

In seguito la paziente va incontro ad un calo ponderale, perché avendo i così detti sintomi dell'influenza questo porta inappetenza e si perde peso.

SLIDE

ANAMNESI:

- 1) Fotosensibilità
- 2) Fenomeno di Raynaud da alcuni anni

ESAME OBIETTIVO:

- 1) Livaedo reticularis arti inferiori
- 2) Artrite mani e polsi di tipo infiammatorio
- 3) Alopecia

Nell'anamnesi la paziente riferisce:

- 1) Fotosensibilità: infatti ad una minima esposizione ai raggi solari avremo un eritema accentuatissimo.
- 2) Fenomeno di Raynaud: da alcuni anni addirittura, e questo potrebbe trarre in inganno perché, se non fosse per la presenza della fotosensibilità, si potrebbe pensare ad una sclerosi sistemica.
- 3) Livaedo reticularis agli arti inferiori.
- 4) Artrite alle mani e ai polsi di tipo infiammatorio.
- 5) Inizia a manifestare alopecia, ovvero perdita dei capelli.

La livaedo reticularis, come abbiamo già detto nelle lezioni scorse, è possibile riscontrarla nel lupus, ma in particolar modo in quei pazienti che albergano una sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi.

Quindi i sintomi sono generici e durano da parecchio tempo.

Vengono eseguite le prime indagini di laboratorio:

- 1) Risulta una VES di 35mm 1° ora (per la VES dovete guardare sempre la prima ora, la seconda ora non serve)
- 2) PCR (proteina c reattiva) negativa
- 3) Abbiamo una anemia microcitica
- 4) Risulta una leucopenia, 3000 globuli bianchi per mm³
- 5) Ipergammaglobulinemia

Già fra questi dati abbiamo un secondo criterio diagnostico, perché il primo è la **fotosensibilità** e il secondo è l'**artrite**; inoltre abbiamo anche il terzo criterio diagnostico che è la **leucopenia**.

L'ipergammaglobulinemia invece non rientra nei criteri diagnostici.

A questo punto si approfondiscono le indagini di laboratorio e andiamo ad analizzare il complemento.

Il **complemento** è importante perché se c'è un consumo di complemento, ci orientiamo verso il lupus, difficilmente possiamo sbagliarci in questo caso, a meno che non siamo in presenza di alcune vasculiti che producono un consumo di complemento.

Facciamo anche la **ricerca di autoanticorpi organo-specifici**: ANA (anticorpi anti-nucleo), anti-dsDNA, anti-ENA. Troviamo gli antinucleo molto elevati e anche gli anti-dsDNA.

Quindi adesso abbiamo ben cinque criteri diagnostici:

FOTOSENSIBILITA'

ARTRITE

ALTERAZIONI EMATOLOGICHE (LEUCOPENIA)

ALTERAZIONI IMMUNITARIE (anti-dsDNA)

ALTERAZIONI IMMUNITARIE (ANA anticorpi anti-nucleo)

Quindi con questi cinque elementi possiamo già formulare diagnosi di lupus. Adesso, inquadrata la paziente come lupica, dobbiamo fare ulteriori indagini per valutare il coinvolgimento d'organo e poi iniziare la terapia.

Quali sono le ulteriori indagini?

- 1) **ESAME DELLE URINE**: ovviamente se già in questo esame di base abbiamo un accenno ad una proteinuria più elevata del solito, si procede con l'esame della **PROTEINURIA DELLE 24h** e forse anche un'**ELETTROFORESI** delle proteine urinarie, per vedere se la proteinuria è selettiva o non è selettiva.
- 2) Poiché presenta livaedo reticularis, bisogna necessariamente fare la **RICERCA ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI**.
- 3) Abbiamo detto che presenta anemia microcitica, che è un'anemia da malattie croniche, quindi facciamo il **TEST DI COOMBS**, sia diretto che indiretto, perché questo test può risultare positivo anche se non siamo in presenza di anemie emolitiche. Questo test si effettua per le anemie emolitiche ma può risultare positivo anche in assenza di anemie emolitiche, per cui è meglio farlo.

- 4) **ECOGRAFIA ADDOME:** ci permette di avere un quadro completo delle immagini renali
- 5) **ECOCARDIOGRAMMA:** si fa per escludere che ci sia una pericardite asintomatica.

Le indagini eseguite, in questo caso per fortuna non evidenziano un coinvolgimento d'organo.

Adesso bisogna procedere con una terapia mirata. In questo caso la situazione è abbastanza tranquilla, quindi possiamo iniziare con la somministrazione di immunosoppressori tipo steroidi associati ad AZATIOPRINA.

L'AZATIOPRINA impiega circa un mese per poter agire.

Come tutte le malattie immuni, queste forme in genere vanno incontro a riacutizzazione: la riacutizzazione può essere causata da un comportamento irresponsabile della paziente, che non segue la terapia, oppure possono esserci cause iatrogene, non perché il farmaco in sé causa riacutizzazione, ma perché nel ricercare la dose minima efficace di immunosoppressore, si riducono le dosi e si rischia di avere una riacutizzazione.

Questa malattia, quando si riacutizza, non è detto che colpisca gli stessi organi che ha colpito all'esordio: ogni riacutizzazione può colpire organi diversi, ad esempio all'esordio non c'era pericardite, la riacutizzazione presenta pericardite.

Il paziente deve eseguire dei controlli ematochimici ed ambulatoriali ogni 3 mesi, poi successivamente si può prolungare ad ogni 4 massimo 6 mesi. Possiamo anche consigliare di comprare degli stick urinari con i quali, ogni mese, il paziente può controllare che non ci sia aumento della proteinuria.

Eseguiamo dei test per valutare anche il consumo del complemento: se vi è un rientro di c3 c4 a valori di normalità, possiamo essere quasi completamente sicuri che la malattia è quiescente. Tuttavia ci sono tante situazioni cliniche in cui la malattia è quiescente, però permane il consumo del complemento. Quindi il fatto di notare la persistenza del consumo del complemento, come avviene nella fase attiva all'esordio, in un paziente asintomatico non deve creare ansia, perché è comune trovare il complemento costantemente consumato anche in pazienti con lupus silente.

Bisogna valutare costantemente anche gli anticorpi anti-dsDNA, perché se dovessimo notare un incremento di questi anticorpi, dobbiamo sempre sospettare una riattivazione della malattia.

Bisogna anche eseguire una densitometria ogni 18 mesi; in particolar modo in giovani soprattutto donne ma anche uomini, si dice che un trattamento con steroidi al dosaggio di 5 mg al giorno per più di 3 mesi, va eseguita la densitometria perché c'è il rischio di sviluppare osteoporosi.

3 anni dopo, la paziente aveva 21 anni, vediamo che ricompare ipocomplementemia, ipoalbuminemia, proteinuria e sedimento urinario nefritico. Quest'ultimo è un fattore importante perché ci porta a pensare che ci sia una riacutizzazione con coinvolgimento renale.

A questo punto, quando si sospetta un qualsiasi coinvolgimento renale nel lupus, bisogna sempre eseguire la biopsia, perché ci fornisce informazioni sul tipo di glomerulonefrite in corso.

Quindi in questa situazione bisognerà cambiare terapia, che sia mirata a risolvere il coinvolgimento renale. In questo caso è inutile dare un endoxan perché è leggermente sterilizzante e la paziente in questione è una giovane donna, soprattutto se il trattamento dura un anno, la **ciclofosfamide** tende a sterilizzare.

Quindi o utilizziamo terapie alternative all'endoxan, oppure possiamo somministrare endoxan ogni mese per 3 o 4 mesi nelle dosi di 700mg – 1gr, perché questo genere di trattamento ha un effetto meno sterilizzante, rispetto ad una somministrazione di 100mg prolungata nel tempo.

Infatti una somministrazione prolungata è più tossica, perché una dose cumulativa per os si accumula di più nei tessuti, rispetto ad una somministrazione endovenosa.

La ciclofosfamide è molto più tossica se data per os che per via endovenosa; per os intendo una somministrazione in dosaggi di 100mg al giorno, oppure 150mg al giorno.

Quindi, cosa ci insegna questo caso clinico?

La malattia alterna fasi di remissione e alternativo benessere, durante le quali i pazienti conducono una vita normale, però devono continuare le terapie, devono fare i controlli.

La malattia può andare incontro a riacutizzazione, durante la quale si può avere un coinvolgimento d'organo diverso rispetto alla prima manifestazione della malattia.

SCLEROSI SISTEMICA (SCLERODERMIA)

Questa è un'altra connettivite, molto importante e sembra che sia molto diffusa in Puglia, anche se fondamentalmente è una malattia rara.

SLIDE

Si chiama sclerodermia da sclero-derma, cioè indurimento della cute, in quanto l'indurimento cutaneo che può manifestarsi a livello di tutti i distretti del corpo, è la sua principale manifestazione clinica.

L'eziologia è sconosciuta, verosimilmente è immunologica.

È una patologia caratterizzata da obliterazione dei microvasi e fibrosi.

Ad elettiva localizzazione cutanea e di alcuni organi interni.

Segno clinico caratteristico è la retrazione della cute.

Compromissione d'organo quale vincolo prognostico

Quali sono gli organi che possono essere compromessi?

- 1) **POLMONE**, che può andare incontro a fibrosi.
- 2) **MIOCARDIO**, in particolar modo delle cellule miocardiche e del tessuto di conduzione. Nel primo caso avremo una insufficienza di tipo diastolico; nel secondo caso possiamo avere blocchi atrioventricolari, oppure manifestazioni extrasistoliche che poi possono causare vere e proprie tachicardie e fibrillazione ventricolare.

- 3) **RENE**, con la così detta crisi renale sclerodermica, ormai divenuta molto rara grazie alle terapie.
- 4) **SISTEMA GASTROENTERICO**, l'esofago è sicuramente il bersaglio più colpito, ma possono essere coinvolti anche stomaco e intestino.

Un altro problema è che, a prescindere da un coinvolgimento cardiaco, un'ipertensione polmonare primitiva precapillare può essere causa di un danno a carico del cuore destro. Quindi il cuore può essere coinvolto o perché è direttamente sede di processi sclerodermici o indirettamente perché si sta verificando un problema a livello del circolo polmonare.

Il coinvolgimento di organi nobili quali polmoni e cuore quindi possono essere le principali cause di morte. Attualmente le cause di morte più frequenti in casi di sclerodermia sono la ipertensione polmonare e la grave fibrosi polmonare.

EPIDEMIOLOGIA: è una malattia rara, ciò vuol dire che ci sono meno di 1 caso ogni 2000 abitanti, però purtroppo in Puglia non è stata ancora riconosciuta come malattia rara.

A livello di gravità della malattia, non sono state riportate differenze etniche.

Vi è un rapporto decisamente più frequente nelle donne rispetto agli uomini, per esempio su 60 casi sclerodermici che io stesso seguo ci sono 2 uomini. Quindi le donne sono più colpite, con età media fra 30 e 50 anni, quindi in età fertile.

Vi ricordate la concordanza fra gemelli omozigoti nel lupus? Arrivava fino al 70%.

Nella sclerosi sistemica arriviamo a malapena al 5%, quindi questi dati parlano chiaramente, il ruolo genetico in questa malattia è limitato, MOLTO limitato.

Quindi dobbiamo cercare fra le cause, dei fattori ambientali. Tra questi fattori sono stati implicati la polvere di silicio, il cloruro di vinile, idrocarburi aromatici come benzene e toluene, ma anche un farmaco che ora non viene usato che è la **PENTAZOCINA**, un derivato della morfina.

È interessante il caso di una specie di "epidemia" sclerodermica, in Spagna, che colpì 20000 pazienti nel 1981, perché questi pazienti avevano assunto olio adulterato, olio di colza, che era altamente tossico, ricco di triptofano. Si pensa che questi pazienti abbiano contratto una sindrome simil-sclerodermica per questo motivo.

Questi fattori appena elencati, sembra che possano produrre una sindrome simil-sclerodermica.

Infine le protesi mammarie, generalmente in silicone, sono state implicate nell'insorgenza della sclerodermia, nell'indurre delle sindromi autoinfiammatorie.

PATOGENESI: abbiamo 3 momenti patogenetici

- 1) **AUTOIMMUNITA'**
- 2) **FIBROSI**
- 3) **VASCULOPATIA**

Questi 3 momenti patogenetici possono essere intercorrelati fra loro, ma sono ipotesi, non vi è nulla di definitivo.

I. EVIDENZE DI AUTOIMMUNITA' (ISTOLOGICHE)



In parole povere, sulla causa della sclerodermia, non si sa ancora nulla. Anche le terapie, aiutano i pazienti, ma non agiscono sul meccanismo patogenetico di base.

AUTOIMMUNITA': abbiamo delle evidenze istologiche, come l'infiltrato infiammatorio nelle prime lesioni cutanee, o l'attivazione dei monociti, oppure gli anticorpi antinucleo ANA che troviamo nel 97% dei casi, infatti è difficile trovare casi di sclerosi

sistemica senza anticorpi antinucleo, oppure infiltrato di cellule B e T.

In particolare, i linfociti T dei pazienti sclerodermici, si attivano in presenza di laminina e collagene di tipo

II. EVIDENZA DI AUTOIMMUNITA'

IMMUNITÀ NATURALE

- Infiltrati di monociti e macrofagi attivati

CELLULO-MEDIATA

- Presenza di infiltrati linfo-monociti
- I linfociti T sono CD4+
- ↑ livelli di IL-2 e CD25 all'esordio;
- Attivazione di linfociti T dei pazienti in presenza di laminina e collagene tipo IV

IMMUNITÀ UMORALE

- ANA presenti nel 95% dei casi
- Ac anti-collagene e anti-laminina
- Ac anti-PDGF

IV. Sembra che ci sia una reazione autoimmune diretta contro il collagene, ovvero che il collagene si alteri per qualche motivo ed esprima epitopi immunogenici che attivano il sistema immune.

Queste sono ipotesi, non è ancora un meccanismo chiaro.

Ci sono anche anticorpi anti PDGF, diretti contro questo recettore espresso sulle piastrine.

Nella pratica clinica, gli autoanticorpi che possono essere

usati per fare diagnosi sono:

ANTICORPI ANTI-CENTROMERO

ANTICORPI ANTI-TOPOISOMERASI 1

ANTICORPI ANTI-RNA POLIMERASI 1 2 3

In particolar modo gli anti-rna polimerasi 2 e 3 sono importanti perché associati ad un precoce danno renale.

Gli anti-topoisomerasi, presenti nel 20% - 40% dei casi, sono associati alla forma diffusa cutanea, che vedremo in seguito.

Gli anti-centromero sono associati ad una possibile insorgenza di ipertensione polmonare senza fibrosi.

Quindi questi anticorpi sono importanti dal punto di vista diagnostico.

EVIDENZA MACRO-MICROSCOPICHE DI ALTERAZIONI VASCOLARI (TRANSITORIE E PERMANENTI)

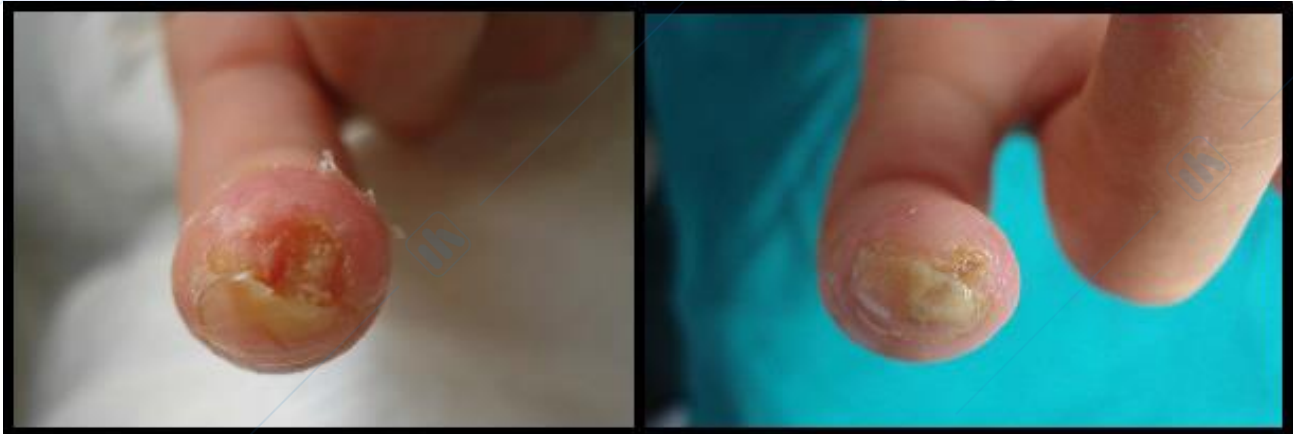
Vascular Digital ischemia, calcinosis, vasomotor tone and integrity, PAH

Endothelial cell pericytes

Angiotensin
ET
Serotonin
Eicosanoids
NO
PDGF

Raynaud's phenomenon
Capillary drop-out
Digital ulcers
Pericytes
Renal crisis
PAH

VASCULOPATIA: in particolar modo abbiamo il fenomeno di Raynaud, che è espressione di una ipersensibilità dei vasi periferici, quindi di una vasculopatia transitoria, reversibile; però possiamo avere oltre al fenomeno di Raynaud, delle vere e proprie stenosi vascolari, con delle ulcere a livello dei polpastrelli, chiamate ulcere acrali, che sono causate dalla vasculopatia sclerodermica.



FIBROSI: abbiamo delle evidenze istologiche, notiamo una aumentata quota di tessuto fibroso, non solo a livello cutaneo ma anche a livello perivascolare. È questo il motivo per il quale la fibrosi, secondariamente può causare ipertensione polmonare, perché una fibrosi perivascolare poi occlude questi vasi.

I. EVIDENZA DI ATTIVAZIONE FIBROBLASTICA

Connective tissue scarring and remodeling

Fibroblast, myofibroblast and pericyte or vSMC

Mesenchymal cells
Collagen (I and III)
TGF- β
CTGF
ET1
IL-1
Chemokines
PDGF
MMP-TIMP

Dermal fibroblasts and fibrosis
Bowel fibrosis
Vascular fibrosis
Lung fibrosis
Renal fibrosis (tubulointerstitial and mesangial)
Smooth muscle cell
Myofibroblast

Possiamo avere fibrosi anche a livello renale e anche a livello dell'esofago, dove le cellule muscolari dell'esofago possono essere sostituite da tessuto fibroso, causando atonia esofagea.

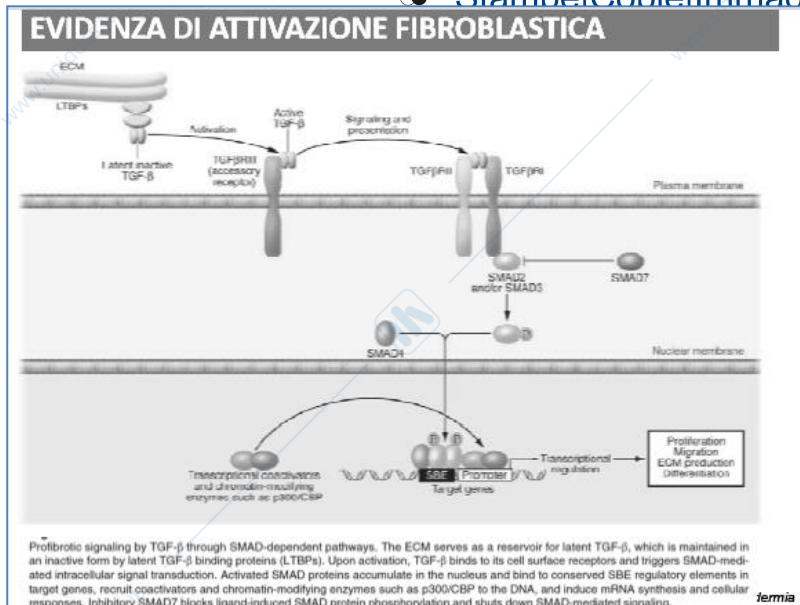
Possiamo avere anche delle evidenze funzionali di attivazione fibroblastica, come la aumentata velocità di proliferazione dei fibroblasti,

aumentata sintesi di collagene di tipo I e II, aumentata iperespressione dei recettori TGF beta, perché questa sostanza contribuisce allo sviluppo della fibrosi.

Quindi abbiamo visto evidenze di autoimmunità, di vasculopatia e di fibrosi.

la prossima volta continueremo parlando delle due vie che portano all'attivazione fibroblastica, ovvero la via SMAD-dipendente e NON SMAD-dipendente.

WWW.KECOPIA.COM
fb kecopia



Riprendiamo il discorso sulla Sclerosi sistemica dalle due vie principali che portano alla sintesi di componenti della matrice extracellulare inclusa la fibrina:

1. VIA SMAD DIPENDENTE
2. VIA NON SMAD DIPENDENTE

tutte e due le vie partono dal segnale del recettore di membrana TGFbeta (TGF β RIII), un omodimero, molecola alquanto complessa su cui va ad agire TGFbeta; in questo modo si

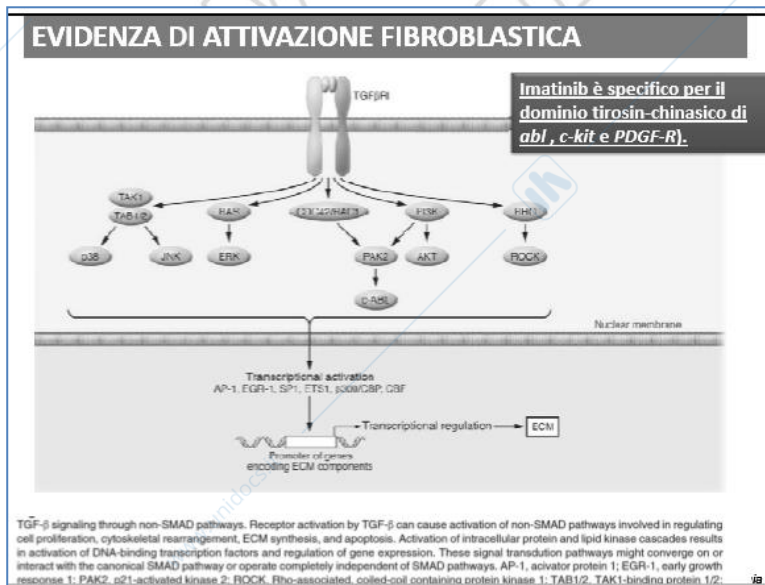
fosforilano SMAD2 e poi SMAD3, poi con l'aiuto di SMAD4 si trasmette un segnale all'interno del nucleo che porta ad un'umentata sintesi delle componenti della matrice extracellulare.

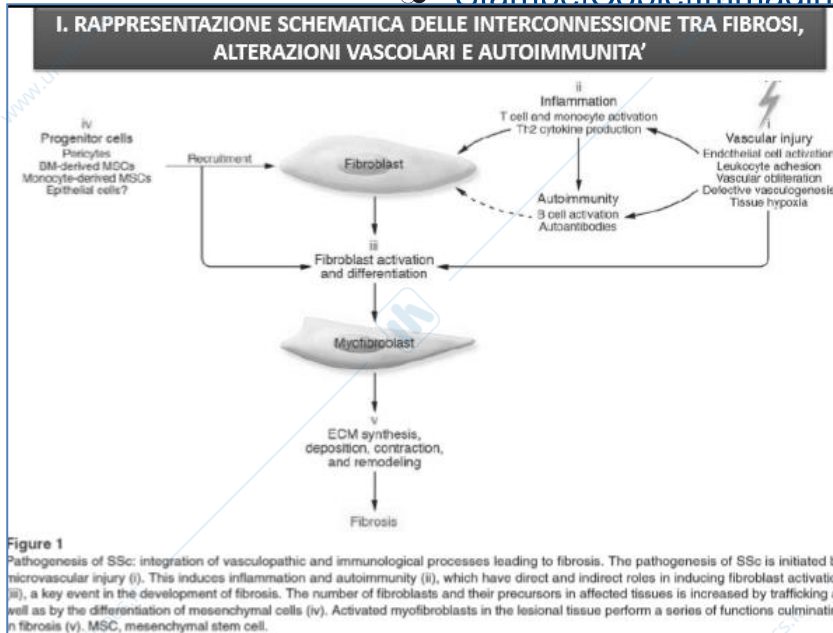
Sulla linea SMAD può subentrare un'altra proteina, SMAD7, che ha un'attività anti-fibrinogenica. Infatti si sta cercando di utilizzare SMAD 7 come molecola ad azione anti-fibrotica per la fibrosi renale. Nella SSc non ci sono ancora studi in questo senso, ma quei pochi studi che cercano di utilizzare la via che attivano SMAD7, che bloccano SMAD2,3,4 etc, non sembrano risultare efficaci; mentre per la fibrosi renale abbiamo apparentemente dei successi lievemente più interessanti.

L'altra via invece è quella NON SMAD DIPENDENTE, all'interno della quale una serie di altre chinasi che vengono attivate tramite il TGFbeta receptor, molte molecole sono della via RAS sono tutte vie di attivazione di chinasi, di pathways intracellulari, la RAS con ERK, oppure KAP1 con p38 che si studiano molto in oncologia, molte di queste vie sono bloccate da alcuni farmaci utilizzati in oncologia, ma ciò che a noi più interessa è questa tirosin-chinasi ABL che è la stesa ad essere attivata nella LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA dopo traslocazione.

Ci sono stati studi di questa molecola, IMATINIB che viene usata nella LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA, cromosoma Philadelphia positiva, cioè la traslocazione ABL- Bcl6 e il risultato è però stato di insufficiente efficacia terapeutica. Questo probabilmente perché sicuramente

questa proteina nella SSc interviene nella sintesi della fibrina, della matrice della componente extracellulare, ma non è evidentemente sufficientemente attivata tale che una sua inibizione possa inibire il meccanismo della Sclerosi cutanea o degli organi interni.





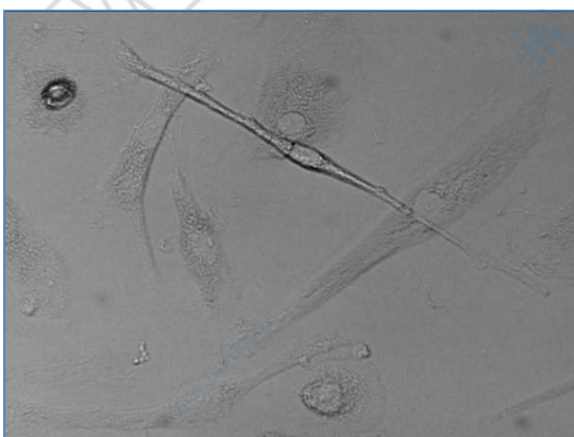
Inoltre abbiamo diverse ipotesi sulla genesi della matrice extracellulare al di fuori dell'ambiente intracellulare, costituite da elementi cellulari che alla fine contribuiscono alla fibrosi. In particolar modo si tratta di capire perché si ha un'aumentata rappresentazione dei fibroblasti e quello che si è visto tra le varie ipotesi è che:

1. ci possa essere una Mesenchimal-To-Epithelial

Transition, cioè una trasformazione di precursori di cellule staminali, BONE MARROW DERIVED MESENCHIMAL STEAM CELLS che possono differenziarsi in fibroblasti;

2. un'altra ipotesi è che dai monociti del sangue circolante che compartmentalizzano nelle sedi di lesioni sclerodermiche, alcuni monociti possano trasformarsi addirittura direttamente in miofibroblasti
3. e poi ovviamente tutto il gioco dell'autoimmunità che potrebbe contribuire all'attivazione dei fibroblasti.

Tra le altre citochine coinvolte in tutto questo processo, oltre il TGFbeta, possiamo ricordare anche **IL6**, infatti sono attivi in Europa due studi clinici controllati per l'uso del **TOCILIZUMAB**, che è l'Anticorpo per il recettore dell'IL6, nella SS; ci sono in atto anche uno studio clinico in Giappone ed uno negli Stati Uniti e sono tutti studi, soprattutto quelli Europei, che non sono stati ancora conclusi, per cui siamo in attesa di valutare se TOCILIZUMAB, cioè l'anti-IL6receptor sia efficace nel bloccare la fibrosi. Quello che posso dire è che in molti centri si sta usando, oltre che il RITUXIMAB, che si è visto funzionare prevalentemente nella fibrosi cutanea, anche il TOCILIZUMAB : il trattamento di questi due farmaci è già in corso, senza aspettare quelli che sono i risultati clinici, quindi off label ma molti colleghi preferiscono aspettare i risultati di studi clinici controllati piuttosto che iniziare un trattamento off label, anche perché i risultati non sono eclatanti, per cui c'è ancora il timore di dare un farmaco con una scarsa documentazione della letteratura a favore del suo uso nella SSc, quindi aspettiamo gli studi clinici controllati per poter poi usare questi farmaci come da indicazioni terapeutiche..



Questa è una diapositiva con fibrociti non comuni, derivano da dei monociti. Sono monociti di sangue periferico che sono stati incubati in questo caso per 10 gg con degli anticorpi, in questo caso Anti-Centromero che sono specifici per la SSc, mentre qui sono state utilizzate le Ig per via endovenosa, che sarebbe il nostro controllo negativo. Come potete osservare mentre in un pannello i monociti sono rimasti tali, vedete come c'è un trend verso la trasformazione dei monociti stessi in fibrociti e poi sotto stimolazione queste cellule acquisite le caratteristiche dei miofibroblasti, che

sono quelle cellule che producono la componente extracellulare.

Questa è un'incubazione in vitro, in incubatore, e la differenza si vede meno al 15° giorno; chiaramente qui vediamo come i fibrociti si siano molto più differenziati, come tali per vedere se sono miofibroblasti abbiamo bisogno di alcuni marcatori come gli Anticorpi anti-collagene; mentre vedete al 15° giorno anche nel controllo negativo c'è un trend, qualche elemento monocitario si trasforma in fibrocita, ma questo perché c'è una naturale propensione dei monociti incubati in piastre ad assumere questa trasformazione. Però diciamo che bisogna cogliere il periodo cruciale per vedere la netta differenza e vi posso garantire che questa serie di esperimenti non è più continuata perché abbiamo notato che c'è una predisposizione individuale dei monociti a trasformarsi in fibrociti in condizioni di normalità, in soggetti sani, ci sarebbe già un'eterogeneità di questo tipo: in alcuni soggetti i monociti rimangono come tali anche se li teniamo per un mese, mentre in altri c'è una rapida tendenza a trasformarsi in fibrociti, però sempre a partire dal 15° giorno, mai prima, se non in presenza di anticorpi SSc-specifici

INTERCONNESSIONI TRA FIBROSI, ALTERAZIONE VASCOLARE E AUTOIMMUNITÀ

E questo, sempre a livello patogenetico evidenzia questa diapositiva, quelli che sono i momenti, i punti patogenetici importanti che abbiamo già menzionato:



-l'AUTOIMMUNITÀ';

-la VASCULOPATIA

-la FIBROSI

LA SINTESI DI COMPONENTE ECM

Come potete osservare, sono state ipotizzate in questa slide quelle che possono essere le vie che collegano 3 momenti patogenetici della sclerosi sistemica e non siamo ancora in grado di dire quale sia effettivamente il primum movens; questo, secondo l'orientamento attuale ma senza una dimostrazione scientifica, sarebbe il **DANNO ENDOTELIALE**.

Preferisco ancora illustrarvi i 3

momenti patogenetici come CONTEMPORANEI ed INTERCONNESSI tra di loro attraverso varie vie, citochine...

Per fare un esempio, la VASCULOPATIA va a dare una ATTIVAZIONE PIASTRINICA MONOCITARIA E MAGACARIOCITARIA, dalle piastrine abbiamo il RILASCIODI TGFbeta, che attiva i FIBROBLASTI o i PRECURSORI DEI FIBROBLASTI. Questo è un esempio di interconnessione.

Un altro esempio di interconnessione è tra L'AUTOIMMUNITÀ' e il DANNO ENDOTELIALE, nel senso che la prima tramite il SSc o il rilascio di serin-proteasi del pattern dei linfociti T attivati dal collagene, possono contribuire al danno endoteliale, quindi preferisco ancora sostenere che i tre momenti sono EQUIPOLLENTI, non esiste un primo momento che poi scatena gli altri due, anche se l'orientamento è quello di questa vasculopatia, la VASCULAR INJURY che secondo Varga, un esperto della SSc che lavora negli USA, potrebbe essere la vasculopatia il primum movens, però non abbiamo dei dati certi.

ANATOMIA PATOLOGICA

- **CUTE:** SI ASSOTTIGLIA E RICOPRE LE FIBRE COLLAGENE CHE DECORRONO PARALLELAMENTE ALL'EPIDERMIDE. GETTONI DI COLLAGENE SPROFONDANO NEL DERMA E ANCORANO LA CUTE. ATROFIA DEGLI ANNESSI CUTANEI.
- **L'ESOFAGO (NEI 2/3 INFERIORI)** PRESENTA UNA MUCOSA ASSOTTIGLIATA, E LA FIBROSI (PIU' ATTENUATA CHE A LIVELLO CUTANEO) COINVOLGE LA MUSCOLARIS MUCOSAE. SI POSSONO VERIFICARE EROSIONI MUCOSE.
- **LA SINOVIA E TENDINI:** DEI PAZIENTI PUÒ ESSERE INFILTRATA DAI LINFOCITI E ESSERE RICOPERTA O INFILTRATA DA FIBRINA. SI POSSONO PERCEPIRE DEI CREPITII DURANTE IL MOVIMENTO. SFREGAMENTO DEI TENDINI
- **MUSCOLO STRIATO:**
 - INFILTRATO INTERSTIZIALE E PERIVASCOLARE (COME IN MIOSITE) CON FIBROSI INTERSTIZIALE.
 - MIOPATIA DA DISUSO
- **CUORE:** FIBROSI INTERSTIZIALE CHE PROVOCA ANCHE ARITMIE.

ANATOMIA PATOLOGICA

Da un pdv anato patologico, tutte le manifestazioni cliniche che ora approfondiremo, sono legate a modificazioni, cioè ad aumentata sintesi di ECM a livello dei vari distretti, CUTE, ESOFAGO, SINOVIA E TENDINI, MUSCOLO STRIATO E CUORE.

CUTE: si assottiglia e si assiste alla fibrosi, alla sintesi di collagene, con fibre che decorrono parallelamente all'epidermide, da cui si dipartono gettoni verticali di collagene che sprofondano nel derma e ancorano la cute stessa. È chiaro che questo porta automaticamente ad una riduzione della vascolarizzazione come tale o come meccanismo contemporaneo, con una conseguente atrofia degli annessi cutanei.

ESOFAGO: è uno dei primi organi ad essere coinvolto; si osservano modificazioni a tratto della MUSCOLARIS MUCOSAE ed il tratto esofageo prevalentemente interessato è rappresentato dai 2/3 inferiori dell'esofago, a livello dei quali come conseguente aumentata sintesi di fibre collagene, si può avere anche una atrofia dell'epitelio e facili erosioni mucose a livello esofageo.

SINOVIA-TENDINI: abbiamo delle vere e proprie flogosi, sinoviti o tendiniti, però sono caratterizzate da aumentata sintesi di tessuto fibroso che crea veri e propri crepitii durante il movimento articolare, sia attivo che passivo. Es percepire uno sfregamento dell'ileo con il movimento articolare è un segno prognostico negativo.

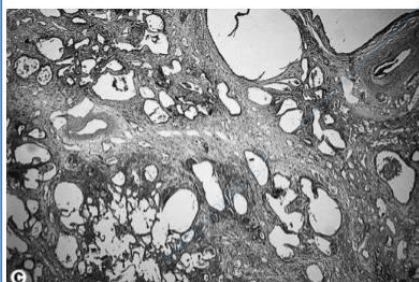
MUSCOLO STRIATO: quadro di miosite con fibrosi interstiziale e in alcuni casi di SSc, specialmente all'esordio, possiamo avere un aumento degli enzimi muscolari come la Creatinfosfochinasi, le GOT e la Mioglobina (l'Aldolasi non viene più dosata) ma il loro incremento non raggiunge mai livelli importanti che si hanno nella miositi idiopatiche che poi vedremo.

CUORE: viene colpito dalla fibrosi interstiziale e del tessuto di conduzione; se colpisce il tessuto di conduzione è responsabile di aritmie, se colpisce invece il tessuto interstiziale del miocardio contrattile porta ad una insufficienza diastolica, cioè ad un'incapacità del miocardio a rilassarsi e quindi abbiamo una progressione verso una insufficienza cardiaca.

ANATOMIA PATOLOGICA

INTERESSAMENTO POLMONARE

POLMONE:
FIBROSI INTERSTIZIALE DIFFUSA (PERI-BRONCHIALE E PERI-ALVEOLARE. PRESENZA DI PROLIFERAZIONE DELL'EPITELIO BRONCHIOLLO-ALVEOLARE)

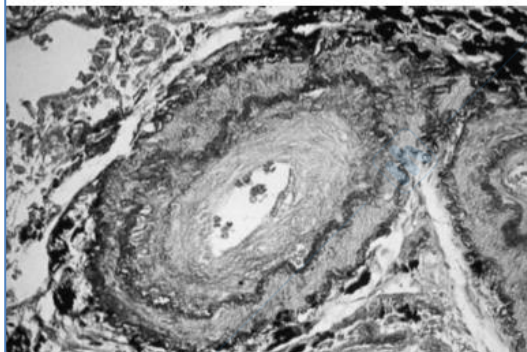


BIOPSIA POLMONARE IN SCLEROSI SISTEMICA: FIBROSI INTERSTIZIALE, CON ASPETTO A NIDO D'APE

POLMONE: anch'esso è interessato dalla fibrosi. Si può vedere il quadro a nido d'api, prodotto di una fibrosi che non si sviluppa in maniera omogenea in

ANATOMIA PATOLOGICA

INTERESSAMENTO POLMONARE



ARTERIA POLMONARE DI UNA DONNA CON IPERTENSIONE POLMONARE ASSOCIATA A SSC LIMITATA: ISPESSIMENTO DELL'INTIMA, DUPLICAZIONE DELLA LAMINA BASALE, RESTRINGIMENTO DEL LUME.

tutto l'interstizio polmonare: abbiamo aree in cui c'è fibrosi, aree che restano indenne, quindi durante la respirazione le aree fibrotiche trascinano le aree normoelastiche e tutto ciò determina la rottura dei setti alveolari che confluiscono in cavità ampie con l'aspetto a nido d'ape (questo è un quadro avanzato di interstiziopatia sclerodermica)

- la componente interstiziale con fibrosi diffusa peribronchiale, perialveolare e abbiamo una

reazione proliferativa dell'epitelio bronchiolo- alveolare. Quindi colpisce vari distretti del parenchima polmonare, ma in maniera SEGMENTARIA, altrimenti non potrebbero essere giustificati questi quadri di aspetto a nido d'ape.

ANATOMIA PATOLOGICA

INTERESSAMENTO RENALE:

- IN PIÙ DEL 50% DEI PAZIENTI .
- VASOSPASMO DELLE ARTERIOLE INTRALOBULARI CON MECCANISMO SIMILI A QUELLO RESPONSABILE DEL FENOMENO DI RAYNAUD ALLE MANI
- IPERPLASIA INTIMALE DELLE ARTERIE INTERLOBULARI.
- NECROSI FIBRINOIDE DELLE ARTERIOLE AFFERENTI.
- ISPESSIMENTO DELLA MEMBRANA BASALE GLOMERULARE.

- LE ANOMALIE VASCOLARI SI OSSERVANO NELLE DITA, NELLA CUTE, NEL MUSCOLO, NEI POLMONI, RENI ED ALTRI ORGANI INTERNI

- L'INTERESSAMENTO DEL FEGATO NON È FREQUENTE.

Questo è invece un esempio di vasculopatia, abbiamo una donna con ipertensione polmonare associata ad SSc , limitata al quadro clinico che vedremo, che frequentemente si associa ad ipertensione polmonare spesso senza fibrosi, e c'è una duplicazione della lamina basale e notevole ipertrofia, iperplasia dell'epitelio vascolare che tende ad occludere il lume vasale.

INTERESSAMENTO RENALE:

In passato era molto più preoccupante , in quanto

le arterie INTRALOBULARI sono inizialmente colpite da fenomeni di VASOSPASMO REVERSIBILE, come un vero Fenomeno di Raynaud, e poi con il progredire della malattia, si ha la progressiva obliterazione dei vasi, che quindi diventa irreversibile.

Si osserva:

- L' iperplasia intimale delle arterie interlobulari;
- Necrosi fibrinoide delle arteriole afferenti che sono quelle di calibro più piccolo;
- Ispessimento della membrana basale glomerulare;

Tutto questo porta al quadro clinico definito come **CRISI RENALE SCLERODERMICA** che un tempo era causa di decesso, ora invece, con le appropriate terapie antiipertensive, in particolar modo gli ACE-INIBITORI, si possono prevenire.

Quindi il target nella gestione del paziente sclerodermico è quello di prevenire piuttosto che curare la crisi renale sclerodermica perché quando sono in atto, possono portare in una elevata percentuale dei casi ad una insufficienza renale terminale.

FEGATO: Voi sapete che il fegato è un organo che può essere facilmente sede di fibrosi, però sorprendentemente nella SSc il fegato viene molto poco coinvolto. Sapete che l'alcolismo, l'epatosteatosi, le infezioni virali e altri insulti portano a fibrosi, diciamo che qualsiasi stimolo sul fegato porta a fibrosi.

Nella SSc abbiamo una fibrosi a livello sistemico di molti organi interni, ma sorprendentemente il fegato non è coinvolto. Quindi con dei colleghi che si occupano di fibrosi epatica stiamo cercando di capire, non essendo presente niente in letteratura, se a livello epatico ci siano dei fattori che in corso di SSc proteggano il fegato dalla fibrosi.

FORME CLINICHE DELLA SCLEROSI SISTEMICA

1. FORME LOCALIZZATE

- LINEARE o a "colpo di Sciabola" (arti, fronto-parietale)
- MORFEA (generalizzata o a placca)

2. FORME SISTEMICHE

- CUTANEA LIMITATA
- CUTANEA DIFFUSA
- SCLERODERMIA SINE SCLERODERMIA

3. SINDROMI OVERLAP, cioè di SSc con qualche altra connettivopatia per esempio

- SSc-PLOMIOSITE, SSc-ARTRITE REUMATOIDE, SSc-LES, SS-c-Sjogren

4. MALATTIA DEL CONNETTIVO INDIFFERENZIATA con quadri simil-sclerodermici, cioè connettiviti con caratteristiche chimiche che ci orientano verso una connettivite, ma non vengono raggiunti i criteri diagnostici per poterci esprimere in maniera definitiva verso quella connettivite, quindi si chiamano CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE.

5. SINDROMI SIMIL SCLERODERMICHE, forme in cui si ha sclerosi della cute senza che vi sia una SS

- AMILOIDOSI :fibrosi per deposizione di sostanza amiloide;
- GRAFT VERSUS HOST DISEASE: si presenta nel rigetto del trapianto, e produce il quadro istologico e patogenetico più simile a quello della sclerosi sistemica infatti ci sono animali in cui si genera questa GRAFT per indurre una SSc come modello animale di studio;
- FASCITE DIFFUSA CON EOSINOFILIA: si tratta di sclerosi della cute con la caratteristica che da ipereosinofilia, che non troviamo mai in genere nella SSc;
- SINDROME EOSINOFILIA-MIALGIA
- SINDROMI PARANEOPLASTICHE cioè neoplasie che esordiscono con quadri sclerodermici su cui bisogna indagare di fronte ad un esordio clinico di un paziente simile alla SSc, ma in maniera atipica, ad esempio senza anticorpi anti-nucleo, o oltre i 50anni.
- SCLEREDEMA e SCLEROMIXEDEMA dove l'ispessimento cutaneo non è dovuto ad un accumulo di tessuto fibroso, ma di mucopolisaccaridi e vedremo come distinguerle, in genere per la sede in cui si ha la sclerosi della cute.

FORME CLINICHE DELLA SCLERODERMIA (SSc)

FORME LOCALIZZATE

- LINEARE O A "colpo di Sciabola" (fronto-parietale, agli arti)
- MORFEA (generalizzata o a placca)

FORME SISTEMICHE

- CUTANEA LIMITATA (con la variante CREST)
- CUTANEA DIFFUSA
- SCLERODERMIA SINE SCLERODERMIA (<10%)

SINDROMI OVERLAP

- SSc-POLIMIOSITE, SSC-ARTRITE REUMATOIDE, SSC-LES

MALATTIA DEL CONNETTIVO INDIFFERENZIATA

SINDROMI SIMIL-SCLERODERMICHE

- AMILOIDOSI
- GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE
- FASCITE DIFFUSA CON EOSINOFILIA
- SINDROME EOSINOFILIA-MIALGIA
- SINDROMI PARANEOPLASTICHE
- SCLEREDEMA
- SCLEROMIXEDEMA

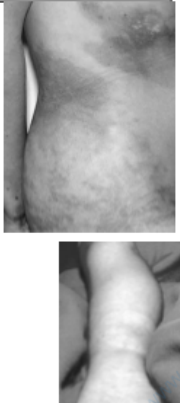
FORME CLINICHE

IN BASE ALLA ESTENSIONE DELL'IMPEGNO CUTANEO E AL COINVOLGIMENTO DI ORGANI INTERNI SI DISTINGUONO LE SEGUENTI FORME:

FORME LOCALIZZATE

- MORFEA

SI PRESENTA CON UN ISPESSENTAMENTO CUTANEO CIRCOSCRITTO MOLTO LOCALIZZATO CON FLOGOSI CHE ESITA NELLA FORMAZIONE DI AREE CICATRIZIALI MADRE-PERLACEE (SEDI PIU' FREQUENTI: MAMMELLA, ADDOME)



FORMA CLINICA LOCALIZZATA

Torniamo alla SSc, abbiamo forme localizzate perché c'è un coinvolgimento localizzato della cute e queste forme non produrranno mai, è molto molto raro, un'interessamento di organi interni, quindi sono forme a prognosi favorevole per coinvolgimento degli organi interni, tuttavia sono forme a esito infausto se pensiamo che alcune di esse possono colpire il viso e determinare profonde

cicatrici che dal punto di vista estetico sono altamente deformanti

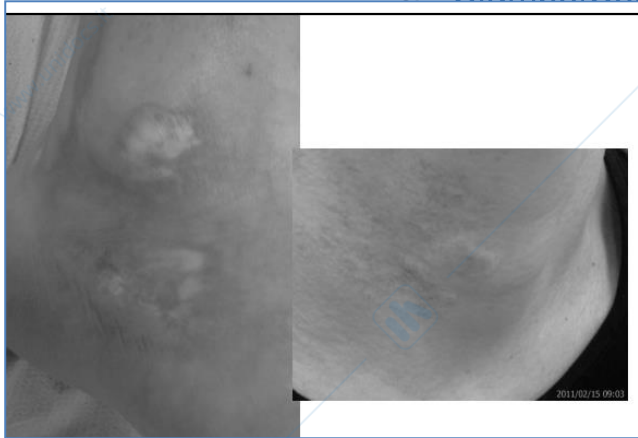
Oppure ci sono forme localizzate che si sviluppano su una regione articolare e a livello loco-regionale possono essere responsabile di una ANCHILOSI di quella articolazione oppure di un'ATROFIA DEI MUSCOLI vicini a quella articolazione.

Questi sono i dati più importanti che possiamo avere in queste forme localizzate, ma mai abbiamo presenza di organi interni o la presenza di auto-Ab, anzi, quando abbiamo Ab per la SSc, dobbiamo seguire più da vicino il pz per il maggiore rischio di evoluzione in SSc.

Tra le forme localizzate, dovete ricordare:

- **MORFEA:** esordisce con aree eritematose cutanee che ben presto si cicatrizza al centro e conserva un margine eritematoso che è il margine di avanzamento della lesione, quindi fin quando il margine non sarà spento, abbiamo sempre il pericolo che la lesione si estenda a livello cutaneo.

La parte cicatrizziale assume aspetto madre-perlaceo.



Sedi più frequenti : mammella e addome, ma nel caso che vi farò vedere è interessata la regione laterale del torace.

Fa vedere un caso che sta seguendo in ambulatorio: parte centrale con aspetto madre-perlaceo e a consistenza dura, margine esterno eritematoso. Siamo già in una fase in cui stiamo cercando di spegnere il processo.

- LINEARE o a SCIABOLA:

come potete osservare, sulla fronte di questi pazienti resta una cicatrice come se avessero ricevuto una sciabolata. Anche sul mento. Colpisce non solo il viso, mostra una forma lineare iniziata dal dorso del piede e si estende lungo la gamba e si può notare l'atrofia del polpaccio della gamba sxrispetto alla gamba dx, inoltre a livello dell'articolazione tibio-tarsica c'è un limitato movimento. È chiaro che quando queste forme colpiscono le giovani donne in età pre-puberale, bisogna intervenire in maniera importante sia per le localizzazioni al viso che per questo tipo di localizzazioni perché nella fase dello sviluppo l'individuo risente molto di più dei danni che può determinare la forma lineare, quindi si arriva a inserire dei boli di steroidi , 1gr per 3 gg, seguiti da steroidi per bocca a partire da 0,8 mg/kg e poi nella fase di mantenimento si cerca di usare AZATIOPRINA, se è tollerata. Molte di queste forme sono benigne, rimangono circoscritte, ma sul viso creano grossi problemi estetici. Molto importante la fisioterapia in queste situazioni.

Mostra la foto di una pz che segue: apparentemente ha una morfea sulla regione malleolare interna.

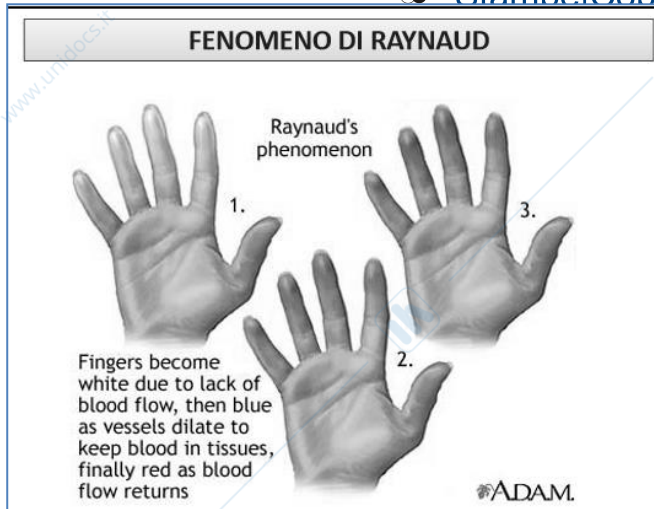
FORME CLINICHE	
<p>FORME LOCALIZZATE</p> <ul style="list-style-type: none"> • SCLERODERMIA LINEARE O A SCIABOLA <p>STRIE CUTANEE LINEARI DI SCLERODERMIA CHE COMPAINO IN ETA' PRE-ADOLESCENZIALE. SEDI PIU' FREQUENTI: ARTI O VISO</p>	

Mostra la foto di una pz che segue: morfea a livello del collo, che però è rimasta come tale.

FORME SISTEMICHE, con coinvolgimento degli organi interni, si dividono in tre forme cliniche:

1.CUTANEA LIMITATA: colpisce i distretti cutanei corrispondenti alle AREE DISTALI dei GOMITI e delle GINOCCHIA, quindi le estremità degli arti superiori e inferiori,

FORME SISTEMICHE
<p>SUDDIVISE SULLA BASE DELL'ESTENSIONE DEL COINVOLGIMENTO CUTANEO</p>
<p>FORME SISTEMICHE</p> <ul style="list-style-type: none"> • SCLERODERMIA CUTANEA LIMITATA <ul style="list-style-type: none"> SI PRESENTA CON UN ISPESSENTAMENTO CUTANEO CIRCOSCRITTO ALLE DITA, ESTREMITA' DEGL ARTI E VOLTO. RISPARMIATA LA CUTE DEL TRONCO, ADDOME, E PORZIONI PROSSIMALI DEGLI ARTI. ESOFAGO, E PIU' TARDIVAMENTE IL POLMONE, SONO INTERESSATI. • SCLERODERMIA CUTANEA DIFFUSA <ul style="list-style-type: none"> SI CARATTERIZZA PER UNO SVILUPPO RAPIDO DELL'ISPESSENTAMENTO CUTANEO, DEL VISO, DEL TRONCO E ADDOME. E' PIU' FREQUENTE L'INTERESSAMENTO DEGLI ORGANI. • SCLERODERMIA SINE SCLERODERMA <ul style="list-style-type: none"> ESCLUSIVO INTERESSAMENTO DEGLI ORGANI INTERNI.



incluso il volto, sempre colpito, sia nella forma limitata che nella forma diffusa. Quindi quando osserviamo una sclerosi a livello del braccio, coscia, torace, addome, è una forma diffusa; se invece le sclerosi sono limitate alle aree distali, ai gomiti e alle ginocchia, parliamo di una forma limitata. Il volto è sempre colpito, sia nella forma limitata che nella forma diffusa.

2. CUTANEA DIFFUSA: sono colpiti tutti gli arti, nella loro interezza, viso, tronco e addome.

3. SCLERODERMIA SINE SCLERODERMA, meno del

10% dei casi, caratterizzata da una fibrosi esclusivamente degli organi interni senza il minimo coinvolgimento cutaneo.

Quindi già da un pdv clinico potete osservare le possibili eterogeneità di questa malattia, ma nell'ambito delle forme limitata o cutanea diffusa, abbiamo tantissimi quadri clinici diversi. Questa espressione di diversi meccanismi patogenetici, fattori ambientali che possono contribuire all'insorgenza della malattia e rende ragione della difficoltà dell'inquadramento nel capire i meccanismi patogenetici responsabili della SSc.

PRIMO SEGNO CLINICO DI SCLERODERMIA: FENOMENO DI RAYNAUD (FdR)

Infatti negli studi clinici in cui vengono raccolti i dati, si mette sempre la data di insorgenza del FdR e data di insorgenza delle prime manifestazioni cliniche che non siano ditipo Raynaud.

E' presente in più del 95% dei pazienti con SSc; trovare un pz con SSc senza FdR, ci impone di considerare tutte le altre patologie in diagnosi differenziale che possono dare SSc come la forma paraneoplastica, la forma fascite eosinofilia, mialgia, associata a componente monoclonale.

C'è anche una review scritta nel 2014 completa sui meccanismi patogenetici della SSc.

Il FdR è legato a periodiche vasocostrizioni e vasodilatazioni a livello degli sfinteri precapillari, quindi arteriolari, e postcapillari, quindi venulari.

In genere vengono colpite le dita di mani e un po' più raramente le dita dei piedi, quasi viene risparmiato il primo dito ma non si sa il perché; può essere scatenata dall'esposizione al freddo, da vibrazioni, da stress emotivi, ovvero uso dall'uso di farmaci,

per esempio i β bloccanti di prima e seconda generazione.

Il FdR così inquadrato è indistinguibile da quello idiopatico, ovvero quel fenomeno che colpisce giovani individui di 18 anni senza che debbano poi sviluppare qualche connettivite.

Da un pdv fisiopatologico, ciò che accade è estremamente semplice se

**PRIMO SEGNO CLINICO NELLA SCLERODERMIA:
IL FENOMENO DI RAYNAUD**

PERIODICA VASOCOSTRIZIONE ARTERIOLO-VENULARE ASINCRONA A LIVELLO DELLE DITA DELLE MANI E/O DEI PIEDI (IN GENERE VIENE RISPARMIATO IL 1° DITO), CHE PUO' ESSERE SCATENATA DA ESPOSIZIONE AL FREDDO, VIBRAZIONI, STRESS EMOTIVI OVVERO USO DI FARMACI.

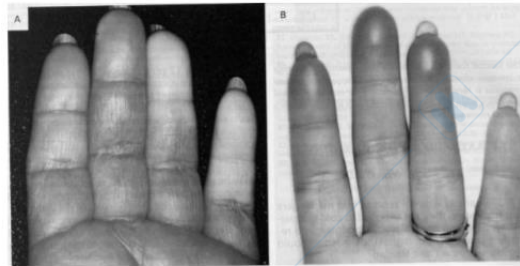
VI SONO TRE FASI NON SEMPRE BEN DISTINGUIBILI TRA LORO:

- FASE ISCHEMICA: SPASMO ARTERIOLARE (PRE-CAPILLARE)
- FASE DI CIANOSI: SPASMO VENULARE (POST-CAPILLARE) CON RIDUZIONE DELLO SPASMO ARTERIOLARE
- FASE DI IPEREMIA E DOLORE: RIVASCOLARIZZAZIONE DEL TERRITORIO

tenete presente che ci sono gli sfinteri precapillari e postcapillari e tenete presente le manifestazioni cliniche.

FENOMENO DI RAYNAUD

FENOMENO DI RAYNAUD

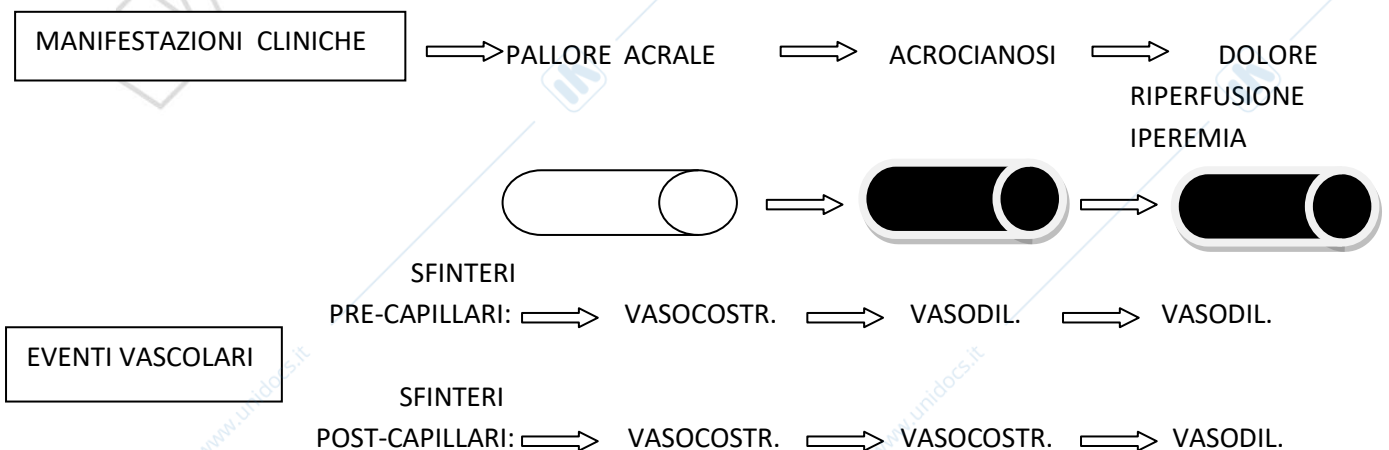


Il Raynaud in genere si manifesta in tre fasi:

- 1. FASE ISCHEMICA:** vasocostrizione arteriolare (pre-capillare) e venulare (post-capillare), il risultato clinico è quello di una mano bianchissima; in genere si manifesta in maniera segmentale.
- 2. FASE DI CIANOSI:** di solito ACROCIANOSI, a livello delle mani, ma può essere colpita la lingua raramente, i lobuli delle orecchie, il rene; questo perché l'ipossia che si genera nel tessuto ischemico per la vasocostrizione pre-capillare determina poi alla fine una vasodilatazione degli sfinteri pre-capillari, mentre i post-capillari rimangono ancora chiusi, allora inizia ad affluire il sangue in questo territorio e trovo un territorio avido di ossigeno perché proviene da una fase ischemica, quindi rapidamente l'Hb si desatura e abbiamo la fase cianotica
- 3. FASE DI IPEREMIA E DOLORE:** vasodilatazione pre-capillare e post-capillare, con iperemia del distretto interessato, quindi dove ritorna il normale flusso, con una sintomatologia intensa e dolorosa dovuta al rilascio di citochine rilasciate in seguito alla sofferenza ipossica degli stadi precedenti.

Si parla quindi, nella sua manifestazione eclatante, di un quadro clinico a **BANDIERA FRANCESE**, in quanto abbiamo il blu, bianco e rosso. Tuttavia le tre fasi non sono sempre evidenti e distinte nella pratica clinica, sulla stessa mano possiamo avere ad esempio in un'area la fase cianotica e nell'altra la fase ischemica, oppure si possono alternare; quella iperemica molto difficilmente si evidenzia.

Quindi ritorna il flusso e si ha una sintomatologia dolorosa che potete provare anche voi ad esempio se andate in montagna e passate da un ambiente molto freddo ad uno molto caldo.



In realtà il FdR riproduce dei sintomi fisiologici, la vasocostrizione a freddo, la vasocostrizione reattiva e tornare a delle normali temperature, solo che questi in pazienti sono delle reazioni fisiologiche ma molto esagerate nei confronti degli stimoli esterni, che abbiamo detto possono essere il freddo, lo stimolo emozionale durante ad es un esame, ad es se qualcuno soffre di iperidrosi, ovvero di esagerata sudorazione, è una normale reazione fisiologica che viene esagerata, pur sempre essendo normale, non da danni. Mentre un Raynaud alla fine finisce dei problemi rilevati all'anatomia patologica.

Esempio per riportarvi come tra l'area affetta da Raynaud, ischemico-chianotica e l'area normo-vascolarizzata, c'è una nettissima vascolarizzata, possiamo seguire una linea di confine.

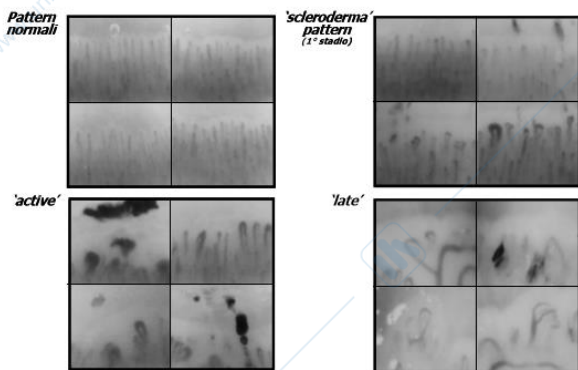
CLASSIFICAZIONE DEL FENOMENO DI RAYNAUD

CLASSIFICAZIONE DEL FENOMENO DI RAYNAUD
<ul style="list-style-type: none"> • PRIMITIVO O IDIOPATICO (MALATTIA DI R.) • SECONDARIO <ul style="list-style-type: none"> – COLLAGENOPATIE (SSC, LES, POLIMIOSITE) – OCCLUSIONE ARTERIOSA (ATEROSCLEROSI, TAO) – MAL NEUROLOGICHE (SIRINGOMIELIA, COMPRESIONI MIDOLLO) – EMOPATIE (AGGLUTININE A FREDDO, CRIOGLOBULINE) – TRAUMI (MARTELLO PNEUMATICO, VIBRAZIONI ETC) – FARMACI (β-BLOCCANTI, ERGOTAMINA, CISPLATINO, VINBLASTINA)

Il Raynaud si può dividere in due gruppi:

- **PRIMITIVO O IDIOPATICO** (Malattia di Raynaud) , con prognosi assolutamente favorevole;
- **SECONDARIO** ,cioè prima espressione di
 1. Collagenopatie : ssc, les, AR (dove se vi ricordate il FdR è un indice prognostico di riattivazione di malattia, indica la presenza di vasculite o di sviluppo di una manifestazione extra-articolare), polimiosite.
 2. Occlusione arteriosa: aterosclerosi (soprattutto in un anziano), TAO (tromboangiote obliterante, Morbo di Burger)
 3. Malattie neurologiche: siringomelia, compressione del midollo(possono influenzare la funzionalità del sistema vegetativo che controlla vasodilatazione e vasocostrizione a livello degli sfinteri pre e post capillari)
 4. Emopatie : agglutinine a freddo , crioglobuline , policitemia vera (che si associano spesso a microcianosi, ma possono avere dei veri fenomeni di Raynaud questi pazienti per l'aumentata viscosità ematica del letto circolatorio perché c'è un marcato aumento della componente cellulare)
 5. Traumi: martello pneumatico, vibrazioni
 6. Farmaci: cisplatino, vinblastina, ergotamina, ma in particolare β -bloccanti, si danno quelli di 3° generazione, evitare quelli di prima e seconda generazione. Ci si orienta verso il carbelilolo, che agisce soprattutto a livello cardiaco, ma non a livello dei recettori periferici.

REPERTI CAPILLAROSCOPICI NELLA SSc



CRITERI DISTINTIVI TRA FENOMENO DI RAYNAUD (R) E MALATTIA DI R.

	Malattia di R - PRIMITIVO	Fenomeno di R. - SECONDARIO
Eziologia	assenza di causa nota di secondarietà	sintomi suggestivi per connettivite
	simmetria attacchi ischemici	asimmetria attacchi ischemici
	età media di esordio: 14 anni	età media di esordio: 30 anni
	in ¼ dei casi, familiarità per fenomeno di Raynaud in parente di 1° grado	Assenza di familiarità
	sintomatologia meno intensa rispetto alla secondaria. Assenza di ulcere	crisi intense, dolorose, con ulcere e necrosi locali
	negatività ANA	Positività ANA
	assenza di anomalie capillaroscopiche	anomalie capillaroscopiche

CRITERI DISTINTIVI TRA FENOMENO DI RAYNAUD E MALATTIA DI RAYNAUD

La diagnosi differenziale tra le due è rappresentata da:

MALATTIA DI RAYNAUD, FORMA PRIMITIVA:

1. È spesso presente familiarità, si ritrova la malattia in ¼ dei casi in parenti di primo grado
2. L' esordio è precoce, età media: 14 anni , ma anche un 18enne può rientrare in questa forma
3. Le manifestazioni sono simmetriche
4. Nella fase iperemica non c'è sintomatologia dolorosa
5. La sintomatologia è meno intensa rispetto alla secondaria. Non abbiamo mai quei dolori che si hanno nella terza fase, nella iperemia reattiva. Le ulcere sono assenti
6. Gli ANA sono negativi o molto bassi (se presenti sono 1,80-1,160)
7. Sono assenti anomalie capillaroscopiche

FENOMENO DI RAYNAUD SECONDARIO :

1. È suggestivo di connettivite
2. C'è assenza di familiarità
3. L'esordio si ha in età avanzata. Età media 30 anni
4. Gli attacchi ischemici sono asimmetrici
5. Le manifestazioni cliniche prevedono crisi intense, dolorose, con ulcere o pregresse ulcere e necrosi locali
6. C'è positività per gli ANA
7. Sono presenti anomalie capillaroscopiche

REPERTI CAPILLAROSCOPICI

Questi sono i reperti capillaroscopici nella SSc.

La capillaroscopia è un'indagine fondamentale nell'iter di diagnosi e nell'inquadramento della SSc perchè ci dice delle alterazioni spesso irreversibili anatomo-patologiche dei capillari, in particolar modo del letto ungueale che è possibile osservare attraverso il microscopio ottico.

I quadri sono:

MANIFESTAZIONI CUTANEE

➤ DA EDEMA → SCLEROSI → ATROFIA.

➤ DA ALTERAZIONI FUNZIONALI (RAYNAUD) E MORFOLOGICHE (ANGIECTASIE E/O OSTRUZIONI) DEI VASI CON ISCHEMIA, NECROSI E AMPUTAZIONI ACRODISTALI.

- **Pattern NORMALE**, nel Raynaud primitivo, vedete che le anse capillari ungueali sono come delle forcine di capelli, estremamente regolari, parallele tra di loro, non esistono manifestazioni microemorragiche o di ectasia di questi capillari.

- **Scleroderma pattern** : quando poi passiamo al primo stadio, cioè Raynaud secondario, recidivante, si iniziano a determinare

alterazioni anatomico-patologiche, compaiono delle ectasie, dei mega-capillari, l'aspetto delle "forcine" diventa più irregolare.

- **Scleroderma pattern active** : vere e proprie microemorragie, rottura dei capillari, con progressiva riduzione della densità dei capillari.

- **Scleroderma pattern late**: (in genere si ha nella SSc diffusa) c'è la quasi completa desertificazione dei capillari, cioè tendono a scomparire e quei pochi che ci rimangono sono cementati in tessuto fibrotico scomparsa dei capillari, con gravi irregolarità, ectasie, emorragie, si arriva ad avere dei quadri tipo albero potato.

IL FENOMENO DI RAYNAUD RAPPRESENTA L'ESORDIO SIA DELLA FORMA LIMITATA CHE DIFFUSA

- La sclerosi sistemica esordisce nel 95% dei casi con il fenomeno di Raynaud
- nella forma limitata può precedere di mesi o anni le manifestazioni cutanee
- nella forma diffusa, il fenomeno di Raynaud si manifesta pochi mesi prima dell'edema e la sclerosi cutanea
- Raramente la malattia può esordire con manifestazioni articolari, con una miosite o con una manifestazione viscerale (dispnea, disfagia)

Quindi la SSc esordisce nel 95% dei casi con il FdR. È molto importante stabilire l'intervallo tra l'insorgenza del fenomeno di Raynaud e le prime manifestazioni non-Raynaud ed es. un edema duro delle dita, un'artrite infiammatoria o una sintomatologia tipo

disfagia o rigurgito esofageo.

Quindi tanto più è lungo (possiamo parlare di anni, 8-10 anni) l'intervallo Raynaud e l'intervallo dei sintomi non-raynaud, tanto più favorevole sarà la prognosi di quella SSc. Se invece l'intervallo è breve, di pochi mesi, la prognosi può essere più infausta, cioè ci si deve aspettare una SSc più aggressiva.

Quindi nei database che noi prepariamo mettiamo sempre data di inizio del Raynaud e data d'inizio del non-Raynaud e poi valutiamo, rispetto ad un determinato evento, quanto quell'intervallo possa aver influito.

La malattia in assenza di FdR è rara, siamo intorno al 5% dei pazienti, con delle manifestazioni cliniche non-Raynaud.

MANIFESTAZIONI CUTANEE

Il raynaud come abbiamo detto, consiste in vasocostrizioni e vasodilatazioni reversibili e che non creano danni ipossici, mentre con il persistere di queste manifestazioni, iniziano a determinarsi danni.

Abbiamo quindi la comparsa di angiectasie, segni dell'ischemia, cioè le cicatrici, fino ad arrivare a quadri molto estesi di necrosi e di spontanea amputazione acro-distale.

Comunque le prime manifestazioni cutanee non-Raynaud sono date dall'EDEMA della cute, che è duro, non riceve un'impronta (come l'edema linfatico, solo che è più duro) e inizia a colpire le dita a tutto spessore con un quadro che viene definito **PUFFY FINGERS**, cioè le cosiddette dita paffute o a salsicciotto.

L'evoluzione dall'edema sarà poi quello della **SCLEROSI** della cute e **ATROFIA**.

Vediamo es di edema della cute negativo, che porta ad un'iniziale scomparsa delle linee e delle pieghe cutanee e delle aree interessate, limitati i movimenti già in questa fase della mano; se noi andiamo già in questa fase andare a valutare lo spessore della cute è quasi impossibile sollevare, tirare un pizzicotto per valutare lo spessore della plica cutanea che noi solleviamo.

Es di edema duro delle mani, c'è acro-amputazione che si verifica per ischemia.

EVOLUZIONE:

FASE EDEMATOSA: edema duro della cute;

FASE SCLEROTICA: la cute è di consistenza aumentata, poco elastica e non sollevabile in pliche;

FASE ATROFICA: la cute appare assottigliata; questa volta proprio perché atrofica e non più ancorata al sottocutaneo, la cute si può sollevare in pliche ovviamente con spessore 0, ma ciò non vuol dire che la paziente sia migliorata, anzi, questa è la fase molto più avanzata.

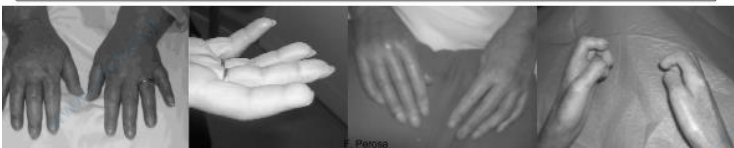
Il processo che colpisce la cute colpisce anche gli annessi, quindi le ghiandole sudoripare, i bulbi piliferi e si può avere caduta di peli e di capelli.

Mentre a carico del volto si sviluppa una tipica **FACIES SCLERODERMICA** quasi parkinsoniana in quanto amimica.

MANIFESTAZIONI CUTANEE (EDEMA → SCLEROSI → ATROFIA)

FASE EDEMATOSA	EDEMA DURO DELLA CUTE FOVEA-NEGATIVO. INIZIALE SCOMPARSA DELLE LINEE E DELLE PIEGHE CUTANEE NELLE AREE INTERESSATE. LIMITATI I MOVIMENTI DELLE MANI. ARTRALGIE. PRURITO .
FASE SCLEROTICA	FASE SCLEROTICA: LA CUTE È DI CONSISTENZA AUMENTATA, POCO ELASTICA E NON SOLLEVABILE IN Pliche.
FASE ATROFICA	LA CUTE APPARE ASSOTTIGLIATA.

- IL PROCESSO FIBROSO COLPISCE ANCHE LE GHIANDOLE SUDORIPARE E I BULBI PILIFERI CON CADUTA DI PELI E CAPELLI.
- A CARICO DEL VOLTO SI SVILUPPA LA TIPICA FACIES SCLERODERMICA, AMIMICA.



Fa vedere il caso di una paziente che segue con edema duro, FdR, dita con spessore aumentato di volume.

Caso di una ragazza che proviene da qualche isola, con un'ACRO-OSTEOLISI distale, un'autoamputazione spontanea del dito legata a questa ischemia. Si vede già uno stadio di anchilosi, e qui si vede una cute con

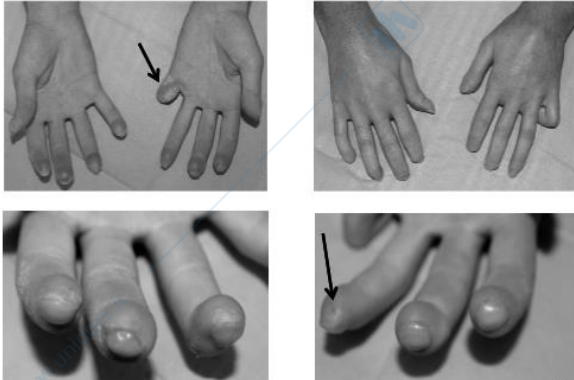
lucentezza, vuol dire che abbiamo già atrofia cutanea.

Mostra altri esempi didattici: pz con stadio sclero-atrofico, qui le dita sono molto assottigliate e se pinzette la cute in alcuni casi è facile farlo perché atrofica.

Un effetto della SSc che retrae e impedisce il normale movimento. È uno stadio più avanzato.

SCLEROSI E ATROFIA CUTANEA

Grave sclerodattilia



Questi aspetti determinano una perdita della motilità articolare e lo sviluppo di contratture.

F. Perosa

Scleroder

SCLEROSI E ATROFIA CUTANEA

Assottigliamento e indurimento della cute

Perdita di elasticità

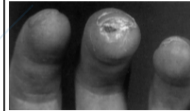
Perdita di sensibilità protopatica

Perdita di trofismo



ULCERE

- 50% DEI PAZIENTI
- PATOGENESI: MICROANGIOPATIA E DIFETTO DI NEOANGIOGENESI, TRAUMI RIPETITIVI IN SEDE DI CONTRATTURA
- SEDI: ARTI SUPERIORI, ARTI INFERIORI (FASE INIZIALE, FASE ATROFICA)
- ARTI INFERIORI: FREQUENTE COESISTENZA DI MACROANGIOPATIA (10% ANORMALITÀ DELL'INDICE DI WINSOR, 26% ASSENZA DI POLSO PEDIDIO, INSUFFICIENZA VENOSA NEL 50% DEI PZ CON ULCERAZIONI AGLI ARTI INFERIORI)



Queste sono le **SCAR**, le cicatrici. Questa è una sclerosi atrofia cutanea degli arti inferiori; queste sono **ULCERE**, alcune in fase di cicatrizzazione; a livello dei polpastrelli sono sempre legati alla vasculopatia, ai pregressi e reiterati fenomeni di Raynaud che hanno portato a delle lesioni irreversibili del letto vascolare.

Questo è un altro esempio che mostra che estensione possono avere queste ulcere cutanee. Agli arti inferiori sono

in genere più estese perché c'è il fenomeno idrostatico che si associa al rallentato circolo.

FACIES SCLERODERMICA

- Naso affilato
- Rughe sovra e sotto-labiali
- Labbra più assottigliate
- Facies amimica
- Angetasie
- Assenza di rughe sulla fronte
- Difficoltà ad aprire la bocca (per potersi lavare i denti negli stadi più avanzati)
- Problemi oculari in alcuni pazienti perché si associa la Sdr di Sjogren, quindi xerotomia e xeroftalmia.

FACIES SCLERODERMICA



ELEMENTI CARATTERISTICI SONO:

- > LE LABBRA SOTTILI (MICROCHELIA)
- > LA RIMA ORALE CHE SI APRE POCO E NON SI CHIUDE COMPLETAMENTE
- > IL NASO AFFILATO
- > LE RUGHE DELLA FRONTE SPIANATE
- > RUGHE SOVRA (E SOTTO) - PALPEBRALI

FACIES SCLERODERMICA



FACIES SCLERODERMICA

LA PATOLOGIA SI PUÒ MANIFESTARE CON MICROSTOMIA.

I PAZIENTI HANNO DIFFICOLTÀ NELL'IGIENE ORALE E NELLA MASTICAZIONE.

POSSONO ESSERE PRESENTI XEROSTOMIA E/O XEROFALMIA (7%)



25

Queste sono le angettasi, sono dei tentativi di neoangiogenesi del tutto disordinate per compensare la progressiva desertificazione del letto vascolare, cioè ciò che accade a livello dei capillari sub ungueali alla capillaroscopia, accade a livello cutaneo.

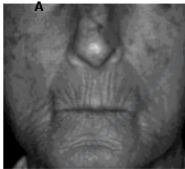
Come avete visto in capillaroscopia, ci possono essere i megacapillari o fenomeni di neoangiogenesi e le stesse cose le potete avere anche in qui.

Anzi, vi farò vedere questa immagine che le angettasi possono essere presenti anche sulla lingua, e se noi vedessimo la lingua di questa paziente e non stessimo parlando di SSc, una diagnosi differenziale di angettasia a livello della lingua può essere con la telangettasia ereditaria.

ANGIETASIE: MANIFESTAZIONI CUTANEE QUALI ESPRESSIONE DIRETTA DI ALTERAZIONI MORFOLOGICHE DEI VASI (90-100%)

- **TELEANGIETASIE:** dilatazioni di arteriole, capillari e venule che formano chiazze rosse di varie dimensioni. Si formano più frequentemente a carico di volto, collo, torace e mani.

Teleangiectasie



ALTRE MANIFESTAZIONI CUTANEE

ALTRE MANIFESTAZIONI CUTANEE

PRURITO: CAUSATO DA IRRITAZIONE DELLA CUTE ATTRIBIBILE AL PROCESSO INFIAMMATORIO SOTTOSTANTE, NON ASSOCIATO AD ERUZIONI CUTANEE.

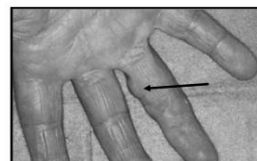
DISCROMIE: CHIAZZE IPERPIGMENTATE TALORA MOLTO ESTESE (MELANODERMIA) O IPOPIGMENTATE (FALSA VITILIGINE)



ALTRE MANIFESTAZIONI CUTANEE

CALCINOSI: DEPOSITI GROSSOLANI DI FOSFATO E CARBONATO DI CALCIO, CHE SPESSO AFFIORANO ALLA SUPERFICIE CUTANEA E POSSONO ANCHE ULCERARSI.

SEDI: AREE PERIARTICOLARI, PUNTA DELLE DITA, SUPERFICIE ESTENSORIA DEGLI AVAMBRACCI.



- **PRURITO** espressione a livello cutaneo di una malattia attiva in quel distretto, In una sclerosi tipo morfea o limitata a sciabola, e lo stesso dicasi per la forma sistemica;

MANIFESTAZIONI ARTICOLARI (40-90 %)

- DOLORE, TUMEFAZIONE, RIGIDITA' ARTICOLARI ALLE DITA E GINOCCHIO
- POSSIBILE POLIARTRITE SIMMETRICA SIMIL-ARTRITE REUMATOIDE
- ARTRALGIE/ARTRITE NON EROSIVA, MONO O OLIGOARTRITE
- SINDROME TUNNEL CARPALE
- DOLORE ALLA PALPAZIONE O AL MOVIMENTO ANCHE PER TENDINITI

QUANDO PRESENTI, LE EROSIONI OSSEE SONO DOVUTE A FENOMENI ISCHEMICI CHE PROVOCANO RIASSORBIMENTO OSSEO

CON LA SCLEROSI CUTANEA ESTESA, LE MANI VANNO INCONTRO AD UNA RETRAZIONE CON LA COMPARSA DI DEFORMITÀ IRREVERSIBILI ED ANCHILOSI ARTICOLARI (MANI AD ARTIGLIO)

CONTRATTURE IN FLESSIONE

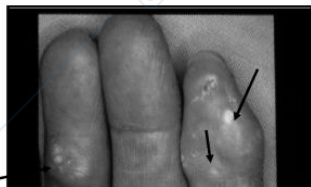
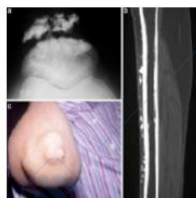
- **DISCROMIE** es signora con SSc diffusa che da essere di colore nero, le braccia sono diventate bianche, quindi c'è stata una marcata depigmentazione. Quindi nei bianchi possiamo avere IPERPIGMENTAZIONE, nei soggetti di colore invece una IPOPIGMENTAZIONE.

- **CALCINOSI** depositi di Sali di calcio (fosfato e carbonato di calcio) a livello cutaneo. Per fortuna non sono molto frequenti e quando presenti a

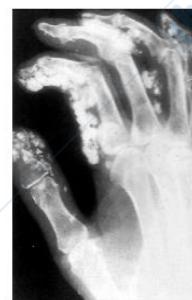
livello cutaneo possono affiorare, possono creare delle soluzioni di continuo, si infettano.

Mostra immagini di calcinosi. Non c'è nessuna terapia contro queste calcinosi e vi garantisco che è una piaga. Qualcuno usa il Coumadin a dosi non anti-coagulanti, ma vi garantisco che la calcinosi cutanea è ancora una situazione che non ha una terapia, non che ce l'abbia la SSc, ma a molte cose ormai si è arrivati, ad esempio la crisi renale è impedita dall'uso degli ace-inibitori; l'ipertensione polmonare è ritardata dall'uso di alcuni vasodilatatori selettivi.

CALCINOSI DELLE DITA E DEL GOMITO



CALCINOSI DELLE DITA E DEL GOMITO



Es. di calcinosi acrale. Vedete in radiografia quanta deposizione di calcio c'è.

MANIFESTAZIONI ARTICOLARI (40-90%)

Sono delle vere e proprie artriti infiammatorie come nel LES, nella AR, solo che le artriti non saranno mai artriti erosive e non confondete questo steatment con l'acrostelisi distale che trovate per l'ischemia, non per la patologia articolare, cioè non abbiamo una sinovite erosiva. Nella SSc come nel LES, non è mai erosiva e se trovate delle erosioni è perché c'è una ischemia che produce un riassorbimento osseo nelle falangi distali.

Per il resto c'è:

- dolore, tumefazione, rigidità articolare che dura oltre i trenta minuti al mattino specialmente alle mani con simmetria, tali da simulare l'esordio di una artrite reumatoide alle dita, presente nelle ore notturne, con risveglio durante le stesse; quindi la terapia di queste forme sarà la stessa

dell'AR: si usa il....reumaflex??? Che sembra agire anche sulla cute per migliorare l'elasticità cutanea.

- possibile poliartrite simmetrica simil-artrite reumatoide;
- atralgie, artrite non erosiva;
- dolore alla palpazione o al movimento;
- a livello delle mani anchilosi secondarie ad immobilità articolare perchè la retrazione cutanea obbliga l'articolazione in quella posizione e come sapete, quando un'articolazione non è più soggetta al movimento va incontro all'anchilosi.

MUSCOLATURA STRIATA

MUSCOLATURA STRIATA

- **COMUNE LA MIOPATIA DA DISUSO.**
- **MENO COMUNE UNA MODESTA MIOSITE (INFIAMMAZIONE MUSCOLARE) CON VALORI DI CPK NON ELEVATI**
- **MIOSITE GRAVE: SI OSSERVA IN PARTICOLARE NEI CASI DI SINDROME DA "SOVRAPPOSIZIONE", I VALORI DI CPK SONO ELEVATI**

La muscolatura striata è la miopatia più frequente, viene colpita in modo sistemico in alcune forme:

- miopatia da disuso, così ce l'abbiamo nell'artrite reumatoide quando abbiamo le articolazioni anchilosanti;
- la miosite è una forma modesta di miosite in corso di SSc, con enzimi muscolari che però non raggiungono mai i valori che in genere si hanno nella miosite; qualora ciò dovesse accadere, dobbiamo pensare ad una Sindrome Overlap sistemica.

Ma ciò che fa la differenza non è il dato di laboratorio ma sono le manifestazioni cliniche, cioè un paziente con sclerosi cutanea precedente al Raynaud che inizia a sviluppare una sintomatologia da miosite.

Quindi la clinica fa la differenza.

SINTOMATOLOGIA DA MIOSITE INFIAMMATORIA CLASSICA NELLE PATOLOGIE IMMUNOMEDIATE:

ipostenia muscolare che colpisce i muscoli prossimali ai cingoli, dolore muscolare spontaneo o provocato e la simmetria delle localizzazioni.

Quindi nelle sindromi Overlap possiamo avere delle vere e proprie miositi che si associano alla SSc; avremo sintomi della SSc e sintomi della Miosite.

Quindi non andate a vedere gli enzimi muscolari " Ah! Ma qua sta CPK 300 o GOT 350 etc. !come nella miosite, allora uno si impressiona e fa diagnosi Overlap, ma in realtà la clinica è quello che la fa da padrone: se continua ad avere i sintomi della SSc, non dobbiamo sbilanciarci con una diagnosi di Sindrome Overlap.

SINTOMI DA COINVOLGIMENTO DI ORGANI INTERNI:

DISFAGIA, PIROSI E SENSAZIONE DI RIPIENEZZA GASTRICA (70-90%)

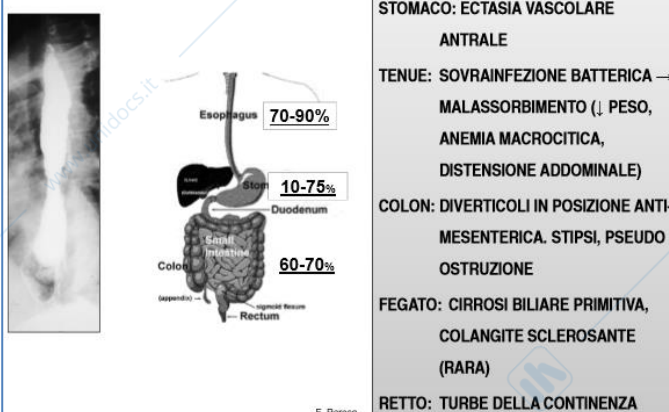
- IL COINVOLGIMENTO ESOFAGEO INTERESSA PIÙ DEL 50% DEI PAZIENTI; NEI 2/3 DISTALI CON RIDUZIONE DELLA PERISTALSI.
- LA SINTOMATOLOGIA E' CAUSATA DA PERDITA DELLA MOTILITÀ ESOFAGEA E ATONIA DELLO SFINTERE DISTALE.
- POSSONO SEGUIRE ESOFAGITI, ULCERAZIONI E STENOSI.
- NELLE FORME AVANZATE E' ELEVATO IL RISCHIO DI POLMONITE AB INGESTIS

ESOFAGO: Disfagia, pirosi e sintomi di pienezza gastrica sono sintomi frequentemente riferiti dai pazienti affetti da SSc per un coinvolgimento del tratto gastro-intestinale, in particolar modo i 2/3 inferiori dell'esofago a livello del quale la muscolaris mucosae viene completamente sostituita da tessuto fibroso, quindi viene a mancare la peristalsi, viene a perdersi la tonicità esofagea, per cui non è raro guardare un referto TAC – torace che viene chiesto per la fibrosi in cui si dice “esofago beante”, cioè un esofago completamente atonico. Questo causa ristagno, alterazione dello sfintere esofageo distale, rigurgito, facili esofagiti da rigurgito, con evoluzione in ulcerazioni e stenosi cicatriziali.

Quindi quel determinato tratto del tubo digerente deve essere attentamente monitorato.

Durante le ore notturne infatti è possibile l'ab ingestis, quindi bisogna sempre raccomandare a questi pazienti di cenare presto, verso le 19, di non sdraiarsi subito, di camminare, stare in piedi per almeno 1-2 ore e dormire con almeno 1-2 cuscini, evitare di tenere cinture in vita molto strette perché tutto ciò può favorire il rigurgito nelle vie respiratorie anche involontario durante la notte con rischio di coinvolgimento polmonare.

DISTENSIONE ADDOMINALE, SPASMI, STIPSI, TENESMO (10-90%)



Qui abbiamo uno spaccato del tubo digerente che mostra come l'esofago non è l'unico tratto interessato dalla SSc, per esempio possiamo avere atrofia delle mucose a livello del **PICCOLO INTESTINO** dove facilmente possiamo avere malassorbimento, sovra infezioni batteriche, si arriva anche a dei quadri di anemia macrocitica (non è quindi necessario andare alla ricerca di Ab anti-fattore intrinseco in quanto rientra nella SSc).

A livello del **COLON** sono presenti diverticoli in posizione anti-mesenterica. La stragrande maggioranza dei diverticoli dell'anziano sono in posizione mesenterica, al contrario di questi.

Diverticoli e ipoperistalsi nel **GROSSO INTESTINO**, può favorire facilmente una pseudostruzione, oppure complicanze della diverticolosi, che sono perdite ematiche da ulcere diverticolari, oppure diverticoliti. Possiamo anche avere turbe della continenza.

Il **FEGATO** che non viene mai colpito da una fibrosi importante, può però essere affetto da una patologia alquanto rara che è la **COLANGITE SCLEROSANTE**

Chiede ad una studentessa di parlargliene: "Più frequente negli uomini, negli anziani, ma è comunque considerata una malattia rara; presenta fibrosi con aspetto istologico caratteristico, ovvero a bulbo di cipolla" lui dice che in sede d'esame dovremo conoscere le manifestazioni cliniche.

Sintomi da coinvolgimento dell'**APPARATO RESPIRATORIO**: abbiamo coinvolgimento nel 50-80% dei casi e qui dobbiamo sottolineare che il coinvolgimento più frequente è la fibrosi, o meglio interstiziopatia che inizia a colpire i segmenti apicali dei lobi inferiori in maniera asimmetrica; questo è tipico della SSc. Quindi se trovate una fibrosi apicale omolaterale, dubitate che sia da SSc.

I primi segni che da un pdv clinico, obiettivo, non sono rilevabili. Quando la fibrosi inizia ad essere rilevabile da un pdv obiettivo, vuol dire che siamo in uno stadio avanzato. E la fibrosi è rilevabile quando all'auscultazione percepiamo, specialmente nei campi medio-basali, dei crepitii tipo alveolari, tipo murmure, rantoli a piccole bolle. Solo che a differenza di veri e propri rantoli a piccole bolle, i crepitii della

fibrosi sono sia inspiratori che espiratori, prendono la prima parte dell'espiazione, mentre i primi, legati a un trasudato alveolare, a un edema polmonare incipiente, sono prevalentemente inspiratori.

**SINTOMI DA COINVOLGIMENTO APPARATO RESPIRATORIO
POLMONE (50-80 %)**

(SINTOMI PER FIBROSI, IPERTENSIONE POLMONARE PRE- e/o POST- CAPILLARE, MIOPATIA DEI MUSCOLI RESPIRATORI, INFEZIONI PER IMMUNODEPRESSIONE)

- **ASINTOMATICI: NON SI ESCLUDE LA FIBROSI**
 - **DISPNEA SPESSO AD ESORDIO IMPROVVISO**
 - IPERTENSIONE POLMONARE.
 - RAPIDO IMPEGNO VENTRICOLARE DX (D₁= QRS NEG; AVF= QRS POS); A₂P₂ FISSO CON RIFORZO II TONO. PROGNOSI GRAVE.
 - CON/SENZA EMOFTOE: ALVEOLITE SCLERODERMICA.
 - **DISPNEA AD INSORGENZA GRADUALE**
 - FIBROSI: CON TOSSE SECCA NON PRODUTTIVA PER SFORZI LIEVI, SUCCESSIVAMENTE A RIPOSO.
 - MIOPATIA
 - SINTOMI E SEGNI DA POLMONITI VIRALI E BATTERICHE PER SOVRAINFEZIONI
 - SINTOMI E SEGNI DA POLMONITE AB INGESTIS (STADI AVANZATI)

Ma quando questi segni sono auscultabili si sta in uno stadio avanzato di fibrosi, quindi il paziente deve essere sempre seguito con esami strumentali prima che siano manifesti i segni clinici, semeiologici della fibrosi.

Tosse secca e non produttiva e dispnea.

L'altro segno clinico importante, specialmente nella forma limitata, con diagnosi urgente, è DISPNEA A RAPIDA INSORGENZA: deve farvi sempre pensare ad una embolia polmonare, ovvero ad una ipertensione polmonare di tipo precapillare. Quindi una giovane donna con recente diagnosi inizia ad avvertire dispnea, bisogna sempre escludere una lesione polmonare.

Nella sua manifestazione eclatante, l'ipertensione polmonare dà uno sdoppiamento del secondo tono A2P2 fisso (cioè che si ascolta durante le fasi di inspirazione e di espirazione), dà un rinforzo del secondo tono, un rapido impegno ventricolare; all'ECG abbiamo un QRS negativo in D1, quando normalmente sapete che è positivo; in AVF è positivo. È chiaro che noi medici che seguiamo pazienti con SSc dobbiamo sempre cercare di cogliere ipertensione polmonare senza aspettare, ma monitorando il paziente con degli ecocardiogrammi periodicamente perché prima si interviene nell'ipertensione, anche quando è ancora nella fase incipiente, maggiori sono i risultati.

L'altra possibilità di una dispnea ad esordio improvviso CON O SENZA EMOFTOE e ALVEOLITE SCLERODERMICA.

In questo caso è una flogosi immunomediata a livello alveolare che richiede il BAL, con la conta degli elementi cellulari che ci permette di fare diagnosi di alveolite. Una volta fatta diagnosi, bisogna fare subito

terapia con Ciclofosfamide a boli perché l'alveolite è una forma che può gravemente peggiorare in corso di SSc.

Quelle ad insorgenza graduale sono la fibrosi, le polmoniti virali e batteriche.

Certo che se voi aspettate che il paziente riferisca la dispnea da fibrosi prima che voi abbiate messo in atto una serie di indagini, è uno stadio assolutamente tardivo, molto avanzato.

Tutti i segni semiologici di fibrosi indicano uno stadio avanzato di fibrosi.

Tenete presente che questi pazienti hanno una motilità ridotta per loro natura e per la loro malattia, quindi prima che si slatentizzi una dispnea da sforzo ce ne vuole di tempo! Dobbiamo aspettare una dispnea quasi spontanea perché questi pazienti non vanno mai sotto sforzo.

COINVOLGIMENTO CARDIACO

DISPNEA, PALPITAZIONI (CUORE 50-80%)

SCLERODERMA HEART INVOLVEMENT (SHI): fibrosi miocardica a chiazze a distribuzione subendocardica, fibrosi del tessuto di conduzione

- **FIBROSI CARDIACA E ANOMALIE MICROVASCOLARI**
 - DISFUNZIONE DIASTOLICA, IPERTENSIONE POLMONARE POST-CAPILLARE
- **FIBROSI DEL TESSUTO DI CONDUZIONE E/O DISFUNZIONE DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO**
 - DISTURBI DI CONDUZIONE (BAV, EAS, DISTURBI DI CONDUZIONE INTRAVENTRICOLARE)
 - ARITMIE SOPRAVENTRICOLARI (>>), VENTRICOLARI (PROGNOSI INFAUSTA)
- **MORTE IMPROVVISA 5-21% (SHI E IMPEGNO MUSCOLARE)**
- **IMPEGNO PERICARDICO: OCCASIONALMENTE SINTOMATICO.**



Abbiamo una fibrosi miocardica, anche qui a chiazze, segmentaria, non diffusa.

O meglio è diffusa nel senso che può colpire i miocardiociti e il tessuto di conduzione, ma nell'ambito di queste aree è segmentaria. In particolar modo abbiamo:

- FIBROSI DEL TESSUTO DI CONDUZIONE che porta a BAV, EAS (emiblocco anteriore-sx), DISTURBI DI CONDUZIONE INTRAVENTRICOLARE e poi di conseguenza ARITMIE che possono essere VENTRICOLARI (più frequenti, cioè si formano tante piccole cicatrici che diventano dei foci ectopici da cui partono queste extrasistoli e in condizioni favorevoli possono dare origine anche a una TV e a una FV e poi decesso) o SOPRAVENTRICOLARI

Quindi è importante seguire questi pazienti anche per manifestazioni extrasistoliche, che possono essere importanti in un paziente con SSc. Come si fa a monitorare il numero e la tipologia di extrasistole? Si usa l'Holter pressorio, un apparecchio che si pone per 24 ore sul paziente e registra tutte le possibili aritmie. Qual è più grave tra TV e FV? La FV. Se abbiamo un BAV di terzo tipo, noi possiamo mettere un peacemaker. In pazienti che però hanno già presentato all'Holter degli episodi tipo TV o extrasistoli ventricolari polimorfe, si potrebbe inserire anche il peacemaker defibrillatore, che è un salvavita.

ENCEFALOPATIA, CEFALEA, SINCOPE, INSUFFICIENZA Vsx,
ASSOCIATA AD INCREMENTO DI CREATININA E/O ANEMIA
MICROANGIOPATICA RENE (10-43%)

CRISI RENALE SCLERODERMICA: INSORGENZA RECENTE DI
GRAVE IPERTENSIONE ARTERIOSA SINTOMATICA

CRISI RENALE SCLERODERMICA: era una causa principale di morte, mentre ora sono ipertensione capillare polmonare e fibrosi, un tempo bisognava considerare anche la crisi renale SSc. Ovviamente di tratta di vere e proprie crisi ipertensive che sono poi anche state definite con dei criteri diagnostici qualora ci sia una PAD (pressione arteriosa diastolica) di 110 mmHg + 2 dei seguenti criteri:

- Alterazioni vascolari fundus
- Proteinuria
- Ematuria
- Iperazotemia
- Anemia emolitica microangiopatica (si vede con lo striscio del sangue periferico, se ci sono emazie frammentate etc).

Oggi come oggi non conviene aspettare i 110 mmHg perché è una situazione drammatica, quindi di fronte a pz sclerodermiche ipertese o normotese, con un pressione di 90 di max e 70 di min, ma che durante il follow up iniziano a raggiungere livelli di 130-140, con 80-85 mmHg di minima, in questi pazienti io inserisco l'ace inibitore, cioè anche se il valore pressorio è assolutamente nella norma, ma per una paziente la cui pressione era di 90 su 70, passare a 130 su 80, vuol dire che c'è un incremento pressorio. Quindi noi a livello profilattico diamo un ACE inibitore o un sartanico per proteggerla dalle crisi renali sclerodermiche. Tant'è vero che queste ormai sono notevolmente ridotte come incidenza. Quindi meglio prevenire che curare la crisi.

La crisi renale sclerodermica al suo esordio trattata o non trattata può portare in un'elevata percentuale dei casi ad una insufficienza renale terminale, se non addirittura decesso del paziente.

Un suo collega di Roma dovette gestire una crisi ipertensiva in una paziente sclerodermica, era necessario subito un trattamento dialitico ma loro non avevano la dialisi, ambulanza per il trasferimento in una sede dove c'era la dialisi, la paziente muore durante il trasferimento, così si è attivato tutto un processo, denunce, per dire come a volte, anche adottando tutte le precauzioni, per la diversa locazione geografica di varie strutture si ha il rischio di andare in giudizio...

Ma in medicina alla fine prevenire è sempre più vantaggioso rispetto all'aspettare l'evento, senza trasformare il tutto in un accanimento terapeutico.

CRISI RENALE SCLERODERMICA: INCIDENZA, PROGNOSI

- **ESORDISCE NEL 66% DEI CASI ENTRO 1 ANNO DALL'ESORDIO DI MALATTIA**
- **RICHIESTA DI DIALISI: 40-60%**
- **69% DEI PAZIENTI IN CUI COMPARE SONO IN TRATTAMENTO STEROIDEO INIZIATO DA NON PIU' DI 1 MESE DALLA COMPARSA DELLA CRISI RENALE SCLERODERMICA (OR: 17.4)**
- **SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI: 59-69%**
- **FATTORI DI RISCHIO:**
 - primi tre anni di malattia
 - età avanzata all'esordio
 - Assunzione di corticosteroidi a dosaggi > 15 mg/die
 - Gravidanza
 - Insorgenza di anemia
 - Pericardite asintomatica
 - Sfregamenti pericardici
 - Sfregamenti tendinei

Quindi la crisi renale esordisce nel 66% dei casi entro il primo anno dall'esordio di malattia.

Nel 40-60% dei casi è richiesta la dialisi (avete visto come criterio l'iperazotemia).

Nel 69% dei pz in cui compare, in genere sono in trattamento steroideo.

Qui un dato molto interessante: si è visto che molti dei pazienti che fanno la crisi renale erano in trattamento con steroidi, quindi il suggerimento a questi pazienti è di non usare mai un dosaggio superiore a 10 di steroidi perché si è visto che favorivano le crisi renali.

La crisi renale compare più frequentemente nei primi 3 anni di malattia, sicuramente non il primo anno dall'esordio.

La sopravvivenza a 5 anni è dal 52 al 65%, è ridotta moltissimo.

Altri fattori di rischio sono:

- Gravidanza
- Insorgenza di anemia
- Pericardite asintomatica
- Sfregamenti pericardici e tendinei

Anche nella sclerodermia abbiamo la pericardite, ma è sempre asintomatica, non la prendiamo mai in considerazione, ma in un contesto globale, con altri segni, è un indice di malattia attiva.

Quindi è chiaro che la crisi renale sclerodermica è dovuta alla vasocostrizione delle arteriole interlobulari che determinano ipoperfusione renale con rilascio di renina-angiotensina reattivo alla marcata ipoperfusione, che determina questa crisi ipertensiva diastolica importantissima. Anche con altri rischi tipo manifestazioni emorragiche cerebrali etc.

Poi il motivo per cui gli ace-inibitori o i sartanici funzionano nella prevenzione è che neutralizzano quelli che sono gli effetti dell'aumentata secrezione di renina-angiotensina.

Cercare di prevenire la crisi renale:

-in pazienti ipotesi

-il danno renale si può installare in maniera subdola, se c'è incremento di proteinuria bisogna darsi da fare, se c'è comparsa di anemia emolitica, microangiopatica, facciamo subito analisi dello striscio periferico.

Però vi garantisco che se uno da in maniera appropriata l'ACE-inibitore prima di arrivare a questi punti anche predittivi della crisi renale sclerodermica, avremo molto poco di cui preoccuparsi.

CRISI RENALE SCLERODERMICA

ATTENZIONE!!

POSSIBILE INSTAURARSI DI DANNO RENALE IN ASSENZA DI IPERTENSIONE (nel 10-20% dei casi i pazienti appaiono normotesi)

IL DANNO RENALE SI PUO' INSTAURARE SUBDOLAMENTE IN PAZIENTI CON STORIA DI PROTEINURIA E IPERTENSIONE LIEVE

LA COMPARSA DI ANEMIA MICROANGIOPATICA PUO' ESSERE UN SEGNO PREMONITORE DI IMMINENTE CRISI RENALE

37

Caratteristiche tra **FORMA SISTEMICA LIMITATA** e **FORMA SISTEMICA DIFFUSA** relativamente alle modalità di esordio ho già dato cenno, ma vediamo in base alla percentuale di coinvolgimento degli organi interni. Per esempio il FdR precede anche di 10-20 anni l'insorgenza di malattia quando questa è limitata, mentre un anno o anche un mese quando è diffusa.

Riscontro di TELEANGECTASIE, CALCINOSI, SCLERODATTILIA... sono tipiche della forma limitata infatti è stato identificato un subset di questa forma limitata che si chiama CREST, che sta per Calcinosi- Raynaud- Disabilità Esofagea- Teleangectasie, Sclerodattilia.

CREST

L'ACRONIMO CREST DESCRIVE IL SOTTOGRUPPO CARATTERIZZATO DA PECULIARI MANIFESTAZIONI CLINICHE.

C	<i>cutaneous calcinosis</i>	calcinosi cutanea
R	<i>Raynaud's phenomenon</i>	fenomeno di Raynaud
E	<i>esophageal dysmotility</i>	dismotilità esofagea
S	<i>sclerodactily</i>	sclerodattilia
T	<i>telangectasia</i>	teleangectasia

Sfregamento tendineo, alterazioni della pigmentazione, ulcere acrali, sono frequenti nella forma diffusa.

Coinvolgimento POLMONARE: qui è singolare perché la forma limitata è quella che fa più frequentemente ipertensione polmonare in assenza di fibrosi, mentre la forma diffusa è quella che sviluppa ipertensione polmonare molto più tardivamente, solo dopo una fibrosi diffusa; però per contro la forma diffusa può manifestarsi precocemente con l'alveolite sclerodermica, che non è da sottovalutare.

Coinvolgimento degli altri ORGANI E VISCERI: nella forma diffusa la crisi renale è più frequente.

Coinvolgimento MIOCARDICO E APP.GASTROENTERICO è più importante nella forma diffusa, mentre nella forma limitata lo si ha molto più tardivamente degli altri

La **SIEROLOGIA** definisce la forma limitata e diffusa nel senso che gli anti-centromero sono sicuramente più frequenti nella forma limitata, mentre gli anti-Scl-70 sono più frequenti nella forma diffusa.

È chiaro che ci sono casi nella forma diffusa con gli anti-centromero (ACA), ma sono meno del 10 % dei casi.

La **CAPILLAROSCOPIA** è la forma limitata, si arriva ai capillari giganti, alle teleangectasie, ma non abbiamo quasi mai una riduzione del numero dei vasi; mentre nella forma diffusa abbiamo megacapillari e si arriva a una desertificazione del letto capillare.

CARATTERISTICA	FORMA SISTEMICA LIMITATA (60%)	FORMA SISTEMICA DIFFUSA (45%)
SEDI DI FIBROSI CUTANEA	Area distale ai gomiti e alle ginocchia; volto	Aree prossimali e distali ai gomiti e alle ginocchia; volto; può interessare il tronco e addome. Si riduce dopo 12-24 mesi
FENOMENO DI RAYNAUD	Precede di anni (anche 10-20 anni) l'esordio di malattia	Entro un anno ovvero dopo l'esordio di malattia. Esordio tipico: edema, artralgie, prurito
Reperti all'esame obiettivo	Teleangiectasie, calcinosi, sclerodattilia, ulcere acrali	Sfregamento tendineo, alterazioni della pigmentazione, ulcere acrali
Coinvolgimento polmonare	Ipertensione arteriosa polmonare isolata, success. fibrosi	Frequente l'aveolite. Fibrosi polmonare
Coinvolgimento altri organi viscerali	Grave malattia da reflusso. Comparsa tardiva (anche dopo 10 anni) dell'impegno renale, miocardio, piccolo e grosso intestino	Impegno precoce di rene (crisi renale), miocardio, apparato gastro-intestinale
Sierologia	ACA (70-90%)	Scl-70 (20-40%); ACA (<10%)
Capillaroscopia	Capillari giganti, angiectasie. Assenza di riduzione numerica dei capillari	Megacapillari numericamente ridotti. Distruzione del letto vascolare

Queste sono le principali differenze.

L'ipertensione polmonare ha un'incidenza del 10-30% nella forma limitata però per lui questo valore è stato troppo sovrastimato perché risale al 2008, adesso stiamo al 10-20%. Meno del 5% nella forma diffusa. Mentre per la forma diffusa è più frequente il danno cardiaco, l'insufficienza renale e la miopatia.

Abbiamo 2 storie di pz tipo con sclerosi limitata: uomo o donna di 30-50 anni, spesso possono avere anamnesi positiva per l'uso di apparecchi vibratili, storie di torpore riferite, Raynaud spesso al 2-3 dito, possono riferire la comparsa di lesioni mostruose a livello delle dita, che sono cicatrici da ulcere, può presentare in un 10% astenia.

STORIA DEL PAZIENTE TIPO CON SSc LIMITATA

UOMO O DONNA DI 30-50 ANNI IN GENERE CON ANAMNESI NEGATIVA. A VOLTE L'ANAMNESI E' POSITIVA PER USO DI APPARECCHIATURE VIBRANTI, CONTATO CON RESINE ETC.

STORIA DI TORPORE E RIFERITE VARIAZIONI CROMATICHE (SPESSO PALLORE) A CARICO DEL 2° E 3° DITO DELLA MANO DOMINANTE CHE SI SONO MANIFESTATE CON CRESCENTE FREQUENZA COINVOLGENDO ANCHE IL 4° E 5° DITO.

PUO' RIFERIRE LA COMPARSA DI LESIONI CROSTOSE SULLA PUNTA DELLE DITA CHE REGREDISCONO NELLE STAGIONI CALDE

PUO' PRESENTARE ASTENIA

STORIA DEL PAZIENTE TIPO CON SSc DIFFUSA

UOMO O DONNA DI 30-40 ANNI CON GONFIORE BRUSCO DELLE MANI E DEI PIEDI, ASSOCIATO A FENOMENO DI RAYNAUD DI RECENTE INSORGENZA (1 ANNO).

L'ESAME DELLA CUTE RILEVA UN EDEMA CHE NON RICEVE L'IMPRONTA DEL DITO, IMPOSSIBILITA' A SOLLEVARE LA CUTE IN Pliche, PERDITA DELLE LINNIE E PIEGHE DELLE AREE INTERESSATE.

ESTENSIONE DI TALI LESIONI NEL GIRO DI 12-18 MESI ALLE BRACCIA, AL TRONCO, ADDOME, GAMBE E COSCIE.

A QUESTO PUNTO, PA E FREQUENZA POSSONO ESSERE ELEVATE, E NON RARI SONO I DISTURBI RESPIRATORI, CARDIACI E RENALI.

Forma diffusa: uomo o donna di 30 anni, con gonfiore delle dita delle mani e dei piedi, il cosiddetto edema duro, associato al FdR di recente insorgenza. L'esame rivela edema che non riceve l'impronta del dito; perdita delle pieghe; estensione di tagli e lesioni nel giro di 12-18 mesi a braccia tronco, addome, gambe e cosce.

Quindi abbiamo visto i criteri maggiori (sono i vecchi criteri) in cui si prevedeva:

- Sclerodermia prossimale simmetrica
- ispessimento e indurimento della cute

più dei criteri minori che erano:

- sclerodattilia, cioè un ispessimento cutaneo a carico delle dita;
- ulcere cutanee ischemiche digitali;
- fibrosi polmonare

Quindi bastava, secondo i vecchi criteri, un criterio maggiore e due criteri minori per formulare questa diagnosi. Ovviamente molti pazienti con sclerosi sistemica “si perdevano” seguendo questi criteri.

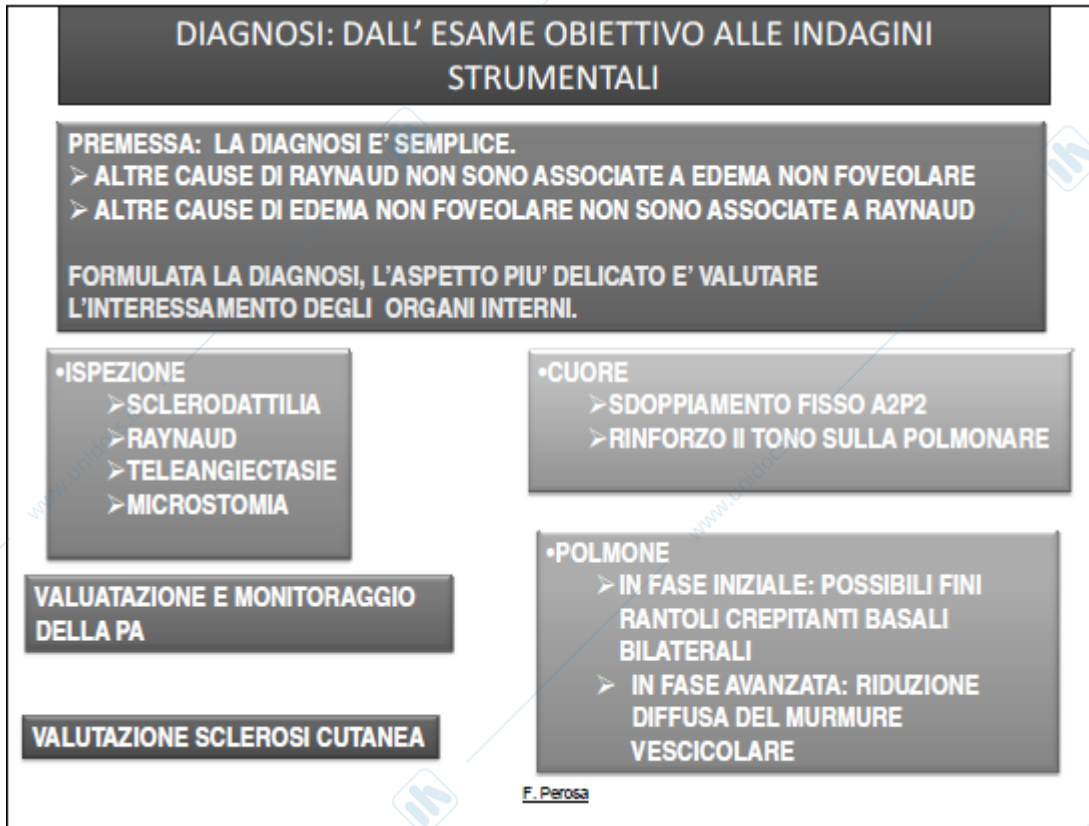
Quindi si è passati ad un'altra serie di criteri classificativi che sono molto più articolati e che non vi sto a menzionare perché arriviamo finalmente agli ultimi criteri classificativi dove per ogni voce (che in inglese si dice ITEM) veniva attribuito un certo punteggio. Vi anticipo che è sufficiente un punteggio di 9 per formulare diagnosi di sclerosi sistemica (sommando tutti questi punteggi per ogni voce) e già potete avere nell'immediatezza questo dato: **ispessimento della cute delle dita di entrambe le mani prossimalmente alle metacarpo-falangee da automaticamente un punteggio di 9**. Quindi basta questo criterio per formulare diagnosi di sclerosi sistemica. Questo ispessimento della cute delle dita si valuta con un test che adesso vedremo, il MODIFIED RODNAN SKIN SCORE, che produce un punteggio variabile:

- In particolar modo se abbiamo le **puffy fingers**, cioè le dita ispessite a tutto spessore, abbiamo solo un punteggio di 2 perché le puffy fingers le possiamo trovare anche in altre connettiviti (come nella connettivite mista).
- Mentre la **sclerodattilia**, cioè l'ispessimento delle dita distalmente alle metacarpo-falangee, ma prossimalmente alle interfalangee prossimali, da un punteggio di 4.
- **Lesioni alla parte distale delle dita**: se abbiamo le ulcere digitali il punteggio è di 2; se abbiamo gli esiti delle ulcere, cioè quelle scar, cicatrici, abbiamo un punteggio di 3.
- **Teleangectasie** danno un punteggio di 2;
- **Anormalità capillaroscopiche** danno un punteggio di 2;
- **Ipertensione polmonare o malattie interstiziali** → 2
- **Il fenomeno di Raynaud** → 3
- E poi sono inclusi gli **anticorpi specifici** della sclerosi sistemica. E questo è un dato importante perché qui si evidenziano quelli che sono gli autoanticorpi come marcatori di malattia e quindi che aiutano nella diagnosi e aiutano a definire un profilo clinico in quanto gli anti-centromero sono quasi sempre associati alla sclerosi sistemica varietà limitata, mentre gli anti-topoisomerasi sono spesso associate alla forma diffusa. Gli (anti) RNA polimerasi 3 hanno due predittività: quella della neoplasia (cioè predicono con maggior frequenza la possibile insorgenza di una neoplasia) e la fibrosi polmonare, ma anche il danno renale, cioè la cosiddetta crisi renale sclerodermica.

A questi anticorpi (ad uno dei tre) si da appunto un punteggio di 3.

Quindi se la somma è uguale o superiore a 9 il paziente viene classificato come sclerosi sistemica. Quindi questa è l'ultima classificazione aggiornata del 2013, quindi è recentissima, e naturalmente è da tener presente e prendere in considerazione (non so se la troverete sui testi, non so neanche se sui testi ci sono dei criteri classificativi per la sclerosi sistemica)

INDAGINI UTILI ALLA DIAGNOSI E FOLLOW UP



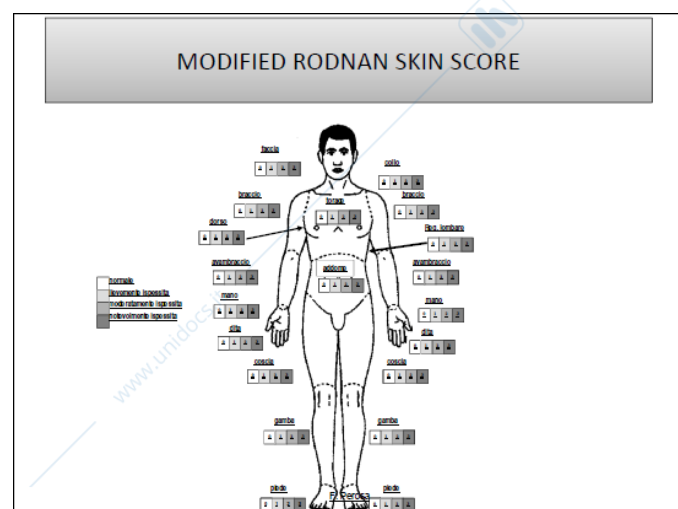
Chiaramente la prima valutazione è una valutazione semeiologica, internistica, clinica, come volete chiamarla voi, ecc.

Diciamo che fondamentalmente se abbiamo quella sclerosi cutanea prossimalmente alle metacarpo-falangee abbiamo già un punteggio 9 e la diagnosi non è difficile perché di fronte ad un ispessimento cutaneo con edema non foveolare in presenza di fenomeno di Raynaud la diagnosi non pone grossi problemi perché altre cause di edema duro delle mani non sono associate a fenomeno di Raynaud. Quindi già questo vi dice che tutte quelle forme come la fascite eosinofila, lo scleredema, ecc se presentano un edema duro delle mani non presentano MAI il fenomeno di Raynaud. Dunque il binomio Raynaud+sclerosi cutanea delle mani bilaterali permetterebbe facilmente questa diagnosi.

Poi bisogna valutare l'aspetto più delicato e cioè il **coinvolgimento degli organi interni** (quindi questo è il secondo passaggio) con le strumentazione che abbiamo nell'esame obiettivo, quindi:

- **Ispezione:** vediamo la sclerodattilia, il fenomeno di Raynaud, se ci sono telangettasie, la microstomia, la presenza di ulcere o cicatrici esiti di ulcere, oppure una valutazione dell'ispessimento della cute.

Come si valuta l'ispessimento della cute? In parole povere bisogna dare dei pizzicotti (senza fare male, un sollevamento della cute), in tutti i distretti cutanei esplorabili. Si chiama **RODNAN SKIN SCORE** e in base all'ispessimento della plica cutanea che si riesce a sollevare diamo un punteggio che va da 0 a 3. Attenzione, e questa è una critica che muovo a



questo metodo di valutazione, se la cute è in una fase avanzatissima sclerotica tale da non poter sollevare la plica non possiamo attribuire nessun punteggio! Perché non sollevando la plica non possiamo valutare lo spessore. Quindi paradossalmente negli stadi avanzati di malattia questo punteggio si riduce; perché aumentano le sedi in cui, per la presenza della forma avanzata di sclerosi cutanea e di atrofia cutanea, non possiamo valutare lo spessore della cute. Per cui il professore utilizza due metodi: il metodo standardizzato internazionale e nelle sedi dove non posso valutare lo spessore della plica perché è molto avanzata aggiungo un punteggio di 4.

È chiaro che quando andiamo a valutare lo spessore della cute a livello della faccia cerchiamo di analizzare determinate aree dove la cute è più sollevabile in pliche. Ad esempio lungo il margine libero della mandibola: **se a destra valutiamo un punteggio di 1 e all'emifaccia sinistra un punteggio di 2, vale la zone che ha maggior punteggio, quindi si metterà 2 (questo nella pratica clinica).**

Questo punteggio è suscettibile delle variabilità individuali nel senso che noi abbiamo anche dei criteri. Per esempio, quando vediamo sollevando la plica che si formano delle **rughe** nella parte terminale della plica (se sentiamo anche la cute un po' più spessa) vuol dire che possiamo anche attribuire un punteggio di 1; diamo 2 quando sono presenti (le rughe), ma meno rappresentate; diamo 3 quando si solleva la cute e le rughe scompaiono, vuol dire che siamo già in uno stadio avanzato.

Quindi oltre a sentire lo spessore della cute, c'è questa valutazione ispettiva delle rughe.

Allora le sedi (dove effettuare l'ispezione della cute) sono torace, addome, braccio... e quindi è chiaro che nella forma diffusa sono coinvolti il torace, l'addome, le braccia, le cosce; nella forma limitata: l'avambraccio, le mani, il volto sempre (sia nella forma limitata che diffusa) e le gambe (non cosce ma le aree distali alle ginocchia, ai piedi).

- **Valutazione e monitoraggio della pressione arteriosa:** in questi pazienti è d'obbligo perché un segno premonitore della crisi renale è dato da un incremento dei valori pressori;
- **Esame obiettivo del cuore:** dovrò porre attenzione ad uno sdoppiamento fisso del secondo tono a A2P2 che può essere già segno di una ipertensione polmonare; al rinforzo del secondo tono sulla polmonare che voi tutti sapete essere localizzata al secondo spazio intercostale sulla linea margine sternale di sinistra;
- **Auscultazione dei campi polmonari:** possiamo evidenziare dei fini rantoli crepitanti medio-basali che possono indicare già un quadro di interstiziopatia e fibrosi polmonare; oppure in fase avanzata c'è proprio una riduzione del murmure vescicolare per una interstiziopatia diffusa.

Quindi questo è l'esame clinico fondamentale che ci permette di percepire un eventuale coinvolgimento d'organo. Però già vi ho detto che forse è uno dei pochi casi in cui non dobbiamo basarci per il monitoraggio di questi pazienti sull'esame semeiologico perché quando auscultiamo i rantoli crepitanti medio-basali vuol dire che ci troviamo di fronte ad una condizione di fibrosi già avanzata. Invece noi dobbiamo cogliere le fasi precoci della fibrosi polmonare.

E quindi ci dobbiamo avvalere poi di indagini laboratoristiche, ma anche di indagini strumentali che nella sclerosi sistemica sono importanti.

Le **indagini laboratoristiche** sono date dalla routine ovviamente:

- **l'esame delle urine** è fondamentale per cogliere i primi segni se troviamo una proteinuria in aumento senza ricorrere alla proteinuria delle 24h; se però ho un incremento di proteinuria è chiaro che dobbiamo pensare ad una crisi renale sclerodermica incipiente. Per esempio una proteinuria >750mg/24h può essere predittiva di una imminente crisi renale sclerodermica con ipertensione

INDAGINI DI LABORATORIO

- **CHIMICA**
 - VES, ferritina;
 - Creatininemia, azotemia, clearance creat. (se inferiore a 60 ml/min iniziare trattamento con ACE inibitori)
 - EF e PT (se ridotte, probabile sindrome da malassorbimento)
 - C3 e C4
 - enzimi muscolari (CPK, aldolasi, GOT, mioglobina) . Possibile incremento se vi è impegno della muscolatura striata (muscoli, cuore)
- -NTproBNP, BNP
- **ESAME URINE E PROTEINURIA 24hr**
se proteinuria >750mg /24hr puo' essere imminente una crisi ipertensiva
- **EMOCROMO CON ESAME DELLO STRISCIO PERIFERICO**
anemia da malattia croniche; microangiopatica; macrocitica (sindrome da malassorbimento);
- **RICERCA AUTOANTICORPI**
ANA E ENA SCREENING, FR E Ac anti -fosfolipidi ...

F. Perosa

- **il complemento:** perché nelle sclerosi sistemiche con complemento ridotto (cioè consumato) dobbiamo immaginare una possibile riattivazione di malattia.

- **Gli enzimi muscolari:** perché vi può essere un coinvolgimento da miosite autoimmune;

- **NTproBNP, BNP:** il dosaggio di questa molecola rientra nell'algoritmo detect, cioè per identificare in fase precoce i pazienti

che devono essere sottoposti a cateterismo cardiaco. E sapete che questa proteina, questo fattore natriuretico, aumenta in tutte quelle condizioni di affaticamento cardiaco(per esempio è importante nell'amiloidosi, oltre che negli scompensi);

- **Creatininemia, azotemia, clearance:** se la clearance è <60mL/min con valori pressori adeguatamente sufficienti si può già iniziare il trattamento con gli ACE-inibitori (se c'è un progressivo segnale di insufficienza renale);

- **VES:** utile perché viene utilizzata nei criteri di attività della malattia;

- **Ferritina, sideremia:** importante perché in tessuti dove si istaura un processo di fibrogenesi, garantire adeguato apporto di ossigeno è essenziale per rallentare il processo. Voi sapete che l'ipossia, ad esempio per una anemia persistente, aggrava la fibrosi, stimola la fibrogenesi. Quindi è chiaro che se abbiamo una anemia da carenza di ferro, che è la causa di anemia più frequente in questi pazienti, dobbiamo sicuramente tamponare la carenza di ferro;

- **Emocromo:** lo striscio periferico è importante per identificare gli schistociti, le emazie frammentate che sono espressione di una anemia microangiopatica. È possibile anche avere una anemia macrocitica, però attenzione che l'anemia macrocitica può essere dovuta o ad un ridotto assorbimento (per esempio di vit-B12 o acido folico), ma può essere causata anche dalla terapia che noi istauriamo. Per esempio methotrexate, che si può dare nella sclerosi sistemica con l'idea di rallentare l'ispessimento cutaneo può dare una macrocitosi. In genere fino a 105 di MCV parliamo di macrocitosi, oltre i 110 MCV dobbiamo pensare ad una carenza di vitamina B12, ma in genere le forme iatrogene di macrocitosi o da deficit di assorbimento di acido folico o iniziale carenza di vitamina B12 producono un MCV che non supera mai i 105, 108. Per definizione diciamo che una anemia è megaloblastica quando ha un MCV >110 (il valore massimo in condizioni normali è 98). Fra 98 e 105 possiamo parlare di anemia macrocitica;

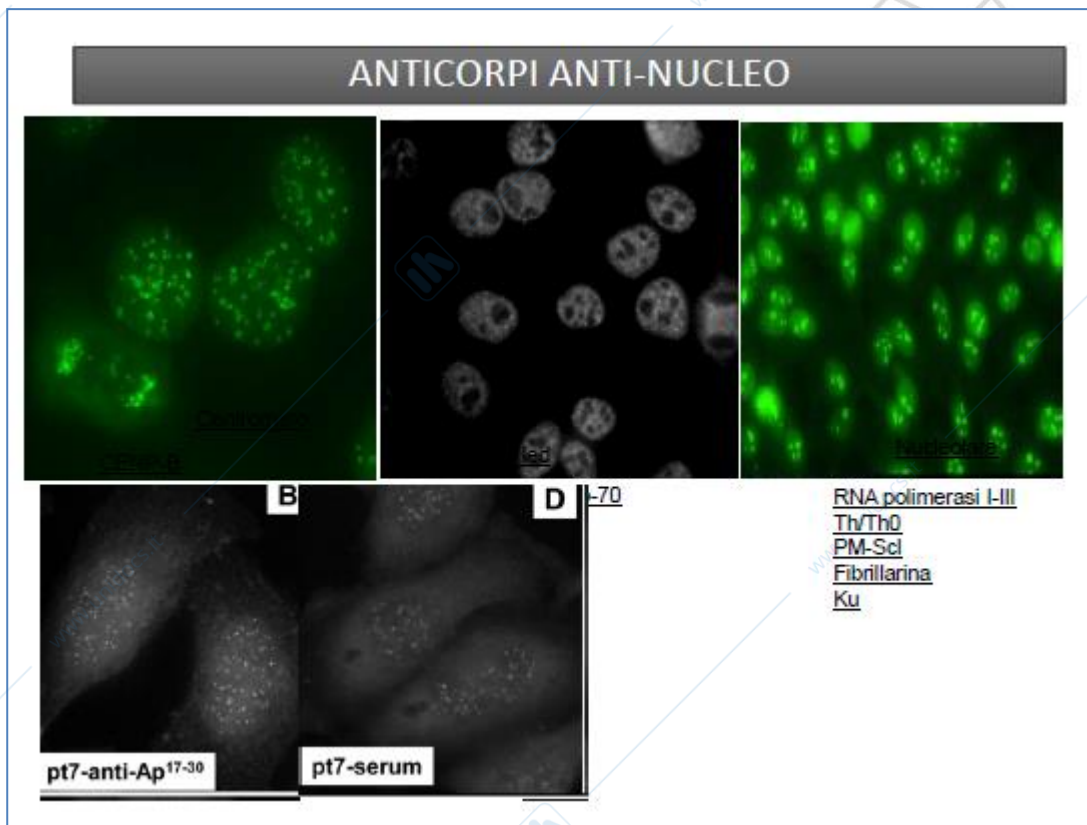
- **Ricerca di autoanticorpi:** gli ANA e ENA. In particolar modo negli ENA gli anti-centromero, gli anti-SCL70 (anti-topoisomerasi), anti-RNAPol 1 e 3, e in più vedere altri ENA, per esempio nell'ipotesi clinica di una sindrome overlap sclerosi sistemica e sjogren per esempio possiamo avere gli anti-ssp, gli anti-ssa.

Quindi gli ENA rinforzano un sospetto clinico anche di sindrome overlap sclerosi sistemica con altra connettivite.

Gli anti-centromero sono presenti nella forma limitata, gli anti-topoisomerasi nella forma diffusa, gli RNA per l'impegno renale.

Possiamo anche vedere una positività per il fattore reumatoide nel 20-30% dei casi, quindi bisogna chiedere anche il fattore reumatoide e poi sempre, come nel Lupus, cercare gli anticorpi anti-fosfolipidi che anche nella sclerosi sistemica (dove pare vi sia una possibilità di rilevarli del 10-30% dei casi) possono dare una vera e propria sindrome e quindi è molto importante sapere se questi anticorpi sono presenti per il trombotico più che altro, vuoi nel distretto arterioso che nel distretto venoso.

Questi sono alcuni pattern di immunofluorescenza, è uno studio che abbiamo fatto (già pubblicato). Possiamo vedere il classico pattern centromerico, mentre gli anti-Scl-70 producono un pattern cosiddetto "flocculare a grossa grana", quindi sono granuli grossi. Oppure, per esempio quando abbiamo questo pattern nucleolare, siamo autorizzati a chiedere gli RNA-polimerasi 1 e 3, gli anticorpi anti-th/th0, gli anticorpi anti-PM-Scl che sono frequenti nella forma overlap sclerosi sistemica-polimiosite, ma solo in presenza di un pattern di immunofluorescenza nucleolare.



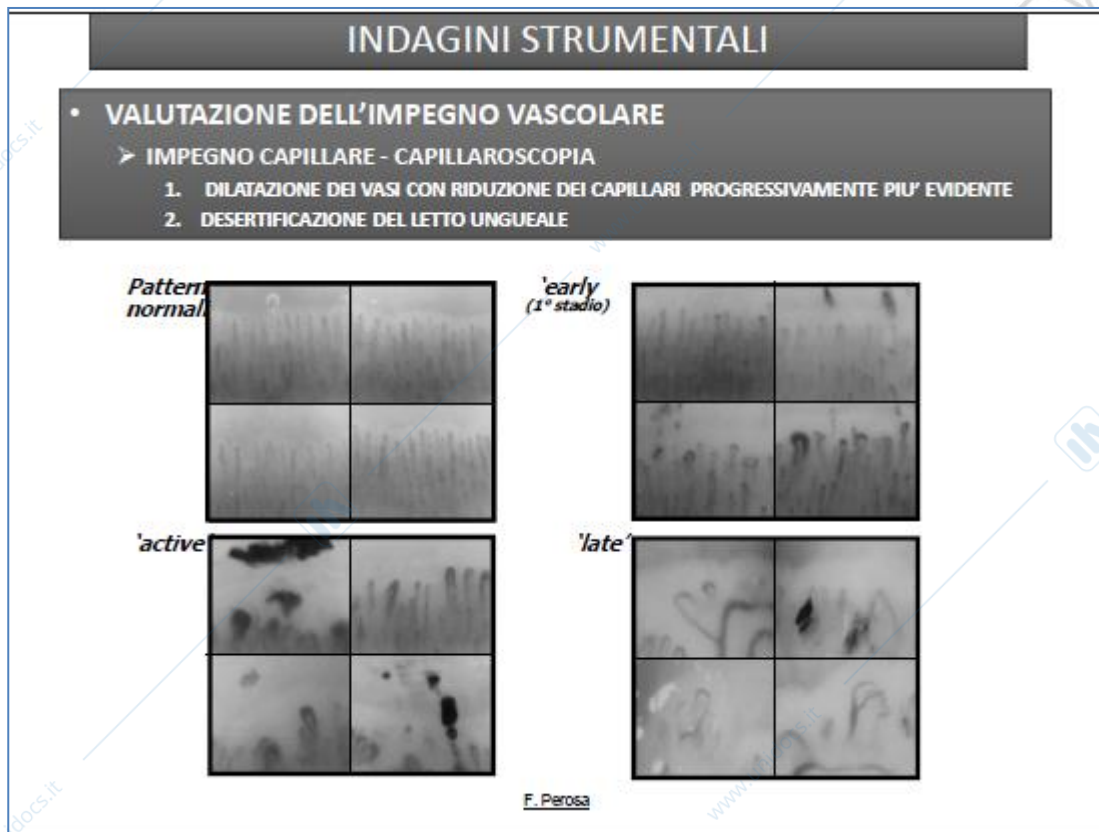
INDAGINI STRUMENTALI

La prima cosa da fare è la **capillaroscopia**. La capillaroscopia riproduce il pattern precoce, il pattern attivo e il pattern tardivo.

1. In particolar modo nel pattern precoce iniziamo ad osservare quelle che sono le alterazioni architettoniche di quei capillari a livello ungueale disposti a forcina con una loro densità, con una loro impalcatura a palizzata. Quindi le prime lesioni sono quelle della formazione di **ectasie di questi capillari** (cosiddetto quadro di "capillari giganti"). Altre lesioni possibili sono le **emorragie**.

Nel pattern early (precoce) diciamo che **la distribuzione dei capillari è ancora ben conservata e parallela e non abbiamo assolutamente evidenza di perdita di capillari.**

2. Poi abbiamo il pattern active che è un'evoluzione del precedente, quindi i due punti che sono stati evidenziati nell'early sono molto più espressi: **frequenti i capillari giganti, frequenti le emorragie** e si inizia ad osservare una **iniziale riduzione della densità dei capillari**. Si inizia ad osservare anche una **iniziale disorganizzazione dell'architettura capillare**.
3. Nel pattern late abbiamo chiaramente una **irregolarità dell'architettura capillare**, una marcata riduzione dei capillari, cioè ci si avvia al quadro della desertificazione del letto capillare. Rimangono ancora alcune aree di emorragia o di capillari giganti, ma ciò che caratterizza il late è la **perdita marcata di capillari con estese aree avascolari**.



4.

Quindi questa è l'evoluzione delle lesioni.

Vi ho anche detto che nei pazienti con forma limitata anti-centromero+ non si arriva mai a questo pattern (cioè al late), al massimo abbiamo il pattern active; mentre nei pazienti anti-Scl-70, in genere associati alla forma diffusa, si ottiene anche il pattern late.

Tornando alle indagini strumentali, tutti gli esami strumentali sono mirati a definire meglio un eventuale coinvolgimento di organo:

- **l'RX** nella sclerosi sistemica è usata solo per valutare le articolazioni sospette, se c'è un impegno articolare, e la calcinosi.

Un RX, anche se una paziente non riferisce piroisi, rigurgito, cioè i segni di una ectasia dell'esofago inferiore, conviene sempre farlo. L'esame d'elezione è l'RX con pasto baritato perché solo con questo esame noi riusciamo a vedere proprio la dinamicità, la peristalsi esofagea, quanto questa è compromessa e anche una ectasia esofagea. Inoltre questo esame è molto semplice, non è costoso, ci consente di valutare se vi è un'ernia iatale in aggiunta ai problemi che può avere il paziente sclerodermico.

- Nel sospetto di erosioni e ulcere si chiede una **gastroscopia**. In genere questo, a meno che non ci sia una sintomatologia clinica importante riferita dalla paziente, si chiede solo in caso di forti sospetti clinici: acidità, dolori epigastrici, cure e trattamento con inibitori della pompa. Questi impongono una **esofagogastroduodenoscopia**.

Per altro, in alcune forme di sclerosi sistemica, specialmente nelle forme diffuse, si possono avere delle alterazioni della mucosa gastrica caratterizzate da diffusa iperemia con aree ulcerative all'interno. Si va a produrre un quadro gastroscopico, macroscopico, di aspetto a melone rosso (gli inglesi lo chiamano water melon), la nostra anguria.

- La **colonscopia** nel sospetto di diverticoli oppure di perdite di sangue (spesso il paziente è anziano e dobbiamo escludere anche eventuali neoplasie);
- **ECG**: per l'eventuale presenza di alterazioni come blocchi AV o emblocchi o blocchi di branca destra o sinistra o emblocco anteriore/posteriore. Sono tutti segni, insieme ad eventuali aritmie, di coinvolgimento sclerodermico del miocardio. L'alterazione dell'ECG, qualunque essa sia, è anche uno dei criteri della cosiddetto indice di severità di malattia.

Sono due scale che noi abbiamo: **l'attività di malattia** e la **severità di malattia** in cui vengono richiesti alcuni parametri oggettivi, clinici, ma anche strumentali. Per cui è necessario che la paziente segua periodicamente certi esami strumentali altrimenti non possiamo completare l'indice di attività o di severità di malattia.

L'attività indica quanto è attiva la malattia in quel momento; la severità indica quanto l'organo è compromesso da lesioni ormai irreversibili.

Faccio un esempio: una malattia attiva può essere l'alveolite emorragica, sclerodermica, o scrosci tendinei; mentre un grado di severità di malattia può essere condizionato dall'evoluzione dell'alveolite emorragica non trattata in maniera adeguata e cioè la fibrosi polmonare, tutte lesioni irreversibili.

- Si passa senz'altro all'**ecocardiogramma** sia con valutazione del cuore destro che del sinistro. Dobbiamo valutare eventuali disfunzioni diastoliche o ipocinesie a carico del ventricolo sinistro o destro.

Possiamo trovare una ipertrofia del ventricolo sinistro da ipertensione arteriosa o ipertrofia del ventricolo destro da ipertensione polmonare.

L'eco è molto utile perché ci fornisce una stima della pressione arteriosa polmonare, che si chiama sempre pressione arteriosa polmonare stimata, perché viene stimata dalla somma di due parametri: da quanto è dilatata la vena cava e dalla velocità di rigurgito tricuspidalico. La velocità di rigurgito tricuspidalico è uno dei due indici che contribuisce poi a quello che è il valore che leggete sull'ecocardiogramma sulla pressione arteriosa polmonare stimata.

Tant'è vero che poiché la pressione arteriosa polmonare stimata è un indice quindi più indiretto della velocità di rigurgito transtricuspidalico **ci si è orientati a considerare solo la velocità di rigurgito transtricuspidalico quale espressione di una eventuale ipertensione polmonare**. È chiaro che quanto più è elevata la pressione pre-capillare polmonare tanto maggiore è la velocità di rigurgito;

- Poi l'**emogas** è molto importante perché riflette la condizione a livello polmonare, a livello alveolare, l'entità della fibrosi e in aggiunta alla **TAC-HR torace**, che adesso vedremo, contribuisce a dare un'idea sia funzionale che morfologica della situazione polmonare.

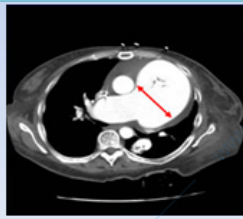
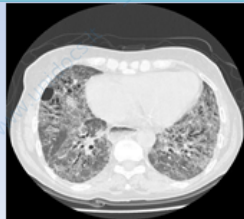
IMPEGNO POLMONARE

Quindi passiamo alla valutazione dell'impegno polmonare. Vi ho già detto che l'impegno polmonare può avvenire in genere con:

- fibrosi però, in alcuni casi di forma limitata, da ipertensione polmonare che precede la fibrosi, oppure forme di ipertensione polmonare secondarie a fibrosi nelle varianti diffuse.
- Da miopatie dei muscoli respiratori e da infezione per immunodepressione.

TAC-HR: VALUTAZIONE MORFOLOGICA

- TC HR è il *gold standard* per la valutazione dell'impegno polmonare. Evidenzia fibrosi e alveolite
- Predittivo dell'istologia, consente il monitoraggio dell'evoluzione di malattia
- Anomalie rilevate nell'85% dei pazienti
- Correla con le prove funzionali respiratorie



Quindi questi sono le cause più frequenti di impegno polmonare.

Nel sospetto di una alveolite emorragica, di cui vi ho parlato, sclerodermica, bisogna subito eseguire un **BAL** e l'esame risulta positivo se il liquido di lavaggio è ricco di macrofagi, eosinofili e neutrofili. In questo caso bisogna iniziare subito un trattamento con ciclofosfamide. **Quindi se abbiamo eosinofili, macrofagi, neutrofili superiori all'2-3% la prognosi è grave e si conferma la diagnosi di alveolite.**

L'emogas cosa ci può dire? Ci può

evidenziare una riduzione della pO₂ (pressione parziale dell'ossigeno) anche con RX torace nella norma. Negli stadi più avanzati vi può essere anche un incremento della pCO₂ che indica una severa compromissione a livello della membrana alveolo-capillare degli scambi perché come sapete la CO₂ è molto più diffusibile dell'ossigeno. Quindi viene prima compromesso lo scambio di ossigeno e poi quello della pCO₂. Anzi nelle fasi iniziali, quando è compromesso lo scambio solo di ossigeno, per l'ipossia possiamo avere una iperventilazione e addirittura una leggera riduzione della pCO₂. Negli stadi più avanzati, quando inizia ad aumentare la pCO₂, allora si vede una compromissione a livello della membrana alveolo-capillare.

Per valutare la compromissione polmonare vi ho messo:

- il canonico **RX toracico**, ma sappiamo che l'RX non riesce ad evidenziare le lesioni allo stadio iniziale. Nell'RX torace canonico, che vi mostro, vedete già l'impegno basale bilaterale fibrotico, ma questo è già uno stadio molto avanzato.
- **Il gold standard è la TAC torace ad alta risoluzione** che oggi come oggi si esegue in dieci minuti, è un esame rapidissimo, non richiede l'infusione di mezzo di contrasto, quindi non abbiamo neanche il rischio di una allergia da farmaco (perché come tale viene considerato il mezzo di contrasto).
- **Spirometria**: è importante (insieme alla TAC sono gli esami canonici, il gold standard per avere un'idea della situazione polmonare). La spirometria valuta le capacità polmonari e le funzioni tipo il **FVC** o il **VEMS** (per vedere se c'è una componente ostruttiva), ma va **sempre associata alla diffusione del monossido di carbonio**, cioè alla **DLCO**. E questo perché?
 - 1) se c'è una fibrosi c'è quasi una parallela compromissione di FVC e DLCO, cioè si riducono entrambi.
 - 2) Se invece abbiamo prevalentemente una compromissione della DLCO con FVC quasi normale dobbiamo pensare ad una ipertensione polmonare.

C'è anche il FEV₁ che è la quantità di aria che viene espirata, a partire da una profonda inspirazione, nel primo secondo.

FVC è la capacità vitale forzata.

È chiaro che FEV1 e FVC si riducono proporzionalmente nelle forme interstiziali e noi, in caso di sclerosi sistemica, abbiamo prevalentemente forme interstiziali. Non abbiamo mai forme ostruttive dove è compromessa in fase precoce la VEMS1 (o FEV1) che corrisponde in genere al 70%.

Per esempio si è visto che, in caso di sclerosi sistemica, una riduzione della FVC >50% innalza il tasso di mortalità a 10 anni dal 15% al 30%. Quindi avere un FVC sul 50% è già un parametro di compromissione.

E poi come vi dicevo, una riduzione di FVC è dovuta sia ad una fibrosi che ad ipertensione polmonare; mentre la DLCO viene ad essere da sola compromessa nel caso dell'ipertensione polmonare.

Quindi che succede? È stato stabilito anche un **rapporto FVC/DLCO** che, se superiore a 1.6, vuol dire che vi è una maggiore compromissione di DLCO rispetto a FVC e quindi può indicare ipertensione polmonare; se invece questo rapporto tende ad essere <1.6 vuol dire che c'è una contemporanea compromissione di FVC e di DLCO e quindi vuol dire che molto probabilmente la causa di quella compromissione è la fibrosi polmonare. Poiché uno dei target nella valutazione del paziente è identificare nelle fasi quanto più precoci l'ipertensione polmonare, è molto importante conoscere questo rapporto.

Abbiamo dei limiti:

- 1) **riduzione lieve** di DLCO → **61%-75%**;
- 2) **moderata** → **41%-60%**;
- 3) **severa** → **<40%**;

SINTOMI DA COINVOLGIMENTO APPARATO RESPIRATORIO POLMONE (50-80 %)
(SINTOMI PER FIBROSI, IPERTENSIONE POLMONARE PRE- e/o POST- CAPILLARE, MIOPATIA DEI MUSCOLI RESPIRATORI, INFEZIONI PER IMMUNODEPRESSIONE)

- **ASINTOMATICI: NON SI ESCLUDE LA FIBROSI**
 - **DISPNEA SPESSO AD ESORDIO IMPROVVISO**
 - IPERTENSIONE POLMONARE.
 - RAPIDO IMPEGNO VENTRICOLARE DX (D, ≠ QRS NEG; AVF= QRS POS); A, P, FISSO CON RIFORZO II TONO. PROGNOSI GRAVE.
 - CON/SENZA EMOFTOE: ALVEOLITE SCLERODERMICA.
- **DISPNEA AD INSORGENZA GRADUALE**
 - FIBROSI: CONTOSSE SECCA NON PRODUTTIVA PER SFORZI LIEVI, SUCCESSIVAMENTE A RIPOSO.
 - MIOPATIA
- SINTOMI E SEGNI DA POLMONITI VIRALI E BATTERICHE PER SOVRAINFEZIONI
- SINTOMI E SEGNI DA POLMONITE AB INGESTIS (STADI AVANZATI)

F. Parola

Nei vari algoritmi (compreso l'ultimo) per predire ipertensione polmonare si tende a considerare sempre una DLCO <60 (ovviamente accompagnata da un FVC di poco ridotto).

Ragazzi questi sono esami strumentali, io ho visto cose folli, nel senso che pazienti che clinicamente non avevano grossi segni clinici si sono presentati con una spirometria e DLCO terribilmente compromessi. Quindi, voglio dire, in questi casi dubbi non prendete come oro colato questi valori, ma nel dubbio fateli ripetere

gli esami, casomai in un altro centro: lo stato ansioso della paziente, la mancata collaborazione, contribuiscono a produrre dei risultati inaffidabili. Dunque sempre dovete valutare questi numeretti con un occhio clinico e non come le tavole della legge.

Abbiamo detto che l'altro esame gold standard è la TAC ad alta risoluzione. È interessante perché la TAC evidenzia gli stadi iniziali di fibrosi, ma anche l'alveolite: una TAC di urgenza nel sospetto di una alveolite sclerodermica, oltre che il BAL, se evidenzia aree a vetro smeriglio suggeriscono fortemente una flogosi alveolare di tipo immunomediato-sclerodermico. Nei quadri avanzati vediamo delle bolle dovute a rottura dei setti interalveolari: ci sono aree di parenchima non colpite da fibrosi che sono state tirate nell'inspirazione dalle aree fibrotiche che non sono elastiche.

Ora vediamo alcuni dati statistici, giusto per darvi un'idea: abbiamo tre popolazioni sclerodermiche in cui viene valutata la sopravvivenza.

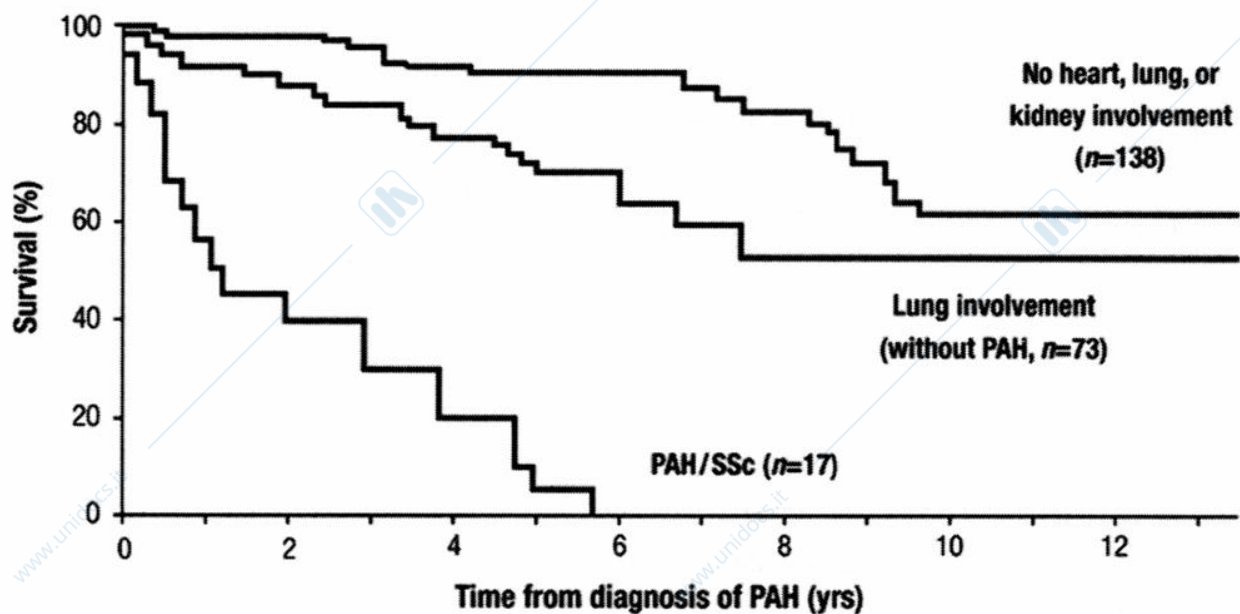


FIG. 1. Lung disease dramatically affects prognosis in SSc. Image adapted from [14]. Permission granted from the British Society for Rheumatology.

Guardate questo grafico (sopra), è impressionante. È una curva di sopravvivenza, cioè qua la curva si abbassa man mano che vengono rilevati gli eventi, cioè il decesso del paziente : qui abbiamo pazienti sclerodermici che non hanno nessun coinvolgimento importante di organi nobili; nella curva intermedia invece abbiamo pazienti sclerodermici con lung involvement, per fibrosi, ma senza ipertensione polmonare. Hanno ancora una aspettativa di vita media discreta; ma guardate i pazienti con ipertensione polmonare: la curva si abbassa terribilmente. Ecco, quando vi dicevo che l'ipertensione polmonare è una delle cause principali di decesso, non dicevo cretinate perché ci sono studi che dimostrano questo fatto.

Però vi voglio far notare anche un'altra cosa: nella popolazione totale, la quota di pazienti con ipertensione polmonare è solo 17, quindi è una percentuale piuttosto bassa rispetto a questa corte di pazienti sclerodermici totali. Ma sicuramente è anche bassa perché in questa corte sono anche inclusi pazienti con forme limitate e diffuse, ma se fossero solo pazienti con forma diffusa (forse lo studio non si sarebbe potuto fare perché sarebbe stata ridotta la quota di pazienti con fibrosi) sicuramente sarebbe aumentata la percentuale di pazienti con ipertensione polmonare. Ed è più giusto fare uno studio clinico se il target è la sopravvivenza in base alla compromissione d'organo senza dividere le forme limitate e diffuse, ma considerando la malattia nella sua interezza.

Quando parliamo di ipertensione polmonare, voi avete già studiato in cardiologia che ci sono diverse forme di ipertensione polmonare. Attualmente c'è una classificazione ancora più recente dell'associazione dei pneumologi e cardiologi che è stata sviluppata. Comunque noi parliamo di ipertensioni polmonari:

- **idiopatiche**
- **familiari**
- **associate a malattie del connettivo.**

Queste rientrano nel gruppo 1, quindi l'ipertensione polmonare delle connettiviti si inquadra nel gruppo 1. Poi abbiamo le ipertensioni polmonare dovute a:

- **scompenso cuore sinistro:** questa è una ipertensione polmonare diversa con un aumento della pressione post-capillare;
- **associata ad ipossiemia:** per esempio per malattie croniche ostruttive, malattia interstiziale del polmone, disordini del respiro, anomalie di sviluppo;
- dovuta a **malattie tromboemboliche croniche:** per esempio in quei pazienti che hanno una pervietà del forme ovale, per cui i microtrombi passano facilmente dal cuore sinistro al destro e vanno a bloccarsi nel polmone

DISPNEA, PALPITAZIONI (CUORE 50-80%)

SCLERODERMA HEART INVOLVEMENT (SHI): fibrosi miocardica a chiazze a distribuzione subendocardica, fibrosi del tessuto di conduzione

- **FIBROSI CARDIACA E ANOMALIE MICROVASCOLARI**
 - DISFUNZIONE DIASTOLICA, IPERTENSIONE POLMONARE POST-CAPILLARE
- **FIBROSI DEL TESSUTO DI CONDUZIONE E/O DISFUNZIONE DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO**
 - DISTURBI DI CONDUZIONE (BAV, EAS, DISTURBI DI CONDUZIONE INTRAVENTRICOLARE)
 - ARITMIE SOPRAVENTRICOLARI (>), VENTRICOLARI (PROGNOSI INFAUSTA)
- MORTE IMPROVVISA 5-21% (SHI E IMPEGNO MUSCOLARE)
- IMPEGNO PERICARDICO: OCCASIONALMENTE SINTOMATICO.

F. Pizzocci
Kahan A, Rheumatology, 2008

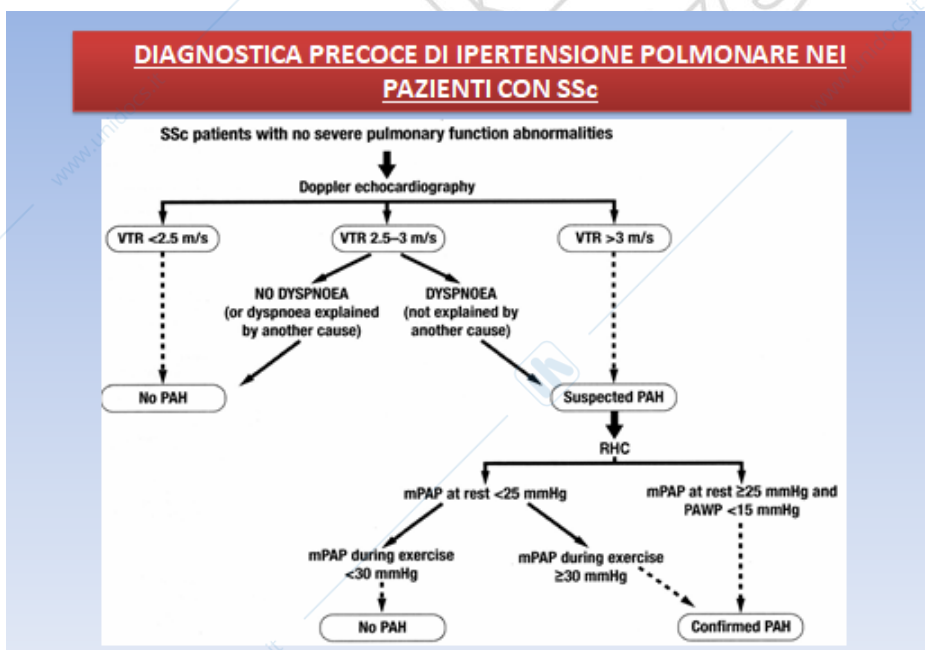


Quindi le ipertensioni polmonari dovute a connettiviti rientrano nel gruppo 1, mentre quelle del gruppo 3 è dovuta grossomodo all'ipossia.

Dobbiamo definire l'ipertensione polmonare perché è un argomento importante nelle connettiviti (lo studiamo per la sclerosi sistemica ma vale per tutte le altre connettiviti come il lupus, la connettivite mista) e abbiamo delle valutazioni che precedono il cateterismo.

Poiché il cateterismo è una metodica

cruenta, si cerca di selezionare quei pazienti che effettivamente hanno elevate probabilità di avere ipertensione polmonare. E ci sono vari metodi, c'è n'è uno recente che si chiama DETECT, è un algoritmo, un computerino (sicuramente il prof. Intendeva riferirsi ad un software, ma esistono anche siti web che consentono di fare questo), dove inserite i dati e man mano che inserite i dati di laboratorio vi dice poi alla fine, in base al punteggio, se il paziente deve essere avviato ad un ecocardiogramma. Oppure se il punteggio è molto elevato vi dice se il paziente addirittura deve bypassare l'eco ed eseguire direttamente un cateterismo.



Questo detect tiene conto della DLCO, della uricemia (non si sa perché, ma da alcuni studi è venuta fuori questa cosa), del NTproBNP, ECG e altri esami eseguiti nella pratica clinica.

L'ipertensione polmonare coinvolge tra il 12%-16%, però dei pazienti con la forma limitata.

Si intende per ipertensione polmonare un incremento della pressione media

polmonare a riposo superiore a 25mmHg, calcolata però al cateterismo ovviamente, purché ci sia una pressione di incuneamento capillare, che è un altro valore che i cardiologi misurano col cateterismo,

inferiore ai 15mmHg. Sulla slide specifica “sotto sforzo”, ma lo possiamo cancellare perché non viene più eseguito e riusciva anche difficile comprendere come si potesse mettere sotto sforzo un paziente incanalato con un catetere; infatti pare che è stata eliminata questa situazione del sotto sforzo.

Una pressione di incuneamento capillare inferiore a 15 indica che quella ipertensione è pre-capillare; se superiore a 15, la probabilità che sia una ipertensione polmonare post-capillare sono elevatissime. Questo è il gold standard: **la diagnosi di ipertensione polmonare pre-capillare si fa al cateterismo.**

All'eco invece dobbiamo sospettare una ipertensione polmonare quando la pressione stimata è superiore a 35-40mmHg e/o velocità del gradiente transtricuspidalico superiore a 3m/s.

Pazienti che non hanno trattamento, a cui non viene diagnosticata ipertensione polmonare, hanno una mortalità entro l'anno del 50%.

Questo è un algoritmo semplicissimo basato sull'eco:

- per pazienti con una velocità di rigurgito transtricuspidalico **<2.5** è inutile chiedere il cateterismo (secondo questo algoritmo);
- oppure tra **2.5 e 3** dipende se c'è **dispnea** o no: se assente la dispnea non si chiede il cateterismo; se invece dispnea è presente si fa il cateterismo;
- oppure a prescindere dai segni clinici, quando c'è una velocità **>3m/s** bisogna sospettare l'ipertensione arteriosa polmonare ed eseguire il cateterismo.

Col cateterismo, se noi abbiamo un valore di pressione media a riposo **>25mmHg** abbiamo una ipertensione polmonare, ma per capire se l'ipertensione polmonare è pre o post capillare dobbiamo assolutamente registrare la pressione di incuneamento che deve essere inferiore a 15mmHg.

In uno studio “paros”, con l'obiettivo di selezionare pazienti quanto più precocemente che possono essere a rischio di ipertensione polmonare, hanno visto **che una DLCO <55% di quella predetta insieme ad un ratio FVC/DLCO >1.6 ed un eco a 40mmHg indicano pazienti che nel giro di 5 anni avrebbero una maggiore probabilità di sviluppare ipertensione polmonare reale.** Quindi sono pazienti che dovrebbero essere seguiti in maniera ravvicinata. Cioè loro hanno selezionato questo gruppo di pazienti rispetto ad altri sclerodermici, li hanno seguiti a 5 anni e a 5 anni hanno visto quelli che avevano sviluppato ipertensione

polmonare al cateterismo e questi criteri pongono il paziente a rischio. Quindi abbiamo già dei criteri, ma non sono ancora sufficienti. Noi abbiamo fatto uno studio con delle sottopopolazioni degli anti-centromero per definire delle popolazioni che potrebbero essere a rischio maggiore di ipertensione polmonare, è uno studio un po' più complesso.

PHAROS defines pre-PAH by one of the following entry criteria:

- DLCO \leq 55% predicted,
- FVC%/DLCO% ratio $>$ 1.6,
- or echocardiographic (echo) PASP $>$ 40 mmHg.
- Definite PH is defined as mean pulmonary artery pressure \geq 25 mmHg at rest or \geq 30 mmHg with exercise on right heart catheterization.

Quindi abbiamo visto la diagnostica, abbiamo visto gli esami di laboratorio, come dobbiamo procedere e semplicemente vi dico, ma non è roba da studenti, che ci sono due valutazioni della malattia:

1. **La valutazione dell'attività:** questa è stata sviluppata dal professor Valentini ordinario di Napoli insieme al consensus europeo, lui ha dato un contributo molto importante infatti questi si chiamano anche Valentini activity index, ma sarebbero gli **EUSTAR** (Systemic Sclerosis Activity Score) e come vedete si da un punteggio. Alcuni sono punteggi che vengono attribuiti in base alla valutazione oggettiva del medico; altri che vengono riferiti in base a ciò che dice il paziente:
 - Se il paziente ha un **Rodman Skin Score** $>$ 14 si da il punteggio 1;
 - **Scleredema** se presente da 0.5;

- Se il paziente riferisce un **peggioramento** delle sue **manifestazioni cutanee** nell'ultimo mese, se la risposta è sì, si danno 2 punti;
- Presenza di **ulcere** → 0.5;
- **Vascular**: dipende dal paziente. Cioè il paziente deve rispondere di un peggioramento relativamente alle manifestazioni vascolari.
- **Artrite**: un po' lo vediamo noi, un po' ci dice il paziente se ha dolori di artrite infiammatoria → 0.5;
- **DLCO**: se <80% si da un punteggio di 2;
- **VES** >30 → 1;
- **Ipocomplementemia** C3 e C4 da un punteggio di 1 perché il consumo del complemento tende a dare un segno di attività di malattia.

Se la somma di questi punti è >3 si dice che il paziente ha una **malattia attiva**, quindi il paziente deve essere un po' più controllato. E questi criteri sono utili perché per il lupus è più facile identificare se un paziente ha una malattia attiva o in remissione, invece la sclerodermia, proprio per il suo decorso molto torpido, ma costante e progressivo, ci crea grossi problemi; cioè alla fine si rimane ipnotizzati, noi e il paziente, per fare un esempio, senza renderci conto che poi c'è effettivamente una progressione di malattia. Peraltro mentre il lupus ha immunoterapia, cioè farmaci biologici, immunosoppressione, farmaci convenzionali, si può controllare (molte delle mie pazienti con lupus stanno veramente bene, tranne una che di colpo ha sospeso la terapia e si è presentata dopo quattro mesi con una pericardite acuta bestiale), per la sclerodermia è tutto più complicato perché non abbiamo una terapia efficace per la sclerosi sistemica

SCLERODERMIA: VALUTAZIONE DELL'ATTIVITA' DI MALATTIA

EUSTAR Systemic Sclerosis Activity Score

Parameter	Score	Assessment
Modified Rodnan skin score >14	1	Assessment of skin thickness on a scale from 0 (normal thickness) to 3+ (severe thickness) at 17 anatomic areas (values from 0 to 51).
Sclerodema	0.5	Increase in soft tissue mass (particularly at the fingers) due to dermal imbibition and abolishment of skin contours and skin folds
Skin	2	The patient states "worsened" in response to the physician's question "Did your skin manifestations change during the last month?"
Digital necrosis	0.5	Active digital ulcers ranging from small infarcts of the digital tips to digital gangrene
Vascular	0.5	The patient states "worsened" in response to the physician's question "Did your blood flow manifestation change during the last month?"
Arthritis**	0.5	Symmetric swelling and tenderness of the peripheral joints
DLCO***	0.5	DLCO less than 80% of the predicted values evaluated by the single breath method
Heart/Lung	2	The patient states "worsened" in response to the physician's question "Did your cardiopulmonary manifestations change during the last month?"
ESR > 30	1.5	Westergren method
Hypocomplementemia	1	Either low C3 or low C4 by whatever method (nephelometry, double radial immune-diffusion)

* The disease is considered active if the sum of the scores of detected items is > 3

** Articular and/or periarticular inflammatory process due to deposition of subcutaneous hydroxyapatite crystals are excluded

***carbon monoxide diffusing capacity

- 2) **Severità di malattia**: è stato elaborato da Mesgel, lavora negli Stati Uniti a Pittsburg. è una scala composita dove si valutano lo stesso le ulcere, ecc, però si è orientati a valutare **lesioni irreversibili** (ad esempio ipomobilità esofageo) e in base al grado si va ad attribuire il punteggio.

TERAPIA

- 1) **Skin Thickening: methotrexate** (per l'ispessimento cutaneo), ciclofosfamide (però è chiaro che si dà una preferenza al methotrexate). Si lavora molto sui sintomi: methotrexate funziona molto bene sulle artriti, quindi se il paziente ha artriti nella sclerodermia con ispessimento cutaneo si può iniziare il trattamento con methotrexate.
- 2) Per il **fenomeno di Raynaud**, l'unico studio clinico controllato che ha dimostrato efficacia sul Raynaud è quello in cui si è dimostrato che il **calcio-antagonisti**, bloccanti dei canali del calcio tipo **l'adalat** sono efficaci per ridurre le manifestazioni del fenomeno di Raynaud;
- 3) Si agisce con **inibitori della pompa** per i problemi della ipomobilità esofagea, per il rigurgito, quindi sono pazienti che devono assumere sempre questi inibitori della pompa;
- 4) Per **l'alveolite sclerodermica** si fanno i boli di **ciclofosfamide**: questa è l'unica terapia che potrebbe essere efficace;
- 5) Per la **crisi renale** (nella malaugurata ipotesi): **ACE-inibitori**;
- 6) Per le **miositi**: **steroidi**;
- 7) Per le **atralgie**: si può **dare methotrexate e FANS**;
- 8) Per **l'ipertensione polmonare** abbiamo dei nuovi farmaci che hanno sicuramente migliorato la sopravvivenza dei pazienti con ipertensione polmonare. Per questi farmaci vi invito ad andare su una review che abbiamo scritto tre anni fa su PubMed che si chiama "dal fenomeno di Raynaud dalla patogenesi molecolare alla terapia" e abbiamo raccolto un po' tutti i farmaci, tra cui il primo che è stato approvato è il **Bosentan**.

Abbiamo varie pathway che contribuiscono alla vasocostrizione, quella endotelina dipendente: a livello dei vasi polmonari, a livello pre-capillare, così come a livello dei vasi periferici, abbiamo i recettori per l'endotelina. Sono **ET1a** e **ET1b**, dove agisce questa sostanza prodotta dall'endotelio e quello che accade è che abbiamo due effetti diversi. Cioè l'endotelina b produce vasodilatazione, mentre l'endotelina a produce vasocostrizione. È chiaro che l'ideale è avere un farmaco che inibisca selettivamente l'endotelina a, però questo farmaco è stato prodotto, ma ha anche generato grossi problemi di epatotossicità (non si sa per quale motivo, è ancora tutto da studiare).

Il Bosentan è invece un inibitore di tutte e due i recettori però l'effetto risultante sembra comprometta maggiormente la via dell'endotelina a (cioè quella che porta a vasocostrizione) quindi il risultato finale è quello di una vasodilatazione. Quindi il Bosentan è sicuramente un farmaco molto valido, però è stato affiancato ad altri farmaci che agiscono sul cGMP ciclico, inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5 come il **syndenaphil** per esempio (sarebbe il Viagra, che era usato per altri scopi ma che è stato visto essere efficace nella ipertensione polmonare) che determina, per inibizione appunto delle fosfodiesterasi, un aumento del cGMP ciclico e quindi si ha una vasodilatazione.

L'altro farmaco che viene usato però per il rinnovo, come vasodilatatore, ma anche in aggiunta nell'ipertensione polmonare è **l'Iloprost** che anche questo determina un aumento del cAMP con vasodilatazione.

Si inizia la terapia con Bosentan in caso di ipertensione polmonare, si controlla il paziente e, nel caso in cui la pressione dovesse continuare a salire, si possono associare farmaci della categoria syndenaphil con l'idea che però il paziente sia sempre sottoposto ad infusione con vasodilatatori.

DIAGNOSI DIFFERENZIALI

Adesso parliamo delle diagnosi differenziali con altre forme simil-sclerodermiche, di cui vi avevo accennato. La prima malattia è **l'amiloidosi**, però la studierete in altre sedi, mi auguro, e la **fascite eosinofila**.

FASCITE EOSINOFILA

La fascite eosinofila è una vera e propria infiammazione eosinofilo-mediata dei fasci muscolare, quindi il risultato finale è che si ha un ispessimento del sottocute, cioè delle fasce profonde sotto la cute, tale da dare l'idea di una vera e propria sclerosi cutanea, ma se uno pone attenzione in realtà le parti interessate sono quelle profonde. È una malattia che dovrebbe essere subito diagnosticata perché tende a produrre una fibrosi del tessuto infiltrato dagli eosinofili proprio perché gli eosinofili, come ho già parlato a proposito delle vasculiti, producono sostanze fortemente basiche presenti nei loro granuli che stimolano in maniera intesa la fibrosi. E quindi vedete abbiamo una fibrosi della fascia del sottocute del derma che imita sclerodermia, ma **in questi pazienti non abbiamo mai il fenomeno di Raynaud**. Quindi già questo è un aspetto. Inoltre, come vedete, è interessato l'avambraccio, le gambe, ma solo prossimalmente le mani, i piedi e il tronco, invece nella sclerodermia le mani sono la prima sede di coinvolgimento sclerodermico. Insorgono rapidamente con dolore e tumefazione delle estremità seguite subito dopo da aumentata consistenza della cute e del sottocutaneo. Le aree colpite si presentano come eritematose e possono dare l'idea di un aspetto a buccia d'arancia (come quello del carcinoma della mammella).

Possiamo avere una sindrome del tunnel carpale, varie contratture, non abbiamo mai il fenomeno di Raynaud e in genere gli organi interni non sono mai interessati. Quindi questo deve aprirvi un po' la mente e tendere ad escludere di fronte ad un quadro del genere la sclerodermia (anche perché la sclerodermia non ha mai un'insorgenza brusca → di brusco può essere l'insorgenza di una artrite nella sclerodermia, una artrite infiammatoria, ma non l'ispessimento cutaneo). Cioè che è caratteristico è questa eosinofilia periferica e ancora un aumento della VES.

DIAGNOSI

Quindi la **biopsia** è d'obbligo in tutti quei casi di sclerodermia sospetta/non sospetta per avere una diagnosi in cui l'istologia evidenzierà un **infiltrato infiammatorio cellulare ricco in eosinofili**, cosa che nella sclerosi sistemica non abbiamo mai.

TERAPIA

La terapia è ovviamente basata sugli **steroidi** che si devono somministrare **per un periodo molto lungo**. Sappiamo che l'ipereosinofilia risponde molto bene agli steroidi, però la loro sospensione precoce provoca una recidiva della malattia.

EOSINOFILIA MIALGIA

Poi abbiamo un'altra sindrome che è l'eosinofilia mialgia che è stata descritta in quella "epidemia" spagnola che vi ho descritto all'inizio con un quadro simil-sclerodermico in quei soggetti che avevano assunto l'olio di colza, l'olio adulterato. Avevo detto che c'era un caso tipo sclerodermia; in realtà non si chiama sclerodermia, ma è una sindrome molto simile che è l'eosinofilia mialgia. Quindi si contrae questa sindrome assumendo alimenti molto ricchi di **triptofano** (questo sembrava l'amminoacido molto rappresentato nell'olio di colza) e quindi abbiamo anche qui un aumentato spessore del derma e delle fasce perimuscolari.

Possiamo avere:

- Dispnea;
- Tosse: quindi coinvolgimento del polmone con una sindrome simil Loeffler che si ha nella Churg-Strauss;
- neuriti periferiche fino alla epatite.

Quindi anche in questa forma la **terapia è cortisonica** e a livello cutaneo questa forma mima la fascite eosinofila.

SCLERODERMA

Poi abbiamo un'altra forma caratterizzata da indurimenti della cute (non so chi ve le spiegherò più queste forme): lo scleredema. Lo scleredem/scleromixedema (vanno un po' a braccetto) sono delle malattie del tessuto connettivo che sono caratterizzate da accumulo di collagene e proteoglicani del derma. Simulano un ispessimento cutaneo sclerodermico, viene coinvolta la faccia, il collo e in particolar modo la regione posteriore del collo ed è una situazione molto atipica per essere quella di una sclerodermia, cioè il collo è difficilmente interessato (almeno nella regione posteriore). Vengono risparmiate le dita della mano, cosa che nella sclerodermia non accade, c'è assenza del fenomeno di Raynaud e assenza del coinvolgimento viscerale.

È interessante notare che questa forma è stata riscontrata frequentemente in pazienti con diabete mellito e in pazienti con componente monoclonale. Infatti io ho due pazienti sclerodermici con componente monoclonale, ho cercato di escludere questa forma, ma effettivamente questi sono affetti da sclerosi sistemica come tale. Anche qui c'è un accumulo in particolar modo di proteoglicani.

Caso clinico:

una donna di 52 anni con fenomeno di Raynaud da circa 8.

A ottobre 2000 peggioramento del fenomeno di Raynaud, inizio atralgia alle mani, che iniziano a diventare edematose con pirosi retro sternale. Questo è il classico esordio molto simile a quella signora di cui vi ho fatto vedere le mani, le puffy fingers. Già questo deve far sospettare una sclerodermia.

Febbraio 2001 (ma non c'era bisogno di arrivare a febbraio 2001 per fare la diagnosi) sviluppo progressivo di sclerodattilia. Qui compaiono telangettasi al volto.

Capillaroscopia con microemorragie, tortuosità e presenza di megacapillari (siamo in presenza di una fase early se non active).

Tra gli autoanticorpi gli ACA

Rx esofago: ipocinesia

Rx torace in questo caso non fa vedere niente.

Ecocardiogramma nulla.

Bisogna fare una TAC per vedere se c'è coinvolgimento polmonare.

Questa è una forma tipica e limitata.

Nel 2007 dispnea da sforzo, quindi dopo 7 anni; ipertensione polmonare di grado moderato.

Anche qui la diagnosi viene fatta sempre dopo il cateterismo.

(non si capisce molto, ma l'ha letto così)

DERMATOMIOSITI

Questo è un gruppo di connettiviti che ha come principale manifestazione clinica l'infiammazione dei muscoli, in particolar modo della muscolatura striata volontaria.

Quindi per dermatomiositi intendiamo un gruppo clinicamente eterogeneo di affezioni a probabile patogenesi immunomediata in cui il muscolo scheletrico è interessato da un processo infiammatorio cronico non suppurativo con intenso infiltrato linfocitario.

In questo gruppo eterogeneo di malattie possiamo riconoscere cinque diverse forme morbose che adesso vedremo. Quindi si parla di una flogosi non suppurativa, non batterica che colpisce i gruppi muscolari.

Abbiamo cinque tipi:

- 1) Il primo tipo racchiude il gruppo delle **miositi autoimmuni** (a verosimile patogenesi immunomediata, quelle idiopatiche) che si dividono in polimiositi o dermatomiositi (e nel secondo caso abbiamo anche manifestazioni cutanee oltre quelle muscolari).

- 2) Il secondo gruppo è quello delle **miositi correlate a neoplasia** (se volete ho pure una lezione intera sulle miositi paraneoplastiche ma ve la risparmio).
- 3) **Polimiositi dell'infanzia**: tendono ad essere sempre più aggressive, quindi possono essere polimiositi, ma più frequentemente dermatomiositi;
- 4) **Dermatomiositi** associate ad altre malattie reumatiche: sono di contorno alla sclerodermia, alla artrite reumatoide, al lupus;
- 5) **Miosite da corpi inclusi**: è a cavallo tra una patologia reumatologica e una patologia neurologica. Quindi diciamo che in realtà la miosite da corpi inclusi non ha poi alla fine terapie e la releghiamo ai colleghi neurologi.

MIOSITI DEL PRIMO GRUPPO (IDIOPATICHE)

Vediamo le miositi del primo gruppo, il gruppo delle miositi autoimmuni, dermatomiositi:

- Sono malattie rare, abbiamo **11 casi ogni 100000 abitanti**, è più frequente tra quelli di colore, meno nei giapponesi.
- Tende ad essere più frequente nelle **donne**.
- Età di insorgenza tra **15-44 anni**: se la miosite insorge dopo i 50 anni dovete iniziare a sospettare una miosite paraneoplastica ovvero una miosite da corpi inclusi.
- Sono stati anche qui chiamati in causa molti **virus**: sapete che ci sono virus con un tropismo per la muscolatura striata, in particolar modo il coxsackie che ha un tropismo sia per la muscolatura striata volontaria che involontaria, il cuore, e crea grossi problemi a livello cardiaco. Queste infezioni virali da coxsackie richiedono una diagnosi precoce per mettere i pazienti in assoluto riposo: durante l'infezione da coxsackie il paziente deve stare quanto più immobilizzato possibile per evitare delle cardiopatie come evoluzione.
Eco-virus, HTLV-1 (non ne parlo);
- **HDR-3** è ricorrente come allele in molte malattie autoimmuni. Lo abbiamo visto nel 50% dei casi; il **DRW-52** è frequentemente associato ad anticorpi anti Jo-1 che sono autoanticorpi specifici della miosite;

Evidenze a favore di una patogenesi immunomediata ce ne sono diverse e sono anche interessanti: se io prendo omogenati di cellule muscolari di un topolino e le inietto in un topolino insieme all'adiuvante di Freund (è un adiuvante che non viene usato nell'uomo, ma è una sostanza oleosa che serve a rafforzare l'immunogenicità dell'antigene che viene inoculato) si induce una vera e propria miosite. Inoltre se prendo i linfociti T di questo topolino, in cui abbiamo indotto la miosite, e li trasferiamo in un altro animale della stessa specie induciamo miosite.

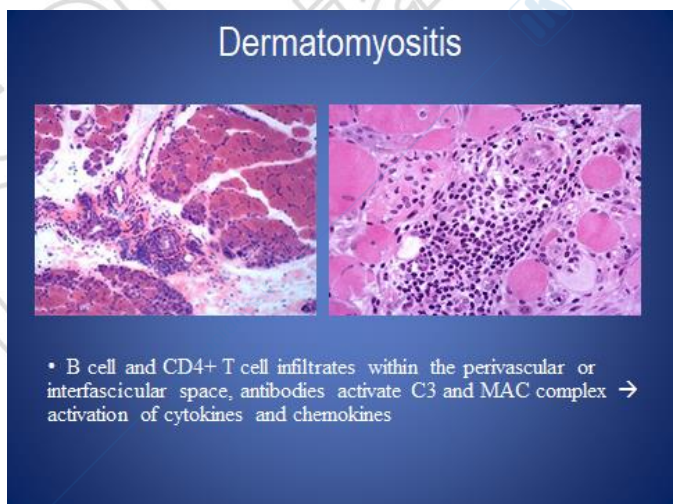
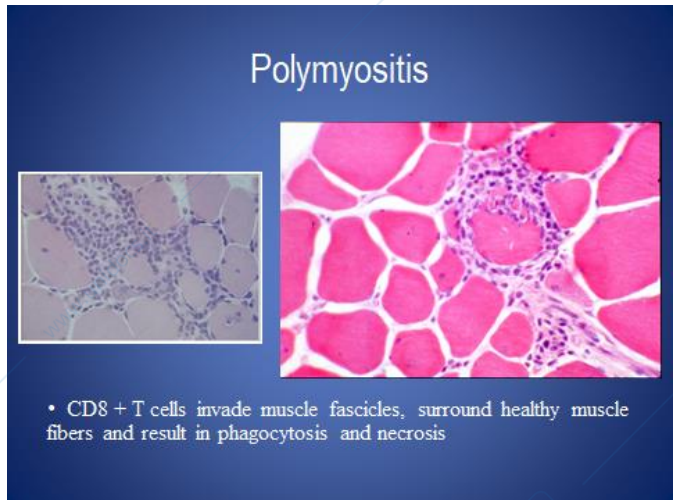
Quindi abbiamo diverse prove che le cellule muscolari omogeneizzate hanno antigeni che possono indurre miosite; i linfociti T sensibilizzati contro questi omogenati, trasferiscono la malattia da animale ad animale. Quindi che sia immunomediata penso che non ci siano dubbi.

Non solo, ma se voi osservate le miositi paraneoplastiche: in un caso che seguì io di un paziente con miosite, che venne in day hospital, in trattamento da un anno con steroidi, ecc, ipergammaglobulinemia... vabbè in pratica questo aveva una neoplasia del colon destro, stava per occludersi. Rimossa la neoplasia si è osservata una scomparsa completa della miosite e una riduzione della ipergammaglobulinemia. Quindi prova evidente che evidentemente nelle forme paraneoplastiche o nell'animale di laboratorio, ci sono degli antigeni che sono in grado di indurre la malattia. Nel caso della neoplasia la malattia si auto manteneva perché evidentemente lo stimolo antigenico degli antigeni tumorali espressi garantivano il mantenimento della malattia.

Abbiamo molte evidenze che il sistema immunitario gioca un ruolo importante

- Alterazioni simili alla miosite le abbiamo in altre malattie autoimmuni come artrite reumatoide, lupus, sclerosi sistemica (lo abbiamo detto poco fa);
- I linfociti di pazienti con miosite sono citotossici verso cellule muscolare striate;
- Poi i famosi autoanticorpi: quindi è una malattia in cui l'immunità adattativa, cioè quella da cui vi è un riconoscimento dell'antigene, gioca un ruolo importante. Dunque non è una malattia auto infiammatoria;
- Sono stati identificati i **linfociti CD8** più citotossici verso le cellule muscolari striate;
- C'è una aumentata espressione di HLA classe 1 nelle cellule sede del processo miositico;
- È stata riscontrata l'infiltrazione di cellule CD4+, ma questo più nella dermatomiosite;
- **Depositi di complemento** a livello dell'interstizio, nel sarcolemma.

È interessante notare come nella dermatomiosite abbiamo prevalentemente infiltrati CD4+ interstiziali con deposito di complemento (visibili alla immunofluorescenza); nella miosite invece ci sono infiltrati prevalentemente CD8+ che però entrano nella cellula., tende proprio ad aggredire la fibrocellula muscolare. Potete notare anche che ci sono fibre muscolari tagliate trasversalmente (in immagine) di diverso diametro perché alcune vanno incontro ad **atrofia**, altre che non sono affette per contro (per compensare) si **ipertrofizzano**. Quindi questo è un altro messaggio istologico che è utile per la clinica: cioè **un coinvolgimento segmentario del muscolo**. Ecco perché quando dobbiamo fare la biopsia, in genere si fa precedere da una risonanza magnetica dei gruppi muscolari e la biopsia si fa nelle aree dove nella RMN risulta il danno muscolare, altrimenti rischiamo di eseguire una biopsia non efficiente.



Esordio clinico:

- 1) è molto **subdolo**: sono vaghi dolori muscolari, peraltro incostanti (che ci ricordano un po' i sintomi flu-like, tipo influenza). A volte può essere subdolo con malessere, astenia, vomito, mialgia e febbre. Le mialgie, in questo esordio subdolo, sono più marcate però sono **mialgie infiammatorie**. Cosa vuol dire? Che sono spesso mialgie spontanee, percepite durante le ore notturne (cioè impediscono al paziente di dormire) e poi può essere associata a febbre. Però anche in questa fase diciamo che siamo borderline tra quelli che sono i sintomi flu-like: perché anche durante l'influenza possiamo avere mialgie; solo che mentre nell'influenza abbiamo mialgie diffuse, nelle miositi abbiamo mialgie che sono localizzate prevalentemente ai gruppi muscolari prossimale ai cingoli, cioè cingolo scapolare e cingolo pelvico.

- 2) Poi c'è l'**esordio acuto**, grave: questa è la forma che non auguro a nessun medico di incontrare perché è una forma gravissima con **rabdomiolisi** così acute e massiva, elevati livelli di emoglobina, c'è il rischio di un'insufficienza renale acuta perché l'emoglobina tende a precipitare a livello dei tubuli prossimali. È una forma che è anche difficilmente controllabile e che porta ad una rapida compromissione dei muscoli respiratori (quindi si può avere insufficienza respiratoria), cosa che in genere nelle forme più frequenti di miositi avviene solo in una fase tardiva.

Quindi abbiamo:

- **Sintomi sistemici:** febbre o febbre, possiamo avere una febbre fino a 39°, quindi una febbre elevata senza arrivare alla iperpiressia
- **Sintomi muscolari:** ipostenia (cioè la debolezza muscolare), la dolorabilità spontanea o provocata, la simmetria delle manifestazioni cliniche e il fatto che colpiscono i muscoli prossimali (cioè delle cosce, ecc tale da simulare una polimialgia...poi studieremo anche la polimialgia). Altra cosa importante è che i **riflessi sono conservati**, perché di fronte a questi pazienti con ipostenia uno pensa anche ad una neuropatia, ma in realtà basta elicitare i vari riflessi.

Per il coinvolgimento dei muscoli prossimali i principali disturbi sono legati all'incapacità di sollevare il braccio per pettinarsi, oppure incapacità ad alzarsi da una poltrona se non appoggiando le braccia (perché la forza dei muscoli distali è conservata), oppure salire le scale. Se voi chiedete al paziente con miosite di stringere le due dita, in un test neurologico, la forza è conservata.

Solo negli stadi tardivi abbiamo il problema del coinvolgimento dei muscoli della deglutizione e quindi della respirazione.

In tutti i casi dobbiamo lavorare intensamente per evitare una malattia attiva perché ogni riattivazione comporta una ulteriore compromissione della forza muscolare. Quindi negli stadi più avanzati o nelle forme più aggressive difficilmente controllabili da terapia, abbiamo questo rischio di grave insufficienza respiratoria.

- **Sintomi articolari;**
- **Cutanei** (se abbiamo una dermatomiosite);
- **Coinvolgimento degli organi interni.**



La miosite è una patologia che risponde in genere bene alle **terapie immunosoppressive**, ma vi garantisco che se trovate quelle forme super aggressive, bisogna fare i salti mortali per riportare un po' di ordine in quell'organismo.

Come evoluzione abbiamo:

- La **risoluzione**: cioè può risolversi spontaneamente. Noi riduciamo l'immunosoppressori e la paziente non avrà più disturbi;
- Può residuare una **marcata ipostenia**;
- **Atrofia con fascicolazioni**;
- **Calcinosi**.



Questi quadri non sono mai definiti, sono evoluzioni anche indotte dalla terapia, per cui bisogna essere molto accorti nel ridurre o nel sospendere queste terapie.

Adesso ho parlato di ciò che è presente nelle miositi (e dermatomiositi) a livello muscolare, tuttavia abbiamo detto che ci sono delle forme che si chiamano dermatomiositi perché hanno delle manifestazioni cutanee. Per esempio la calcinosi simile a quella sclerodermica si

osserva nei soggetti giovani, nella forma giovanile. Ci interrompiamo e le vediamo la prossima volta.

Negli stadi più tardivi sono compromessi anche i muscoli della deglutizione, quindi abbiamo un rischio di polmoniti ab ingestis, fino alla compromissione dei muscoli respiratori. Ci sono forme gravi, aggressive di miosite che nel giro anche di sette giorni possono aggravarsi terribilmente, solitamente sono forme che non rispondono alle terapie e forme a decorso più lento.

La miosite (un po' come tutte le malattie autoimmuni) ha un **andamento ciclico**: se lasciassimo questi pazienti senza terapia, avremmo periodi di riacutizzazione e periodi di remissione. Poi vi sono episodi in cui dopo 1-2 episodi acuti c'è una risoluzione persistente, questi sono pazienti fortunati. Quindi il compito della terapia è quello di impedire le riacutizzazioni.

EVOLUZIONE

Risoluzione

Fascicolazioni: le fibre muscolari atrofiche fungono da focus ectopici di contrazione.

Calcinosi: complicanza cutanea, è più frequente nelle forme giovanili ed è più frequente nelle dermatomiositi che nelle miositi. È un po' la stessa calcinosi che abbiamo già osservato nella sclerodermia. Si pensa che i calcium channel blockers (calcio-antagonisti) possano giocare un qualche ruolo.

Abbiamo sintomi legati al coinvolgimento articolare, possiamo avere delle vere e proprie artriti infiammatorie che possono rappresentare l'esordio di una miosite, di una sclerodermia, così come possono rappresentare l'esordio di una Wegener, con tumefazioni fusiformi, ma non avremo mai un'erosione ossea tipica dell'artrite reumatoide; quindi attenzione alle artriti infiammatorie che possono essere l'espressione iniziale di diverse connettiviti, quindi non solo un'artrite reumatoide.

MANIFESTAZIONI CUTANEE

Tipiche della dermatomiosite, in quelle patologie in cui abbiamo sia danno muscolare sia interessamento cutanei.

Le **lesioni** più frequenti sono: rash eritematoso con macule, papule, dermatiti eczematose. Raramente abbiamo dermatiti esfoliative e desquamative.

Sedi frequenti: cute del viso, collo, superficie estensoria delle estremità. Le lesioni sono tipicamente simmetriche



Gottron's Papules

Un'altra lesione caratteristica sono le **macchie di Gottron** che sono lesioni di colorito rosso-violaceo che sono in genere localizzate sulla superficie estensoria di alcune articolazioni come l'articolazione della mano, del gomito.

MANIFESTAZIONI CUTANEE



HELIOTROPE RASH: A VIOLACEOUS ERUPTION WITH PERIORBITAL EDEMA.



RASH SPARING PERIBUCCAL AREA



© ADAM, Inc.

Il **Rush palpebrale**, altra lesione tipica, anche detto eliotropo per una particolare colorazione sul violaceo che assume.

Le **mani del meccanico**: desquamazione cutanea a livello dell'indice e pollice, che dà l'idea delle lesioni procuratesi dal meccanico nel stringere le viti, soprattutto quando non si usavano i guanti.

Fenomeno di Raynaud

Eritema alla radice della lingua

Prurito nelle connettiviti è sempre espressione di un processo flogistico attivo, così come il prurito nella sclerosi localizzata, nella morfea o nella forma lineare o nella sclerosi sistemica.

Lesioni aspecifiche: desquamative periungueali o quelle legate ad un eccessivo accrescimento della cuticola dell'unghia.

Mechanic's Hands



SINTOMI LEGATI AL COINVOLGIMENTO DELL'APPARATO RESPIRATORIO

SINTOMI LEGATI AL COINVOLGIMENTO DELL'APPARATO RESPIRATORIO

IPOVENTILAZIONE SECONDARIA A:

- IPOSTENIA MUSCOLARE
- FIBROSI POLMONARE PROGRESSIVA

SINTOMI : ASSENTI OVVERO TOSSE SECCA STIZZOSA, DISPNEA (STADI AVANZATI)

QUANTO DETTO IN ASSOCIAZIONE a) POSSIBILI DISTURBI DELLA DEGLUTIZIONE (FENOMENI AB INGESTIS) e b) USO DI FARMACI IMMUNOSOPPRESSORI

↓
INFEZIONI POLMONARI

Insufficienza respiratoria restrittiva causata da:

- Fibrosi: i pazienti con miosite possono sviluppare un'interstiziopatia polmonare
- Ipostenia muscolare

Gli altri sintomi sono legati o a meccanismi flogistici o ad una polmonite ab ingestis.

SINTOMI LEGATI AL COINVOLGIMENTO DELL'APPARATO CARDIO-VASCOLARE

Viene interessato sia il miocardio di lavoro sia il sistema di conduzione, producendo disturbi del ritmo.

Un'altra possibilità è l'insufficienza del cuore destro legata all'ipertensione polmonare; segni semeiologici:

- rinforzo del secondo tono
- sdoppiamento fisso del secondo tono
- turgore delle giugulari
- tricuspidalizzazione

SINTOMI NEUROLOGICI

Inesistenti, perché si tratta di un' ipostenia muscolare con riflessi conservati e questo permette di fare analisi differenziale con la miasteniagravis.

INDAGINIDI LABORATORIO

Indici di flogosi

Emocromo: un'ipereosinofilia può essere indicazione di una sindrome ipereosinofila che simula un'miosite.

Enzimi muscolari: CPK (non si fanno di routine) , GOT , GPT, mioglobina, aldolasi(in disuso). Quando sono prevalentemente aumentate le GOT dobbiamo chiedere le CPK, è utile anche chiedere gli indici di colestasi epatica (fostasi alcalina e gamma-GT) per escludere un danno epatico. La mioglobina è un indice molto sensibile di rhabdomiolisi, purtroppo avendo un peso molecolare basso attraversa il filtro renale e viene riassorbita a livello del tubulo prossimale; per cui nelle miositi acute quando viene rilasciato una grandissima quantità di mioglobina si ha la tubulopatia ostruttiva che porta ad un'insufficienza renale acuta, però per contro ha la possibilità di risolversi. Il paziente perciò viene tenuto in dialisi fino a quando non c'è una rigenerazione dei tubuli.

Autoanticorpi: a differenza degli ANCA sono inclusi nei criteri diagnostici delle miositi e sono predittivi di particolari forme cliniche di miosite.

Myositis Specific antibodies			
Ab	Ag	Clinical association	IIF pattern
Jo-1	Histidyl-tRNA synthetase	PM 30%; DM 13% Spec> 95% Lung fibrosis	Cytoplasm: speckled
PL-7	Threonyl-tRNA synthetase	PM/DM 3%-5%, lung fibrosis	Cytoplasm: speckled
PL-12	Alanine-tRNA synthetase	PM/DM 3%, lung fibrosis	Cytoplasm: speckled
EJ	Glycyl-tRNA synthetase	PM 3%; DM 80%, Lung fibrosis	Cytoplasm: speckled
OJ	Isoleucyl-tRNA synthetase	PM/DM 3%, lung fibrosis	?
SRP (PM)	54 kD protein in 7SL-RNA complex	PM 5%; spec 83% Acute onset; severe	Cytoplasm: speckled Nucleolus
Mi-2	Nuclear protein complex	DM 15% - 35%; PM 5%-9%	Nucleoplasm Fine speckled

Jo-1: anticorpo contro l'istidil t-RNA transferasi , la sua presenza predice un rischio maggiore di fibrosi polmonare, non è molto frequente, è presente nel 10-15% dei casi delle dermatomiositi, però quando è presente ha una specificità molto elevata superiore al 95%, ecco perché è stato incluso nei criteri diagnostici.

Anti-SRP(signal recognition protein): presenti solo nel 50% delle miositi, però quando presenti hanno una specificità elevata e predicono quelle miositi ad esordio acuto e progressivo.

Poi abbiamo altri anticorpi molto rari che non vengono chiesti in clinica.

Le miositi possono sovrapporsi ad altri connettiviti, le cosiddette connettiviti miste, indifferenziate e il pattern anticorpale aiuta molto a sviluppare una diagnosi di sindrome overlap, cioè un quadro clinico chiaro di miosite in cui si può formulare diagnosi di miosite secondo i criteri classificativi e in più ci sono altri aspetti clinici che fanno pensare ad altri connettiviti ad una sclerodermia ad esempio.

In questo caso la presenza di anticorpi anti-polimiosite e sclerodermia è presente nel 8-13%, aiuta a supportare questa diagnosi, quindi quando sospettiamo una miosite chiediamogli anticorpi ANO ed ENA.

L'indagine elettromiografia nel sospetto di miosite è indispensabile(rientra nei criteri diagnostici). Possiamo avere diversi repertielettromiografici a seconda del grado di sofferenza muscolare:

- Possiamo avere scariche spontanee ad alta frequenza: si hanno quando c'è sofferenza diffuse delle fibre.
- Potenziali di unità motoria polifasica di breve durata ed ampiezza ridotta: indica una riduzione del numero di fibrocellule con sofferenza.
- Fibrillazione con aumentata eccitabilità: indica esteso processo flogistico ancora presente in atto.

BIOPSIA MUSCOLARE

IL QUADRO ISTOLOGICO NON E' PATOGNOMONICO

- LT CD8+ E CD4+ CHE INFILTRANO L'INTERSTIZIO E GLI SPAZI PERIVASCOLARI
- FIBROSI INTERSTIZIALE
- FENOMENI RIGENERATIVI
- FIBROCELLULE IPERTROFICHE CHE SI ALTERNANO AD ALTRE ASSOTTIGLIATE



Biopsia muscolare: la miosite colpisce in maniera segmentaria il muscolo striato, quindi si effettua una RM per effettuare una biopsia mirata. A livello istologico abbiamo infiltrati linfocitari T (CD4 nelle dermatomiositi, CD8 nelle miositi) a livello degli spazi interstiziali. L'altra caratteristica sono i depositi di complemento (C3b) che sono più frequenti nelle dermatomiositi, difatti queste sono più suscettibili alla terapia con immunoglobuline per via endovenosa: le dermatomiositi rappresentano una malattia reumatologica

immuno-mediata dove c'è indicazione per la terapia immunoglobulinica per via endovenosa. Possiamo trovare fibre atrofiche ed ipertrofiche, difatti all'inizio le fibre non colpite vanno incontro ad ipertrofia. Possiamo avere anche quadri di fibrosi interstiziale e fenomeni rigenerativi.

Criteri diagnostici:

- Esame clinico
 - Elettromiografia
 - Enzimi muscolari elevati: CPK, GOT, LDH
 - Biopsia muscolare
 - Lesioni cutanee
 - Positività di almeno un autoanticorpo miosite-specifico (jo-1 o anti-SRP)
-
- 4 criteri soddisfatti: diagnosi certa
 - 3 criteri soddisfatti: diagnosi probabile
 - 2 criteri soddisfatti: diagnosi possibile

Nelle dermatomiositi si può non ricorrere alla biopsia muscolare perché abbiamo le lesioni cutanee, mentre nelle miositi utilizziamo la biopsia muscolare perché non abbiamo le lesioni cutanee, a meno che non sia presente un autoanticorpo miosite-specifico che ci eviterebbe di eseguire la biopsia. Alla biopsia bisogna dare una priorità in quelle situazioni in cui il quadro clinico non sia molto chiaro o quando non c'è una chiara distribuzione simmetrica della sintomatologia o in quelle situazioni in cui sono coinvolti i muscoli distali degli arti e quindi dobbiamo pensare ad altre patologie muscolari come le distrofie.

Poi abbiamo il problema di **miositi e dermatomiositi associate a neoplasie**. Rappresentano il 20% di tutte le miositi e dermatomiositi: si sospetta una neoplasia occulta se i sintomi compaiono in soggetti di età superiore ai 50 anni. Carcinoma colon, mammella, polmone ed ovaio sono le neoplasie che più frequentemente si associano a sindromi paraneoplastiche miositiche. Età superiore ai 50 anni, calo di peso, inappetenza, scarsa risposta alla terapia. Impongono di cercare sangue occulto e di fare una colonscopia anche in presenza di emorroidi, mammografia, Rx torace ed ecografia addomino-pelvica e poi esami di routine nel sospetto di una sindrome linfoproliferativa che ha esordito con una miosite.

Possiamo avere due condizioni:

- La miosite come prima manifestazione clinica di una neoplasia occulta.
- Un quadro di miosite (malattia diagnostica) predispone a neoplasie, quindi il paziente va monitorato.

Poi abbiamo le **miositi e dermatomiositi associate a vasculiti**, queste forme in genere insorgono nell'infanzia, quindi abbiamo un quadro di ulcere cutanee, dolori addominali con melena ed ematuria.

Poi abbiamo le forme **associate a connettiviti**, quindi il quadro clinico predominante è quello delle connettiviti, quindi abbiamo LES, sclerodermia, artrite reumatoide, panarterite, arterite a cellule giganti.

Poi abbiamo la **miosite da corpi inclusi** che insorgono dopo i 50 anni che entrerebbe in diagnosi differenziale con le miositi paraneoplastiche. Vediamo alcune caratteristiche : c'è un interessamento asimmetrico con coinvolgimento dei muscoli distali, la disfagia è precoce cosa che nelle classiche miositi insorge in fase tardiva, gli enzimi muscolari sono solo modicamente elevati, l'elettromiografia mostra sia alterazioni muscolari sia nervose(cosa non presente nelle classiche miositi), all'istologia abbiamo infiltrati infiammatori interstiziali ma mai perivascolari e poi abbiamo materiale positivo a rosso congo, e la presenza di filamenti di 5-10 angstrom che lasciano predire che forse alla base c'è qualche agente patogeno.

Prognosi grave, perdita della deambulazione dopo i 5 anni, la patologia non risponde agli steroidi , quindi è una patologia infausta.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE MIOSITI

Affezioni che causano un incremento della CPK:

- Un **trauma contusivo** muscolare fa salire il CPK, fa salire la mioglobina.
- **Iniezioni intramuscolari** aumentano le CPK .
- **Assunzioni di alcool.**
- **Farmaci:** statine(tossiche per il muscolo); AZT (cocktail di farmaci contro HIV); diuretici, steroidie abuso di lassativi(possono dare CPK elevato perché causano ipokaliemie che è responsabile sia di un danno del muscolo striato sia di un danno renale, difatti ci sono le nefropatie ipokaliemiche); cloroquina; penicillamina; colchicina(immunosoppressore, blocca la polimerizzazione dei filamenti che permettono la mobilità dei neutrofili, quindi viene utilizzato nelle malattie infiammatorie come la febbre mediterranea); neurotossina botulinica.

La diagnosi differenziale va fatta anche con batteri e parassiti che hanno tropismo con la muscolatura striata.

- **Trichinosi:** L'agente eziologico è la trichinella spiralis con la quale uno si infesta con l'ingestione di carne cruda da animali infetti, nella carne degli animali ci sono le cisti. I sintomi iniziali: febbre, mialgie, edema periorbitale(che in qualche modo può richiamare il rush eliotropo), marcata astenia. Se non viene diagnosticata in tempo c'è un interessamento del SNC addirittura fino al coma. Cuore : disturbi del ritmo. La malattia può essere associata a eosinofilia. La diagnosi si effettua ricercando anticorpi specifici nel siero. La trichinellosi è frequente negli Stati Uniti.
- **Malattia di Lyme**(borrelia burgdorferi) : la borrelia burgdorferi viene trasmessa all'uomo tramite il morso di una zecca nera (diversa dalla zecca bianca che colpisce i cani dalle nostre parti) del genere Ixodes che parassitano gli orsi i cervi, in genere tutti gli animali selvatici. Si chiama malattia dei boscaioli, ma chiunque vada a farsi una passeggiata nei boschi può fondamentalmente contrarre la malattia di Lyme. Nella prima fase produce dei sintomi flu-like, disturbi neurologici(tipo paresi del facciale). La fase tardiva è la più grave perché può dare localizzazioni articolari, cardiache...
- **Toxoplasmosi:** può dare mialgia

Malattie infettive virali

- **Coxsackie:** la malattia di Bornholm colpisce i muscoli della parete toracica con febbre elevata, difficoltà respiratoria ed un' apparente pleurodinia. Molti infezioni da coxsackie passano del tutto inosservate, il virus ha tropismo sia per il muscolo cardiaco sia per il muscolo striato volontario e spesso le infezioni sono asintomatiche e quindi se il soggetto pratica attività sportiva con il cuore colpito dal virus l'evoluzione è quella di una miocardiopatia.
- **Infezioni da HIV non trattata**

Malattie endocrine

- **Ipotiroidismo** in forma avanzata e se non trattato produce un aumento cospicuo del CPK e LDH. Nell'ipotiroidismo abbiamo i riflessi assenti o ridotti: il riflesso più sensibile all'ipotiroidismo (iporiflessia) o all'ipertiroidismo (iperriflessia) è quello del tendine di Achille.
- **Sindrome di Cushing** : può dare rhabdomiolisi, può insorgere in seguito a prolungati trattamenti con corticosteroidi, ciò comporta un aumento della protidolisi con un aumento della gluconeogenesi; quindi un'espressione di protidolisi, non è data solo dalle famose strie che sono prima rubre e poi si cicatrizzano e diventano bianche, ma è data anche da vari ematomi che sono espressione di una fragilità vascolare. Anche i gruppi muscolari ricchi di proteine vengono notevolmente indeboliti e se sottoposti a sforzo muscolare si può verificare la rhabdomiolisi e quindi un incremento di enzimi muscolari.
- **Acromegalia**(incremento di GH in età successiva alla chiusura delle cartilagine articolari): ci può essere una rhabdomiolisi che porta a ipostenia molto simile a quella della miosite, perché vengono coinvolti i muscoli prossimali, quindi difficoltà a salire le scale. Inoltre nell'acromegalia abbiamo mani voluminose e aumento del massiccio facciale.



Diagnosi differenziale con patologie associate a miosite ed ad eosinofilia:

Nelle miositi guardate sempre un emocromo perché se c'è una eosinofilia dobbiamo pensare a sindromi eosinofile che entrano in diagnosi differenziale sia con le miositi sia con sclerosi sistemica: infatti qualcuna di queste, come la sindrome eosinofilia-mialgica, l'abbiamo già vista in diagnosi differenziale con la sclerosi sistemica. Quindi **l'eosinofilia deve far pensare sia alla sindrome eosinofilia-mialgica, sia a parassitosi**. Poi abbiamo la fascite eosinofila che in genere però tende a dare più un aspetto di sclerosi cutanea. A volte possono essere interessate le fasce muscolari ed avere un quadro di miosite. Poi abbiamo un'altra forma

che è la perimiosite eosinofila che però produce manifestazioni cliniche caratterizzate da dolori muscolari al collo e agli arti inferiori, senza astenia. Sono delle forme idiopatiche queste.

Diagnosi differenziale con sindromi neurologiche:

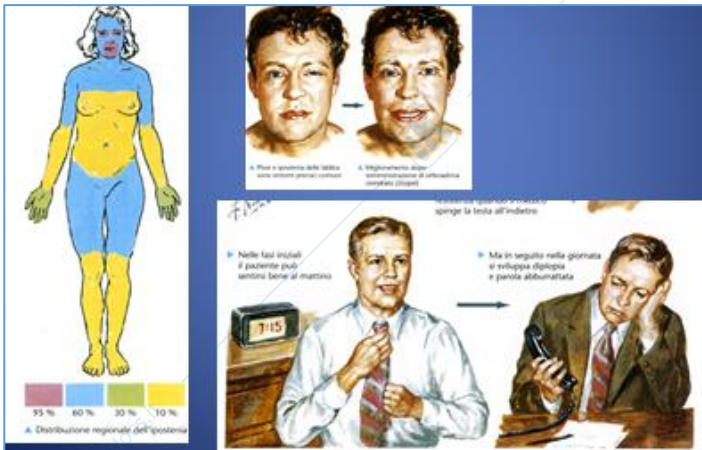
- **Distrofia di Duchenne**
- **Distrofia miotonica**
- **La sindrome facio-scapolo-omerale:** ptosi palpebrale, ipotrofia muscoli temporali, miotonia muscoli mano con la tendenza alla chiusura della mano.

Tutte queste forme colpiscono soggetti giovane età con coinvolgimento precoce dei muscoli faringei, del collo e del braccio e già questo vi allontana dalla miotonia idiopatiche perché i muscoli faringei vengono colpiti sono in fase tardiva, inoltre il muscolo deltoide viene raramente interessato nelle distrofie muscolari.

Miopatie metaboliche:

- **deficit mio fosforilasi (malattia di McArdle)**
- **deficit di carnitina palmitil-transferasi**
- **deficit di mioadenilatosintetasi**

Tutte queste forme di associano a manifestazioni muscolari, i riflessi possono essere anche conservati e la diagnosi differenziare si fa con la biopsia muscolare



Miastenia Gravis: all'esordio colpisce i muscoli orbicolari e buccinatori, quindi uno dei primi segni è la ptosi palpebrale che non avremo mai nelle miotonia idiopatiche se no in fase avanzata. Nelle fasi iniziali è assente la mattinata e compare la sera, nelle fasi avanzate la ptosi è presente anche al mattino, però basta un'iniezioni intramuscolo di inibitore di acetilcolinesterasi per far sparire la ptosi, perché la miastenia è dovuta ad autoanticorpi contro i recettori dell'acetilcolina a livello della placca neuromuscolare.

TERAPIA DELLE MIOPATIE IDIOPATICHE

Steroidi (la terapia di prima linea): non si può dare per molto tempo

Metotrexate: farmaco immunosoppressore elettivo

Azatioprina

Ciclofosfamide: viene utilizzato solo nelle forme resistenti o quelle con alveoliti polmonari come nella sclerodermia.

Immunoglobuline per via endovenosa: sono immunoglobuline che provengono da un pool di almeno 5000 donatori sani, queste immunoglobuline hanno indicazione principale per le immunodeficienze primitive o secondarie, l'unica indicazione per malattie autoimmuni è proprio la miotonia e dermatomiostite. Le immunoglobuline di possono usare a due dosaggi. Dosaggio per le forme di immunodeficienza e poi abbiamo il dosaggio per il trattamento delle malattie autoimmuni.

Rituximab

POLIMIALGIA REUMATICA

Questa patologia può essere confusa con una miosite/dermatomiosite. La malattia è caratterizzata da un intenso dolore muscolare e rigidità dei cingoli scapolare e pelvico, accompagnata da sintomi generali ed aumento importante degli indici di flogosi. **L'incidenza annuale è di circa 5-10 casi su 100.000 ab.e colpisce gli ultra 50 anni**, quindi come fascia d'età la polimialgia reumatica va a braccetto con l'arterite gigantocellulare e con le miositi paraneoplastiche o miositi da corpi inclusi. Non si conosce l'agente eziologico.

Non abbiamo alterazioni istologiche, salvo che un'atrofia delle fibre muscolari di tipo 2, quindi è inutile la biopsia. Abbiamo un rigonfiamento mitocondriale (microscopio elettronico), con inclusioni cristalline di incerto significato. Può essere associata con quadri di sinovite infiammatoria e con l'arterite gigantocellulare nel 70% dei casi. L'esordio è abbastanza improvviso. Il paziente riferisce questi sintomi muscolari, infiammatori prevalentemente notturni, con rigidità mattutina ed impotenza funzionale (per dolore non per debolezza muscolare). Questi pazienti non hanno ipostenia muscolare e non hanno enzimi muscolari elevati. Sono compromessi gli stessi movimenti della miosite e della dermatomiosite ma in questo caso per il dolore e non per la debolezza muscolare. Possiamo avere anche sintomi costituzionali, possiamo avere anche tenosinoviti, artriti periferiche anche delle piccole articolazioni.

I sintomi costituzionali quali malessere generale, ipo/anorexia, astenia e depressione possono essere presenti in circa il 50% dei pazienti.

Possibile anche:

- Edema delle estremità da tenosinovite dei tendini estensori delle dita.
- Artrite periferiche ai polsi e piccole articolazioni

Indagini di laboratorio

VES e PCR hanno valori stratosferici. (criterio diagnostico).

Leucocitosi, piastrinosi non sempre.

Assenti fattori reumatoide ed anticorpi antinucleo.

Nella norma enzimi muscolari ed elettromiografia.

Continuiamo a parlare della polimialgia e vedremo anche dei casi clinici.

ESAMI BIOUMORALI E STRUMENTALI

- La polimialgia è caratterizzata da questo spiccato **aumento della VES e/o della PCR**, infatti nei criteri classificativi risulta l'età superiore ai 50 anni e la VES superiore a 50, quindi è facile ricordarlo.
- Possiamo avere anche **un'anemia iposideremica** (da malattie croniche).
- Leucocitosi e piastrinosi (non sempre).
- Devono essere **costantemente assenti il fattore reumatoide e gli anticorpi anti-nucleo** perché, se fosse positivo il fattore reumatoide, considerando che nella polimialgia reumatica possiamo avere anche una sinovite con fattore reumatoide positivo, potrebbe trattarsi anche di una artrite reumatoide dell'anziano, che però non mostra mai indici di flogosi così elevati.

Per fare diagnosi ci basiamo sui seguenti parametri:

Età avanzata

- **Esordio brusco** nel giro di 2 giorni
 - Le tipiche **manifestazioni algiche**, anche notturne, che impediscono ed interrompono il sonno
 - La **rigidità** specialmente al mattino con durata di 3h
 - Il **notevole aumento degli indici di flogosi**
 - La **normalità degli enzimi muscolari e dell'EMG** (elettromiografia)
 - **L'ottima risposta ai cortisonici** (sono sufficienti 15/20mg di steroidi da ridurre in maniera scalare in breve tempo fino al dosaggio minimo di 7,5 mg per controllare in maniera miracolosa la malattia)
- Per fare una diagnosi di polimialgia reumatica.

CRITERI CLASSIFICATIVI

Hanno sviluppato dei criteri diagnostici che tengono conto anche di criteri ecografici.

- **VES e/o PCR elevate** (con VES solitamente sopra i 50)
- **Dolore bilaterale alle spalle**
- **Età superiore ai 50 anni**

Sono le 3 premesse fondamentali o la condizione sine qua non per poi poter considerare tutto il resto dei criteri.

Nella pratica clinica, purtroppo, si possono trovare

ESAMI BIOUMORALI E STRUMENTALI

SPICCATO AUMENTO DEGLI INDICI DI FLOGOSI
VES > 100 mm/1^ah e/o PCR, fibrinogeno, a1- e a2-globuline
nell'80% dei casi.

ANEMIA IPOSIDEREMICA (DA MALATTIE CRONICHE)

LEUCOCITOSI E PIASTRINOSI (non sempre).

ASSENTI: fattore reumatoide, anticorpi antinucleo

NELLA NORMA: enzimi muscolari ed EMG negativa.

DIAGNOSI

- l'età avanzata (>50),
- l'esordio brusco,
- il tipico dolore e la rigidità generalizzata,
- il notevole aumento degli indici di flogosi
- la normalità degli enzimi muscolari e dell'EMG
- OTTIMA risposta ai cortisonici.**

Criteri classificativi

Per classificare un paziente come affetto da polimialgia reumatica sono necessari i seguenti criteri:

- **Età >50 anni**
- **Dolore bilaterale alle spalle**
- **VES e/o PCR elevate**
- **Punteggio >4 con soli criteri clinici o >5 se si considerano anche i criteri ecografici**

Criteri clinici	
Rigidità mattutina di durata >45 minuti	Punti 2
Dolore o limitazione funzionale alle anche	Punti 1
Assenza di FR o anti-CCP	Punti 2
Assenza di interessamento di altre articolazioni	Punti 1
Criteri ecografici	
Almeno una spalla con <u>borsite sottodeltoidea, tenosinovite del capo lungo del bicipite, sinovite gleno-omeroale e almeno una coxo-femorale con sinovite o borsite trocanterica</u>	Punti 1
Entrambe le spalle con borsite sottodeltoidea, tenosinovite del capo lungo del bicipite o sinovite gleno-omeroale	Punti 1

delle polimialgie che non hanno una VES così elevata.

Create queste premesse essenziali, possiamo elencare i **criteri clinici**:

- Rigidità mattutina di durata superiore ai 45 minuti (vale 2 punti)
- Dolore e limitazione funzionale alle anche (vale 1)
- Assenza di fattore reumatoide ed anticorpi anti CCP (vale 2)
- Assenza di interessamento di altre articolazioni (vale 1)

Con i soli criteri clinici, è sufficiente un punteggio di 4, basta cioè l'assenza del fattore reumatoide e la rigidità mattutina superiore a 45 minuti, per formulare una diagnosi di polimialgia reumatica.

Se si avessero delle ecografie delle articolazioni e dei cingoli, riusciremo a stilare dei criteri ecografici:

- Borsite sotto-deltaoidea
- Tenosinovite del capo lungo del bicipite (valutabile anche con una debole pressione a livello dell'articolazione scapolo-omerale lungo la rima anteriore dove arriva il capo lungo del bicipite)
- Sinovite gleno-omerale e almeno una coxo-femorale con sinovite o borsite
- Entrambe le spalle con borsite sottodeltoidea
- Tenosinovite del capo lungo del bicipite

Tutti questi criteri valgono un punto, quindi con i criteri ecografici ci vuole un punteggio superiore a 5, per formulare diagnosi di polimialgia reumatica.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

DIAGNOSI DIFFERENZIALE	
1. Mialgia virale	durata < 3 settimane
2. Artrite reumatoide	sinovite delle piccole articolazioni; fattore reumatoide spesso presente
3. Polimiosite	aumento livelli enzimatici degli enzimi muscolari; biopsia muscolare ed EMG anormali
5. Osteoartrosi	VES nella norma
6. Fibrosite (fibromialgia)	VES nella norma
7. Depressione e sintomi psicogeni	VES nella norma
8. Infezioni occulte	necessitano specifici esami
9. Neoplasie occulte	necessitano specifici esami
10. Periartrite Scapolo Omerale	VES nella norma
11. Endocrinopatie	

La polimialgia reumatica entra in diagnosi differenziale con altre patologie.

Per esempio **con la mialgia virale** che però dura molto meno di 3 settimane (a proposito dei virus che possono dare le miositi, avevo dimenticato di citare l'adenovirus, specialmente nei bambini, oltre ai coxsackie B e l'ecovirus).

DD anche con l'AR che produce un'intensa sinovite delle piccole articolazioni e può avere il fattore reumatoide spesso presente. Quando insorge nell'anziano l'AR, è più facile trovare la positività al fattore reumatoide, perché già

nella popolazione normale oltre i 70 anni abbiamo un 5% che manifesta positività al fattore reumatoide, così come c'è positività agli ANA (non ne sono sicurissimo perché non si sentiva bene).

DD con la polimiosite che è facile perché gli enzimi muscolari nella polimiosite sono assolutamente alterati, cosa che non accade mai nella polimialgia reumatica. Inoltre nella polimiosite abbiamo un riscontro positivo alla biopsia e l'EMG è anormale, invece nella polimialgia è nella norma (non si arriva quasi mai a chiedere l'EMG nella polimialgia).

DD con l'osteoartrosi, dove c'è VES nella norma.

DD con fibromialgia dove gli indici di flogosi sono assolutamente nella norma.

DD con la depressione associata a sintomi psicogeni come dolori muscolari diffusi, ed anche in questo caso gli indici di flogosi sono nella norma.

DD con infezioni occulte che necessitano di specifici esami.

DD con poliartrite scapolo-omerale perché c'è VES assolutamente nella norma (questa patologia rientra nelle osteoartrosi).

DD con endocrinopatie, ma per avere dei sintomi mialgici nelle endocrino-patie dobbiamo avere altri segni clinici di endocrinopatia.

REUMATISMO FIBROMIALGICO O FIBROMIALGIA REUMATICA

REUMATISMO FIBROMIALGICO

Sindrome muscolo-scheletrica cronica caratterizzata da dolore diffuso in assenza di flogosi articolare e/o muscolare

Obiettività muscolo-scheletrica negativa se si accetta una dolorabilità alla digito-pressione in particolari aree anatomiche definite "tender points"

Sintomi associati possono essere facile affaticabilità, disturbi del sonno, cefalea, sindrome del colon irritabile, parestesie, disturbi cognitivi, sindrome ansioso-depressiva

È una **sindrome muscolo-scheletrica cronica** caratterizzata da **diffuso dolore in assenza di flogosi articolare e/o muscolare**, cioè gli **indici di flogosi sono assolutamente nella norma**.

L'**obiettività muscolo-scheletrica** (in termini di forza muscolare, dolori muscolari alla palpazione) **risulta essere totalmente negativa**.

Fa eccezione una dolorabilità alla digito-pressione in alcune aree che chiamiamo **trigger-point** tipici della fibromialgia.

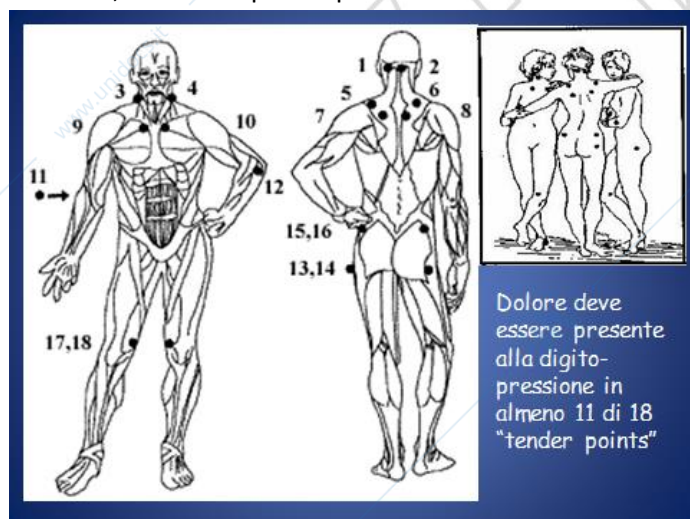
I sintomi sono associati ad una marcata astenia, difficoltà di concentrazione, disturbo del sonno (se il paziente dice che non riesce a riposare,

non confondere questa sindrome con le sindromi infiammatorie reumatiche che tipicamente interrompono il sonno notturno e sono associate ad una rigidità mattutina. Solo in casi estremi i pazienti con fibromialgia potrebbero avere rigidità mattutina, ma bisogna chiedere quanto dura, perché il paziente tende ad enfatizzare).

Altri disturbi possono essere cefalea, sindrome del colon irritabile, parestesie, disturbi cognitivi, non sempre una sindrome depressiva.

Si cura con gli anti-depressivi, ma non ci dobbiamo aspettare la facies amimica, il disinteresse per il mondo esterno, incapacità di provare piacere per il vivere quotidiano.

Anzi le persone affette da questa sindrome sono nel 99% dei casi delle donne iperattive che si fanno carico di tutti i problemi famigliari ed alla fine hanno una sorta di implosione, con una sindrome depressiva nascosta, celata da questa iperattività.



Questi sono i **Trigger-point**, che si usano per l'esame obiettivo internistico.

Sono dei punti in cui esercitando una pressione media, provocheremmo intenso dolore.

Nella regione anteriore troviamo questi punti:

- **lungo i margini liberi del trapezio vicino al collo,**
- **oppure al livello dell'articolazione condro-sternale a livello delle seconde coste** che il cardiologo scambia spesso per una condrite,
- **o ancora a livello dell'articolazione epicondiloidea, a livello della articolazione del ginocchio regione superiore-mediale,**

Nella regione posteriore:

- **Subito al di sotto delle protuberanze occipitali** dove arrivano i muscoli occipitali,
- **Regione postero-laterale del margine libero del trapezio,**
- **In basso e lateralmente in regione intercosto-vertebrale,**

- **A livello delle spine iliache posteriori- superiori**
- **A livello della regione glutea inferiore.**

CRITERI CLASSIFICATIVI

Per avere secondo i **vecchi criteri** una diagnosi di fibromialgia, era necessario che almeno 11 di questi 18 punti fossero positivi.

Dato che la fibromialgia è una malattia che può produrre sintomi tra i più svariati, sono stati elaborati nel 2011/2012 **nuovi criteri**, che consistono in un questionario che viene somministrato al paziente. Si potrebbe evitare la visita medica, ma sarebbe preferibile effettuare sempre auspicabile effettuare la visita medica sui trigger point e dopo somministrare il questionario, se con i trigger point non avessi raccolto dati sufficienti.

Il questionario consiste in una **parte 1A** dove la paziente deve mettere le crocette sui punti in cui ha avuto dolore nella settimana precedente. I punti sono molteplici: cingolo scapolare, braccia, avambraccio, glutei, coscia, gamba, mascella, torace, addome, collo, parte superiore della schiena, parte bassa, nessuna delle aree precedenti. Come possiamo notare, le pazienti vengono lasciate libere da interpretazioni, nel senso che quando si parla per esempio di torace, qualsiasi dolore riferito al torace viene registrato in quanto tale, senza alcuna precisazione della sua posizione.

La parte 2A dello schema si rifà ai sintomi generici come stanchezza, risvegliarsi non riposati ed i sintomi cognitivi (attenzione, memoria). Risvegliarsi non riposati è una delle caratteristiche più frequenti nella pratica clinica. Per ogni voce dello schema 2A, il paziente deve attribuire un punteggio da 0 a 3, quindi 4 possibilità.

La parte 2B dello schema ci dà un'idea di quanto siano aspecifici i sintomi della fibromialgia, nel senso che il paziente deve mettere una crocetta in corrispondenza dei punti in cui ha un riscontro positivo: debolezza, fatica, stanchezza, colon irritabile, vertigini, insonnia, depressione, costipazione, dolore addome superiore, vista sfocata, febbre, diarrea, orticaria, prurito, secchezza delle fauci, asma, sindrome di reynaud, ronzio, vomito, bruciore, ulcere orali, cambiamento del gusto, dispnea, perdita di appetito, rash, fotosensibilità, problemi di udito, comparsa di lividi, perdita di capelli, minzione frequente e dolorosa, crisi epilettiche.

In questo caso non si dà un punteggio per ogni voce barrata, ma si dà un punteggio di 1 se si hanno da 1 a 10 sintomi segnati, 2 punti da 11 a 24, 3 punti se sono più di 25.

Una volta completato questo schema autosomministrato, al massimo dovete intervenire nel spiegare al paziente cos'è il rash o la sindrome di Reynaud, abbiamo 2 possibilità.

La prima condizione:

1a) è punteggio 1A maggiore o uguale a 7, ed il punteggio 2A è superiore o uguale a 5,

1b) In alternativa il punteggio 1A è compreso tra 3 e 6 ed il punteggio 2 A+ 2b è maggiore o uguale a 9.

La seconda condizione:

Presenza dei sintomi da almeno 3 mesi

La terza condizione:

Assenza di un altro disturbo che possa spiegare il dolore

INTERPRETAZIONE DEL PUNTEGGIO:

il paziente soddisfa i criteri classificativi per la fibromialgia se sono soddisfatte le seguenti 3 condizioni:

1 condizione

1a) il punteggio (WPI) è ≥ 7 e il punteggio 2a (SS SCORE) è ≥ 5

Oppure

1b) il punteggio (WPI) è compreso tra 3 e 6 e il punteggio 2a+2b (SS SCORE) è ≥ 9 .

2 condizione

Presenza di tali sintomi da almeno 3 mesi.

3 condizione

Assenza di un altro disturbo che possa spiegare il dolore.

Nella vita pratica quando entra un paziente, quasi sempre donna e quasi sempre sposata (afferma di aver visto solo una paziente non sposata), afferma di avere dolore dappertutto, senza indicare il punto preciso, già lì dovrebbe scattare il dubbio che si tratti di fibromialgia.

È una patologia multifaccia.

TERAPIA

La terapia della fibromialgia è data dagli anti-depressivi.

Il professore utilizza solitamente gli inibitori degli uptake misto serotonina-adrenalina che sono il **Daparox**, **la Paroxetina**, **la fluoxetina**.

La paroxetina a gocce è la soluzione ideale, perché se si dà una compressa da 20 mg nel 50/60% dei casi si hanno effetti collaterali incredibili, invece con la soluzione a gocce, considerando che ogni singola goccia corrisponde ad 1mg, vuol dire che partendo dal dosaggio minimo di 5 gocce fino ad aumentare ed arrivare a 20 gocce. Questo sistema funziona sicuramente di più, anche perché il paziente potrebbe essere riluttante all'idea di assumere anti-depressivi perché non si sente depresso, ed ha paura di abituarsi questi ultimi.

Con questa terapia graduale a gocce si supera anche questo problema, e tra l'altro se la paziente stesse già bene con 10 gocce, si potrebbe mantenere questo dosaggio per il primo mese, per poi magari aumentarlo nel mese successivo.

Non bisognerebbe mai dire al paziente che è depresso, ma bisognerebbe spiegare **che la fibromialgia ha come unica terapia l'antidepressivo e a livello scientifico non si sa ancora il perché.**

Si associa alla terapia un FANS, un inibitore delle COX 2 (un coxib), che tuttavia si può dare per una settimana/10 giorni per ridurre leggermente il dolore, ed anche per facilitare la predisposizione ad assumere l'antidepressivo. Il coxib potrà poi essere sostituito con la tachipirina (1g X 2) che si può assumere per quanto tempo si vuole, a meno che il paziente non fosse allergico a quest'ultima. si

In quest'ultima slide viene ricapitolato un aspetto visto nella diagnosi differenziale della miosite con queste malattie endocrine che provocano dolore muscolo-scheletrico quali:

MALATTIE ENDOCRINE CON DOLORE MUSCOLO-SCHELETRICO

- THYROID DISEASE
- PARATHYROID DISEASE
- ADRENAL DISEASE
- DIABETES MELLITUS
- ACROMEGALY

- Patologie tiroide e paratiroide
- Patologie surrenaliche
- Diabete mellito
- Acromegalia

Nel corso precedente un ragazzo mi chiese come mai nell'ipotiroidismo c'è una sofferenza muscolare, e nell'immediato non seppi rispondere. Ho, tuttavia, immaginato che considerando che gli ormoni tiroidei regolano l'attività metabolica generale/basale, quindi il muscolo striato che ha bisogno di una certa attività metabolica basale, potrebbe scompensarsi nelle sue funzioni in seguito ad ipotiroidismo. Anche a livello scientifico, approfondendo l'argomento, ho visto che studi recenti basati sulla biopsia muscolare, hanno messo in evidenza una serie di geni muscolari che sono regolati dagli ormoni tiroidei, ed in più in caso di ipotiroidismo ci sarà una ipotrofia mitocondriale, una sofferenza mitocondriale, quindi mancherebbe ATP indispensabile per la contrazione.

Venendo a mancare il nutrimento essenziale, ci potrebbero essere episodi di rhabdomiolisi.

CASI CLINICI

Case 1: History

- A 48-year-old woman presents with diffuse muscle pain, weakness, and significant fatigue. She reports
 - Symptoms for over 3 years that have become slightly worse in past 6 months
 - Generalized pain and fatigue that limit her ability to work
 - Increasing sleep difficulty due to the pain

Case 1: Objective Findings

- General physical examination is unremarkable
- Diffuse muscle tenderness is noted
- Some tenderness around the joints, but no synovitis
- No objective muscle weakness
- Normal neurologic examination
- CBC, ESR, and chemistry profile are normal

Case 1: Follow-up

- The laboratory studies were all normal
- The patient's symptoms were present for 3 years
- Signs of focal, inflammatory, or organic disease were not found on physical exam
- PRIME-MD screening did not reveal evidence of significant depression or somatization
- Thus, the diagnosis of fibromyalgia was made
 - Remember: Systemic rheumatic syndromes have objective abnormalities

Il **primo caso** vede protagonista una donna di 48 anni, che presenta diffusi dolori muscolari, debolezza e astenia marcata. Riferisce che i sintomi sono comparsi da almeno 3 anni e che negli ultimi 6 mesi si sono accentuati.

Questi dolori diffusi e questa debolezza limitano la sua capacità di lavorare e porta a delle difficoltà nel sonno dovute al dolore che riferisce.

All'esame fisico-emeiologico è assolutamente normale, viene notata una diffusa dolorabilità muscolare, un po' di dolore intorno alle articolazioni, ma non ci sono i segni di una sinovite né tendinea né articolare, **non ci sono segni di debolezza muscolare (quindi qui escludiamo già il capitolo delle miositi)**, l'esame neurologico è assolutamente nella norma e poi **l'esame chimico è assolutamente normale (quindi escludiamo la polimialgia reumatica perché darebbe una VES molto elevata e ci orientiamo verso una fibromialgia)**.

Viene eseguito anche un PRIME-MD screening (che il prof non fa) per valutare la sindrome depressiva maggiore, ma non si trovano segni di depressione o somatizzazione. Non ci sono segni focali o di infiammazione.

Viene fatta diagnosi di fibromialgia.

L'autore delle slide ricorda come le sindromi infiammatorie reumatiche hanno sempre delle anomalie oggettive, valutate

sia semeiologicamente che con il laboratorio.

Case 2: History

- A 48-year-old woman presents with complaints of diffuse muscle pain, weakness, and fatigue. She reports
 - Gradual onset over past 6 months
 - Morning stiffness lasting 2 to 3 hours
 - Difficulty with getting up out of a chair and combing her hair
 - No problems with holding a brush or standing on her toes

Case 2: Objective Findings



- Minimal muscle tenderness
- No joint tenderness or swelling
- Significant proximal muscle weakness in both upper and lower extremities
- No focal neurologic abnormalities

Case 2: Question

- Based on these findings, which of the following diagnoses should be initially considered?
 - A. Fibromyalgia
 - B. Polymyalgia rheumatica
 - C. Inflammatory myositis
 - D. Noninflammatory myopathy

Case 2: Answer

- **C and D. Inflammatory myositis or noninflammatory myopathy**
 - The recent onset of symptoms (6 months) makes consideration of an inflammatory process likely
 - Proximal muscle weakness suggests a myopathy
 - PMR is characterized by muscle pain and stiffness, not objective weakness

il **caso 2** mostra un'altra donna di 48 anni che si lamenta di diffusi dolori muscolari, **debolezza** cioè **ipostenia (che non ritroverete mai nella fibromialgia e mai nella polimialgia reumatica)**, graduale insorgenza negli ultimi 6 mesi, rigidità mattutina che dura 2/3 ore, difficoltà nell'alzarsi dalla sedia o nel piegarsi, però nessun problema nella forza con cui si tiene la spazzola o un bicchiere.

In base a questo cappello anamnestico, dovrete pensare ad un coinvolgimento muscolare, in particolar modo dei muscoli prossimali in maniera simmetrica. Non abbiamo dolore alle articolazioni. Non abbiamo un'alterazione dei riflessi.

Già da qui capiamo che **è una miosite**.

In questa fase abbiamo già escluso la fibromialgia e la polimialgia.

Non abbiamo dati di laboratorio, o anomalie endocrine, o assunzione di farmaci, quindi escludendo un quadro clinico-semeiologico di qualche endocrinopatia ed escludendo l'assunzione dei farmaci, possiamo anche escludere questa miopatia non infiammatoria.

L'autore dice che dato che non ci sono segni di debolezza muscolare (e sarà il paziente stesso a riferirlo)

possiamo escludere la polimialgia reumatica.

Ci orientiamo verso una miopatia infiammatoria, e qualora fosse una forma non infiammatoria dovremmo andare a valutare disturbi endocrini, abitudini come il consumo di alcol, farmaci (AZT, statine), ipocaliemia, ipotiroidismo.

Ci orientiamo verso la diagnosi di

dermatomiosite perché l'autore solo ora si ricorda di avvisarci che nella fase semeiologica vi era rash cutaneo e le Papule di Gottron (aree nodulari tendenti a deaquamazione).

La polimiosite viene confermata dagli alti livelli di CK (che non si hanno mai in qualsiasi altra malattia scheletrica, tranne che nelle forme endocrine o da farmaci),

Common Causes of Proximal Muscle Weakness With Elevated CK

- Inflammatory myositis
- Noninflammatory myopathies
 - Hypothyroidism
 - Hypokalemia
 - Alcoholism
 - Drugs
 - AZT
 - HMG-CoA reductase inhibitors (the "statins")



Don't Hesitate to Refer

- The diagnosis of inflammatory muscle disease is difficult
- Prednisone therapy can cause a steroid myopathy with weakness
- Cytotoxic therapy is hazardous
- Failure to respond to therapy may suggest
 - Inclusion body myositis
 - Neoplasm-related myopathy

Polymyositis/Dermatomyositis

- Diagnosis confirmed by
 - CK levels
 - EMG findings
 - Muscle biopsy



Polymyositis/Dermatomyositis: Key Points

- Proximal muscle weakness
- May have characteristic skin involvement
 - Heliotrope eyelids
 - Gottron's sign



Polymyositis/Dermatomyositis (cont'd)

- Therapy
 - Prednisone 1–2 mg/kg, as initial therapy
 - Methotrexate or azathioprine is often added
 - Intravenous immunoglobulin in rapidly progressive or refractory cases

Case 3: History

- A 68-year-old man presents with complaints of diffuse muscle pain, weakness, and total body fatigue. He reports:
 - Gradual onset over past 6 months
 - Morning stiffness lasting 2 to 3 hours
 - Difficulty with getting out of a chair and combing his hair
 - Recent onset of right-sided headache
 - Recent onset of jaw pain when eating

l'EMG mostra questa infiltrazione interstiziale, spesso peri-vascolare, e dato che i linfociti non entrano direttamente nel raddomiocita, possiamo orientarci verso la forma CD4 che si ha nelle dermatomiositi, perché nelle polimiositi abbiamo linfociti prevalentemente CD8 che piuttosto che invadere l'interstizio, tendono a infiltrare il raddomiocita.

Come terapia si inizia sempre con lo steroide, associato ad un farmaco di fondo che servirà poi a ridurre il dosaggio di steroide. Nei casi gravi e rapidamente progressivi, si interviene con le immunoglobuline per via inta-venosa.


Nella terapia tenete presenti alcuni accorgimenti: il prednisone di per se può dare una miopatia (ma si usa nelle miositi), una mancata risposta alla terapia può suggerire due forme di miositi infiammatorie che sono la miosite a corpi inclusi e le miositi associate a neoplasia.

Il **caso clinico 3** presenta un soggetto maschile di 68 anni, quindi siamo in una età al di sopra dei 50, dove sono più frequenti le polimialgie associate anche all'arterite gigantocellulare o le miositi associate a neoplasia o le miositi da corpi inclusi.

Il paziente si lamenta di diffuso dolore muscolare, **debolezza (mai presente nella fibromialgia)**, totale astenia lungo tutto il corpo, graduale insorgenza dei sintomi negli ultimi 6 mesi, rigidità mattutina di almeno 2/3 ore, difficoltà di alzarsi dalla sedia o pettinarsi,

Case 3: Objective Findings

- Proximal muscle tenderness without objective weakness
- Tender right temporal scalp region
- Normal visual acuity
- Hgb 9.8; ESR 85; CK 32



Case 3: Question

- Based on the clinical findings, what is the most important next step?
 - A. Treat now with prednisone 5 mg bid, and observe
 - B. Schedule a temporal artery biopsy for tomorrow morning and use the results to determine whether prednisone will be used
 - C. Start an NSAID at maximal dose
 - D. Treat now with prednisone at 40 to 60 mg per day and schedule temporal artery biopsy in the next few days

Case 3: Answer

- **D. Treat now with prednisone at 40 to 60 mg per day and schedule temporal artery biopsy for next week**
 - Patients with symptoms of PMR may have temporal arteritis
 - Sudden visual loss may occur in TA
 - The visual loss is usually not reversible

Don't Hesitate

- For probable temporal arteritis:

TREAT NOW! BIOPSY LATER!

- Biopsy as soon as possible

recente insorgenza di una cefalea nella regione temporale dx con claudicatio masticatoria.

Già **questi sintomi sono a favore di una polimialgia reumatica associata ad una arterite gigante-cellulare.**

Possiamo vedere il classico turgore delle arterie in regione temporale (in realtà questo turgore si può avere anche nell'emicrania classica, però l'unica differenza è che nell'emicrania classica esercitando una digitopressione sui vasi turgidi ridurremo il dolore, mentre in un paziente con arterite temporale scateremo un dolore pazzesco).

Il paziente ha ancora (dico ancora perché se non si interviene si potrebbe perdere la vista) una normale acuità visiva, una **VES di 85** (che troviamo solo nell'arterite o nella polimialgia o nella combinazione), gli enzimi muscolari sono nella norma.

Per quanto riguarda la terapia, questa segue il dettato delle linee guida internazionali, anche se vi dimostrerò che nella pratica clinica è difficile attuarle.

Lo trattiamo subito con 5 mg X 2 di cortisone come nel caso della polimialgia reumatica e osservare.

Oppure programmare una biopsia dell'arteria temporale prima di iniziare la terapia.

Oppure iniziare il trattamento con FANS alla dose massima.

Oppure **trattarlo con dose elevate di steroidi e poi programmare in tempi brevissimi una biopsia.**

Le linee guida internazionali dicono di trattare subito con dosi elevate di steroidi proprio per evitare complicanze (come TIA, ictus, perdita della vista). In ogni caso la biopsia deve essere fatta subito, non come in quel caso di cui vi ho parlato che è stato scambiato con sindrome mieloproliferativa e da 7 anni viene trattato con steroidi. Secondo i criteri classificativo/diagnostici che vedremo, si potrebbe fare diagnosi di arterite gigantocellulare senza aspettare l'esito della biopsia, però secondo alcuni la biopsia è imperativa.

Concludendo possiamo dire che arterite

gigantocellulare (ricordo che la dizione temporale è piuttosto antica) e la polimialgia reumatica vanno spesso a braccetto, portando a disturbi della vista, claudicatio, cefalea ecc.

L'indicazione per il trattamento di arterite temporale è quella di trattarla subito con dosi elevate di steroidi e poi fare il prima possibile una biopsia.

Criteria diagnostici per l'arterite gigantocellulare di Horton (li vedremo meglio nella lezione delle vasculiti).

1. Età di esordio maggiore o uguale ai 50 anni
2. Cefalea
3. Anormalità dell'arteria temporale (turgore, arteriodinia)
4. VES superiore o uguale a 50
5. Riscontro patologico alla biopsia

Poiché bastano 3 criteri che devono essere soddisfatti per formulare la diagnosi, come vedete la biopsia non è assolutamente necessaria, perché i restanti 4 criteri li abbiamo molto frequentemente.

Poi vi spiegherò che come nella Churg-

Strauss, nell'arterite gigantocellulare ci sono dei Subset, nel senso che anche se non abbiamo una cefalea classica in regione temporale, e non vediamo queste belle arterie turgide e dolenti, i pazienti possono riferire dolore diffuso al cuoio capelluto e rientrerebbero nel Subset in modo tale da potersi considerare comunque affetti da arterite gigantocellulare.

CRITERI CLASSIFICATIVO-DIAGNOSTICI PER L'ARTERITE DI HORTON

Diagnosi: TRE CRITERI SODDISFATTI
Sensibilità: 93.5; specificità: 91.2.

CRITERI	DEFINIZIONE
1. ETÀ DI ESORDIO \geq 50 ANNI	COMPARSA DI SEGNI E/O SINTOMI ALL'ETÀ \geq 50 ANNI
2. CEFALEA	NUOVA COMPARSA OVVERO COMPARSA CON TIPOLOGIA DIVERSA DA PRECEDENTI CEFALIE RIFERITE DAL PAZIENTE
3. ANORMALITÀ DELL'ARTERIA TEMPORALE	DOLORABILITÀ ALLA PALPAZIONE OVVERO RIDOTTA PULSATILITÀ DELL'ARTERIA TEMPORALE NON CORRELATA AD ARTERIOSCLEROSI DELLE ARTERIE CERVICALI
4. LIVELLI DI VES ELEVATI	VES \geq 50 MM (1ª ORA)
5. RISCONTRO PATOLOGICO ALLA BIOPSIA ARTERIOSA	LA BIOPSIA DEVE MOSTRARE UN QUADRO DI VASCULITE CON INFILTRAZIONE PREDOMINANTE DI CELLULE MONONUCLEATE OVVERO GRANULOMA CON CELLULE GIGANTI MULTINUCLEATE.

Case 4: Question

- Based on this clinical information, which of the following diagnostic studies are now indicated?
 - A. Abdominal CT to look for tumors
 - B. ACTH stimulation test
 - C. CPK, ANA, rheumatoid factor
 - D. PRIME-MD Patient Questionnaire

Screening for Depression in a Busy Clinic

- Screening question
 - "During the past month, have you often been bothered by the following?"
 - Little interest or pleasure in doing things (anhedonia)
 - Feeling down, depressed, or hopeless (depressed mood)
- If one answer is "yes," probe for core symptoms of depression

Il caso clinico 4 parla di una sindrome depressiva maggiore che può somatizzare e dare disturbi muscolo-scheletrici. In assenza di altre anomalie viene somministrato il questionario PRIME-MD che è il questionario per le sindromi depressive di primo livello. Oppure in ambulatorio si possono rivolgere domande mirate a capire se la paziente ha avvertito mai poco interesse nel fare le cose (ANEDONIA), o se si sente depressa, senza speranza. È chiaro che se rispondesse sì ad uno di questi punti, è chiaro che potrebbe avere una depressione.

Ho dimenticato di dirvi che **nelle pazienti con fibromialgia si consiglia di fare molto esercizio fisico.**

SINDROME DI SJOGREN (leggi sciogren)

È una malattia autoimmune delle ghiandole esocrine in generale, cioè un'auto-aggressione delle ghiandole esocrine epiteliali-acinari. Coinvolge prevalentemente le ghiandole salivari e lacrimali, però teoricamente può coinvolgere qualsiasi tipo di cellula secernente-esocrina, come quelle dell'epitelio bronchiale, le ghiandole del bartolini ed il pancreas.

Però le prevalenti manifestazioni cliniche di cui il paziente si lamenta sono legate alla compromissione della funzionalità delle ghiandole salivari e lacrimali, per cui i segni più eclatanti da un punto di vista clinico sono la **XEROSTOMIA**, **XEROFTALMIA** e potremmo avere anche un'artrite che all'inizio può anche essere confusa con un'artrite reumatoide.

Peraltro l'artrite reumatoide si può associare ad una sindrome di Sjogren, chiamata in questo caso secondaria, però vedremo in questo caso quali sono le differenze.

La prima differenza ve l'anticipo adesso: l'artrite nella sindrome di Sjogren non è mai erosiva e in più si associa frequentemente anche al fattore reumatoide come l'AR, quindi abbiamo questi overlap.

Però xerostomia e xeroftalmia sono i segni clinici che non avremo mai all'esordio di un'artrite reumatoide e artriti tipicamente non erosive.

Abbiamo due forme: una **forma primaria IDIOPATICA**, quella di cui parleremo, e una forma secondaria ad altre patologie che entrano in diagnosi differenziale.

Queste **forme secondarie** sono associate a patologie del connettivo (AR, LES, SCLEROSI SISTEMICA e POLIDERMATOMIOSITE, associate alla CIRROSI BILIARE PRIMITIVA, associate a SARCOIDOSI e LINFOMI).

EPIDEMIOLOGIA E PREDISPOSIZIONE GENETICA

PREVALENZA: D/U= 9/1; ETÀ PERI O POST-MENOPAUSALE.

INCIDENZA: 0.3-1.5%.

PREDISPOSIZIONE GENETICA

- IL RISCHIO DI CONTRARRE SS IN PAZIENTI HLA-DRw52 È 20 VOLTE PIU' ELEVATO CHE NEGLI HLA-DRw52-.
- IDENTIFICATA SEQUENZA PEPTIDICA ESPRESSA DA HLA-DR3,5 E 6 CHE PREDISPONE A SS.

La patologia è più frequente nelle donne, cioè tutte le pazienti con Sjogren seguite dal professore sono tutte donne.

In genere insorge intorno alla menopausa o subito dopo, con una prevalenza (non INCIDENZA come dice la slide) del 0,3-1,5%.

La fibromialgia (non l'aveva detto prima) ha una prevalenza del 2-3%, quindi è una delle patologie reumatologiche più frequenti. Segue l'AR, poi la sindrome di Sjogren.

Nella Sjogren abbiamo evidenza di

predisposizione genetica, per esempio:

- il rischio di contrarre SS in pazienti HLA-DRw52 (w è l'allotipo, che è stato definito solo sierologicamente, ma non ancora ben definito a livello di biologia molecolare) che è 20 volte più elevato che nei soggetti negativi al HLA-DRw52;
- a un certo punto sembrava che fosse stata una sequenza peptidica espressa dall'HLA-DR3, 5 e 6 che predisponesse a SS, ma questo studio non è poi stato confermato.

EZIOLOGIA

• EZIOLOGIA: SCONOSCIUTA (FORSE EBV, HTLV-1)

EBV

- FRAMMENTI GENOMICI DI EBV SONO STATI RICONTRATI NELLA SALIVA DI PAZ. CON SS IN PERCENTUALE + ELEVATA CHE NEI SOGGETTI SANI.
- CASI IN CUI LA COMPARSA DI SS COINCIDEVA CON SIEROCONVERSIONE PER EBV.
- INFEZIONE DA HBV STIMOLA SECREZIONE IL-6 E IL-10 CHE SEMBRANO SVOLGER UN RUOLO PATOGENETICO NELLA SS.

HTLV-1

- INFEZIONE DA HTLV-1 SI ASSOCIA A SS CHE SI DIFFERENZIA DALLA CLASSICA PER ASSENZA DI ANTI-SSA E SSB
- TOPI TRANSFETTATI CON GENE TAX DI HTLV-1 SVILUPPANO UNA SINDROME SIMILE A SS
- PAZIENTI CON SS PRESENTANO Ac ANTI-HTLV-1 PIU' FREQUENTEMENTE DI SOGGETTI NORMALI

L'eziologia è sconosciuta, come per tutte le malattie autoimmuni, e anche qui, come per tutte le vasculiti, abbiamo evidenza di un ruolo virale, per esempio l'**EBV**:

- i cui frammenti genomici sono stati riscontrati nella saliva di pazienti affetti con SS in percentuale maggiore che nei soggetti sani;
- in alcuni casi la Sjogren compariva in coincidenza con un'infezione acuta da EBV ;
- spiegherebbe il perché della positività al fattore reumatoide perché il linfocita B trasformato dall'EBV produce il fattore reumatoide.

L'altro virus chiamato in causa è l'**HTLV-1** che è un altro virus linfotropo:

- ci sono topi transfettati col gene **TAX di HTLV1** che sviluppano una sindrome simile a quella di Sjogren;
- pazienti con SS presentano Ab anti HTLV1 più frequentemente di soggetti normali;
- abbiamo visto anche nell'uomo che l'infezione da HTLV1 si associa a SS che però non è tipica caratteristica di quella che abbiamo, ad esempio, per l'assenza Ab anti-SSA e anti-SSB che sono autoanticorpi che troviamo anche nel LES, Ab che sono abbastanza tipici della SS.

Queste sono tutte evidenze a favore di virus che possono giocare un ruolo nello scatenare la SS.

PATOGENESI

• VEROSIMILMENTE IMMUNO-MEDIATA

- ❑ INFILTRATO LINFOCITARIO CD4+ (TH1: IL2, IFN- γ , TNF- α) A STRETTO CONTATTO CON CELLULE EPITELIALI (CON $\uparrow\uparrow$ ESPRESSIONE DI MOLECOLE MHC CLASS II E SECERNENTI) E VENULE.
- ❑ ATTIVAZIONE LOCALE DI B LINFOCITI CD5+ PRODUCENTI AUTOANTICORPI.
- ❑ ESPRESSIONE DA PARTE DELLE CELLULE EPITELIALI DI FAS L (INTERAZIONE APOPTOTICA CON I LINFOCITI) E SECREZIONE DI CITOCHINE.

Abbiamo poi evidenze che il sistema immune giochi un ruolo fondamentale nella patogenesi della malattia, ad esempio:

- a livello delle ghiandole salivari colpite abbiamo quasi sempre un infiltrato ricco di cellule **CD4+**, che sono a stretto contatto con le cellule epiteliali che sono quelle target dell'autoaggressione (con un'aumentata espressione da parte di cellule epiteliali target dell'autoaggressione, di antigeni MHC classe II, normalmente non espressi sulle cellule

epiteliali);

- è stata notata un'espansione, a livello dell'infiltrato linfocitario, di **linfociti B CD5+** (il CD5 è generalmente un antigene tipico dei linfociti T, però espresso da una sottopopolazione di linfociti B che sono i linfociti B che in genere producono il fattore reumatoide);
- sono state studiate anche eventuali disregolazioni di **FAS-L** a livello della cellula epiteliale target (l'iperespressione di FAS-L induce l'attivazione di una via all'interno della cellula epiteliale che porta all'apoptosi della stessa.
- c'è ancora un possibile meccanismo mediato dagli autoanticorpi **anti-SSA** e anti **SSB**. Questo meccanismo è stato studiato anche da alcuni del gruppo barese e potrebbero entrare nella cellula epiteliale e indurre un meccanismo di distruzione;
- abbiamo una ridotta produzione di citochine cosiddette protettive (come l'IGF- β).

Da un pdv istologico, visti i meccanismi patogenetici, ciò che abbiamo è un'**infiltrazione linfocitaria** con conservata architettura lobulare, però qui l'evoluzione è verso la **progressiva atrofia delle ghiandole salivari e lacrimali**.

Non è sufficiente parlare di un'infiltrazione linfocitaria, ma è importante riscontrare istologicamente una particolare modalità con cui i linfociti si organizzano. Si organizzano, infatti, a formare dei veri e propri FOLLICOLI e poi vedremo che per la diagnosi istologica è necessario avere almeno un follicolo in 5 mm² di campo per avere una diagnosi di SS.

Quindi infiltrati aspecifici, cioè non organizzati in strutture follicolari, non permettono di formulare una diagnosi di Sjogren.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

XEROSTOMIA

- SECCHENZA DELLA BOCCA
- DISFAGIA PER CIBI SECCHI (TEST DEL CRACKER). SUCCES. DISFAGIA
- COSTRETTI A BERE MOLTA ACQUA E USO SEMPRE PIU' FREQUENTE DI SALIVA ARTIFICIALE
- CARIE DENTALI

XEROFTALMIA

- BRUCIORE E SENSAZIONE DI GRANELLI DI SABBIA NEGLI OCCHI
- FOTOFOBIA
- PRURITO
- USO SEMPRE PIU' FREQUENTE DI LACRIME ARTIFICIALI
- IN FASI AVANZATE: CHERATO-CONGIUNTIVITI SECCHIE

NEL 30% DEI CASI TUMEFAZIONI PAROTIDEE QUASI SEMPRE BILATERALI

Vediamo le principali manifestazioni cliniche, che sono manifestazioni soggettive, riferite dal paziente, che vanno dunque prese con le pinze, perché, ad esempio, una **XEROSTOMIA** può essere anche riferita da pazienti che da un anno o due hanno un apparecchio dentale, o una **XEROFTALMIA** con uso di lacrime artificiali può essere una non vera xeroftalmia se il paziente non fa uso di lacrime almeno 3 volte al giorno.

Un altro elemento soggettivo è la difficoltà ad ingoiare, ma se il paziente ha una vera XEROSTOMIA sarà lui stesso a dirci che ha

difficoltà ad ingoiare i cibi secchi (come il cracker o il grissino). Se non lo dice dovremo chiederlo noi e sulla base della convinzione con cui risponde capiremo se è un sintomo reale o meno. I pazienti con vera XEROSTOMIA sono costretti a bere molta acqua e a fare uso frequente di saliva artificiale. Inoltre il paziente ci riferirà che la mattina si alza con la lingua attaccata al palato (aspetto non presente nelle pseudoxerostomie).

MANIFESTAZIONI CLINICHE



Dicasi spesso XEROFTALMIA bruciore e sensazione di granelli di sabbia negli occhi, grande sensibilità alla luce, uso frequente (almeno 3 volte al giorno) di lacrime artificiali e, in fase avanzata, quando c'è la **CHERATOCONGIUNTIVITE SECCA**, questa rappresenta la complicanza di una vera xeroftalmia.

DISEPITELIZZAZIONE LINGUALE CON ATROFIA PAPPILLARE



Nel 30% dei casi possiamo avere tumefazioni alle parotidi quasi sempre bilaterali. Se questa tumefazione è vistosamente presente e monolaterale, dovremmo non pensare alla SS ma ad altre cause.

TUMEFAZIONI PAROTIDEE

Questa è una paziente con la classica lingua secca, asciutta. Bisogna quindi guardare sempre la mucosa orale.

Nella vera xeroftalmia si esegue il **test di SHIRMER** con cui si valuta in 5 minuti di quanti mm la carta bibula viene imbevuta di lacrime. Viene fatto al mattino quando il paziente non ha usato poco prima lacrime artificiali.

Se la cartina viene imbibita di più di 5 mm il test è negativo, se viene imbibita meno di 5 mm il test è positivo e questo è un riscontro oggettivo della xeroftalmia.

C'è poi un altro test, con **ROSA BENGALA**, che è un colorante che serve ad evidenziare le ulcere e le disepitelizzazioni corneali con un'elevata sensibilità. Il test viene mal tollerato dal paziente perché il colorante dà molto fastidio quando viene applicato sull'occhio.

Queste sono altre conseguenze di un'insufficiente secrezione salivare, perché si altera il microambiente fisiologico della bocca e sono facilissime le carie dentarie ma anche le anomalie dello smalto.

Un altro test diagnostico importante è la biopsia delle ghiandole salivari minori nella regione posteriore del labbro inferiore. Si estroflette il labbro e si vede a livello sottomucoso gli acini delle ghiandole salivari. Senza bisturi (e quindi senza conseguenze correlate al dolore ecc.) con un aghetto si scarifica la mucosa e l'acino viene fuori da solo.

Sempre con questo aghetto si taglia la base dell'acino e si manda all'esame istologico. Si possono fare anche due biopsie, perché c'è bisogno di materiale di studio, anche perché il paziente sopporta benissimo questa biopsia.

Una volta avuto il risultato dalla biopsia noi diciamo che se è presente un cluster di almeno 50 linfociti per 4 mm² di tessuto abbiamo un follicolo con possibilità di fare diagnosi di SS.

ANOMALIE DELLO SMALTO E CARIE IN SS**II. ANTIGENI NUCLEARI ESTRAIBILI: SS-A / SS-B**

SIRISCONTRANO NELLA S. SJOGREN (50-80%) E NEL LES (15-35%).

TEST DI SHIRMER



ULCERE CORNEALI VISUALIZZATE CON ROSA BENGALA

**Schirmer test**

This test measures the tear production. The folded edge of a strip of filter paper 5x30 mm is placed over the rim of the lower eyelid and the eyes are then lightly closed.

After 5 minutes, the amount of wetting on the filter paper is measured in mm. This is normally more than 5 mm.

The Schirmer test is normal in about 20% of patients with Sjögren's syndrome so a normal test does not exclude the disease.

There are two variants: the Schirmer I test and the Schirmer II test. In the Schirmer II test, the measurement is carried out after tear production has been stimulated inside the nose. The Schirmer I test is used in the European criteria.



LIP BIOPSY

Focus score

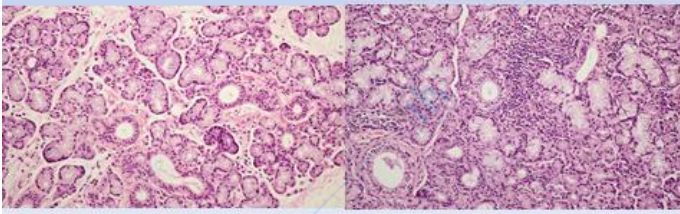
- The biopsy contributes towards the diagnosis of Sjögren's syndrome if the focus score is ≥ 1 .
- The focus score is the number of clusters (foci) of ≥ 50 lymphocytes per 4 mm^2 of tissue surface.
- Other diseases can also be detected with a lip biopsy, such as sarcoidosis or non-Hodgkin lymphoma.
- The lip biopsy is considered to be an important test for the diagnosis of Sjögren's syndrome but abnormal biopsies have been found in 15% of healthy volunteers with focus scores ranging from 2 to 6.
- 18-40% of Sjögren's patients have a normal lip biopsy.
- Focus scores did not correlate with age, smoking, serologic findings or salivary flow in these persons.
- When evaluating the results of the lip biopsy, many sections need to be examined since considerable variation is found.

Lip biopsy

- sensitivity for Sjögren's syndrome: 60-82%
- specificity: 85%
- inter-rater reliability by pathologists: poor

**Chisholm and Mason. A score of 3 or 4 is equivalent to a focus score of ≥ 1 .
The meaning of the grades is:**

0: absence of infiltrate
1: slight infiltrate
2: moderate infiltrate or < 1 focus
3: 1 focus
4: > 1 focus.



La risposta che si avrà dall'anatomia patologica è quella secondo Chisholm e Mason, in cui si parla di score da 0 a 4. Uno score da 3 in su indica che i colleghi hanno identificato almeno un follicolo.

Il significato dei vari gradi è:

- 1: infiltrato modico di linfociti;
- 2: infiltrato moderato, ma senza organizzazione in follicoli;
- 3: 1 follicolo di almeno 50 linfociti;
- 4: più di un follicolo.

Quindi con uno score da 3 a 4 possiamo parlare di diagnosi di certezza di SS.

La **biopsia** non è una tavola della legge divina perché biopsie positive per Sjogren sono state riscontrate nel 15% dei volontari, così come dal 18 al 40% di pazienti con Sjogren ha una biopsia assolutamente normale. Quindi la biopsia è di aiuto, supporta se è positiva, però abbiamo sempre bisogno della clinica.

Si è visto che il focus core correla con l'età, col fumo, con la sierologia, cioè pazienti anti-SSA o SSB positivi hanno una maggiore probabilità di avere una biopsia positiva.

In conclusione la biopsia ha una sensibilità per SS del 60-82% con una specificità molto elevata (85%), cioè se è positiva possiamo sbagliare una diagnosi nel 15% dei casi. C'è anche una bassa riproducibilità fra biopsie sullo stesso paziente eseguite in centri diversi.

La SS no si riferisce solo alla xeroftalmia e xerostomia, ma può essere anche associata a:

- una cute secca;
- una secchezza delle prime vie aeree, normalmente lubrificate dalle cellule esocrine dell'epitelio tracheo-bronchiale. Se queste cellule vengono compromesse si altera anche a quel livello il microambiente e sono facili le infezioni polmonari e bronchiali;
- raucedine;
- possibile febbre;
- disfagia;
- artralgie nel 60% dei casi e in alcuni casi anche delle sinoviti, ma queste artriti non sono mai erosive;
- diarrea;
- tosse secca;
- vaginite perché si ha anche una secchezza della mucosa vaginale;
- dispareunia perché c'è una compromissione della secrezione delle ghiandole del Bartolini;
- fenomeno di Raynaud;
- linfoadenomegalia;
- cirrosi tubulare renale di tipo II;

- fenomeni vasculitici a livello cutaneo (si tratta di porpore per fenomeni di **vasculite leucocitoclasica**, quindi sono le cosiddette vasculiti da ipersensibilità a prevalente coinvolgimento cutaneo associate alle malattie del connettivo);
- nel 6% dei casi EPATOPATIE fino a quadri di cirrosi biliare primitiva;
- elevato rischio di andare incontro a linfoma (per cui la SS può essere considerata una forma di precancerosi), cioè gli infiltrati follicolari a livello delle ghiandole salivari e lacrimali possono degenerare dando origine a tipici linfomi che sono i linfomi MALT (quelli che si hanno in seguito ad un'infezione da Helicobacter pilori);
- vasculite che può provocare nelle mononeuriti multiple o singole;
- in **donne gravide** con o senza SS, ma che abbiano gli Ab anti-SSA e SSB, gli Ab sono patogeni per il feto perché vanno a legare il tessuto di conduzione e a produrre, durante la gravidanza, dei blocchi atrio-ventricolari (BAV) di I, II grado fino al BAV completo. Queste donne devono essere assolutamente trattate durante la gravidanza con cortisonici cloridati, cioè capaci di passare la barriera placentare. Questi cortisonici sono il DESAMETASONE e il BETAMETASONE, perché gli altri non passano la barriera placentare. Ecco perché iniziare un trattamento precoce al minimo sospetto di BAV (che si verifica dal 3 all'8% dei casi di donne gravide con Ab anti SSB o SSA) previene il BAV completo che implica una frequenza fetale (normalmente intorno ai 120-150 bpm) di 40 bpm per cui in questi bambini, appena nati, si impiantano pacemaker;
- tiroidite autoimmune;
- pericardite secca, quindi toracoalgie;
- dispepsie per probabile gastrite atrofica.

AUTOANTIBODIES IN SS

- ANA (70-80%)
- RF (80-90%)
- *Anti-RO/SSA (70%)
- *Anti-La/SSB (50%)

* ESORDIO PRECOCE, MAGGIOR GRAVITA' E DECORSO PIU' PROTRATTO

Gli autoanticorpi più frequenti nella SS sono gli ANA, il fattore reumatoide (80-90% dei casi) e gli Anti-SSA e Anti-SSB.

II. ANTIGENI NUCLEARI ESTRAIBILI: SS-A / SS-B

TARGET DEGLI AUTO AC:

SS-A (Ro):	2 CATENE POLIPEPTIDICHE DI 52 E 60 KDA COMPLESSATE A 5 DIVERSE FRAZIONI DI RNA (Y1 a Y5).
SS-A NEL LES:	FORMA DI 60 KDA.
SS-B (La):	PROTEINA FOSFORILATA DI 48 KDA ASSOCIATA AL TRANSCRITTO DELL'RNA POLIMERASI III.

EVIDENZA DI PATOGENICITA':

TRASMISSIONE PLACENTARE DI MANIFESTAZIONE CLINICHE TRANSITORIE QUALI LA SINDROME DA BLOCCO CARDIACO (NATI DA MADRI CON LES O SS. CON AUTO AC ANTI -SS-A/B).

Gli SSA sono costituiti da due catene polipeptidiche di 52 e 60 kDA che sono complessate a 5 diverse frazioni di RNA.

Anche nel LES abbiamo gli Ab anti-SSA però in Western Blot riconosce solo la frazione di 60 kDA.

Quindi se in Western Blot in laboratorio si vede che gli Ab riconoscono anche la frazione 52 kDA escludiamo il LES, anche se in realtà non si arriva a questo perché la differenza è clinica.

Gli Anti-SSB riconoscono invece una proteina di 48 kDA (una proteina sempre nucleare facente parte degli ENA, antigeni nucleari estraibili), con un pattern nucleare flocculare piccolo, a piccoli flocculi.

Gli Anti-SSB li troviamo nella Sjogren, nel LES, in parte nell'AR, raramente nella SSc e nella connettivite mista.

Quindi la diagnosi, dopo una prima raccolta di dati anamnestici con molta interazione col paziente riguardo ai sintomi cosiddetti soggettivi, può avvalersi di una serie di criteri diagnostici di malattia.

Vi elenco prima i criteri diagnostici che si usavano fino a due anni fa, e poi quelli che si usano ora, molto più semplificati.

CRITERI DIAGNOSTICI

I

SINTOMI OCULARI: RISPOSTA POSITIVA AD ALMENO UNO DEI SEGUENTI QUESITI:

- SECCHENZA E FASTIDIO OCULARE QUOTIDIANI E PERSISTENTI PER UN PERIODO SUPERIORE A TRE MESI
- SENSAZIONE RICORRENTE DI SABBIA E CORPO ESTRANEO
- UTILIZZO DI LACRIME ARTIFICIALI TRE O PIU'VOLTE AL GIORNO

II

SINTOMI ORALI: RISPOSTA POSITIVA AD ALMENO UNO DEI SEGUENTI QUESITI:

- SENSAZIONE DI SECCHENZA ORALE QUOTIDIANA PER UN PERIODO SUPERIORE A TRE MESI
- TUMEFAZIONI PAROTIDEE RICORRENTI E PERSISTENTI
- UTILIZZO DI LIQUIDI PER L'INGESTIONE DI CIBI SECCHI

Ci si basava sui **criteri soggettivi**:

- xerostomia;
- xeroftalmia;
- difficoltà a digerire cibi secchi se non con l'ausilio di moltissima acqua.

Poi c'erano i **criteri oggettivi**:

- **SEGNI OCULARI;**
- **ESAME ISTOPATOLOGICO;**
- **SCINTIGRAFIA;**
- **PRESENZA ANTICORPI, che non devono essere necessariamente Anti-SSA o AntiSSB, possono anche essere ANA;**
- **FATTORE REUMATOIDE.**

CRITERI DIAGNOSTICI

III

SEGNI OCULARI: POSITIVITÀ AD ALMENO UNO DEI SEGUENTI TEST:

- TEST DI SCHIRMER (<5 MM IN 5 MINUTI)
- TEST AL ROSA BENGALA (SCORE <4 SECONDO VAN BIJSTERVELD)
- CHERATOCONGIUNTIVITE SECCA CON UN PUNTEGGIO DI COLORAZIONE OCULARE >3 (WHITCHER) (colorazione con fluoresceina)

IV

ESAME ISTOPATOLOGICO:

BIOPSIA DELLE ghiandole salivari minori focus score >1 (IL FOCUS SCORE È DATO DAL NUMERO DI FOCI OSSERVATI IN 4 MM² DI TESSUTO ghiandolare; PER FOCUS SI INTENDE UN AGGLOMERATO DI ALMENO 50 CELLULE MONONUCLEATE ADIACENTI ALL'ACINO MUCOSO)

V

~~ghiandole salivari: INTERESSAMENTO DELLE ghiandole salivari DOCUMENTATO DALLA POSITIVITÀ DI ALMENO UNO DEI SEGUENTI TEST:~~

- ~~SCINTIGRAFIA DELLE ghiandole salivari CHE MOSTRI RITARDI NELLA CAPTAZIONE, RIDOTTA CONCENTRAZIONE, RITARDO NELLA ESCREZIONE~~
- ~~SCILOGRAFIA DELLE PAROTIDI~~
- ~~MISURA DEL FLUSSO SALIVARE (NON STIMOLATO) (<1,5 ML IN 15 MINUTI)~~

VI

AUTOANTICORPI: PRESENZA IN ALMENO UNA DELLE SEGUENTI SPECIFICITÀ:

- ANTICORPI ANTI-RO (SS-A) O LA (SS-B)
- ANTICORPI ANTINUCLEARI (ANA) >1:320
- FATTORE REUMATOIDE

Quello che accade oggi è che sono presenti solo 3 criteri, perché è stata eliminata la scintigrafia. È sufficiente che il paziente, dopo un'attenta valutazione clinica, risponda a due di questi 3 criteri:

- SEGNI OCULARI (test di Shirmer);
- ESAME ISTOPATOLOGICO;
- PRESENZA DI AUTOANTICORPI.

In passato si parlava di almeno 4 criteri che però includessero almeno il IV o il VI (cioè esame istopatologico e Ab) oppure di almeno 3 dei criteri oggettivi, lasciando però la scintigrafia come possibilità.

CRITERI DIAGNOSTICI

CRITERI DI ESCLUSIONE

PRECEDENTE DIAGNOSI DI LINFOMA, AIDS, SARCOIDOSI, GVHD, HCV, PRECEDENTI RADIOTERAPIE O TERAPIA ANTI-COLINERGICA IN ATTO

SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA:

- PRESENZA DI ALMENO 4 CRITERI CHE INCLUDANO IL IV O IL VI.
- PRESENZA DI ALMENO 3 DEI CRITERI OGGETTIVI (DAL III AL VI)

2012: PRESENZA DI ALMENO 2 DEI TRE CRITERI (TRA III, IV E VI)

SINDROME DI SJÖGREN SECONDARIA

- PRESENZA DEI CRITERI I O II E DI ALMENO DUE DEI CRITERI DAL III AL VI.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE	
CAUSE DI AUMENTATO VOLUME DELLE GHIANDOLE SALIVARI	
UNILATERALE	BILATERALE
NEOPLASIA GHIANDOLE SALIVARI	INFEZIONI VIRALI (PAROTITE, INFLUENZA, EBV, COXACKIE, CITOMEGALOVIRUS E HIV)
INFEZIONI BATTERICHE	SINDROME DI SJOGREN
SCIALOADENITI CRONICHE	SARCOIDOSI
	PAROTITI RICORRENTI DEL BAMBINO
	MISCELLANEA (DIABETE MELLITO, IPERLIPROTEINEMIA, CIRROSI EPATICA, PANCREATITE CRONICA ACROMEGALIA, IPOGONADISMO)

Bisogna escludere altre patologie che sono:

- linfoma delle ghiandole salivari, che non è una complicanza della Sjogren, ma è un linfoma che infiltra le gh. salivari e dà una Sjogren;
- AIDS;
- Sarcoidosi, che può dare xerostomia, e può essere evidenziata con una biopsia delle gh. salivari;
- Precedenti radioterapie, per esempio per una neoplasia dell'orofaringe;

Sempre parlando di DD, le cause di aumentato

volume unilaterale delle gh. salivari sono:

- tumore misto della parotide;
- infezioni batteriche;
- scialoadeniti croniche;
- calcolosi delle gh. salivari che ostruiscono uno dei dotti principali portando ad una tumefazione con grande dolorabilità, specialmente nell'atto di iniziare il pasto (fase cefalica).

Le cause che aumentano il volume bilaterale sono:

- infezioni virali (parotite, influenza, EBV, Coxackie, Citomegalovirus e HIV);
- sindrome di Sjogren;
- sarcoidosi;
- parotiti ricorrenti nel bambino;
- miscellanea (diabete, insuff. renale cronica, acromegalia, ipogonadismo, pancreatite cronica).

Come varianti della SS abbiamo la primaria, la secondaria e la secondaria con linfoma.

TREATMENT OF SS
STEROIDI A CICLI BREVI E A BASSI DOSAGGI
FANS
HCQ PUO' ESSERE CONSIDERATO IL FARMACO DI ELEZIONE POICHE' MIGLIORA LA SECREZIONE SALIVARE E' HA EFFETTO ANTI-PROLIFERATIVO
MTX NELL' ARTRITE
CITOTOSSICI (CICLOFOSFAMIDE) NELLA (RARA) VASCULITE PERICOLOSA PER LA VITA
L'USO NON ACCURATO DEI FARMACI CITOTOSSICI PUO' AUMENTARE L'INCIDENZA DI EVOLUZIONE LINFOMATOSA

Per quanto riguarda il trattamento della SS qualcuno usa un farmaco **COLINOMIMETICO** per stimolare la secrezione salivare.

Il professore non lo usa mai perché dare un colinomimetico, che non è selettivo, significa creare moltissimi effetti collaterali. Quindi non si deve dare a soggetti che hanno già una bradicardia (un ritmo sinusale a 50), né a soggetti con sindrome del colon irritabile o con iperattività colica. Inoltre il colino mimetico crea disturbi nell'accomodamento dell'occhio e il più delle volte non ha reali vantaggi nel trattamento della sindrome.

Vengono usati i **FANS** per le sintomatologie dolorose e l'**IDROSSICLOROCHINA** è il farmaco che il professore usa di più anche perché, secondo la letteratura, è quello che riesce a stimolare meglio la secrezione salivare ed è sicuramente il farmaco più indicato come antiproliferativo per le cellule.

Se noi iniziamo subito la terapia possiamo anche rallentare la progressione della SS, che, un po' come la sclerodermia, non dà grandi soddisfazioni.

Essa è, infatti, una delle malattie più resistenti alle terapie immunosoppressive, per cui possiamo sperare in vantaggi nelle fasi iniziali, ma quando la malattia è molto avanzata bisogna evitare di dare altri farmaci immunosoppressori come la **CICLOFOSAMIDE**.

Se c'è una vasculite importante possiamo inizialmente aumentare il cortisone, se questo non funziona si usa la ciclofosamide, però quest'ultima potrebbe determinare un'elevata probabilità della SS di evolvere in linfoma.

Il **METHOTREXATE** può essere dato se, per esempio, il paziente lamenta un'artrite importante che si associa nel 60% dei casi alla SS.

Però in definitiva è bene dare farmaci immunosoppressivi più per curare i sintomi collaterali che la malattia in sé, dato che quest'ultima, specie in uno stato avanzato, non risponde.

CONNETTIVITE MISTA

Nella pratica clinica sentirete spesso parlare di connettivite mista, connettivite indifferenziata, sindromi overlap, quindi diciamo che la CONNETTIVITE MISTA (detta così perché presenta segni di diverse malattie del connettivo) è una sindrome clinica che ha una sua specifica entità.

Tutte le patologie supposte del connettivo che non rientrano in nessuna delle connettiviti studiate finora né alla connettivite mista si chiameranno connettiviti **INDIFFERENZIATE**.

La connettivite mista è una sindrome caratterizzata da sintomi propri del LES, della SSc e della polimiosite/dermatomiosite e persino, in alcuni casi, dell'AR, con la presenza nel siero di una particolare popolazione autoanticorpale, che sono gli Ab antiribonucleoproteine (anti RNP), più precisamente U1 ribonucleoproteine, a titolo elevato.

Quindi è una sindrome clinica che può presentare quadri clinici di più connettiviti, ma con la caratteristica di avere Ab antiribonucleoproteine.

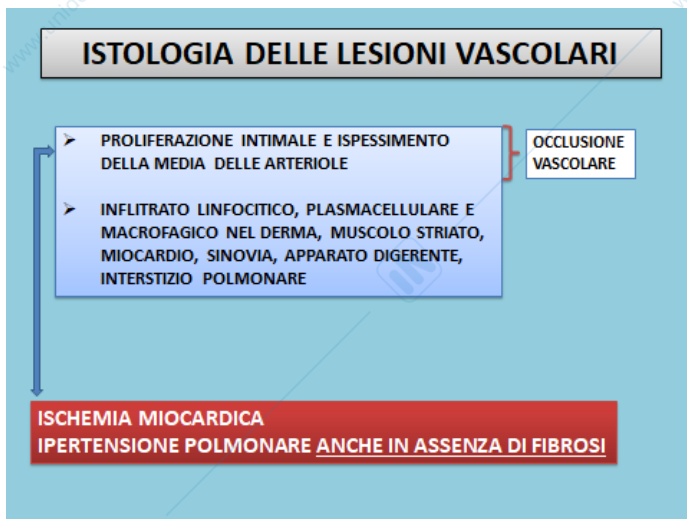
Per quanto riguarda l'epidemiologia c'è una netta prevalenza per il sesso femminile, può comparire in tutte le età ma l'incidenza massima è in quarta/quinta decade, è una malattia rara, riconosciuta anche dalla regione Puglia, il che significa che i pazienti possono avere le agevolazioni delle malattie rare.

Non sono descritti casi di familiarità, frequente è l'associazione con l'HLA-DR4.

L'eziologia è sconosciuta, la patogenesi è verosimilmente su base immunomediata, per depositi di immunocomplessi a sede perivascolare specialmente a livello polmonare.

Ci sono riscontri in sede di lesione di macrofagi, linfociti e plasmacellule e presenza di anticorpi che troviamo anche nel LES, ma non con un titolo così elevato come in questa forma.

Infine c'è una stretta associazione tra HLA-DR4 e la malattia.



Le lesioni vascolari, specialmente a livello del letto vascolare polmonare, sono caratterizzate da:

- una proliferazione intimale con ispessimento della media e delle arteriole;
- un infiltrato linfocitico plasma cellulare macrofagico del derma, muscolo striato, miocardio, sinovia, pareti dell'apparato digerente, interstizio polmonare.

Ma la lesione più importante (perché è quella che porta al sintomo prognostico più sfavorevole) è la proliferazione intimale e ispessimento della tonaca media delle arteriole polmonari, che porta ad una ipertensione

polmonare con una certa incidenza, quasi uguale a quella che vediamo nella sclerosi sistemica. Quindi dobbiamo seguire questi pazienti per evidenziare l'insorgenza di ipertensione polmonare.

Possiamo anche avere segni di ischemia miocardica e ipertensione polmonare in assenza di fibrosi polmonare.



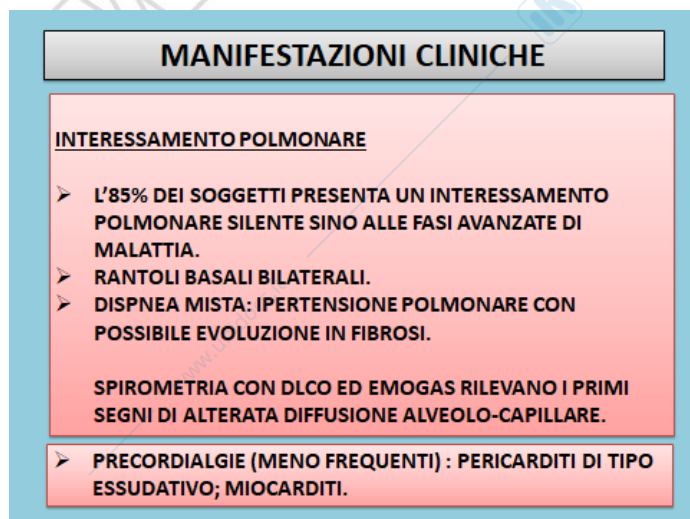
Abbiamo alcune caratteristiche cliniche:

- il fenomeno di Raynaud;
- possibili episodi febbrili;
- linfadenomegalie;
- artralgie e in alcuni casi artriti erosive che, qualora la connettivite mista in questo paziente abbia preso un po' dell'AR.

Abbiamo anche manifestazioni cutanee:

- la tumefazione a "SALSICCIOTTO" delle dita, che rende questa connettivite unica, dovuta a entesite e ad un'artrite di più articolazioni sullo stesso dito;
- alopecia non cicatrizzale come il lupus;

- un rash simil lupico;
- rash eliotropo delle palpebre come nella dermatomiosite;
- chiazze eritematose sulle nocche delle dita come nella dermatomiosite;
- teleangectasie periungueali sulle mani e sul viso, come quelle che abbiamo riscontrato nel lupus, nella dermatomiosite, nell'artite reumatoide ecc.



L'interessamento polmonare è l'aspetto più preoccupante, quindi la TAC HR è il primo esame di screening di questi pazienti, almeno come inquadramento da seguire poi con la spirometria con DLCO ed EMOGAS che rilevano i primi segni di alterata diffusione alveolo-capillare.

- L'85% dei soggetti presenta un interessamento polmonare silente sino alle fasi avanzate della malattia;
- Rantoli crepitanti basali bilaterali sono un segno di fibrosi già avanzata;
- Dispnea che può essere a insorgenza graduale se legata alla fibrosi polmonare, se è a insorgenza rapida dobbiamo pensare all'ipertensione polmonare;
- Ci può essere precordi algia (come nel LES): pericarditi, pleuriti, addirittura delle miocarditi.

Il Raynaud è molto frequente, artralgie e artriti infiammatorie sono anch'esse frequenti, miositi e malattie interstiziali polmonari sono molto frequenti.

Addirittura l'ipertensione polmonare arriva ad una prevalenza più elevata di quella della sclerosi sistemica. Possiamo avere le dita paffute come nella SSc, così come la dattilite che colpisce uno o più dita, mai tutte e cinque le dita (come nelle sindromi spondiloartropatiche).

Ancora possiamo avere leucocitopenia come nel LES, artrite erosiva come nell'artrite reumatoide, sclerodattilia come nella SSc, pericardite come nel LES, anemia che può essere in genere da malattie croniche, ma può essere anche anemia emolitica come nel LES.

Il danno renale si ha in una bassa percentuale di casi.

Quando abbiamo il danno renale non abbiamo il pericolo della nefrite lupica.

L'IPERGAMMAGLOBULINEMIA è abbastanza frequente, C3 e C4 possono essere solo lievemente diminuiti.

Gli Ab anti-RNP secondo alcuni studiosi devono essere superiori a 1600, quindi devono avere un titolo molto elevato; gli ANA sono ugualmente a titolo elevato.

LABORATORIO

- LA FUNZIONALITA' RENALE NON E' MAI ALTERATA
- IPERGAMMAGLOBULINEMIA
- C3 E C4 SOLO LIEVEMENTE DIMINUITI
- LEUCOPENIA POSSIBILE NELLE FORME GIOVANILI
- EMOGAS

RICERCA AUTOANTICORPI:

- ANA A TITOLO ELEVATO (ASPETTO PUNTEGGIATO)
- ELEVATI TITOLI (>1:1600) DI Ac ANTI-RNP (UNA COMPONENTE DEGLI ENA)
- POSSIBILE IL RISCONTRO DI Ac ANTI-DNA O -Sm A TITOLO MODESTO. LA PRESENZA DI TALI Ac A TITOLO ELEVATO E' ASSOCIATO A RIACUTIZZAZIONI SIMIL-LUPICHE
- NEL 50% DEI CASI POSITIVITA' PER FR ANCHE A TITOLI ELEVATI

C'è un possibile riscontro di Ab anti-DNA o -Sm A. la presenza di tali Ab a titolo elevato è associato a riacutizzazioni simil lupiche.

Nel 50% dei casi c'è positività del FR anche a titoli elevati.

Le indagini strumentali da eseguire sono la TAC HR, la SPIROMETRIA, l'ECG, l'ECOCARDIOGRAMMA, l'ELETTROMIOGRAFIA e la SCINTIGRAFIA ESOFAGEA

CONNETTIVITE MISTA

CONNETTIVITE MISTA (CM)

E' UNA SINDROME CARATTERIZZATA DA SINTOMI PROPRI DEL LES, SSc, DELLA PM/DM, E PERSINO DELL'AR, CON LA PRESENZA NEL SIERO DI Ac ANTI-RNP A TITOLO ELEVATO.

La connettivite mista è una sindrome caratterizzata da sintomi propri del Lupus, sclerosi sistemica, della polimiosite, dermatomiosite, quindi avete capito perché è stata trattata per ultima.

È un'entità clinica che per quanto sia caratterizzata da overlap di 2/3 connettiviti è però ben delimitabile come patologia, in quanto **presenta dattilite, titolo elevato di anticorpi anti-RNP (ribonucleoproteina).**

Poi ci sono dei nuovi criteri che vi farò vedere, secondo i quali è sufficiente la presenza degli anti-RNP.

Presenta anche coinvolgimento polmonare con possibile complicanza come **l'ipertensione polmonare**, che si sviluppa come nella sclerosi sistemica forma limitata anti-centromero +, in assenza di fibrosi.

EPIDEMIOLOGIA E GENETICA

NETTA PREVALENZA NEL SESSO FEMMINILE (80% DEI CASI)

PUO' COMPARIRE IN TUTTE L'ETA' CON L'INCIDENZA MAX TRA LA 4ª E 5ª DECADE.

FAMILIARITA': NON SONO DESCRITTI CASI

ASSOCIAZIONE CON HLA-DR4

Si sviluppa una vera e propria vasculopatia in corso di connettivite mista, che colpisce in particolar modo i vasi di piccolo calibro del polmone, con particolari lesioni quali l'iperplasia dell'intima, l'ipertrofia della media fino alla formazione di lesioni plessiformi che sono quasi peculiari delle forme di ipertensione polmonare associata a connettiviti. Infatti queste lesioni non le ritroviamo nell'ipertensione polmonare idiopatica, oppure le possiamo riscontrare ma davvero molto raramente.

Possiamo avere gli anticorpi anti-DNA a titolo elevato quando si ha una

manifestazione simil-lupica, poi nel 50% dei casi possiamo avere positività per il fattore reumatoide.

Questo per quanto riguarda gli auto-anticorpi.

LABORATORIO

- LA FUNZIONALITA' RENALE NON E' MAI ALTERATA
- IPERGAMMAGLOBULINEMIA
- C3 E C4 SOLO LIEVEMENTE DIMINUITI
- LEUCOPENIA POSSIBILE NELLE FORME GIOVANILI
- EMOGAS

RICERCA AUTOANTICORPI:

- ANA A TITOLO ELEVATO (ASPETTO PUNTEGGIATO)
- ELEVATI TITOLI (>1:1600) DI Ac ANTI-RNP (UNA COMPONENTE DEGLI ENA)
- POSSIBILE IL RISCOSTRO DI Ac ANTI-DNA O -Sm A TITOLO MODESTO. LA PRESENZA DI TALI Ac A TITOLO ELEVATO E' ASSOCIATO A RIACUTIZZAZIONI SIMIL-LUPICHE
- NEL 50% DEI CASI POSITIVITA' PER FR ANCHE A TITOLI ELEVATI

Abbiamo già parlato del **laboratorio**, dicendo che la funzionalità renale è raramente alterata, c'è ipergammaglobulinemia, C3 e C4 possono essere diminuiti, leucopenia possibile nel momento in cui c'è l'influenza della malattia lupica.

INDAGINI STRUMENTALI

- ❖ RX TORACE, SPIROMETRIA CON DLCO, TAC TORACE HR
- ❖ ECG, ECOCARDIOGRAMMA
- ❖ ELETTROMIOGRAFIA
- ❖ SCINTIGRAFIA ESOFAGEA

Le **indagini strumentali** che dobbiamo considerare sia per la diagnosi che per il follow-up sono mirate al valutare il coinvolgimento di organi interni e poiché abbiamo un po' di lupus e un po' di SS, è ovvio che dobbiamo eseguire **Rx torace, spirometria con DLCO** (fornisce informazioni sull'iniziale vasculopatia, perché se vi fosse FVC nella norma o lievemente diminuito, ma con DLCO inferiore al 60%, ci sarebbe una marcata riduzione degli scambi di CO causati da una vasculopatia più che ad una interstiziopatia), **TAC torace HR** (serve per evidenziare un'interstiziopatia), **ECG e Ecocardiogramma** (per vedere se vi è un coinvolgimento da fibrosi sia del sistema di conduzione che contrattile), **Elettromiografia** (per escludere il coinvolgimento nervoso), **RX-esofago baritato** (che ha sostituito la scintigrafia e serve per vedere se vi sono alterazioni della motilità esofagea).

DIAGNOSI

E' FORMULATA IN PAZIENTI CHE PRESENTANO

- ❖ SEGNI CLINICI DI CONFINE TRA LES, SSc, MIOSITE.
- ❖ CON CLASSICA DATTILITE
- ❖ ANTICORPI ANTI-RNP

Dobbiamo pensare ad una connettivite mista in pazienti che presentano:

- segni clinici di confine tra LES, SSc, miosite,
- che abbiano una classica dattilite,
- **che abbiano anticorpi anti-RNP**

in questi pazienti è sempre molto importante il follow-up, per mettere in evidenza eventuali segni di ipertensione polmonare.

DIAGNOSTIC CRITERIA

Common Symptoms

1. Raynaud's Phenomenon
2. Swollen fingers or hands
3. Presence of Anti U1 RNP

Mixed findings

- A. Systemic lupus erythematosus (SLE) like
Polyarthritits
Pericarditis/pleuritis
Lymphadenopathy
Facial erythema
Leucopenia/thrombocytopenia

- B. Scleroderma like
Sclerodactyly
Pulmonary fibrosis
Esophageal dysmotility

- C. Polymyositis like
Muscle weakness
High creatine phosphokinase (CPK)
Myopathic electromyogram (EMG)

Requirement for diagnosis: At least one common symptom, with positive U1 RNP antibodies and one or more findings in at least two of the three categories A, B, and C

CRITERI DIAGNOSTICI

Anche questi sono criteri classificativo-diagnostici sviluppati per gli studi clinici.

I primi criteri furono quelli di **ALARCON-SEGOVIA**, ed erano criteri molto semplici. Si richiedeva un alto livello di anticorpi anti-RNP, più almeno 3 degli altri 5 criteri elencati:

- edema delle mani o dattilite
- sinovite
- fenomeno di Reynaud
- miosite
- acrosclerosi

Gli ultimi 2 sono più tipici della sclerosi

sistemica.

Poi ci si rese conto che questi criteri avevano una specificità molto buona (90%), ma la sensibilità era molto bassa (75% e quindi si finiva per perdere alcune diagnosi).

Sono stati classificati dei **nuovi criteri classificativo-diagnostici** (KUSUKAWA CRITERIA) che prevedono:

- 1) Sintomi comuni:

- fenomeno di Reynaud
 - dita a salsicciotto (dattilite)
 - presenza di anti U1 RNP. Notate che qui non viene più citato il titolo, quindi basta la presenza. A mio avviso il titolo era molto importante perché anche nel lupus troviamo gli anti U1 RNP, ma non li ritroviamo mai a titolo così elevato come nella connettivite mista.
- 2) Sintomi lupus-like:
- Poliartrite
 - Pericardite/pleurite
 - Linfadenopatia (anche se questo criterio non viene nemmeno citato nei criteri del lupus)
 - Eritema
 - Leucopenia/trombocitopenia
- 3) Sintomi scleroderma-like:
- Sclerodattilia
 - Fibrosi polmonare
 - Dismobilità esofagea (ecco perché si esegue esofago baritato)
- 4) Sintomi polimiosite-like:
- Debolezza muscolare
 - Elevati CPK
 - Elettromiografia per un danno muscolare e non nervoso cioè di conduzione.

Era sufficiente, tenendo presente questi sintomi, **un sintomo comune purché in presenza di anticorpi anti U1 RNP, ed almeno uno o più sintomi presi da almeno due delle altre 3 combinazioni** (lupus-like, scleroderma-like, polimiosite-like).

Per cui se abbiamo poliartrite, sclerodattilia e alta CPK, con presenza di anticorpi anti U1 RNP e Reynaud o dattilite, possiamo soddisfare i criteri diagnostici.

Una diagnosi più articolata che però aumenta la sensibilità a parità di specificità diagnostica.

È chiaro che se un paziente rispetta anche i criteri di Alarcon-Segovia è tanto di guadagnato.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

DIAGNOSI DIFFERENZIALE				
	CM	LES	SSc	DM/PM
RAYNAUD	+++	++	+++	-
TUMEFAZIONE DELLE DITA	+++	+	+++	+
INTERESSAMENTO POLMONARE	+++	+	++	++
MIOSITE	+++	+	++	+++
POLIARTRITE	+++	+++	+	+
LAM	++	++	+	+
NEFROPATIA	+	+++	++	+
SNC	+	+++	++	+
SNP	+	++	+	+
LEUCOPENIA	++	+++	+	+
ELEVATI TITOLI DI ANTI-U1 RNP	+++	+	+	-
ANTI-dsDNA	+	+++	+	+
ANTI-SM	-	+	-	-
CONSUMO COMPLEMENTO	+	+++	+	+

La DD si fa tra connettivite mista, LES, SSc, dermatomiosite/polimiosite volevo farvi notare solo una cosa: la nefropatia.

La nefropatia è possibile nella connettivite mista, ma non è mai importante come quella che abbiamo nel lupus. In realtà l'avevamo anche nella SSc con la crisi renale però grazie agli ACE-inibitori questa complicanza viene ridotta.

Così come **manifestazioni a carico del SNC** non le abbiamo mai (o al massimo molto raramente) nella connettivite mista, invece è frequente nel LES.

La dattilite (tumefazione delle dita) nel LES non ce l'abbiamo mai, ma ce l'abbiamo solo nella SSc.

L'interessamento polmonare è più frequente nelle connettiviti miste e nella SSc, nel LES invece è molto raro, abbiamo descritto solo un caso in una donna africana. Questi sono i principali caratteri distintivi. Un paziente con connettivite mista deve rispettare questi criteri, però dovete anche provare a valutare una diagnostica per ciascuna di queste patologie.

TERAPIA

TERAPIA

CORTISONICI 1mg/Kg con tapering scalare
E
IMMUNOSOPPRESSORI COME RISPARMIATORE DI CORTISONICI

SE PREVALE UNA SINTOMATOLOGIA ARTRALGICA: METHOTREXATE
LES: AZATIOPRINA

Si avvale di **cortisonici** e poi con i **DMARDS**, cioè i farmaci di fondo, ci si regola sulla sintomatologia predominante.

Se la sintomatologia predominante è il flare (leggi fler), rush, leucopenia, l'artrite, la sierosite, si pensa ad una componente lupica e si può usare l'**AZATIOPRINA**.

Se la sintomatologia predominante è la sclerosi

cutanea o le artriti, allora usiamo il **METHOTREXATE**, che anche senza studi clinici controllati, avrebbe la funzione di prevenire la sclerosi cutanea, agendo bene sulle artriti.

Non c'è un farmaco di fondo di elezione.

Se abbiamo un coinvolgimento polmonare, con ipertensione polmonare senza segni di alveolite, possiamo dare solo i **VASODILATATORI POLMONARI**. Se ci fossero segni di alveolite che precedono l'ipertensione polmonare, allora si usa **CICLOFOSFAMIDE**, come vi ho già detto per le singole connettiviti.

SINDROME DA ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI (SAP)

È un'entità clinica caratterizzata dalla comparsa di trombosi venose e/o arteriose recidivanti, aborti ricorrenti, trombocitopenia e anticorpi anti-fosfolipidi (aPL) nel siero.

Ci sono quadri clinici diversi:

- **FORMA PRIMARIA** (SAPP primaria)
- **FORMA ASSOCIATA** (associata ad altre connettiviti come l'artrite reumatoide, lupus, sjogren, la SSc)
In tutte queste forme associate vanno sempre ricercati gli aPL nel siero.

SINDROME DA ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI (SAP)

DEFINIZIONE

ENTITÀ CLINICA CARATTERIZZATA DALLA COMPARSA DI TROMBOSI VENOSE E/O ARTERIOSE RECIDIVANTI, ABORTI RICORRENTI, TROMBOCITOPENIA E AC ANTI-FOSFOLIPIDI (aPL).

QUADRI CLINICI:

FORMA PRIMITIVA=SAPP

FORMA SECONDARIA:

M. AUTOIMMUNI	EMOPATIE	AEA	PTI	NEOPL.	INF. MIOCARD.
LES	LHO LNH				
S. SJÖGREN	LLA				
ARTRITE REUM.	LMA				

La SAP può essere anche associata anche ad emopatie come la leucemia mieloide acuta, la linfoblastica, al linfoma di Hodgkin/non Hodgkin.

Si potrebbe associare anche all'anemia emolitica autoimmune, alla porpora trombocitopenica idiopatica, a neoplasie (la SAP diventa una sindrome paraneoplastica), in alcuni casi in seguito ad infarto del miocardio (c'è una review scritta da Schonfield che indica la comparsa degli aPL come qualcosa di transitorio del periodo post-infartuale).

Noi ci focalizzeremo sulle forme che hanno un impatto sulla clinica, che sono la primaria e quelle secondarie a malattie autoimmuni, perché in caso di emopatie basterebbe curare l'emopatia principale e la sindrome è difficile che si manifesti clinicamente. Lo stesso dicasi per le forme associate a neoplasia.

ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI (aPL) NELLA SAP

- 1) LUPUS ANTI-COAUGULANT (LAC)
- 2) ANTICORPI ANTI-CARDIOLIPINA (aCL).
- 3) ANTICORPI ANTI- β GLICOPROTEINA1 (BGP1)

ALTRI ANTICORPI

- 4) ANTICORPI RESPONSABILI DI POSITIVITA' DELLA VDRL
- 5) ANTICORPI ANTI-MITOCONDRIO (TIPO M5)
- 6) ANTICORPI ANTI-CELLULE ENDOTELIALI

ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI DA RICERCARE NELLA SAP

- 1) **LUPUS ANTI-COAUGULANT (LAC):** che non è un AC ma è un fenomeno caratterizzato dall'allungamento del PTT, dovuto sicuramente alla presenza di autoanticorpi, ma viene considerato un fenomeno
- 2) **AC ANTI-CARDIOLIPINA (aCL)**
- 3) **AC ANTI- β GLICOPROTEINA1(BGPi)**

Non basta la presenza di questi AC, è molto importante identificare l'isotipo, infatti solitamente si chiedono IGG e IGM, sia degli anti-cardiolipina che degli anti- β glicoproteina 1.

È importante anche il titolo che deve essere medio/alto per essere significativo.

Sono stati fatti tanti lavori per standardizzare il livello di questi AC a livello internazionale.

ALTRI ANTICORPI

- 4) AC responsabili di positività alla VDRL (reazione per la diagnosi di sifilide): se sono positivi, non vuol dire che il paziente abbia la sifilide, perché il treponema è ricchissimo in fosfolipidi a livello della membrana, quindi possiamo avere una falsa positività.
- 5) AC anti-mitocondrio tipo M5, che possiamo ritrovare nelle cirrosi biliari primitive
- 6) AC anti-cellule endoteliali, che come vi ho detto per le vasculiti, sono oggetto di intensa ricerca, ma dal punto di vista clinico non hanno alcun riscontro applicativo.

IPOTIZZATO MECCANISMO PATOGENETICO DI TROMBOSI

MEDIATO DA aPL:

IL COMPLESSO TROMBINA-TROMBOMODULINA

→ ATTIVA LA PROTEINA C

PROTEINA C ATTIVATA
+
PROTEINA S
+
FOSFOLIPIDI

DEGRADAZIONE

EFFETTO ANTICOAGULANTE

FATT. Va E VIIIa

MEDIATO DA Ac anti- β GPI: β 2-GLICOPROTEINA1 (GPI)

AZIONE ANTI-PROTROMBINASI

EFFETTO ANTICOAGULANTE

IPOTIZZATO MECCANISMO PATOGENETICO DI TROMBOSI

In questa sindrome, oltre ad avere la diatesi trombotica, abbiamo paradossalmente anche piastrinopenia.

Ancora oggi questi meccanismi non sono stati interamente compresi.

-Meccanismo mediato da aPL:

In condizioni di normalità abbiamo un complesso trombia-trombomodulina che attiva la proteina C.

La proteina C entra a far parte di un altro

complesso che ha come ultimo effetto quello anticoagulante.

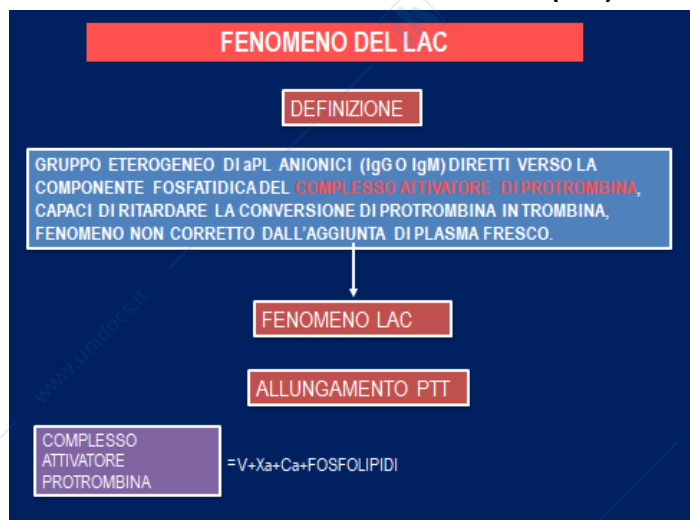
Questo complesso è fatto da proteina C attivata+proteina S+fosfolipidi (infatti nelle trombofili si chiede sempre la proteina C e la proteina S).

Tutto questo complesso ha il ruolo di degradare il fattore V attivato ed il fattore VIII attivato, e quindi avere un effetto anticoagulante.

Possiamo notare che sia in questo complesso, sia nella trombomodulina che è una proteina molto fosforilata, ci sono molti fosfolipidi. Se questi fosfolipidi vengono attaccati dagli aPL si viene a neutralizzare l'effetto anticoagulante e quindi questo può giustificare la diatesi trombofilica.

-Meccanismo mediato da AC anti-βGPI:

È un meccanismo più semplice perché la β glicoproteina 1 ha un'azione anti-protrombinasica (quindi effetto anticoagulante). Essendo neutralizzata questa proteina dagli aPL, ci sarebbe il blocco della sua azione anticoagulante.

FENOMENO DEL LUPUS ANTI-COAUGULANT (LAC)

FENOMENO per la prima volta osservato nei pazienti lupici, dovuto probabilmente ad aPL non ben definiti (probabilmente in mezzo ci stanno anche gli anti-cardiolipina), IGG o IGM che sono diretti contro la componente fosfatidica del complesso attivatore della protrombina (fatto da fattore V+X attivato+calcio+fosfolipidi).

Questi AC sono capaci di ritardare la conversione di protrombina in trombina, fenomeno non corretto dall'aggiunta di plasma fresco.

In laboratorio si osserva un lieve o un consistente allungamento del PTT (tempo di tromboplastina parziale).

È chiaro che quando c'è un paziente con sospetta SAP primaria o secondaria, abbiamo l'obbligo di indagare sulla presenza degli aPL.

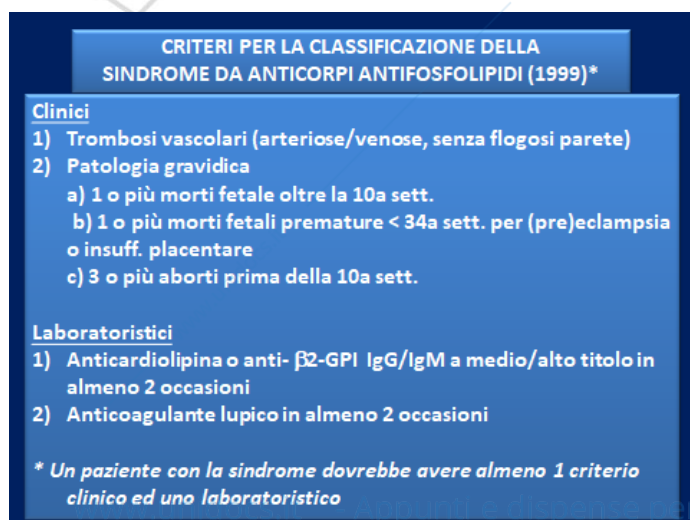


A volte possiamo avere una sieropositività, un LAC positivo, con un PTP assolutamente nella norma. Sarà solo il vostro acume clinico che vi porterà a chiedere la ricerca della positività agli aPL.

In realtà ci sono altri test che vengono fatti in sequenza (come quello con il veleno della vipera Russel), che sono tutti test di conferma di primo livello, prima che il laboratorista dia la conferma che il LAC è positivo.

Quindi non basta il PTP allungato, ma ci sono altri test, come quello con l'aggiunta di plasma fresco e quello con il veleno della vipera per

capire se il paziente sia davvero LAC+.

**CRITERI CLASSIFICATIVI**

Pel la diagnosi è sufficiente un criterio clinico associato ad uno laboratoristico.

CRITERI CLINICI:

1) Trombosi vascolari (arteriose/venose senza segni di una pregressa flebite, si tratta più di flebotrombosi più che trombofelbiti)

- 2) Patologia gravidica che si evidenzia con delle morti del prodotto del concepimento: 1 o più morti fetali oltre la 10° settimana (le morti in questo periodo dovrebbero essere rarissime), 1 o più morti premature prima della 34° settimana, 3 o più aborti prima della 10° settimana (in questo periodo gli aborti sono frequenti, ecco perché si mette 3 o più aborti come criterio).

CRITERI LABORATORISTICI:

- 1) Positività agli AC anti-cardiolipina e/o anti- β 2 glicoproteina 1 IGG/IGM, a titolo medio-alto, almeno in 2 occasioni a distanza di 6 settimane (cioè il test deve essere riconfermato),
- 2) Positività all'anticoagulante lupico in almeno 2 occasioni

È sufficiente positività ad uno di questi 3, che sia confermata in almeno 2 occasioni a distanza di 6 settimane.

NB: non fate confusione, perché qui abbiamo parlato di sindrome da anticorpi anti-PL, poi però ci sono pazienti che hanno gli anticorpi o sono positivi al lupus anticoagulant senza aver mai avuto una manifestazione clinica o un aborto. In questo ultimo caso, anche con titoli elevati che impressionano, non possiamo fare la diagnosi di sindrome perché sindrome significa insieme di sintomi.

La diagnosi in questo caso sarà di una sieropositività ad anticorpi anti-PL, ed il nostro unico accorgimento sarà quello di stabilire se il paziente è a rischio di trombosi, in particolar modo se si tratta di una paziente giovane che stia programmando una gravidanza. In questo caso dobbiamo attuare una profilassi primaria, cioè prima che ci sia stato l'evento abortivo e prima della trombosi.

In assenza di gravidanza dobbiamo valutare tutti i fattori di rischio trombofilici vascolari e non.

In presenza di una programmazione di gravidanza dobbiamo dare la terapia con l'intento di prevenire l'aborto (già la gravidanza è una condizione protrombotica, in più ci sarebbero gli AC anti-PL).

TERAPIA

PROBABILI TARGET TERAPEUTICI NELL'APS	
Target	Tipo di farmaco
1) Anticoagulazione	- Warfarin (Coumadin*), Acenocumarolo (Sintrom*) - Eparina frazionata e non frazionata - Inibitori selettivi del fattore Xa (Fondaparinux - Arixtra*) - Inibitori diretti della trombina (Iepirudina-Refludan*, bivalirudina-Angiomax*)
2) Inibizione dell'aggregazione piastrinica	- Acido acetilsalicilico - Altri antiaggreganti piastrinici (Ticlopidina-Tiklid*, Clopidogrel-Plavix*) - Antagonisti delle glicoproteine piastriniche IIb/IIIa (Abciximab-ReoPro*, Tirofiban-Agrastat*, eptifibatide-Integrilin*) - Idrossiclorochina (Plaquenil*) - Inibitori delle p38 MAPK ?
3) Incremento della clearance degli APL	- Plasmaferesi - Immunoglobuline ev
4) Inibizione B-cellulare	- Rituximab (Mabthera*)
5) Inibizione del complemento	- Inibitori del complemento (C3 e C5) ?
6) Inibizione dell'attivazione dell'endotelio e/o dell'upregulation dell'ITF	- Steroidi - Statine - ACE inibitori - Dilazep, Defibrotide (Noravid*, Proclidex*, Dasovasi*)

Erkan D et al. Nature Clin Pract Rheumatol 2009;5:160-170

C'è un armamentario terapeutico.

1) anticoagulanti

Si utilizza il **WARFARIN** (coumadin), che non può essere dato in gravidanza perché teratogeno, quest'ultimo agisce a livello epatico sulla sintesi di alcuni fattori della coagulazione, quindi è un ottimo anti-coagulante.

EPARINA FRAZIONATA, meglio di quella non frazionata.

Un altro tipo di eparina è il Fondaparinux, solo che

invece di dare 2 somministrazioni al giorno di clexane, diamo questa eparina in un'unica somministrazione.

2) Inibitori dell'aggregazione piastrinica

L'**acido acetil-salicilico** viene usato molto spesso come anti-aggregante, sia in gravidanza che non.

Altri anti-aggreganti sono la ticlopidina e clopidogrel però al di fuori delle gravidanze. Sono usati da soli oppure in associazione con i cumarolici nelle forme trombotiche multirecidivate.

Spicca un farmaco che è l'IDROSSICLOROCHINA (Plaquenil), che voi avete sentito fino ad adesso essere un farmaco immunosoppressore efficacissimo nelle lesioni cutanee da lupus, nelle artriti mild (non aggressive), ma in questo caso questo farmaco ricorre non come immunosoppressivo. In questa malattia gli immunosoppressori non hanno alcun senso, nonostante istintivamente vi verrebbe da dire che essendoci gli auto-anticorpi, vi sarebbe la possibilità di dare l'immunosoppressore.

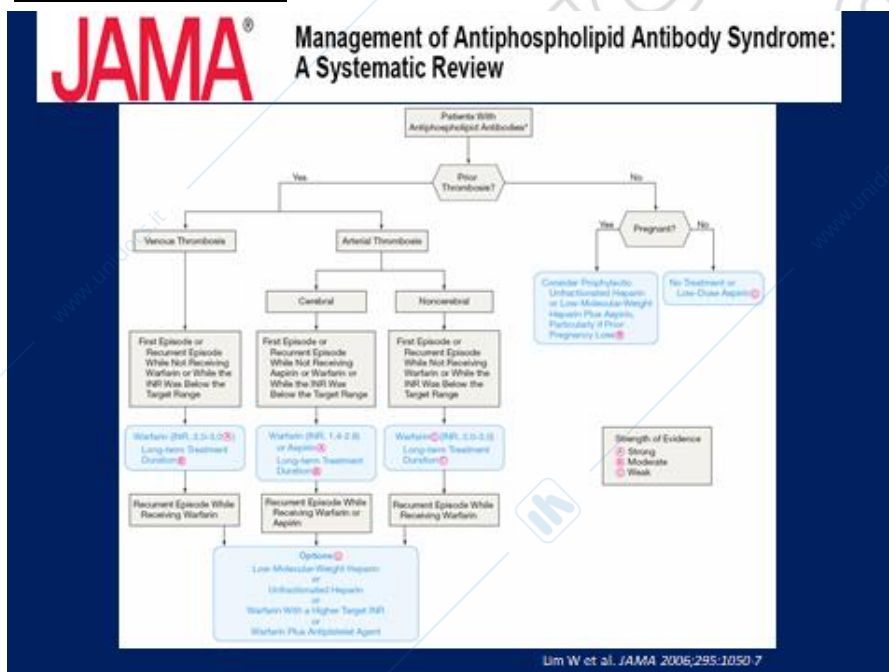
L'idrossiclorochina viene associato anche durante la gravidanza, perché è una molecola che avrebbe un effetto proprio sul meccanismo di interazione degli AC anti-fosfolipidi con i fosfolipidi nei vari complessi della cascata di coagulazione. Il Plaquenil a dosaggio basso, con una compressa da 200 mg, viene dato anche in gravidanza per ridurre l'incidenza degli aborti, qualora l'eparina e l'acido acetil-salicilico non dovessero bastare.

3) Incremento della clearance degli aPL

La **plasmaferesi e le immunoglobuline** endovenose sono utili, non solo in quelle SAP recidivanti che non rispondono a terapia, ma soprattutto in una gravissima complicanza della SAP come la sindrome catastrofica da aPL.

- 4) Inibitori B cellulare: sarebbe un tentativo di utilizzare il rituximab, in modo da bloccare le cellule B che producono AC, ma per adesso non ci sono risultati positivi.
- 5) Inibitori del complemento: c'è uno studio in corso con AC monoclonale che riconosce il C5, condotto dal prof. Tedesco in collaborazione con il prof. Meloni (referente italiano di questa patologia).
- 6) Inibitori dell'attivazione dell'endotelio: steroidi (che si possono dare nelle sindromi catastrofiche, ma di regola lo steroide avrebbe effetto favorente la trombosi), statine, ACE-inibitori, ma nessuno di questi è molto utile.

PROFILASSI NELLE SAP



Abbiamo 2 situazioni:

- Se prima c'è stata già una trombosi, quindi abbiamo la profilassi secondaria, per prevenire la recidiva di trombosi;
- Situazione della gravidanza.

In gravidanza, se abbiamo una paziente che non abbia avuto trombosi precedentemente, non ha una storia sierologica con aPL a titolo alto, non ha avuto aborti progressi, in questo caso non siamo tenuti a fare terapia o **al massimo** un po' di **aspirinetta** (l'aspirinetta

si può dare fin dall'inizio perché non ha effetti collaterali, ma solitamente si sospende almeno 10/15 giorni prima del parto, altrimenti potrebbe ostacolare l'efficiente chiusura del dotto del botallo).

In gravidanza, se abbiamo una paziente che non ha avuto trombosi, ma che aPL a titolo elevato, con storia di aborti ricorrenti (che rientrano in quei criteri cioè 3 o più aborti, oppure morti fetali 1 o più dopo la 10^a

settimana o prima della 35° settimana), in questo caso dobbiamo applicare doppia terapia con **aspirinetta ed eparina a basso peso molecolare** durante tutto il periodo della gravidanza più sei settimane successive alla gravidanza. **Adottiamo, dunque, la profilassi primaria.**

Se sotto questo trattamento la paziente dovesse avere una trombosi, non abbiamo tanta colpa noi medici però le diciamo che nel programmare una futura gravidanza aggiungeremo il Plaquenil, anche se qualcuno lo aggiunge già in questa fase.

Nei pazienti con aPL a titolo alto, a prescindere dalla gravidanza, con episodi trombotici, senza precedenti anamnestici di SAP, dobbiamo pensare ad una profilassi primaria. Per farlo dobbiamo pensare ai fattori di rischio. I fattori di rischi sono:

- Età (superiore ai 55 anni per i maschi, 65 per le donne;
- Fattori di rischio cardiovascolari (ipertensione, diabete, ipercolesterolemia, fumo, obesità, microalbuminuria, iperuricemia)
- Uso di contraccettivi orali (che sono pro-trombotici)
- Immobilizzazione prolungata (degenza di 6 giorni è già sufficiente);
- Chirurgia
- Fattori trombofilici congeniti (mutazione fattore V di Laiden, deficit della proteina C e S)
- Concomitanti patologie autoimmuni (soprattutto LES)
- Titolo alto degli aPL
- Titolo medio/alto di anticorpi anti-cardiolipina e anti-β2 glicoproteina 1, o Lupus anticouglulant
- Multipla positività ad uno o più di questi fattori.

In questi pazienti con questi fattori di rischio, che non hanno mai avuto una trombosi, non hanno mai riferito di aborti ricorrenti, USIAMO TERAPIA PROFILATTICA ANTI-AGGREGANTE.

Nella popolazione generale questa terapia anti-aggregante non è assolutamente indicata per abbassare l'incidenza annuale di eventi trombotici, ma la profilassi con aspirina è indicata nei pazienti con alto rischio di trombosi che abbiano la siero-positività.

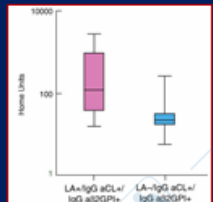
Studi recenti (2008) hanno proposto l'utilità dell'idrossiclorochina nei pazienti con LES e SAP per prevenire la trombosi.

TROMBOPROFILASSI PRIMARIA DELL'APS

(Pazienti asintomatici con APL persistentemente positivi – NON GRAVIDANZA)

FATTORI DI RISCHIO

- Età (M >55 aa, F >65 aa)
- Fattori di rischio cardiovascolari (ipertensione arteriosa, diabete mellito, ipercolesterolemia, fumo, obesità, microalbuminuria)
- Uso di contraccettivi orali
- Immobilizzazione prolungata
- Chirurgia
- Fattori trombofilici congeniti (mutazione del fattore V di Leiden, deficit della proteina C e S)
- Concomitanti patologie autoimmuni (soprattutto LES)
- Profilo aPL ad alto rischio di trombosi
- ✓ titolo medio-alto di aCL IgG, anti-β2GPI e/o LA
- ✓ multipla positività di aCL IgG, anti-β2GPI e/o LA



Giannakopoulos B et al. Blood 2009
Miyakis S et al. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2006

TROMBOPROFILASSI PRIMARIA DELL'APS

Conclusioni

- Non è indicata la profilassi primaria nella popolazione generale per il basso tasso di incidenza annuale di eventi trombotici (0-3,8%)
- La profilassi primaria con basse dosi di aspirina è indicata nei pazienti ad alto rischio di trombosi (LES, età, fattori di rischio CVS, fattori procoagulanti acquisiti e congeniti, profilo APL ad alto rischio), per il più alto tasso di incidenza annuale di eventi trombotici (3,8%). In studi retrospettivi è stato dimostrato che al momento del primo evento trombotico nel 46-76% dei casi coesiste la positività per APL e la presenza di altri fattori di rischio trombotici
- Studi recenti hanno proposto l'utilità dell'idrossiclorochina nei pazienti con LES aPL positivi per prevenire la trombosi, per la capacità di ridurre il legame tra aPL e il dominio di β2-GPI al doppio strato fosfolipidico di membrana (Rand JH et al. Blood 2008)
- Anche le statine (es. rosuvastatina) potrebbero svolgere un ruolo nella tromboprolifassi primaria, perché, legandosi ai recettori per le LDL, bloccano l'attivazione delle cellule endoteliali indotta dagli aPL (Glynn RJ et al. NEJM 2009)

Erkan D et al. Nature Clin Pract Rheumatol 2009
Erkan D et al. Arthritis Rheum 2007
Lim W et al. JAMA 2006

Qualcuno dice che anche le statine potrebbero svolgere un ruolo nella tromboprofilassi primaria.

Il messaggio è che pazienti asintomatici con anticorpi a titolo medio/elevato, oppure una combinazione multipla con anticorpi e LAC, con uno o più fattori di rischio sovra citati, sicuramente devono fare terapia antiaggregante.

Adesso vediamo la **tromboprofilassi secondaria**, cioè pazienti con una storia clinica non solo di positività agli anticorpi, ma anche pregresse trombosi arteriose o venose.

Se il paziente ha avuto una trombosi venosa, questa può rappresentare il primo episodio o un episodio successivo (secondo o terzo episodio) ma con il paziente non in trattamento terapeutico adeguato.

Ad esempio se il paziente prendeva il Coumadin, che richiede un INR=2-3 e nel momento della trombosi aveva 0,8 questo rappresenta un trattamento inefficace. Oppure la causa di questi episodi successivi potrebbe essere che il paziente si è dimenticato di prendere per 7 giorni l'aspirinetta.

In questi casi ci dobbiamo assicurare che il paziente prenda un anticoagulante orale. Quindi prima di tutto si utilizza il **CLEXANE**, che agisce subito sotto cute, a cui poi si sostituisce un anticoagulante per bocca, purché l'INR sia tra 2 e 3.

Bisogna dire al paziente, se è già in trattamento, di stare molto attento all'INR, qualora l'episodio trombotico sia avvenuto col paziente già sotto Warfarin ma con un INR al di sotto di 2.

La durata del trattamento è sconosciuta, a lungo termine, perché si è visto che anche dopo 2,3 o 4 anni, sospendendo l'anticoagulante si può avere la recidiva.

Al momento fortunatamente stanno svolgendo degli studi sui nuovi anticoagulanti orali che in realtà sono delle eparine per bocca (per esempio **XARELTO**).

Questi nuovi farmaci hanno un vantaggio incredibile, perché il paziente non è obbligato ad andare ogni due settimane a fare il controllo del PT.

L'**efficacia anticoagulante** di questi nuovi farmaci non è condizionata dall'assunzione di altri farmaci che possano agire sul citocromo epatico, quindi il paziente è molto più libero.

I primi studi clinici controllati, ad esempio sulla **fibrillazione atriale**, si sono già conclusi ed ora tutti i pazienti con questo problema non prendono più il Coumadin ma questi nuovi anticoagulanti (che sono degli inibitori del fattore Xa) agiscono come l'eparina a basso peso molecolare con la differenza che si danno per bocca.

Al momento sono in atto studi in quei pazienti con APS che hanno bisogno del Coumadin per vedere cosa accade con questi nuovi anticoagulanti. Secondo il professore questi studi saranno un successo e Xarelto per bocca riuscirà a sostituire il Coumadin in una maniera straordinaria.

Se invece il paziente ha un nuovo episodio trombotico durante il periodo di assunzione del Coumadin a dosaggi terapeutici adeguati, c'è la possibilità:

- di aumentare l'INR fino a 3,5-3,7 senza però arrivare a 4 perché si è visto che in questo caso il rischio di emorragia è decisamente maggiore rispetto al beneficio del paziente;
- di associare al Warfarin un antiaggregante, ad esempio un'aspirinetta, ma c'è molta più tendenza ad associare il CLOPIDOGREL.

La trombosi venosa non prevede mai l'antiaggregante. Chi ha trombosi venosa deve prendere il Coumadin, un domani lo Xarelto e il Clotidogrel.

In altre parole le trombosi venose vanno trattate con l'antiaggregante in associazione all'anticoagulazione in casi di insuccesso terapeutico della sola anticoagulazione.

Invece c'è il settore delle **trombosi arteriose**, in cui abbiamo possibilità diverse, a seconda che sia cerebrale o non cerebrale:

- a livello **CEREBRALE**, al primo episodio oppure in un episodio successivo al primo in un paziente non trattato, bisogna dare l'anticoagulante con un target **INR tra 1,4 e 2,8**, cioè con un PT allungato più basso che nella trombosi venosa.
Questo succede perché all'ischemia cerebrale segue un rammollimento cerebrale e un infarcimento emorragico dell'area necrotica del tessuto. Dunque si usa un po' più di cautela perché c'è il rischio di un'emorragia nell'area di rammollimento cerebrale. In alternativa si può usare l'aspirinetta oppure, quando si è in ospedale, il Flectadol endovena.
Qualora il paziente, pur essendo ben trattato, avesse un ulteriore episodio di ischemia cerebrale bisognerà considerare ancora l'associazione anticoagulante + antiaggregante;
- con trombosi arteriosa **NON CEREBRALE** si usa il Warfarin al primo episodio con INR tra 2 e 3, ma anche qui per un periodo prolungato.

Negli episodi di trombosi cerebrali l'aspirinetta ha un livello di evidenza alto, quindi è stata dimostrata da metanalisi eseguite su studi controllati, ed è stata inserita come alternativa al Warfarin.

Invece non c'è dubbio che nelle trombosi arteriose non cerebrali l'anticoagulante debba essere fatto, con il piccolo vantaggio che si può sperare dopo 1,2,3 anni di terapia, di sostituire l'anticoagulante con l'antiaggregante, però al primo segno d'insufficiente risposta o di ischemia, allora abbiamo la conferma che dobbiamo continuare ad utilizzare il Coumadin a vita.

Se invece l'episodio trombotico si ha in corso di adeguato trattamento con anticoagulante con INR tra 2 e 3, allora dobbiamo fare l'associazione Cotidogrel + anticoagulante orale.

In conclusione, come si vede, questa è una sindrome autoimmune e non abbiamo un farmaco immunosoppressivo per trattarla.

TROMBOPROFILASSI SECONDARIA NELLA APS



- 1) Qual è la migliore terapia anticoagulante?
- 2) Quale livello di anticoagulazione è necessaria?
- 3) Quale dovrebbe essere la durata del trattamento anticoagulante?



Questa è una review piuttosto datata ma tutt'oggi qual è la migliore terapia anticoagulante, quale livello di anticoagulazione è necessario e quale dovrebbe essere la durata del trattamento anticoagulante sono domande che restano un po' in sospeso.

TROMBOPROFILASSI SECONDARIA NELLA APS

Trombosi venosa

Conclusioni

- Il tromboembolismo venoso (TEV) è la manifestazione clinica più frequente nella APS (in circa il 32% dei casi).
- In caso di primo episodio o di episodi ricorrenti in assenza di terapia anticoagulante, non ci sono vantaggi nel raggiungere un target di anticoagulazione elevato e pertanto si raccomanda **terapia con warfarin con PT-INR 2-3**.
- Un target più elevato (INR 3.0-4.0) è consigliato nei pazienti con recidiva trombotica già in corso di terapia anticoagulante adeguata.
- Si è osservato che il rischio di eventi ricorrenti è più alto nei sei mesi successivi l'interruzione della TAO.
- La durata ottimale del trattamento anticoagulante per la prevenzione di trombosi ricorrenti è sconosciuta. Tuttavia, nei pazienti con precedenti episodi trombotici si raccomanda di effettuare **terapia anticoagulante a lungo termine (a vita?)**.

Erkan D et al. *Nature Clin Pract Rheumatol* 2009
 Ruiz-Irastorza G et al. *Arthritis Rheum* 2007
 Lim W et al. *JAMA* 2006
 Finazzi G et al. *J Thromb Haemost* 2005
 Crowther MA et al. *NEJM* 2003

- Il tromboembolismo venoso è sicuramente la manifestazione clinica più frequente rispetto a quello arterioso.
- In caso di primo episodio o di episodi successivi in assenza di una terapia adeguata, non ci sono vantaggi nel raggiungere un target più elevato (INR oltre i 3) quindi si preferisce aggiungere il Clopidogrel (antiaggregante).
- Il target più elevato (INR tra 3 e 4) è consigliato nei pazienti con recidiva trombotica già in corso di terapia anticoagulante adeguata. In caso di recidiva trombotica con INR 2-3 adesso l'orientamento è di aggiungere la terapia antiaggregante senza aumentare l'INR col Coumadin, quindi il terzo punto della slide potremmo fondamentalmente eliminarlo.
- Si è osservato che il rischio di eventi ricorrenti è più alto nei sei mesi successivi l'interruzione della TAO, cioè qualora decidessimo di sospendere la terapia anticoagulante orale, dopo due o tre anni di trattamento, dovremmo monitorare in maniera ravvicinata il paziente.
- La durata ottimale del trattamento anticoagulante per la prevenzione di trombosi ricorrenti è sconosciuta, tuttavia nei pazienti con precedenti episodi trombotici si raccomanda di effettuare **TARAPIA ANTICOAGULANTE A LUNGO TERMINE**, quindi addirittura a vita.

In gravidanza per le sindromi SAP o per le forme sierologicamente solo positive non bisogna somministrare mai la vitamina K per l'alto potere teratogeno e il rischio di emorragie fetali e placentari.

Si raccomanda sempre, a tutte le donne che stanno per intraprendere una gravidanza o sono ai primi mesi di gravidanza, di valutare gli anticorpi antifosfolipidi.

Teoricamente questo dovrebbe essere fatto in donne con storie di aborti ricorrenti però se una donna ha già avuto un aborto, al massimo due, è ridicolo andare ad aspettare il terzo aborto per rispettare il criterio diagnostico.

Nella **PRIMARIA** (con anamnesi vascolare e ostetrica negativa), in cui abbiamo anticorpi antifosfolipidi (o lupus anticoagulante presente e/o anti GP1 a titolo medio-alto e/o anticardiolipina) a titolo medio-alto, è opportuno somministrare l'aspirinetta a basso dosaggio (70-100 mg/die).

Nella **SECONDARIA** (con anamnesi vascolare, cioè trombosi venosa o arteriosa e/o ostetrica positiva, che ha avuto una morte fetale dopo la decima

o prima della trentacinquesima settimana) bisogna aggiungere all'aspirina l'eparina a basso peso molecolare, però in dosi profilattiche (2000-4000 UI).

- L'eparina si inizia dopo il primo rilievo ecografico di battito fetale, quindi in genere intorno alla sesta settimana. L'eparina si può prolungare fino a 12-24 ore prima del parto e poi si riprende 12 ore dopo il parto.
L'aspirinetta deve essere sospesa due-tre settimane prima del parto.
Non è raccomandato il trattamento con steroidi che aggravano la situazione trombofilica senza alcun vantaggio.
- Nel puerperio si riprende l'eparina e si shifta al dicumarolico perché non c'è più effetto teratogeno sul feto.

Parliamo adesso della **SINDROME CATASTROFICA**, una terribile complicanza in pazienti che hanno già una sindrome di anticorpi antifosfolipidi.

Ci sono dei fattori che possono scatenare questa sindrome:

- le infezioni ;
- la gravidanza;
- l'uso di farmaci pro-coagulanti.

Fondamentalmente sono le infezioni e la gravidanza a scatenare la sindrome catastrofica.

La sindrome catastrofica è caratterizzata da multiple manifestazioni trombotiche vascolari, che però si formano nei piccoli vasi (microcircolo), che si sviluppano in un brevissimo arco di tempo.

Il risultato è che vengono colpiti due o più organi, anche a distanza tra di loro (fegato, polmone, rene, pancreas) con un quadro di insufficienza multiorgano.

I criteri diagnostici sono:

A) trombosi arteriosa/venosa in almeno 3 differenti organi (reni, polmoni, SNC, cuore, cute, fegato);

PROFILASSI NELLA APS in GRAVIDANZA

PRIMARIA (con anamnesi vascolare e ostetrica negativa)

- ✓ E' indicato somministrare **aspirina a basso dosaggio** (75-100 mg/die)

SECONDARIA (con anamnesi vascolare e/o ostetrica positiva)

- ✓ E' indicato utilizzare **basse dosi di aspirina** (75-100 mg/die) dal momento in cui si decide il concepimento e somministrare **eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche** (2.000-4.000 UI/die), quando la gravidanza è confermata (soprattutto in presenza di storia di pregressi aborti)
- ✓ Il trattamento con Eparina andrebbe iniziato dopo il primo rilievo ecografico del battito cardiaco dell'embrione, in genere intorno alla 6^a settimana di gestazione e proseguito per tutta la gravidanza
- ✓ Nel puerperio è raccomandato proseguire la terapia anticoagulante (eparina o warfarin) per almeno 6 settimane

Non è raccomandato il trattamento con steroidi nelle donne con APS in gravidanza

Bates SM et al. Chest. 2008;133:844-886
Marik P, Plante L. NEJM 2008; 359:2025-33

B) comparsa di manifestazioni cliniche simultaneamente o entro una settimana;

C) conferma istopatologia mediante biopsia che evidenzierebbe trombosi del microcircolo (è una trombosi simile alla porpora trombotica). Questo è il più difficile da valutare perché il paziente è in **D)** una condizione gravissima; presenza o di LAC o della sintomatologia di APS.

La diagnosi di certezza si ha quando sono presenti tutti e 4 i criteri, una diagnosi probabile si ha quando sono presenti:

- criteri A, B, D;
- criteri A, C, D e sviluppo di un terzo evento entro un mese (nonostante la terapia anticoagulante).

La prima delle due serie di criteri si adotta in pazienti che versano in condizioni tali che non è possibile una biopsia. Solo la biopsia della cute sarebbe possibile.

Per fortuna insorge in meno dell'1% dei pazienti con APS ma quando insorge la mortalità è del 50% per via di infarto cerebrale, scompenso cardiaco, sepsi.

Circa il 30% dei pazienti presenta anche evidenza di una **CID**, perché se iniziano a crearsi degli eventi microtrombotici è facile che questi microtrombi siano il punto di partenza di una CID.

Per quanto riguarda la patogenesi è sconosciuta. Si parla di **tempesta trombotica** che ha come fattori scatenanti infezioni, sospensione della TAO, gravidanza, uso di alcuni farmaci pro coagulanti e traumi chirurgici.

SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI CARASTROFICA (CAPS) O SINDROME DI ASHERSON

DEFINIZIONE

Rappresenta una variante dell'APS.
E' una condizione clinica caratterizzata da multiple manifestazioni trombotiche vascolari, prevalentemente a carico del microcircolo, che si sviluppa in un breve intervallo di tempo

Asherson RA. J Rheumatol 1992;19:508-512

APS CATASTROFICA (CAPS)

- A. Trombosi arteriosa/venosa in almeno tre differenti organi (reni: 78%, polmoni: 66%, SNC: 56%, cuore: 50%, cute: 50%)
- B. Comparsa delle manifestazioni cliniche simultaneamente o entro una settimana
- C. Conferma istopatologica mediante biopsia di trombosi del microcircolo
- D. Presenza di LAC e/o anticorpi anticardiolipina e/o antiβ2GP1

Diagnosi di certezza: 4 criteri

Diagnosi probabile: criteri A, B, D
criteri A, C, D e sviluppo di un terzo evento entro un mese (nonostante terapia anticoagulante)

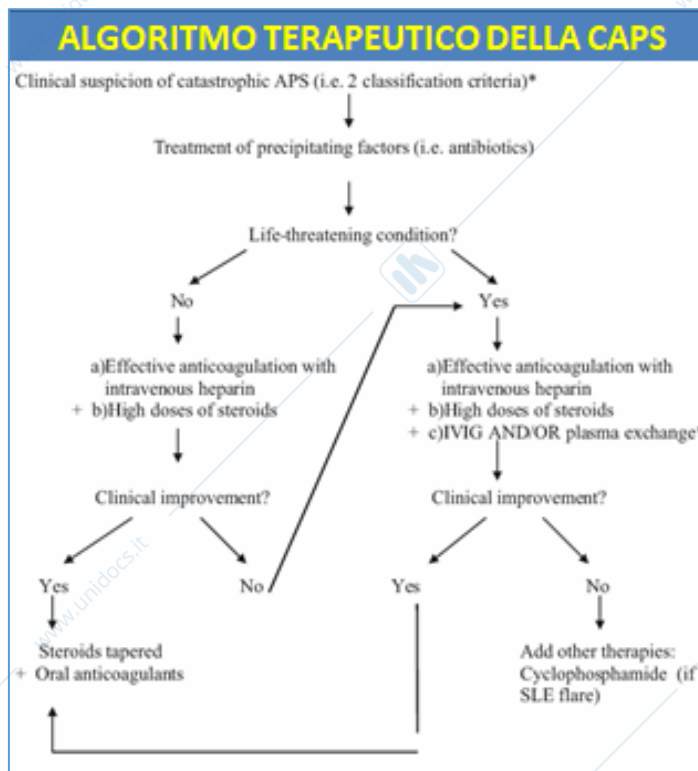
Epidemiologia

- Rappresenta meno dell'1% dei pazienti con APS.
- Mortalità: circa il 50% dei casi (cause principali: stroke cerebrale, scompenso cardiaco, sepsi).
- Circa il 30% dei pazienti presenta anche evidenza di CID

Patogenesi

- Sconosciuta ("thrombotic storm")
- Fattori scatenanti: infezioni, traumi chirurgici, farmaci o sospensione della TAO

Levine J et al. N Engl J Med 2002;346:752-763



Per quanto riguarda la terapia, questo è il caso in cui entrano in funzione le Ig endovena, la plasmateresi e la **terapia steroidea**.

Quest'ultima si fa perché alla base della formazione di questi trombi c'è una notevole attivazione della via che attiva NFκB. Gli steroidi sono dei potenti inibitori di questa via, per cui si è visto che con la terapia steroidea si può stroncare questo meccanismo.

Se tra i fattori precipitanti ci sono infezioni si somministrano antibiotici (nel caso di APS in cui sono rispettati 2 criteri classificativi, quindi APS sospetta).

A questo punto si valutano le condizioni cliniche del paziente, se non c'è una situazione di rischio di vita si inizia una terapia anticoagulante con eparina endovenosa (ma questo è stato superato perché si dà il Clexane)

e alte dosi di steroidi.

Nelle forme meno gravi è quindi sufficiente intensificare la terapia anticoagulante con eparina (non endovena, perché per la terapia endovenosa di eparina sono necessarie delle pompe che in alcuni reparti non sono disponibili).

Quindi nelle forme senza importante rischio di vita si usano solo steroidi ad alte dosi, se c'è un miglioramento clinico si passa alla terapia orale anticoagulante, altrimenti si va nel caso in cui la sindrome insorge e c'è una grave compromissione della vita del paziente. In questo caso entrano in gioco dosi di steroidi, una valida terapia eparinica anticoagulante più le Ig per via endovenosa. Se il paziente non risponde alla terapia con Ig per via endovenosa si associa la plasmateresi.

Per quanto riguarda il Clexane (enoxaparina, cioè eparina frazionata) abbiamo:

- il dosaggio profilattico;
- il dosaggio terapeutico.

Per questi dosaggi si valuta il peso del paziente. Se il paziente pesa 80 Kg dobbiamo aggiungere due zeri e abbiamo le unità da somministrare al paziente.

Ai pazienti di 80 Kg si danno 8000 unità di Clexane, una volta al giorno se vogliamo fare la profilassi, due volte al giorno se vogliamo fare la terapia.

Poiché il Clexane ha un'emivita di 12 ore e quindi va somministrato 2 volte al giorno, per fare **profilassi** nel nostro paziente di 80 Kg dobbiamo somministrare 8000 UI/die, da dividere in due, quindi 4000 la mattina e 4000 la sera. Per la **terapia** invece si somministreranno 8000 UI la mattina e 8000 UI la sera.

Poi ci sono le tabelle di conversione che ci vengono in aiuto se, ad esempio, da Clexane vogliamo passare alla **Fondaparinux**, eparina di ultima generazione che ha il vantaggio di poter essere somministrata una volta al giorno.

Questa è quindi la terza situazione, in reumatologia, in cui vengono utilizzate le Ig per via endovenosa.

Le prime due le abbiamo viste e sono:

- la DERMATOMIOSITE ACUTA, che non risponde agli steroidi già i primi due giorni, e per cui bisogna somministrare Ig a dosaggio delle malattie autoimmuni (cioè 400/Kg per 5 giorni);
- la vasculite di Kawasaki.

C'è anche la porpora trombocitopenica idiopatica, anche se riguarda più l'ematologia, e ovviamente la sindrome catastrofica.

TRATTAMENTO DELLA CAPS

Profilassi

- Terapia antibiotica
- Terapia anticoagulante in soggetti ad alto rischio trombotico (chirurgia, LES, ecc.)
- Nel puerperio eparina s.c. per almeno 6 settimane

Prima linea

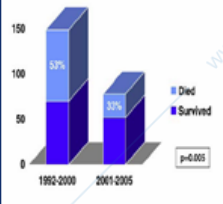
- Anticoagulanti (eparina) (per 7-10 giorni)
- Steroidi (per un minimo di 3 giorni)

Seconda linea

- Immunoglobuline e.v. (0,4 mg/Kg/die per 4-5 giorni)
- Plasmaferesi (PE) (effetto transitorio)

Terza linea

- Ciclofosfamide (soprattutto in pz con LES, previene effetto *rebound* dopo PE)
- Rituximab (soprattutto nelle forme di trombocitopenia severa refrattaria)
- Altri farmaci (prostacicline, defibrotide, altri fibrinolitici)



Effetti della PE sulla mortalità

Bucciarelli S et al. Clin Rev Allerg Immunol 2008
Cervera R et al. Ann N Y Acad Sci 2007

Questa slide si riferisce ad uno studio fatto anche dal professore, su una complicanza di sindrome da anticorpi antifosfolipidi in una giovane donna (con sindrome da anticorpi antifosfolipidi) che ha sviluppato questa complicanza subito dopo il parto.

Solo che non ha sviluppato una sindrome catastrofica, ma ha sviluppato una sindrome che si chiama **CAPILLARY LEAK-LIKE SYNDROME**, sindrome rarissima caratterizzata da alterazione della permeabilità dei capillari, perché c'è un passaggio di liquidi dal capillare agli spazi

interstiziali.

Questa sindrome è stata descritta in alcune situazioni come quella di pazienti con componente monoclonale, ma anche in corso di Kawasaki.

Il gruppo di ricerca ha utilizzato il termine -LIKE SYNDROME perché, appena si è visto il progressivo edema cui stava andando incontro questa signora ricoverata in ginecologia, si è iniziato subito il trattamento sospettando che fosse patogeneticamente molto simile ad una complicanza tipo CAPS.

La signora ha risposto rapidamente, ma aveva accumulato liquidi nelle cosce, alle gambe, alle braccia, aveva ipoalbuminemia, sindrome da iperaldosteronismo secondario.

Non si è arrivati alla **classica capillary leak syndrome** (senza -like), che richiede addirittura la fasciotomia (cioè l'avvolgimento delle cosce delle gambe con fasce molto strette per evitare l'ulteriore perdita di liquidi, proprio perché questa sindrome aveva un meccanismo patogenetico diverso, un meccanismo su base infiammatoria.

Infatti questa paziente aveva PCR elevata, VES elevata e leucocitosi neutrofila, febbre e coinvolgimento di più organi, con dolori addominali (probabilmente da piccole ischemie intestinali), versamento pericardico, pleurico.

Si è iniziato con SOLUMEDROL a dosaggi generosi (50-60 microgrammi) e Ig per via endovenosa. La signora ha risposto egregiamente a questa terapia e poi è iniziata una poliuria copiosissima perché appena si è rinormalizzata la permeabilità capillare ha iniziato a recuperare i liquidi.

WWW.KECOPIA.COM
fb kecopia

VASCULITI

Si tratta di un argomento apparentemente complesso dal punto di vista didattico, cercherò di renderlo un po' più semplice. Dal punto di vista clinico, tuttavia, è alquanto complesso perché le vasculiti sono rare, perché spesso mimano altre patologie più frequenti e perché alcune vasculiti non si riescono ancora ad inquadrare. Benché il **momento patogenetico comune** a tutte le vasculiti sia molto semplice, ovvero la **flogosi delle pareti dei vasi** (quindi sono condizioni morbose caratterizzate da una flogosi cui segue poi la **necrosi** delle pareti dei vasi sanguigni), a fronte di tale semplicità patogenetica producono dei quadri clinici estremamente eterogenei, a volte complessi. La sintomatologia delle vasculiti è da attribuirsi da un lato alla flogosi della parete dei vasi, che quasi sempre è responsabile dei cosiddetti sintomi sistemici costituzionali, *flu-like*, e dall'altro la sintomatologia è prodotta dalla ischemia del territorio che sta a valle del vaso che va incontro alla flogosi, perché, dopo la flogosi e la necrosi, segue quasi sempre un'**obliterazione della parete vasale**. In alcune vasculiti, piuttosto che obliterazione abbiamo un'**ectasia**, cioè una specie di cedimento della parete vasale, indebolita dal processo flogistico. Quindi la clinica è da ricondurre a sintomi costituzionali per la flogosi della parete dei vasi, in più al danno legato alla ischemia del territorio vascolarizzato: se il territorio, per esempio, è rappresentato dal rene, avremo una glomerulonefrite proliferativa extracapillare; se a livello del miocardio, manifestazioni ischemiche; se a livello intestinale, abbiamo crampi addominali, diarrea oppure *angina abdominalis*.

Le vasculiti si dividono in:

1. **PRIMITIVE** o **IDIOPATICHE**, qualora la sintomatologia prevalente è generata dalla vasculite, quindi non abbiamo altri segni o sintomi che possano far pensare ad una patologia associata.
2. **SECONDARIE**, in cui le manifestazioni cliniche predominanti sono legate ad una malattia che non è la vasculite (può essere una connettivite, una neoplasie maligna, oppure infezioni batteriche o virali) e i sintomi della vasculite sono solo secondari.

Questa suddivisione non è assoluta, nel senso che una vasculite apparentemente primitiva alla diagnosi dopo qualche mese può diventare secondaria se emerge quella patologia cui la vasculite è associata.

I vasi coinvolti, poi, possono essere di ogni calibro e sede, tanto è vero che nella classificazione più importante che considereremo avremo:

- **VASCULITI DEI VASI DI GROSSO CALIBRO**
- **VASCULITI DEI VASI DI MEDIO CALIBRO**
- **VASCULITI DEI VASI DI PICCOLO CALIBRO**

In più, in base alla estensione, abbiamo:

- **VASCULITI LOCALIZZATE**, localizzate in alcuni distretti (per esempio arto superiore o arto inferiore)
- **VASCULITI SISTEMICHE**, estese a diversi distretti dell'organismo

CLASSIFICAZIONE DEL 1994

Seguita fino a due anni, prima che venisse soppiantata da una nuova classificazione. Era stata preceduta dall'altra classificazione, quella di **Fauci**, in cui le vasculiti venivano raggruppate in maniera piuttosto eterogenea:

- **VASCULITI NECROTIZZANTI** (in base al quadro istologico)
- **VASCULITI DA IPERSENSIBILITA'** (in base alla causa, ipersensibilità ad agenti esogeni o endogeni)
- **GRANULOMATOSI DI WEGENER**
- **ARTERITE A CELLULE GIGANTI**
- **ALTRE SINDROMI VASCULITICHE**

CLASSIFICAZIONE DI FAUCI (trovata su internet)

❖ VASCULITI NECROTIZZANTI

- Poliarterite classica nodosa
- Angite allergica granulomatosa di Churg-Strauss
- Poliangerite microscopica

❖ VASCULITI DA IPERSENSIBILITA'

- Vasculiti da ipersensibilità:
 - Porpora di Schönlein-Henoch
 - Malattia da siero o reazione simil malattia da siero
 - Altre vasculiti indotte da farmaci
 - Vasculiti associate a malattie infettive
- Vasculiti da probabili antigeni endogeni
 - Vasculiti associate a neoplasie
 - Vasculiti associate a malattie del connettivo
 - Vasculiti associate a malattie secondarie
 - Vasculiti associate a deficit congeniti del complemento

❖ GRANULOMATOSI DI WEGENER

❖ ARTERITE A CELLULE GIGANTI

- Arterite temporale
- Arterite di Takayasu

❖ ALTRE SINDROMI VASCULITICHE

- Malattia di Kawasaki
- Vasculite isolata del sistema nervoso centrale
- Tromboangiite obliterante (o malattia di Buerger)
- Malattia di Beçhet
- Miscellanee

Alcune vasculiti non erano raggruppate, come la granulomatosi di Wegener e l'arterite a cellule giganti che poi, nella classificazione successiva, vengono raggruppate in maniera più appropriata.

Tornando alla classificazione del 1994, la *Consensus Conference di Chapel Hill* o **CHCC**, la novità di questa classificazione è duplice:

CONSENSUS CONFERENCE DI CHAPEL HILL CHCC (1994)**1. VASCULITI DEI VASI DI GRANDE CALIBRO**

- Arterite a cellule giganti (temporale)
- Arterite di Takayasu

2. VASCULITI DEI VASI DI MEDIO CALIBRO

- Poliarterite nodosa
- Malattia di Kawasaki

3. VASCULITI DEI VASI DI PICCOLO CALIBRO

- Forme ANCA-associate:
 - Granulomatosi di Wegener
 - Sindrome di Churg-Strauss
 - Poliangerite microscopica (poliarterite microscopica)
- Vasculiti da ipersensibilità:
 - Porpora di Schönlein-Henoch
 - Vasculite crioglobulinemica
 - Vasculite cutanea leucocitoclastica (idiopatica)

4. ALTRE SINDROMI VASCULITICHE

- Tromboangiite obliterante (malattia di Buerger)
- Malattia di Beçhet
- Vasculite isolata del sistema nervoso centrale
- Miscellanee (Pioderma gangrenoso e Sindrome di Sweet)

- le vasculiti vengono, per la prima volta, **suddivise in base alla dimensione del vaso colpito** (vasculiti di piccolo, medio e grosso calibro).

- poi l'introduzione di un gruppo di **vasculiti non classificate**, che rimangono in un calderone di difficile interpretazione (come la malattia di Beçhet, la Buerger, la vasculite isolata del sistema nervoso centrale, vasculiti miscellanee).

- altra novità: ha dato molta importanza agli **ANCA**, tanto è vero che le vasculiti dei vasi di piccolo calibro sono state suddivise in due gruppi fondamentali: le **vasculiti ANCA-associate** (la Churg-Strauss, la Wegener e la poliangerite microscopica), e le altre rientrano nel gruppo delle **vasculiti da ipersensibilità** (porpora Schönlein-Henoch, vasculite crioglobulinemica e vasculite cutanea leucocitoclastica da ipersensibilità). Le vasculiti da ipersensibilità della vecchia classificazione erano di più, nel '94, invece, sono state ridotte a tre vasculiti: la porpora di Schönlein-Henoch, che è una vasculite da ipersensibilità perché compare dopo 7-10 giorni da un'infezione delle prime vie respiratorie; la vasculite crioglobulinemica è anche da ipersensibilità perché è associata quasi sempre al virus C, quindi è secondaria ad una causa infettiva; e poi abbiamo altre vasculiti da ipersensibilità come la cosiddetta vasculite cutanea leucocitoclastica da ipersensibilità, che è sempre da ipersensibilità solo che ha localizzazione prevalentemente cutanea. Quindi, a questo gruppo di vasculiti cosiddette cutanee, non appartengono la Schönlein-Henoch o la crioglobulinemica per un semplice motivo, perché anche queste sono da ipersensibilità, ma nelle prime due abbiamo un quasi costante coinvolgimento di organi interni, mentre nelle vasculiti cutanee da ipersensibilità abbiamo raramente coinvolgimento di organi interni. Dunque, queste tre vasculiti da ipersensibilità danno lesioni cutanee molto

simili, sempre presenti, in più la crioglobulinemica e la Schönlein-Henoch producono anche danni a carico degli organi interni. Questa distinzione è importante dal punto di vista prognostico.

- In questa Chapel Hill del 1994 erano state escluse le vasculiti associate a connettiviti, altre vasculiti da ipersensibilità, associate a cause endogene (connettiviti o neoplasie) ed esogene (all'uso di farmaci o malattie infettive, per esempio quella in corso di endocardite infettive). Per cui, prima che venisse sviluppata l'ultima classificazione aggiornata (da due anni è stata messa a regime, è del 2012), io sentivo il bisogno di dover collocare in qualche modo le vasculiti associate a malattie del connettivo o a malattie infettive, e forzando un po' la classificazione suggerivo di inserirle tutte nel gruppo delle vasculiti da ipersensibilità, includendo, in questo gruppo, le vasculiti con prevalente coinvolgimento cutaneo e vasculiti con coinvolgimento anche di organi interni; in questo ultimo gruppo, per esempio, avevo inserito la porpora di Schönlein-Henoch e la crioglobulinemica e, in più, avevo inserito la vasculite associata a deficit congeniti del complemento, perché c'è un coinvolgimento di organi interni. In realtà, questa vasculite associata a deficit congeniti del complemento è quasi sempre una forma simil- Schönlein-Henoch, quindi andrebbe inserita nel gruppo in cui c'è un coinvolgimento degli organi interni.

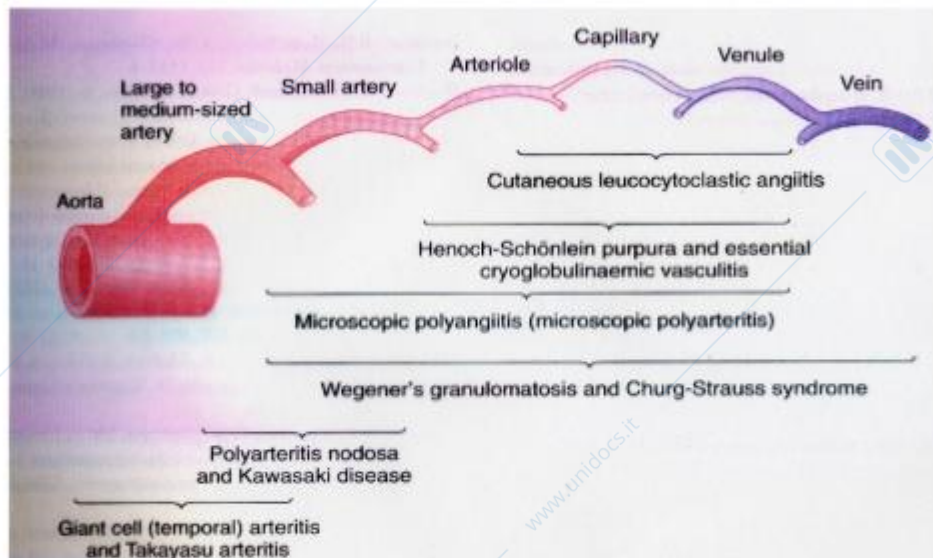
3. VASCULITI DEI VASI DI PICCOLO CALIBRO

VASCULITI DA IPERSENSIBILITA'

- Coinvolgimento prevalentemente cutaneo:
 - da cause esogene accertate o sospette: farmaci, vasculite associata ad infezioni (virali o batteriche);
 - da cause endogene accertate o sospette: vasculite associata a neoplasie, a malattie del connettivo, a deficit del complemento
- Coinvolgimento frequente anche di organi interni:
 - Porpora di Schonlein-Enoch
 - Vasculiti crioglobulinemiche
 - Vasculite urticarioide ipocomplementemica

Adesso vedremo come si sviluppa la nuova classificazione e vedremo anche la nostra proposta (pubblicata a gennaio di quest'anno) perché ho sentito il bisogno di cogliere i lati positivi di tutte queste classificazioni e di renderle un po' più vicine alla clinica.

Prima di procedere con la nuova classificazione vorrei soffermarmi su alcuni punti di riferimento abbastanza particolari. Quando si parla di vasculiti di vasi di piccolo, medio e grosso calibro, non si tratta di un raggruppamento in maniera rigorosa, perché si è visto chiaramente che il gruppo delle vasculiti dei vasi di piccolo calibro coinvolgono sì i vasi di piccolo calibro, però, da un lato, coinvolgono anche i vasi di medio calibro e, dall'altro lato, coinvolgono anche i capillari e le venule. Invece, le vasculiti dei vasi di medio calibro colpiscono prevalentemente i vasi di medio calibro ma, da un lato, colpiscono i vasi di grosso calibro e possono anche colpire i vasi di piccolo calibro, ma mai capillari e venule che si trovano ad una certa distanza. Stesso dicasi per le vasculiti di grosso calibro, che colpiscono questi e i vasi di medio calibro. Tanto è vero che, all'interno delle vasculiti di grosso calibro, è stata inserita l'arterite a cellule giganti, che si chiamava arterite temporale perché la più frequente espressione clinica è data dal coinvolgimento dell'arteria temporale, che sicuramente non è un vaso di grosso calibro.



Vasculiti

Nomenclatura delle vasculiti, sulla base del calibro dei vasi prevalentemente interessati (Consensus Conference di Chapel Hill, 1994 - da Oxford Textbook of Nephrology, 1998)

Fatta questa premessa, dobbiamo parlare anche dei vantaggi di questa classificazione del '94 rispetto alla vecchia classificazione. Come vedete, l'arterite a cellule giganti e la Takayasu sono state raggruppate nel gruppo dei grandi vasi. La Kawasaki, che prima era nelle altre sindromi vasculitiche, adesso è classificata all'interno delle vasculiti di medio calibro; e lo stesso dicasi per la Wegener, che nella classificazione di Fauci del '78 era una vasculite isolata, mentre adesso viene inserita nelle vasculiti dei piccoli vasi ANCA-associate. Quindi c'è stata un'evoluzione e si è ridotto il numero delle vasculiti che stava nel gruppo "altre sindromi vasculitiche".

Inoltre, è anche una classificazione che cerca di avvicinarsi alla **omogeneità di manifestazioni cliniche** delle vasculiti: infatti, il sottogruppo delle vasculiti ANCA-associate, dà coinvolgimento del polmone e del rene, quindi avremo manifestazioni o di tipo polmonare o di tipo renale.

Il sottogruppo delle vasculiti da ipersensibilità, invece, è interessante perché ha alcune caratteristiche comuni: le lesioni cutanee sono presenti in tutte le forme da ipersensibilità, in quasi tutte le forme le lesioni sono **leucocitoclastiche**, specialmente a livello cutaneo; il quadro istologico della leucocitoclasia è caratterizzato da un infiltrato di polimorfonucleati, alcuni dei quali contengono all'interno frammenti di cromatina nucleare proveniente da altri neutrofili in disfacimento. Quindi, questo quadro di leucocitoclasia lo riscontriamo soltanto nel gruppo delle vasculiti da ipersensibilità a livello cutaneo.

Visto che parliamo di ISTOLOGIA, vi dico anche che:

- ❖ le uniche vasculiti **LEUCOCITOCLASTICHE** sono quelle da ipersensibilità.

Per le altre abbiamo due possibilità:

- ❖ quadro istologico della vasculite **NECROTIZZANTE PURA**, che si riscontra frequentemente nella poliangioite microscopica dei piccoli vasi, nella panarterite nodosa e nella malattia di Kawasaki.
- ❖ quadro istologico **GRANULOMATOSO**, oltre al quadro necrotizzante (già dal nome si capisce: granulomatosi di Wegener, sindrome di Churg-Strauss che si chiamava poliangite allergica granulomatosa). Il riscontro di granulomi è positivo sia per l'istologo che per il clinico perché è una prova importantissima che abbiamo di fronte una vasculite granulomatosa. Purtroppo, in base alla sede in cui si esegue la biopsia, spesso il quadro granulomatoso non compare, abbiamo solo il quadro necrotizzante, e qui bisogna far riferimento alla clinica. Altre vasculiti che producono granulomi sono l'arterite a cellule giganti (quando sentite cellule giganti si presuppone la presenza di un granuloma) e l'arterite di Takayasu.

Quindi, da un punto di vista istologico, abbiamo le vasculiti **GRANULOMATOSE NECROTIZZANTI**, in cui però non sempre riscontriamo un quadro granulomatoso, e le vasculiti **NECROTIZZANTI PURE**, in cui non avremo mai un quadro granulomatoso. Nella genesi di queste due tipologie di lesioni si pensa che si formi prima il granuloma, e che poi il granuloma vada incontro a disfacimento dando spazio al quadro istologico della vasculite necrotizzante. Considerando questa genesi, si pensa che anche nelle vasculiti necrotizzanti pure, in realtà, all'inizio si formi il granuloma, solo che la sua persistenza è così fugace che subito cede il posto al quadro della vasculite necrotizzante, ecco perché non avremo mai il granuloma. Mentre nelle altre vasculiti granulomatose-necrotizzanti, il granuloma può persistere per molto tempo e coesistere con aree di vasculite necrotizzante.

Per esempio, l'affinità clinica non è solo nel gruppo delle vasculiti ANCA-associate, ma anche per quelle da ipersensibilità per quanto riguarda le lesioni cutanee, ma anche per le vasculiti dei grossi vasi: per esempio, clinicamente l'esordio della Takayasu può essere simile all'esordio di un'arterite gigantocellulare, l'unica differenza è l'età d'insorgenza; la Takayasu colpisce giovani donne di età media 26 anni, invece la gigantocellulare in genere sempre dopo i 50 anni. Però entrambe, anche la Takayasu, possono esordire con una cefalea persistente, come esordisce l'arterite gigantocellulare, solo che ci orienteremo verso la gigantocellulare se il paziente che soffre di cefalea ha 60-70-80 anni, mai la Takayasu per questa età. L'arterite a cellule giganti era chiamata erroneamente **temporale** perché le principali manifestazioni cliniche sono il turgore dell'arteria temporale, la cefalea temporale persistente, però poi si è visto che colpisce tutti i vasi del distretto sovra-aortico, quindi la carotide esterna, la carotide interna e i loro rispettivi rami (infatti l'arteria temporale è un ramo dell'arteria carotide esterna, però anche l'arteria linguale può essere colpita, così come l'arteria oftalmica tra i rami della carotide interna). Possiamo avere, quindi, perdita della vista o *ictus*.

Nelle "altre sindromi vasculitiche" sono state lasciate, nonostante la nuova classificazione, come non classificate la Bechet, la vasculite isolata del sistema nervoso centrale, la malattia di Buerger e il gruppo delle cosiddette vasculiti miscelanee, che sono il **pioderma gangrenoso** la **sindrome di Sweet**, anche se adesso c'è un orientamento a non considerarli delle vasculiti bensì delle **DERMATOSI NEUTROFILICHE**, dovute ad un infiltrato di neutrofili del derma che solo secondariamente coinvolgono i vasi.

Prima della nuova classificazione, sentivo l'esigenza che un bel numero di vasculiti da ipersensibilità enunciate da Fauci non venivano più incluse nella classificazione dell' '78-'92, e quindi ho sentito questo bisogno di considerare un sottogruppo ANCA-associate e l'altro gruppo di vasculiti da ipersensibilità, quindi quelle cutanee pure e la crioglobulinemica e la Schönlein-Henoch per il coinvolgimento degli organi interni.



Questa paziente proveniva dall'allergologia, abbiamo delle lesioni ulcerative quasi di tipo arterioso, a margini molto netti, e questa è una forma localizzata di pioderma che colpisce solo un arto, l'altro è completamente indenne, né ci sono lesioni in altri distretti; è caratteristico questo letto violaceo, ci sono anche lesioni in diverso stadio (esiti cicatriziali, lesione in fase attiva, che può essere detersa o piena di pus, oppure lesione in apparente fase di risoluzione). Quando c'è il cerchio violaceo, dovete

sempre pensare al pioderma gangrenoso, ovviamente bisogna sempre chiedere la conferma istologica, oggi come oggi è meglio fare sempre l'istologia. L'unica pecca per chi ha seguito questa paziente è stata di aver dato tutto tranne la ciclosporina, che è uno dei farmaci cui questa dermatosi neutrofilica meglio risponde. In genere la prima lesione si sviluppa in sede di un trauma, la donna era una contadina ed era stata colpita dalle corna di un montone [che è il maschio della pecora, mentre l'ariete è il maschio della capra, lol].

Adesso veniamo al **2012**:

❖ **Small Vessel Vasculitis**

- Anti Neutrophil Cytoplasmatic Antibodies (ANCA) associated: poliangerite granulomatosa (GPA), poliangerite ipereosinofila granulomatosa (EGPA), poliangerite microscopica (MPA).
- Immune complex: vasculite da IgA (IgAV), vasculite crioglobulinemica (CV), vasculite urticarioide ipocomplementemica (HUV, anti-C1qV), vasculite anticorpi anti-membrana basale glomerulare (anti-GBM).

❖ **Medium Vessel Vasculitis**

- Poliarterite nodosa
- Malattia di Kawasaki

❖ **Large Vessel Vasculitis**

- Arterite a cellule giganti
- Arterite di Takayasu

❖ **Variable Vessel Vasculitis**

- Malattia di Beçhet
- Sindrome di Cogan

❖ **Single Organ Vasculitis**

- Vasculite leucocitoclastica cutanea
- Arterite cutanea
- Vasculite isolata del sistema nervoso centrale
- Aortite isolata

- Altre

❖ ***Vasculitis Associated to Systemic Disease***

- Vasculite associata a LES
- Vasculite associata ad artrite reumatoide
- Vasculite associata a sarcoidosi

❖ ***Vasculitis associated with probable etiology***

- Vasculite crioglobulinemica associata ad HCV
- Vasculite HBV associata
- Aortite luetica
- Vasculiti associate ad immunocomplessi

Questa classificazione mi ha lasciato molto perplesso perché ci sono sì dei lati positivi, nel senso che, apparentemente, il gruppo delle "altre sindromi vasculitiche" è scomparso; l'altro vantaggio è che è stata conservata la suddivisione delle vasculiti sulla base del diametro dei vasi; è stato incluso anche un gruppo, sempre seguendo il principio del diametro dei vasi, di **vasculiti di vasi a diverso calibro** in cui, per la prima volta, è stata inclusa la Behçet e la sindrome di Cogan. La Cogan non era mai stata considerata nelle precedenti classificazioni, mentre la Behçet era sempre stata messa nelle "altre sindromi vasculitiche".

Altre novità di questa classificazione:

- E' stato incluso il gruppo delle **vasculiti dei singoli organi**.

- Sono stati aggiunti due gruppi: **vasculiti associate a malattie sistemiche**, e **vasculiti associate ad eziologia probabile**. Mentre è scomparso il gruppo della vasculiti da ipersensibilità, sostituito dalle **vasculiti da immunocomplessi**.

- Vediamo che fine hanno fatto le vasculiti da ipersensibilità. Prima di iniziare la critica, vi faccio notare che in questa classificazione si segue il principio della dimensione dei vasi, e va benissimo; si segue il principio patogenetico, perché si parla di vasculiti dei piccoli vasi da immunocomplessi; è stato incluso il principio di classificazione sulla base della possibile malattia associata o sulla base della possibile eziologia. Già questo crea un po' di sconforto perché sembra di ritornare alla vecchia classificazione del '78-2002.

- Il gruppo delle vasculiti ANCA-associate non è stato per nulla mutato, hanno cambiato solo i nomi: la Wegener non si chiama più così perché era un medico del periodo nazista, ed è stata sostituita con **poliangioite granulomatosa** (acronimo **GPA**); per la sindrome di Churg-Strauss, che si chiamava angioite allergica granulomatosa, hanno sostituito la parola "allergica" con "ipereosinofila" (**EGPA**, *Eosinophilic Granulomatosis PolyAngiitis*), ed è giusto perché l'eosinofilia è sempre presente nella Churg-Strauss, le manifestazioni allergiche possono mancare nel 5% dei casi e possono essere sottoforma di pseudopoliposi nasale, cioè gli esiti di vecchi processi; per la poliangioite microscopica non è stato cambiato il nome (**MPA**).

- Che fine ha fatto la Schönlein-Henoch? Hanno cambiato il nome, a sottolineare il meccanismo patogenetico è stata chiamata vasculite da IgA (**IgAV**) e l'hanno messa nelle vasculiti da immunocomplessi. La **vasculite crioglobulinemica** l'hanno inserita in due gruppi, nelle vasculiti da immunocomplessi e l'hanno anche collocata, quando associata al virus C, nelle vasculiti da probabile eziologia; già questo crea confusione perché i quadri clinici delle due vasculiti sono identici, allora è ridicolo includerle in due gruppi diversi. Cambiano la terapia sicuramente, la prognosi, ma l'esordio clinico è identico, ma perché metterle in

due gruppi diversi? Secondo voi, la crioglobulinemia HCV-associata non è da immunocomplessi? Certo che è da immunocomplessi: virus C, anticorpi anti-virus C e fattore reumatoide. E allora che è stata messa a fare nel gruppo da probabile eziologia? A sottolineare la maggiore importanza eziologica rispetto a quella patogenetica? A me sembra ridicolo.

- La ciliegina sulla torta è la **vasculite cutanea leucocitoclastica** che è stata inserita nel gruppo delle vasculiti da singolo organo insieme alla **vasculite del sistema nervoso centrale** (che è completamente diversa) insieme all'**aortite isolata** (che è una *new entry*, ma clinicamente è molto simile alla Takayasu).

- Altre *new entry* sono la **vasculite ipocomplementemica** (di cui ho seguito due casi), addirittura attribuendo il nome **anti-C1q**, come se gli anticorpi anti-C1q fossero patognomonici di questa vasculite; invece, studi recenti del 2012 compiuti in Francia hanno dimostrato che l'anti-C1q è presente nel 50% dei casi di queste vasculiti ipocomplementemiche, caratterizzate prevalentemente dal consumo del complemento C3. Per altro, gli anti-C1q possono essere presenti nel Lupus e nella crioglobulinemia. Queste vasculiti producono lesioni leucocitoclastiche, però c'è anche il coinvolgimento degli organi interni.

Clinical disorders associated with hereditary complement deficiency		
Complement component	Effect	Clinical disorders
C1q, C1r, C1s, C4, C2, C3 (homozygous def.)	inability to activate the classical pathway	SLE-like disease
C2 (the most common)		-asymptomatic (50%). -autoimmune-like disease, SLE-like syndrome (MF=1, early onset, photosensitivity, no or mild renal disease, low frequency of anti-dsDNA Abs), dermatomyositis, vasculitis (Henoch–Shönlein), glomerulonephritis -Pyogenic infection syndrome
C3 (homozygous def.), C3 low secondary to C3b def.	Lack of opsonization, inability to generate C5a and form the MAC	-Gram-negative (meningococcal, streptococcal and other encapsulated bacteria) recurrent childhood infections followed by immune complex diseases. -autoimmune diseases
C5 dysfunction, C6, C7, C8	inability to form the MAC	Gram-negative recurrent infection and eczema (Leiner's syndrome), Gonococcal and meningococcal infections
C7		Raynaud's phenomenon, asymptomatic
C8 (homozygous def.)		Gonococcal and meningococcal infections, SLE-like syndrome
C1 inhibitor		Hereditary angioedema, SLE-like syndrome
C3b inactivator		Recurrent infections

-Deficiency of early complement components predisposes to viral infection, hence autoimmune like diseases
-Deficiency of early complement components predisposes to accumulation of immune complex inefficiently cleared

- L'altra *new entry* è la **vasculite da anticorpi anti-membrana basale glomerulare (anti-GMB)**, che colpisce i capillari glomerulari e quelli della membrana basale alveolare, producendo, nella sua intera manifestazione clinica, la cosiddetta **sindrome di Goodpasture**.

- Altra critica: non ho capito perché le vasculiti associate a connettiviti vengono chiamate vasculite associate a Lupus, ad artrite reumatoide, a sarcoidosi, mentre l'altro gruppo di vasculiti è associato a una probabile eziologia, perché anche le vasculiti cosiddette "associate a neoplasie" sono state messe in questo gruppo (quello da probabile eziologia), viceversa quelle associate a Lupus potevano essere benissimo messe in questo gruppo. In realtà, hanno ripreso la suddivisione di Fauci di "vasculiti associate a farmaci etc" (*vd classificazione di Fauci, secondo gruppo*) togliendo la denominazione "di ipersensibilità" e creando due gruppi che hanno poi delle simili manifestazioni cutanee. Hanno incluso (nel gruppo di quelle a probabile eziologia) anche l'aortite luetica, che è l'unica vasculite in cui l'eziologia è certa, quindi andrebbe esclusa dal gruppo delle vasculiti idiopatiche o associate a probabile fattore esogeno o endogeno.

Per tutti questi motivi, abbiamo proposto una **CLASSIFICAZIONE INTEGRATA** con delle piccole modifiche: abbiamo eliminato questi piccoli gruppi (quello delle vasculiti associate a manifestazioni sistemiche e quello delle vasculiti associate a probabile eziologia) e riproposto le vasculiti da ipersensibilità, come l'originaria classificazione di Fauci, dividendola in:

1. VASCULITE CON COINVOLGIMENTO DELLA CUTE E DEGLI ORGANI INTERNI
2. VASCULITE A PREVALENTE MANIFESTAZIONE CUTANEA

Non ci siamo sbilanciati più di tanto, perché anche la cosiddetta vasculite cutanea pura può raramente dare un coinvolgimento degli organi interni. Nel gruppo delle vasculiti con prevalente coinvolgimento cutaneo

abbiamo messo tutte le vasculiti in cui, in genere, nella stragrande maggioranza dei casi, si ha una manifestazione cutanea. Mentre, nel gruppo delle vasculiti in cui c'è anche un coinvolgimento degli organi interni, abbiamo messo la Schönlein-Henoch, la crioglobulinemica e la vasculite urticarioide ipocomplementemica (che nel 50% dei casi determina coinvolgimento degli organi interni).

Poi, in quelle a prevalente coinvolgimento cutaneo abbiamo messo: quelle associate a malattie infettive, quelle associate a neoplasie, quelle associate a connettiviti; ma non è una novità, perché non abbiamo fatto altro che prenderle dall'iniziale classificazione di Fauci.

Abbiamo fatto questa suddivisione perché dal punto di vista clinico e prognostico è importante, se ci troviamo di fronte ad una vasculite, capire se c'è solo un coinvolgimento cutaneo oppure anche degli organi interni.

L'altra cosa che abbiamo fatto è l'**aortite isolata**, se considerate la suddivisione in base al diametro dei vasi, è il prototipo delle vasculiti di grosso calibro, è la vasculite dei grandi vasi per eccellenza. Quindi, l'abbiamo messa nelle vasculiti dei grandi vasi. Clinicamente, molte aortiti isolate esordiscono e producono la sintomatologia simile alla Takayasu. Molte aortiti isolate possono evolvere in Takayasu, o in arterite gigantocellulare, i quadri istologici sono molto simili. Quindi, avendo lasciato la suddivisione in base al diametro dei vasi, perché non mettere l'aortite isolata come vasculite d'eccellenza dei grandi vasi, visto che colpisce solamente l'aorta? E' una *new entry* di questa classificazione, in quella del 2012 è stata inserita per la prima volta (nelle vasculiti dei singoli organi, *lui non l'ha specificato*), ma non riportata nella classificazione di Fauci.

Andiamo a considerare un'altra vasculite, il nostro *target* è quello di **distruggere questo gruppo delle vasculiti da immunocomplessi**, perché non è onnicomprensivo in quanto la stessa panarterite nodosa, nel 30% dei casi, è associata ad anticorpi anti-virus B, e spesso si vede l'immunocomplesso. La vasculite indotta da farmaci, messa in questo gruppo, è una vasculite in cui in alcuni casi c'è l'evidenza anche di immunocomplessi. Quindi, lo scopo è distruggere questo gruppo perché noi dobbiamo seguire un principio, ovvero il criterio del diametro dei vasi, e dobbiamo cercare di raggruppare vasculiti che clinicamente diano le forme simili.

L'altro punto è la **Goodpasture**. Non è da immunocomplessi, ma è una reazione di tipo II, anticorpi contro antigeni di membrana. Riconosce un epitopo del collagene (*ora non ricordo quale*) che è diffuso, però solo in due distretti, in soggetti geneticamente predisposti, viene espresso ed è immunogenico, cioè induce la formazione di anticorpi. I due distretti sono la membrana basale glomerulare e quella alveolare polmonare. Dunque, questa vasculite per eccellenza è la vasculite dei piccoli vasi, per altro può esordire con coinvolgimento polmonare e renale clinicamente molto simile a quello delle vasculiti ANCA-associate. Quindi, secondo questa nostra classificazione integrata, è stata inserita nelle vasculiti dei piccoli vasi. In più, noi sul lavoro abbiamo scritto in 1/3 dei casi (anche se altri dicono nel 60% dei casi), è stata dimostrata la presenza degli p-ANCA, anche se non è stato dimostrato che i p-ANCA abbiano un significato prognostico. Quindi, andrebbe bene nel gruppo delle ANCA-associate.

Inoltre, abbiamo preso tutte le altre vasculiti da immunocomplessi e quelle del gruppo associate a malattie sistemiche e da probabile eziologia, e le abbiamo messe tutte in un "calderone" delle **vasculiti da ipersensibilità**. Se andiamo a studiare ogni singola vasculite, a livello cutaneo tutte queste forme quasi sempre danno un quadro di leucocitoclasia.

Abbiamo, quindi, incluso nella **forma che COLPISCE LA CUTE E GLI ORGANI INTERNI**:

1. Porpora di Schönlein-Henoch, perché dà manifestazioni cutanee, artrite, manifestazioni intestinali, problemi renali.
2. Vasculite crioglobulinemica (associata o no ad HCV), perché, oltre a dare manifestazioni cutanee, dà anche danno renale ed neuropatia.
3. Vasculite urticarioide ipocomplementemica, ma, per rispetto per i colleghi, abbiamo lasciato "anti-C1q", in realtà abbiamo scritto nel testo che solo nel 50-60% sono presenti gli anti-C1q, invece quasi sempre c'è il consumo del complemento. Nel 50% dei casi possiamo avere coinvolgimento renale, gastrointestinale e del sistema nervoso. Peraltro, quando parliamo di anti-C1q, la diagnosi differenziale (l'esordio è molto simile) è con il Lupus e con la crioglobulinemia, perché anche nel Lupus e nella crioglobulinemia possiamo avere questi anticorpi.
4. Vasculiti associate a deficit congeniti del complemento perché, quando deficit congeniti del complemento si associano a vasculite (non sempre si associano a vasculite, dipende da quale fattore del complemento è interessato), è quasi sempre una Schönlein-Henoch.

Poi abbiamo messo le **vasculiti A PREDOMINANTE INTERESSAMENTO CUTANEO**, includendo:

1. Vasculite cutanea cosiddetta pura, che esiste in una forma più frequente che è l'angioite, e una forma meno frequente con coinvolgimento delle arteriole (l'arterite) [sarebbe quella associata a leucocitoclasia cutanea idiopatica].
2. Vasculiti associate all'uso di farmaci. Una *new entry* del 2012 era nel gruppo delle *drug associated*, in cui c'era anche la forma con gli ANCA. Noi abbiamo studiato questo discorso degli ANCA, e abbiamo avuto l'idea che in queste *drug induced ANCA associated* (cioè vasculiti indotte da farmaci con ANCA associati) gli ANCA sono solo un epifenomeno. Abbiamo avuto l'idea che i farmaci inducono la vasculite con lo **stesso meccanismo con cui inducono il Lupus iatrogeno**; abbiamo avuto l'idea che, come nel Lupus iatrogeno abbiamo autoanticorpi abbastanza specifici (gli anti-istone), anche gli ANCA fossero indotti da farmaci. La scoperta poi è stata che, analizzando questi casi, i farmaci che inducono la vasculite farmaco-indotta ANCA associata sono gli stessi che inducono il Lupus iatrogeno: e come nel Lupus iatrogeno, quando sospendiamo il farmaco, tutto regredisce, stesso dicasi per questa vasculite; quindi, sospendendo il farmaco, regredisce il quadro clinico e regrediscono anche gli ANCA. Quindi abbiamo lasciato **drug associated ANCA +** ed **ANCA -**, senza porci il problema che avevamo già un gruppo ANCA, perché è chiaro che gli ANCA, nelle vasculiti ANCA-associate, hanno significato prognostico e clinico più importante come epifenomeno.
3. Vasculiti associate a malattie infettive
4. Vasculiti associate a neoplasie
5. Vasculiti associate a connettiviti. Nell'artrite reumatoide, per esempio, ho parlato di lesioni vasculitiche (l'artrite reumatoide è dovuta a sinovite e vasculite), in alcuni distretti la vasculite è granulomatosa, ma poi ci sono lesioni vasculitiche molto specifiche dell'artrite reumatoide. Mi riferisco alle cosiddette vasculiti aspecifiche, che sono simili nel Lupus, nella dermatomiosite e in altre connettiviti. Sono quelle lesioni cutanee, o anche periungueali o a scheggia sottoungueali; nel lupus ho parlato di lesioni specifiche e lesioni aspecifiche, quelle aspecifiche sono date da vasculite aspecifica.

Quindi, abbiamo lasciato intatto il gruppo delle vasculiti di medio calibro, abbiamo incluso l'aortite isolata nelle vasculiti dei grossi vasi, abbiamo lasciato intatto il gruppo delle *Variable Vessel Vasculitis*, e in più, nelle vasculiti a singolo organo (che era arricchita dalla forma cutanea da ipersensibilità e dalla aortite isolata), abbiamo lasciato esclusivamente quella isolata del sistema nervoso centrale, perché è l'unica, a

nostro avviso, che può rientrare nel *single organ*. Questo gruppo sarà ben lieto di ricevere altre vasculiti da inquadrare, saremo ben lieti di considerare altre vasculiti da aggiungere in questo sottogruppo. Per esempio, noi non abbiamo messo (ma lasciamo agli altri questa opportunità) l'**arterite retinica**, che è una *single organ*, anche se la retina è una tonaca vascolare che rientra, embriologicamente, nel sistema nervoso centrale. Oppure le **uveiti**: l'uvea è, per definizione, la tonaca vascolare dell'occhio, quindi una infezione della tonaca vascolare dell'occhio è una vasculite [Qualcuno tende a dire che le uveiti anteriori non siano vasculiti, la tonaca vascolare dell'occhio è divisa in corioide (per quanto riguarda il segmento posteriore), corpi ciliari (per quanto riguarda il segmento intermedio) ed iride (per quanto riguarda il segmento anteriore); quindi, se l'uvea è la tonaca vascolare dell'occhio, l'infezione dell'uvea è una vasculite. Però attenzione a dire che l'uveite è una vasculite, perché non tutti sono d'accordo!] Quindi, questo gruppo delle *single organ* sarà lieto di ricevere altre vasculiti, però, per il momento, a nostro avviso, deve rimanere così; e ci aspettiamo che altre vasculiti, che possano essere incluse nelle *single organ*, producano quadri clinici diversi, colpendo singoli organi diversi.

Poi, nel gruppo "altre vasculiti", abbiamo inserito la **Buerger**, che era stata considerata da Fauci, veniva considerata nella CHCC del '94, e poi è stata buttata fuori; a mio avviso, va bene ancora considerarla nelle altre, poiché si differenzia molto dalle altre vasculiti, nel senso che è l'unica vasculite che **non risponde alla terapia immunosoppressiva**. Noi possiamo solo dire al paziente di smettere di fumare, a quei pazienti con Buerger che fumano (in genere sono accaniti fumatori), mentre a quelli con Buerger che non fumano non c'è terapia, se non di supporto (vasodilatatori).

La **crioglobulinemia** è meglio considerarla come da ipersensibilità (HCV associata o meno) sulla base delle lesioni leucocitoclastiche, si tratta sempre delle vasculiti dei piccoli vasi con sottogruppo leucocitoclastico, che però può coinvolgere solo la cute o anche gli organi interni.

Con questa proposta, io non mi aspetto di essere citato, ma distruggo un po' il lavoro che ha fatto il Consensus Counter negli Stati Uniti, cioè i più grandi esperti al mondo di vasculiti, a mio avviso, hanno creato un aborto, e, in maniera molto soft, senza cambiare le cose, ho ipotizzato una classificazione integrata che prenda un po' gli aspetti positivi di tutte le classificazioni. Chi legge si renderà conto se ho scritto cose sensate o insensate.

DEFICIT DEL COMPLEMENTO

Ne abbiamo parlato anche a proposito del Lupus. I deficit del complemento possono dare manifestazioni simil-lupiche. I deficit del complemento possono indurre **autoimmunità** o **immunodepressione**: per linee generali, quando il deficit coinvolge i primi fattori della cascata complementare (per esempio C1q, C1r, C1s, C4, C2), prevalentemente avremo malattie autoimmuni (dermatomiosite, quando si manifesta la vasculite questa è tipo Schönlein-Henoch, glomerulonefrite idiopatica, possiamo avere anche le infezioni piogeniche, ma sono molto più rare); quando, invece, il deficit coinvolge gli ultimi fattori della cascata complementare (C6, C7, C8), avremo prevalentemente sindromi da immunodepressione, cioè infezioni piogeniche da batteri Gram - endocapsulati (Meningococco, Gonococco, *Haemophilus influenzae*, ovvero quei batteri contro cui noi vacciniamo il paziente prima di una splenectomia per dargli protezione [perché, se non sono vaccinati e non hanno la milza, non hanno una buona riserva di cellule B, poiché il 50% della milza è fatto da cellule B, invece nel sangue periferico la quota di B è bassa, 12%; pertanto, dovrete ricordare che nel linfocitogramma, i linfociti B sono del 12%, massimo 20% nelle infezioni, ma è nella milza dove c'è una grossa quantità]).

E poi abbiamo una situazione *in between* [ricordando la nostra cara amica, si riferisce alla Loiacono :D]: per esempio, deficit del C3 possono dare sia malattie simil autoimmuni che malattie da batteri piogenici.

QUALI SONO I VASI DI GROSSO, MEDIO E PICCOLO CALIBRO?

Possiamo intuire quali sono i vasi di grosso calibro: aorta e i suoi rami.

Vasi di piccolo calibro: capillari, arteriole, venule (cutanee, glomerulari, alveolari).

Sui vasi di medio calibro c'è un po' di incertezza: comunque, possono essere considerati vasi di medio calibro i vasi interlobari o interlobulari (a livello renale), i vasi splancnici (arterie o vene mesenteriche superiori e inferiori, le arterie ipogastriche, le arterie che vascolarizzano i grossi gruppi muscolari come il tricipite della sura o il quadricipite femorale). Infatti, le vasculiti dei vasi di medio calibro che clinica daranno (questo vi aiuta anche a ricordare il tipo di vasculite)? Per esempio, la panarterite nodosa darà prevalentemente una sintomatologia muscolare (sembra a volte una vera e propria miosite), addominale (*angina abdominis*, per le arterie splancniche), oppure danno renale, anzi il primo nella panarterite è il danno renale con ipertensione arteriosa. Il susseguente coinvolgimento delle arterie di piccolo calibro porta anche ad una glomerulonefrite proliferativa extracapillare.

Dunque, non bisogna essere molto selettivi quando si parla di calibro dei vasi: ad esempio, la Wegener (la Churg-Strauss), che è una vasculite dei vasi di piccolo calibro, colpisce sì i vasi di piccoli calibro, ma anche le venule e le vene e i vasi di medio calibro. La panarterite nodosa, che è una vasculite dei vasi di medio calibro, colpisce i vasi di medio calibro però colpisce anche i vasi di piccolo calibro, non colpirà mai capillari e venule. La sorella minore, la poliangerite microscopica, colpisce, come la panarterite nodosa, le arterie di medio e piccolo calibro, ma, a differenza di questa, anche i capillari e le venule; si chiama sorella minore perché sono le uniche due vasculiti necrotizzanti pure. Clinicamente possono essere diverse, per esempio nella panarterite nodosa, non si sa perché, non avremo mai coinvolgimento polmonare, renale sì, del sistema nervoso centrale sì, gastroenterico sì, calo ponderale sì, perdita di peso sì, danno testicolare sì, danno muscolare sì, ma MAI essudati polmonari. La poliangerite può dare anche coinvolgimento polmonare, come tutte le vasculiti ANCA-associate dei piccoli vasi.

Quindi, l'anatomopatologo, quando osserverà questo quadro, parlerà di panarterite nodosa o di poliangerite non per la differenza del quadro istologico, ma sulla base dei vasi coinvolti: se sono colpiti i capillari e le venule, allora è una poliangerite; se, invece, sono colpite le arterie di piccolo e medio calibro e, in parte, anche le arterie di grosso calibro, parleremo di panarterite nodosa.

EZIOLOGIA DELLE VASCULITI

Sono sempre evidenze, in genere sono **evidenze da cause infettive** che possono non essere la causa ma, per lo meno, scatenare la vasculite. Per tutti quei processi immunomediati o infiammatori che si automantengono, bisogna sempre immaginare una predisposizione genetica; dunque, in un *background* genetico predisponente, sono stati chiamati in causa fattori infettivi: è tipico l'esempio dell'infezione di HCV e la crioglobulinemia; ancora panarterite nodosa, nel 30-35% dei casi in questi pazienti abbiamo anticorpi anti-virus B, abbiamo a volte il virus B e gli anticorpi o solo il virus B. L'associazione panarterite nodosa-virus B è molto più importante dell'associazione HCV-linfomi per un semplice motivo: nelle aree in cui è endemico il virus B, la prevalenza di panarterite nodosa è molto più elevata; mentre, nelle aree in cui è endemico il virus C, non vi è un'aumentata incidenza o prevalenza di linfomi. Quindi l'associazione panarterite-HBV è supportata dai dati epidemiologici, uno può dire che il background genetico dell'asiatico

è diverso dal nostro, per cui ci sono molti più casi di infezione da HCV nel Sud-Est asiatico, ma non c'è maggiore incidenza di linfomi; è possibile, però, in ogni caso, devo sottolineare questo aspetto.

La Schönlein-Henoch è una vasculite da ipersensibilità dei vasi di piccolo calibro, coinvolge gli organi interni, e compare quasi sempre 7-10 giorni dopo un'infezione delle prime vie aeree (non in tutti quelli che hanno un'infezione delle vie aeree).

Un modello animale per studiare la Takayasu è il topolino *knockout* per il gene del recettore dell'IFN γ , che, se viene infettato col virus γ Herpes virus 68, sviluppa una vasculite dei grossi vasi, come la nostra Takayasu.

Bambini con Kawasaki hanno una più alta percentuale di sieropositività al *Parvovirus* rispetto a bambini, allineati per età, che non hanno la Kawasaki.

Altro esempio: ratti deficitari dell'antagonista naturale dell'IL-1, in cui c'è una iperattività della IL-1 perché non viene rapidamente neutralizzata (quindi si simula un po' la malattia autoinfiammatoria), sviluppano delle vere e proprie vasculiti cutanee.

Altro esempio: gruppo familiare dell'isola di Porto Rico, in cui è stato identificato il deficit genetico dell'antagonista naturale dell'IL-1 (non ricorda l'acronimo), oltre a sviluppare manifestazioni cutanee, malattie autoinfiammatorie, espansione delle epifisi ossee, sintomatologia algica accentuata, sviluppa anche vasculite.

Quindi sono tutte evidenze che ci dicono che ci sono degli agenti patogeni ambientali che scatenano la malattia, ma è necessario anche che ci sia anche background genetico, che, per esempio, può essere una mutazione che non conosciamo del recettore per l'IFN γ , senza parlare di *knockout*, cioè di deficit completo.

PATOGENESI

Abbiamo due tipi di patogenesi, come abbiamo visto per le malattie reumatologiche immunomediate. Laddove è coinvolta prevalentemente l'immunità adattativa, si parla di **malattie immunomediate**, e lo stesso dicasi per alcune vasculiti in cui è evidente il ruolo predominante del sistema immune adattativo. Ci sono altre vasculiti in cui sembrerebbe più importante il ruolo dell'immunità naturale, e quindi dell'autoinfiammazione. In queste ultime, io metterei la **Kawasaki** (vasculite necrotizzante), la **panartetite nodosa** (vasculite necrotizzante) e la **poliangioite microscopica**. Le altre vasculiti, in cui abbiamo una chiara evidenza di lesioni granulomatose, per questo motivo o per la presenza di autoanticorpi contro antigeni self (vedi i pANCA) le includerei in quelle vasculiti in cui il ruolo patogenetico è giocato dal sistema immune adattativo, in cui c'è un'immunità self antigene-specifica.

Esempio: oltre ai cANCA, nella Wegener troviamo nel 30-35% dei casi il fattore reumatoide, che è un anticorpo che ha una sua determinata specificità antigenica self ed è caratteristico dell'artrite reumatoide, ma anche della Sjogren.

Quindi, in assenza di ulteriori conoscenze dei meccanismi patogenetici che generano queste patologie, noi ci orientiamo per evidenze. Abbiamo diverse EVIDENZE che il sistema immune giochi un ruolo:

- ✚ RISPOSTA AI FARMACI IMMUNOSOPPRESSORI: ciclofosfamide, steroidi.
- ✚ DEPOSIZIONE DI IMMUNOCOMPLESSI: nelle vasculiti HCV o HBV associate spesso riscontriamo immunocomplessi.

- ✚ **REATTIVITA' CELLULO-MEDIATA:** la lesione granulomatosa, TNF α mediata, è espressione di un'immunità antigene- specifica adattativa.
- ✚ **ANCA:** autoanticorpi contro antigeni del citoplasma, si suddividono in **pANCA** (antigene perinucleare, contro la mieloperossidasi) e **cANCA** (antigene citoplasmatico che produce all'immunofluorescenza, se incubati con i rispettivi anticorpi, un pattern granulare; l'antigene è la proteinasi III).
- ✚ **TOSSICITA' CELLULARE MEDIATA DA ANTICORPI ANTI-CELLULE ENDOTELIALI (AECA):** autoanticorpi che, nelle vasculiti, *in vitro* si è visto essere tossici, però vi consiglio di non approfondire per il momento questi autoanticorpi perché hanno scarso riscontro nella clinica, diversamente dai pANCA e cANCA che si chiedono nella pratica clinica.

EPIDEMIOLOGIA

1. ARTERITE A CELLULE GIGANTI 25%
2. VASCULITI NON CLASSIFICATE 15%
3. PANARTERITE NODOSA 14%
4. PORPORA DI SCHONLEIN-HENOCH, VASCULITI DA IPERSENSIBILITA' E GRANULOMATOSI DI WEGENER 10%
5. TAKAYASU 7%
6. CHURG-STRAUSS 2,3%

Tra le vasculiti classificabili la più frequente è l'arterite a cellule giganti, nei soggetti anziani; seguono la panarterite, la Schönlein-Enoch, la Takayasu, in ultimo la Churg-Strauss; al secondo posto (15% dei casi) ci sono le vasculiti ancora non classificate, dunque sono numerose queste non ancora classificate.

L'epidemiologia è varia da vasculite a vasculite come età di insorgenza e sesso:

- per esempio, la gigantocellulare ha età media di insorgenza di 69 anni (sempre al di sopra dei 50 anni), lieve predilezione per il sesso femminile.
- la porpora di Schönlein-Henoch tende a colpire i ragazzi al di sotto dei 20 anni; ha un'età media di insorgenza di 17-18 anni, però possiamo averla anche in età superiore. Se vedete i criteri diagnostici della Schönlein-Henoch, c'è l'età inferiore ai 20 anni, se si verifica in soggetti con più di 20 anni non si chiama più così ma si chiama vasculite da ipersensibilità tipo Schönlein-Henoch, perché dopo i 20 anni è come se fosse un'altra vasculite dal punto di vista prognostico perché la prognosi è più severa, nel senso che il danno renale è scarsamente reversibile. Quanto più precocemente insorge (intorno ai 14-15 giorni), tanto più reversibili sono le lesioni, però sono sempre delle vasculiti da ipersensibilità.
- l'arterite di Takayasu è la classica arterite delle giovani donne, quasi esclusivamente colpisce le giovani donne (le Takayasu che ho visto sono solo giovani donne), età media 26,4 anni.
- la Kawasaki colpisce l'età infantile.
- la vasculite da ipersensibilità classica cutanea isolata può colpire dai 7 fino agli 80-90 anni.

DIAGNOSTICA

Alle indagini si arriva dopo aver sospettato una vasculite. Quando vi trovate di fronte ad un coinvolgimento di organi a distanza tra loro, senza un apparente nesso, dovete sempre pensare ad una vasculite, specialmente se il paziente ha degli importanti sintomi costituzionali (inappetenza, marcata astenia, pallore

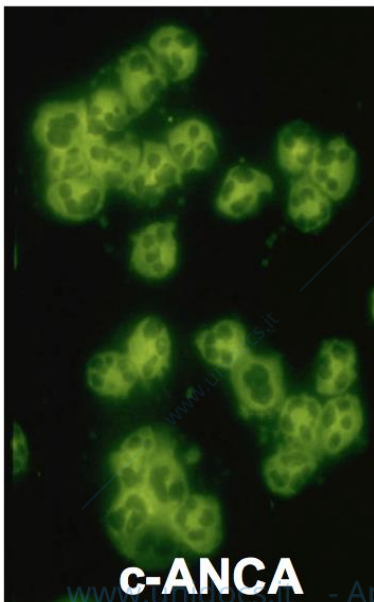
cutaneo, perdita di peso, mialgie, artralgie). Una volta sospettata clinicamente, le indagini da eseguire sono:

- VES e PCR, perché, in molte vasculiti, seguono parallelamente il grado di attività di malattia, come nella Wegener, nella Churg-Strauss, nella arterite gigantocellulare o anche nella Takayasu, o artriti isolate.
- il COMPLEMENTO, perché, per esempio, sono ipocomplementemiche le vasculiti crioglobulinemiche, e quelle da deficit congeniti del complemento (quelle da anti-C1q).
- RICERCA degli ANTICORPI o di HCV e HBV, nel sospetto di una crioglobulinemia.
- CRIOCRITO
- EMOCROMO, ad esempio nella Churg-Strauss l'ipereosinofilia va di pari passo con il grado di attività di malattia. Nelle altre vasculiti aspettatevi un quadro di un processo infiammatorio acuto con leucocitosi neutrofila, piastrinosi. [Due casi di vasculiti che mi sono capitati sono stati scambiati per sindromi mieloproliferative perché avevano una trombocitosi elevata e una leucocitosi neutrofila elevata, che in realtà sono espressione di iperproduzione di IL-6]
- ESAME URINE, perché la proteinuria, l'ematuria (micro o macro) sono espressione di un danno renale.

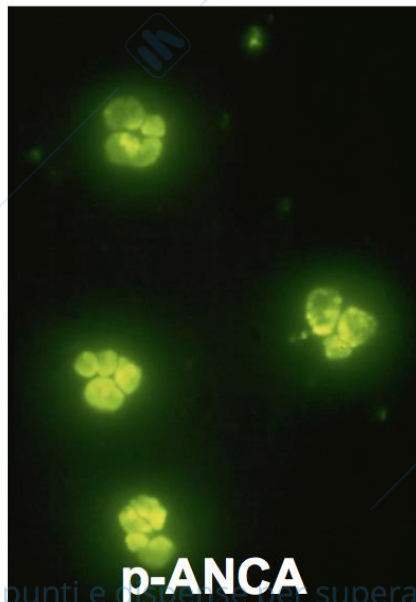
Esami più specifici:

- gli ANA, per escludere che le vasculiti si trovino in un contesto di una malattia del connettivo.
- gli ANCA, anticorpi specifici contro antigeni citoplasmatici.
- il FATTORE REUMATOIDE, perché, ad esempio, nella Wegener il 30% dei casi è associato a fattore reumatoide, ed entra in diagnosi differenziale con l'artrite reumatoide all'esordio: perché una Wegener, all'esordio, può dare un'artrite infiammatoria tipo artrite reumatoide, se c'è pure il fattore reumatoide questa combinazione è da approfondire perché, clinicamente, al momento, non abbiamo altri indizi.

I **c-ANCA** sono presenti nella stragrande maggioranza delle Wegener, mentre i **p-ANCA** (anti-mieloperossidasi) sono più ricorrenti nella poliangiite microscopica e nella Churg-Strauss. Ma esistono altri p-ANCA, per esempio nel Lupus, nell'artrite reumatoide, contro antigeni diversi (lattoferrina, elastasi, lisozima), ed io mi sono guardato bene dal menzionarli quando ho parlato di AR e LES perché nella pratica clinica non hanno alcun significato. Mentre maggiore significato possiedono i **p-ANCA atipici** (contro la β glucuronidasi e la catepsina G) nel morbo di Crohn e nella rettocolite ulcerosa: la loro presenza sembra associata alle forme ad esordio giovanile, quelle forme che hanno una maggiore aggressività, dunque pazienti che devono essere seguiti molto di più da vicino.



c-ANCA



p-ANCA

Quando noi chiediamo gli ANCA, il laboratorio fa prima il test in immunofluorescenza sui granulociti neutrofili fissati, poi, in presenza di un pattern positivo di questo tipo (**granulare** o **perinucleare**), sospettando i p-ANCA o c-ANCA, fanno un **test in ELISA** con gli antigeni **proteinasi III** e **mieloperossidasi** purificati e solubili, e, solo in questo caso, avremo la conferma che trattasi di p-ANCA e c-ANCA che hanno un significato in un contesto clinico di vasculite. Mentre possiamo avere dei pattern all'immunofluorescenza simili ma con test in ELISA negativi, probabilmente si tratta di ANCA atipici.

ANCA E QUADRI CLINICI			
MALATTIA	PATTERN IF	SPECIFICITA'	INCIDENZA (%)
G. DI WEGENER	c-ANCA	PROTEINASI-3	85-90
Poliang. microscop	c-ANCA p-ANCA	PROTEINASI-3 MIELOPEROSS.	10-20 70
CHURG-STRAUSS	p-ANCA	MIELOPEROSS.	Sino al 50%
GN RAP. PROGRES.	p-ANCA	MIELOPEROSS. LATTOFERRINA	70 5-10
LES	p-ANCA	LATTOFERRINA ELASTASI	10-40
AR	p-ANCA	LATTOFERRINA LISOZIMA	30-50
M. CROHN E RCU	p-ANCA ATIPICO	β -GLUCURONIDASI CATEPSINA-G	MC:5-20; RCU: 45-75

I c-ANCA sono molto più frequenti nella Wegener rispetto alla poliangiite e alla Churg-Strauss, al contrario i p-ANCA sono molto più frequenti nella poliangiite e nella Churg-Strauss e meno nella Wegener. Ciò non toglie che nella *real life* noi possiamo avere Wegener con p-ANCA e Churg-Strauss con c-ANCA, così come possiamo avere Wegener, Churg-Strauss e poliangiite senza ANCA. Quando affronteremo la Churg-Strauss, vedremo che la presenza o l'assenza degli ANCA condiziona non solo la prognosi, ma anche due quadri clinici alquanto differenti.

SINDROME DI CHURG-STRAUSS

Si chiamava angioite allergica granulomatosa, adesso si chiama **POLIANGIOITE IPEREOSINOFILA GRANULOMATOSA**. E' una vasculite granulomatosa necrotizzante, i due possibili quadri istologici coesistono, però a volte possiamo trovare solo il quadro necrotizzante, e questo ci crea problemi. Colpisce i vasi di piccolo e medio calibro, arteriole, capillari e venule con prevalente coinvolgimento polmonare. I granulomi sono intra- o extra-vascolari, cioè possono essere all'interno della parete dei vasi, all'interno dei vasi o all'esterno e hanno la caratteristica di essere infiltrati da eosinofili.

A) VASCULITI DEI PICCOLI VASI (Anca-associated)

SINDROME DI CHURG-STRAUSS (SCS)
(ANGIOITE ALLERGICA GRANULOMATOSA)

DEFINIZIONE:

VASCULITE NECROTIZZANTE DEI VASI DI PICCOLO E MEDIO CALIBRO A PREVALENTE COINVOLGIMENTO POLMONARE

-CON FORMAZIONE DI GRANULOMI INTRA E EXTRA VASCOLARI, INFILTRATI TISSUTALI DI EOSINOFILI

ED UNA COSTANTE ASSOCIAZIONE CON ASMA GRAVE E IPEREOSINOFILIA PERIFERICA

L'altra caratteristica di questa vasculite è che c'è quasi sempre una costante **associazione tra l'ipereosinofilia periferica** (è stato stabilito un *cut-off*) e **manifestazioni allergiche di recente insorgenza**. Quando queste manifestazioni allergiche sono presenti (asma grave e rinite), il dato di recente insorgenza è molto importante, perché l'età media di insorgenza è intorno ai 50 anni; quindi, persone che a 45 anni iniziano a sviluppare rinite allergica o asma allergico grave, devono farvi sospettare che non si tratta solo di asma o rinite, perché, in genere, chi ha una diatesi allergica, ce l'ha sin da giovane, casomai migliora col tempo. Ma quando trovate un adulto che non ha mai avuto manifestazioni allergiche e che a 46 anni, qualche anno prima delle manifestazioni vasculitiche, inizia a sviluppare asma severo o rinite allergica,

allora è molto importante anamnesticamente capire se questo quadro clinico fa parte di un suo vecchio problema oppure se è di recente insorgenza.

Solo nel 5% dei casi abbiamo dati anamnestici di un'allergia, e l'unico caso che ho visto io è di un paziente del Salento che aveva, come dato allergico, una poliposi nasale, però, chiedendogli se sapesse di essere allergico, ha sempre negato; molte volte queste riniti sono subdole, sono scambiate per raffreddori ricorrenti e poi producono dei pseudopolipi, che sono l'espressione dell'irritazione cronica dell'infiammazione della parete dei vasi. Comunque, è importante che ci sia l'episodio allergico (asma) o, in assenza di questo, una storia di allergia, oppure anche una poliposi nasale.

MANIFESTAZIONI CLINICHE NELLA SCS	
VIE AEREE SUPERIORI	RINITE ALLERGICA, TALORA COMPLICATA DA POLIPOSIS NASALE; ESSUDATO SIEROSO A VOLTE PURULENTO
VIE AEREE INFERIORI	INTERESSATE NEL 70% DEI CASI CON I SEGUENTI POSSIBILI QUADRI: TOSSE, DISPNEA S. LOEFFLER: INFILTRATI FUGACI, INTRAALVEOLARI E/O INTERSTIZIALI, MULTIPLI SIMMETRICI, CON DISTRIBUZIONE PERIFERICA NEI CAMPI MEDIO-APICALI, TENDENTI ALLA CONFLUENZA MA MALA COLLICQUAZIONE POLMONITE EOSINOFILA
RENE	MICRO E/O MACROEMATURIA, IRACUTA CHE PUO' CRONICIZZARE. RARA L'EVOLUZIONE VERSO L'UREMIA

E' molto rara, 1 caso su 100000 (il *cut-off* delle malattie rare è superiore ad un caso su 2000 abitanti), l'età media è di 50 anni. Poiché i granulomi sono ricchi di eosinofili, allora si pensa ovviamente sempre ad un'**immunità cellulo-mediata**, al sistema immune adattativo non naturale, con produzione di **IL-4** e **IL-5**.

Il **granuloma eosinofilo** è la tipica lesione anche se **non è patognomonico**: ci sono molte sindromi con ipereosinofilia in cui possiamo avere dei granulomi eosinofili. Per esempio, l'infezione fungina da *Aspergillus fumigatus* può dare un granuloma eosinofilo. Il granuloma **coesiste con delle aree di necrosi** perché è una vasculite granulomatoso-necrotizzante che, però, coinvolge anche i vasi di piccolo e medio calibro, ma anche capillari, venule e vene, diversamente dalla panarterite in cui non c'è coinvolgimento di capillari, venule e vene. L'evoluzione di queste lesioni granulomatose o delle lesioni necrotizzanti infiltrate da eosinofili è la **fibrosi**.

[Dalla slide: **EVOLUZIONE GRANULOMA: nucleo centrale di eosinofili -> fase cronica: prevalgono macrofagi, monociti, cellule epitelioidei giganti -> evoluzione in fibrosi**]

Da un punto di vista clinico, le **lesioni** potranno essere **di tipo vasculitico** o **legate all'infiltrazione degli eosinofili**.

I **distretti dove più frequentemente si manifestano le lesioni legate all'infiltrazione degli eosinofili** sono:

- le pareti intestinali
- il polmone, quindi polmonite che sviluppa una fibrosi polmonare
- il miocardio, quindi endocardite o miocardite che sviluppa una fibrosi miocardica
- le sierose, quindi pericardite che, se non trattata, diventa pericardite costrittiva.

Poi ci sono le **sedi dove prevale il danno vasculitico** o, per lo meno, in cui la componente vasculitica gioca un ruolo maggiore:

- la cute
- il rene
- i *vasa nervorum*, quindi mono- e poli-neuropatie.

SINTOMATOLOGIA CLINICA

1. VIE AEREE E POLMONE

Come esordisce questa malattia? Immaginate il caso più frequente: un uomo di 45 anni che inizia a sviluppare condizioni asmatiche, con o senza rinorrea, e il medico di famiglia dà il cortisone. Se questa forma all'inizio non è importante, il paziente spesso viene trascurato; però, se il paziente inizia a sviluppare febbre, anoressia e calo ponderale, il medico di famiglia lo manda in ospedale, perché è possibile che il paziente abbia contratto un focolaio broncopneumonico. E' quello che è accaduto a un nostro paziente che, in presenza di un attacco asmatico, ha sviluppato febbre, è andato in ospedale, gli hanno eseguito un Rx del torace e hanno visto la presenza di infiltrati polmonari. Se uno non pensa alla Churg-Strauss, quegli infiltrati li scambia per focolai broncopneumonici. In realtà, nella Churg-Strauss, questi **infiltrati polmonari di eosinofili** si chiamano **fugaci** perché, a prescindere da qualsiasi tipo di terapia, rieseguendo un Rx del torace dopo 3-4 giorni questi infiltrati saranno completamente scomparsi. Ma il medico superficiale che non conosce questa malattia vede all'emocromo **l'ipereosinofilia** con leucocitosi e pensa che sia allergico, non fa il calcolo di quanti eosinofili ci sono, e, sulla base dell'Rx torace, pensa sia una broncopolmonite e inizia la terapia antibiotica (non avendo riconosciuto il quadro della sindrome di Loeffler), poiché ai soggetti con asma con focolaio viene dato per prassi 20-40 mg al giorno di steroidi con copertura antibiotica, bastano questi steroidi per far regredire la febbre, l'anoressia, il calo ponderale. Dopo una settimana, viene eseguito l'Rx del torace ed è tutto scomparso. Quando viene dimesso il paziente, si fa un ciclo di steroidi; quando raggiungono la dose minimale dopo un mese a casa, la vasculite si può riattivare, e quando si riattiva può dare un ictus. E' quello che è successo al nostro paziente perché era mancato il dato dell'asma di recente insorgenza, era mancato l'aver contato gli eosinofili perché, se sono al di sopra del 10% (superiori a $1500/\text{mm}^3$), quella quantità di eosinofili non l'avremo mai nell'asma allergico puro, possiamo avere eosinofilia ma non a quei livelli, quindi dobbiamo pensare a una sindrome di Churg-Strauss.

Quindi questo è il QUADRO CLINICO iniziale, ma il quadro clinico iniziale può essere anche una **rinorrea**, all'inizio sierosa e che poi diventa essudativa, a volte purulenta. Si potrebbe pensare ad un soggetto allergico che ha avuto una complicanza di sinusite purulenta. Guarda caso, le alterazioni sinusali radiografiche sono uno dei criteri classificativo-diagnostici della Churg-Strauss, quindi si può fare un semplicissimo Rx (in proiezione frontale) dei seni frontali e mascellari e vedere le alterazioni della sinusite presenti. Ogni giorno in cui viene ritardata la diagnosi, aumenta il rischio che il paziente possa avere un danno vasculitico fino all'ictus o alla perdita della vista.

2. RENE

Altro danno è a carico del rene, è raro. La **glomerulonefrite** è meno frequente che nelle forme Wegener e poliangiote. Se risaliamo alla diagnosi, trattare questo paziente vuol dire ritardare l'inizio della glomerulonefrite che, quando inizia, è del tipo cattivo, è una **proliferativa extracapillare** che, in rari casi, può cronicizzare con addirittura evoluzione verso l'uremia.

3. CUTE

Nel 70% dei casi possiamo avere un coinvolgimento cutaneo: la cosiddetta **porpora palpabile** (petecchie e/o ecchimosi) è comune a tutte le vasculiti. Le vasculiti che danno lesioni cutanee sono quelle dei piccoli vasi e quelle dei medi vasi, che colpiscono anche i piccoli vasi, siano esse granulomatose, necrotizzanti o leucocitoclastiche; ma lesioni cutanee nelle vasculiti dei grandi vasi non le vedrete mai. La differenza sta nel fatto che nelle leucocitoclastiche questa porpora è prevalentemente espressa nelle parti declivi (arti

inferiori, glutei, regione dorsale bassa), mentre nelle forme ANCA associate e nella panarterite le lesioni sono ugualmente distribuite o sono presenti solo nel torace e negli arti superiori. Ci sono dei casi di vasculiti leucocitoclastiche molto aggressivi in cui possiamo avere porpora anche agli arti superiori, ma sono molto rari. Anche i **noduli cutanei** sono molto comuni a tutte le vasculiti. L'unica lesione cutanea piuttosto tipica nella Churg-Strauss è l'**eritema multiforme o con aspetto orticarioide**.

4. APPARATO MUSCOLO-SCHELETRICO

Si possono avere delle vere e proprie **miositi o artriti**, ma mai erosive.

5. GASTROENTERICO

Abbiamo due tipi di danno o di manifestazioni addominali: **crampi addominali**, in genere legati a infiltrazione eosinofila delle pareti intestinali; oppure possiamo avere delle **manifestazioni dolorose addominali crampiformi** associate a diarrea, emissione di feci sanguinolente, e questo quadro è tipico della vasculite, infatti alla colonscopia si vedono soffiusioni emorragiche sottomucose.

Un altro aspetto della vasculite addominale è l'**angina abdominalis**, cioè i dolori addominali postprandiali, che si hanno perché vi è una richiesta di maggior apporto di sangue che non può essere soddisfatta per la vasculite presente.

6. SNC

Possiamo avere **mono- o poli-neuriti periferiche** nel 75% dei casi, più raramente danni tipo psicosi o ictus. Le mononeuriti multiple sono delle mononeuriti che colpiscono l'organismo ad una certa distanza, nel senso che non hanno una **distribuzione metamerica** come le polineuriti periferiche. Per esempio, nelle polineuriti periferiche vengono colpiti prima i muscoli dei piedi, poi della gamba, della coscia, in maniera simmetrica. Invece le mononeuriti sono i cosiddetti **coinvolgimento "a grappolo"**, per esempio vengono coinvolti i nervi che innervano il muscolo estensore del dito medio della mano sinistra e il flessore del pollice della mano di destra, quindi coinvolgimenti a distanza tra di loro. Questi quadri di mononeurite multipla sono abbastanza tipici di una vasculite.

7. CARDIOVASCOLARE

I danni che si hanno sono legati soprattutto all'infiltrazione eosinofila, una **pericardite eosinofila**, se non trattata, tende ad evolvere in una forma cronica costrittiva, cioè con la formazione di sinechie tra i due foglietti pericardici. La fibrosi è legata ad una proteina basica contenuta nei granuli dei neutrofili che ha un punto isoelettrico altissimo (14), molto basica, che, rilasciata nei tessuti e nelle cavità virtuali come quella del pericardio, induce una forte fibrogenesi. Lo stesso dicasi per l'infiltrazione a carico dell'endocardio e del miocardio, il rischio è quello di una **endomiocardiofibrosi con insufficienza diastolica reale e cardiomiopatia costrittiva** (forse restrittiva?).

In sintesi, le manifestazioni più frequenti sono: il coinvolgimento dell'apparato respiratorio, dolori addominali, manifestazioni neuritiche del sistema nervoso centrale e periferico, meno frequente è il danno renale (25% dei casi). La porpora e le manifestazioni cutanee sono molto frequenti, come in tutte le vasculiti

CRITERI CLASSIFICATIVO-DIAGNOSTICI

Sono criteri elaborati per gli studi clinici, cioè se io collaboro con un collega svedese per uno studio sulla Churg-Strauss è giusto considerare dei criteri in modo che si parli lo stesso linguaggio. Questi criteri, che servivano per gli studi clinici (classificativo vuol dire classificare il paziente con la sindrome di Churg-Strauss a Bari, a Londra, a New York), si è poi visto che sono utili nella diagnosi, anche perché, non avendo gli studenti sufficiente materiale da studiare, è giusto propinarli. Sono molto importanti perché sintetizzano le caratteristiche principali della malattia.

PARAMETRO	FREQUENZA	CARATTERISTICHE
Infiltrati polmonari fugaci	100	Transitori e migranti. Se il paziente non viene trattato, diventano permanenti
Eosinofilia	100	Eosinofili > 10% (1500/mm ³)
Neuropatia	100	Mono- o poli-neuropatia associata a vasculite sistemica
Asma	95	Storia di episodi asmatici (l'asma in quanto tale non è necessario per la diagnosi)
Eosinofilia extravasale	80	Presenza di eosinofili in aree intra- o periarteriolari, a livello di arteriole, capillari e venule
Anormalità dei seni paranasali	70	Segni di sinusopatia all'Rx

Di questi sei criteri, è sufficiente che quattro siano soddisfatti per formulare diagnosi di Churg-Strauss.

In addition, ci sono dei **subset (sottogruppi della SCS)** di pazienti in cui possiamo ancora considerare la Churg-Strauss:

- ❖ pazienti che hanno asma ed eosinofilia >10%;
- ❖ pazienti che non hanno asma, ma hanno un'anamnesi allergica positiva ed eosinofilia >10%.

Sottogruppi da non considerare come SCS:

- ❖ pazienti che hanno l'eosinofilia >10% (e qui entrano in ballo tutte le sindromi ipereosinofiliche) senza asma o anamnesi allergica positiva;
- ❖ pazienti con asma senza eosinofilia;
- ❖ pazienti con asma ed eosinofilia che, però, non arriva mai ai livelli del 10% (o superiore a 1500/mm³).

L'ipereosinofilia rappresenta la *conditio sine qua non*, associata ad asma o a storia di anamnesi allergica positiva, per considerare quel paziente come possibile Churg-Strauss. Senza queste due cose, non possiamo formulare diagnosi di Churg-Strauss.

Ci possono capitare pazienti con asma ed anamnesi allergica positiva che, però, non hanno l'ipereosinofilia, probabilmente sono stati già trattati con steroidi perché questi abbassano gli eosinofili. Quindi c'è bisogno di un *washout* di 5-6 giorni per fare l'emocromo e valutare il quadro.

ESAMI DI AUSILIO NELLA DIAGNOSI

- Ricerca degli ANCA. I pazienti con gli ANCA, quasi sempre p-ANCA, hanno prevalentemente manifestazioni della vasculite granulomatoso-necrotizzante, cioè glomerulonefrite, la mono- e polineurite e le manifestazioni cutanee.

I pazienti p-ANCA - (meno) tendono ad avere manifestazioni legate all'infiltrazione eosinofila del cuore, del polmone (quindi tosse, dispnea, addensamenti polmonari prima fugaci e poi persistenti, ed evoluzione in fibrosi), però anche disturbi a livello dell'apparato gastroenterico perché gli eosinofili sono molto irritanti, anche nella parete intestinale ci sono stimoli irritativi come la peristalsi.

- Rx torace
- Ecocardiogramma per vedere la situazione cardiaca
- Indagini strumentali dirette sugli organi interessati, da cui proviene la clinica.
- La biopsia si esegue su cute, rene o muscolo, però, poiché sono sufficienti quattro dei sei criteri, spesso noi li raggiungiamo senza andare ad eseguire la biopsia. Quindi, possiamo fare a meno della biopsia quando abbiamo le manifestazioni cliniche e questi criteri classici.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE va posta con (ve lo accenno perché ne parleremo collegialmente):

- SINDROMI IPEREOSINOFILIE, quindi asma associata ad eosinofilia. E' facile perché l'eosinofilia non raggiunge mai i valori già menzionati. Difficilmente abbiamo i segni della vasculite in queste sindromi (manifestazioni cutanee, danno renale, mono- e polineurite), però possiamo avere dolori addominali, cioè tutto ciò che è legato all'infiltrazione degli eosinofili. Ci sono varie forme ipereosinofile, alcune con una mutazione di *Jak* (una chinasi).
- INFEZIONE DA ASPERGILLUS FUMIGATUS, è quella che dobbiamo assolutamente escludere prima di iniziare qualsiasi trattamento immunosoppressivo. Trattasi di infezione fungina che può dare ipereosinofilia marcata periferica, iperattività bronchiale (che si può confondere con l'asma, ma asma non è) e coinvolgimento con infiltrati polmonari diffusi anche persistenti. Questa forma la dobbiamo escludere con le prove cutanee da ipersensibilità ritardata e con il test delle IgE anti-Aspergillus prima di iniziare una terapia immunosoppressiva. Se abbiamo lesioni cutanee, porpora palpabile e l'ematuria, possiamo escludere l'Aspergillus, però facciamo lo stesso il test perché nessuno ci vieta che ci possa essere anche l'associazione.
- VASCULITI DEI PICCOLI VASI, è molto semplice perché né nella poliangiote microscopica, né nella Wegener, né nella vasculite dei vasi di medio calibro (come la panarterite nodosa) avremo mai un'ipereosinofilia così marcata. Inoltre, se le lesioni polmonari iniziano a cavitare, cioè a formare delle cavità con atteggiamento erosivo, dobbiamo escludere la Churg-Strauss e ci dobbiamo proiettare verso una Wegener, che è l'unica ad avere questi atteggiamenti erosivi. Anche nella Wegener possiamo avere una storia di atopìa, ma non di asma bronchiale in atto o di recente insorgenza; è molto progressiva, coinvolge le vie aeree superiori con cavitazioni polmonari ed

DIAGNOSI DIFFERENZIALE
<p>SINDROME IPEREOSINOFILA</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ IPEREOSINOFILIA E' MENO RESPONSIVA ALLA TERAPIA CORTICOSTEROIDEA ➢ MAGGIOR IMPEGNO CARDIACO ➢ ASMA CON MINOR COINVOLGIMENTO POLMONARE.
<p>SINDROME DA ASPERGILLOSI POLMONARE</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ INFILTRATO POLMONARE PERSISTENTE ➢ ASSENZA DI VASCULITE ➢ POSITIVITÀ PER ASPERGILLUS FUMIGATUS (ALLE PROVE CUTANEE) ➢ PRESENZA DI IGE SPECIFICHE PER ASPERGILLO ➢ PRESENZA DI BRONCHIECTASIE PROSSIMALI
<p>POLIANGIOTE MICROSCOPICA</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ ASSENZA DI SINTOMATOLOGIA ASMATIFORME ➢ NON VI SONO LESIONI GRANULOMATOSE ➢ RARA L'IPEREOSINOFILIA (MAI MARCATA)

erosioni cartilaginee; i c-ANCA possono essere positivi, ma non è la regola; non abbiamo mai l'ipereosinofilia.

- POLMONITE EOSINOFILA CRONICA IDIOPATICA, è caratterizzata da infiltrati eosinofila ma non dà nessuna manifestazione vasculitica o di altri organi che non siano il polmone, cosa che, invece, nella Churg-Strauss abbiamo.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE
<p>ASMA ASSOCIATA A IPEREOSINOFILIA</p> <p>➤ EOSINOFILIA E' MENO MARCATA, MANCA LA VASCULITE CON COMPROMISSIONE DI ORGANI INTERNI.</p>
<p>PAN</p> <p>➤ RARO IL RISCONTRO DI ASMA E RINITE ➤ RARO L'INTERESSAMENTO POLMONARE ➤ NON VI E' IPEREOSINOFILIA ➤ I GRANULOMI NON COINVOLGONO I CAPILLARE E LE VENULE ➤ LEUCOCITOSI NEUTROFILA E NON IPEREOSINOFILIA</p>
<p>WEGENER</p> <p>➤ STORIA DI ATOPIA MA NON ASMA BRONCHIALE IN ATTO ➤ MAGGIORE COMPROMISSIONE DELLE VIE AEREE SUPERIORI CON CAVITAZIONI POLMONARI O EROSIONI CARTILAGINEE ➤ cANCA ➤ NO IPEREOSINOFILIA</p>

Diagnosi differenziale della Churg-Strauss

Nella vasculite di Churg-Strauss, che è la vasculite dei piccoli vasi, abbiamo detto che il danno è dovuto a due fattori fondamentali: uno è la vasculite in quanto tale, l'altro è l'ipereosinofilia. Quindi è chiaro che le diagnosi differenziali di una Churg-Strauss vanno poste con due gruppi di patologie:

1) Patologie caratterizzate da ipereosinofilia (n° di eosinofili > 1500 per mm³) (al di sotto di questo valore non abbiamo grosse problematiche), sono due più una terza che vedremo:

- **Sindrome ipereosinofilica**, è una sindrome spesso idiopatica, le sindromi associate a traslocazione di alcune chinasi che quindi diventano iperattive. È una sindrome che non è mai associata ad una rinosinusite. È meno responsiva alla terapia corticosteroidica. Abbiamo un impegno cardiaco che secondo questi autori è maggiore nella sindrome ipereosinofilica rispetto alla Churg-Strauss. E abbiamo un'asma con un minor coinvolgimento polmonare, significa che non abbiamo delle vere e proprie crisi asmatiche come nella Churg-Strauss ma solo dei fenomeni transitori asmatici molto leggeri che non impegnano molto la condizione clinica del paziente.
- **Sindrome da aspergilloso polmonare**, è la micosi più frequente che dà ipereosinofilia. Questa forma deve essere assolutamente esclusa in un contesto terapeutico perché non possiamo iniziare una terapia immunosoppressiva per la Churg-Strauss, aggraveremmo solo il quadro clinico. L'aspergilloso presenta un infiltrato polmonare persistente (però anche la Churg-Strauss quando si stabilizza, non viene riconosciuta e non viene trattata, produce degli infiltrati polmonari resistenti). Il dato sicuramente distintivo è l'assenza di vasculite, nelle sindromi da aspergilloso non abbiamo mai i segni tipici della vasculite (*Io ripeto i segni tipici di vasculite nella Churg-Strauss sono le lesioni cutanee, le neuropatie e il danno renale*). Poi ovviamente aspettandoci una aspergilloso dobbiamo sempre cercare di eseguire dei test che escludano l'aspergilloso. Abbiamo 2 tipi di test:
 - Ricerca di IgE specifiche per l'aspergilloso
 - Prova cutanea con estratti di aspergilloso, però questa si fa meno frequentemente.
- **Polmonite eosinofila**, che si associa ipereosinofilia. Anche la polmonite eosinofila non produce mai segni sistemici della vasculite. Dopo vedremo una tabella in cui le ritroveremo tutte, anche questa.

2) Gruppo delle vasculiti, sia dei vasi di piccolo calibro sia dei vasi di medio calibro.

- **Poliangite microscopica**, si distingue facilmente dalla Churg-Strauss perché abbiamo quasi sempre assenza di sintomatologia asmatica. Essendo una vasculite necrotizzante pura non abbiamo le lesioni granulomatose che invece vediamo nella Churg-Strauss (che è una vasculite necrotizzante granulomatosa).
- **Wegener**, è la vasculite dei piccoli vasi che bisogna considerare. Sia la poliangite microscopica sia la Wegener possono esordire con coinvolgimento polmonare e coinvolgimento renale insieme o isolati, così come la Churg-Strauss (anche se la Churg-Strauss nel 98% dei casi esordisce con coinvolgimento polmonare). Quindi anche la Wegener entra in diagnosi differenziale. Inoltre in modo molto simile alla Churg-Strauss anche nella Wegener abbiamo storia di atopia ma senza asma bronchiale in atto. Abbiamo anche una maggiore compromissione delle vie aeree superiori: rinosinusite prima sierosa poi purulenta, solo che nella Wegener è più facile trovare in fase più avanzate le erosioni cartilaginee del setto nasale e dei seni. È quindi una forma decisamente più aggressiva, anche perché nella Wegener si viene a formare un tessuto flogistico altamente erosivo (un po' come il panno sinoviale dell'artrite reumatoide) che erode le strutture prevalentemente cartilaginee con cui viene a contatto. All'Rx o alla TC questo tessuto spesso viene scambiato per una lesione linfomatosa.

L'altra diagnosi differenziale è sulle immagini polmonari. È chiaro che nella Wegener gli addensamenti polmonari (le radiopacità polmonari) sono decisamente più persistenti.

Nella Wegener non abbiamo mai ipereosinofilia. Ancora, è più frequente il riscontro dei c-ANCA, mentre nella Churg-Strauss è più frequente il riscontro dei p-ANCA.

Torniamo un attimo all'aspergillosi solo per suggerire che ci sono altre micosi broncopolmonari allergiche. Ad esempio il penicillium, la candida che a volte può dare delle micosi polmonari allergiche con ipereosinofilia.

Questa è una tabella che può sembrare un po' complessa. È stata presa da un lavoro recente. Sull'asse delle x abbiamo degli acronimi: CSA (Churg-Strauss), WG (Wegener), MPA (Poliangite microscopica) rappresentano il gruppo delle vasculiti, mentre HES (Sindrome ipereosinofila), ABPA (Aspergillosi polmonare), CEP (Polmonite eosinofila) sono sindromi ipereosinofile. Sull'asse delle y sono stati considerati diversi possibili coinvolgimenti in corso di queste malattie.

	CSA	WG	MPA		HES	ABPA	CEP
Asma	Yes	No	No		No	Yes	Yes
Eosinofilia	Yes	No	No		Yes	Yes	Yes
Rinosinusite	Yes	Yes	No		No	Yes	Yes
Coinvolgimento polmonare	Yes	Yes	Yes		Yes	Yes	Yes
Coinvolgimento cutaneo	Yes	Yes	Yes		Yes	No	No
Coinvolgimento cardiaco	Yes	Rare	Rare		Yes	No	No
Coinvolgimento gastrointestinale	Yes	Yes	Yes		Yes	No	No
Neuropatia periferica	Yes	Yes			Yes		No
Coinvolgimento SNC	Yes						No
Coinvolgimento renale	Yes						No
ANCA positività	Yes				No		No
Vasculiti	Yes				No	No	No
Infiltrato ipereosinofilo	Yes				Yes	Yes	Yes
Granulomi		Yes			No	Yes	Rare

L'**asma**, abbiamo già detto, ce l'abbiamo nella Churg-Strauss e non nelle altre due vasculiti. La polmonite eosinofila e l'aspergillosi potrebbero dare sindromi asmatiche, però in questi due casi non abbiamo delle vere e proprie crisi asmatiche.

Per tutte le forme tranne Wegener e poliangite microscopica c'è l'**ipereosinofilia**.

La **rinosinusite** è frequente nella Churg-Strauss e nella Wegener perché colpiscono le prime vie aeree superiori. Mentre l'abbiamo in modo meno marcato nella poliangite microscopica e questo è l'unico carattere differenziale con la sindrome ipereosinofila che appunto non ha rinosinusite.

I **segni delle vasculiti** li abbiamo fondamentalmente in tutte e tre le forme dei piccoli vasi, mentre invece non sono tanto d'accordo che nella sindrome ipereosinofila ci sia un marcato coinvolgimento cutaneo, mentre abbiamo un marcato coinvolgimento polmonare e cardiaco, così come possiamo avere un interessamento gastrointestinale. **L'interessamento gastrointestinale** lo abbiamo sia nella HES sia nella CSA ma sono diversi perché solo nella Churg-Strauss abbiamo una vasculite della sottomucosa delle pareti intestinali con conseguenti emorragie e feci miste a sangue.

Io non voglio considerare gli **ANCA** perché anche nella Churg-Strauss non sono sempre positivi.

Rimanendo sulla clinica il carattere fondamentale che distingue la forma ipereosinofila dalla Churg-Strauss è la rinosinusite, assente nella HES. Inoltre la HES risponde molto meno agli steroidi.

Nell'aspergillosi e nella polmonite eosinofila abbiamo coinvolgimento delle vie aeree superiori e inferiori, ma non degli altri distretti; questo ci permette di fare diagnosi differenziale con la Churg Strauss.

Prognosi della Churg-Strauss

Il decorso della malattia è molto eterogeneo. La vasculite di Churg-Strauss è quella a prognosi migliore fra le vasculiti dei piccoli vasi. Sicuramente il decorso è meno severo rispetto alla Wegener, alla poliangeite e alla panarterite nodosa. La sopravvivenza in quella trattate (oggi sono tutte trattate) è buona, intorno all'80%. Nella maggior parte dei casi risponde molto bene agli steroidi; qualora ciò non fosse possibile si aggiunge la ciclofosfamide anche a dosaggi di 2mg pro kilo.

Le più frequenti cause di decesso riguardano l'apparato cardiovascolare dovuto all'infiltrato di eosinofili nel miocardio:

- Interessamento apparato cardiovascolare (48%)
- Interessamento apparato respiratorio (18%)
- Insufficienza renale (18%), nelle forme gravi aggressive o qualora la diagnosi sia ritardata.
- Eventi cerebrali (16%), nelle forme gravi aggressive o qualora la diagnosi sia ritardata

Ora vi mostro una semplice diapositiva che dice che i profili clinici delle Churg-Strauss associate agli ANCA sono diversi dai profili clinici delle Churg-Strauss ANCA negative. Questo perché nelle prime forme vi è una prevalente componente vasculitica, prevale il danno della vasculite. Nelle forme ANCA negative prevale il danno da ipereosinofilia.

Questi sono due studi: uno di Sinco (una collega di Milano che ha raccolto 93 casi clinici di Churg-Strauss suddivisi in 35 positivi e 58 negativi) e uno di un gruppo francese. Hanno analizzato con un semplice test statistico di Fisher la presenza/assenza di ANCA. Se noi ad esempio andiamo a valutare la porpora, nel gruppo italiano è statisticamente più elevata nel gruppo ANCA positivo rispetto al gruppo negativo (26 ANCA positivi e 7 ANCA negativi), anche i francesi hanno trovato una differenza significativa (39 ANCA positivi e 20 ANCA negativi). Per la neuropatia periferica, invece, ci sono delle discordanze perché nel gruppo italiano non c'è una differenza significativa mentre nel gruppo francese sì. Per il cuore c'è un maggior coinvolgimento nelle forme ANCA meno dove non vi è la componente vasculitica.

Alla fine anche se ci sono delle discrepanze possiamo concludere che effettivamente la presenza degli ANCA condiziona la presenza di manifestazioni cliniche più legate a vasculite, l'ANCA assenza a quelle legate a ipereosinofilia (che come sapete colpisce cuore, polmone, parete intestinale, vie biliari ...)

GRANULOMATOSI DI WEGENER (GPA)

Adesso vediamo l'altra vasculite dei piccoli vasi, la Wegener. Adesso non si chiama più Wegener ma *GPA* (*Granulomatosis with Polyangiitis*). La Wegener è una malattia estremamente aggressiva, per fortuna è



molto rara. Peraltro pone dei grossi problemi di diagnosi differenziale addirittura con un'infezione delle vie respiratorie perché la Wegener è associata a una granulomatosi neutrofila e febbre. Per cui spesso uno si trova di fronte a una condizione in cui deve decidere se trattare con immunosoppressori o con antibiotici. La prevalenza è 1 caso ogni 300'000; il rapporto uomini/donne è molto simile; l'età media di insorgenza è 45 anni, quindi simile alla Churg-Strauss (50 anni). L'eziologia è sconosciuta.

Da un punto di vista istopatologico è definita come una vasculite granulomatosa necrotizzante con la presenza di granulomi intra- o extra-vascolari. Le vie aeree superiori sono frequentissimamente colpite così come le vie aeree inferiori. È chiaro che, dovendo eseguire una biopsia, cerchiamo sempre una biopsia delle vie aeree superiori perché è più facile trovare il granuloma (invece la biopsia delle vie aeree inferiori tende a produrre il quadro della vasculite necrotizzante).

Quindi vengono colpite le **vie aeree superiori** (naso-faringe e seni paranasali): quadro infiammatorio con necrosi e formazione di granulomi.

Le **vie aeree inferiori** (trachea, bronchi e polmoni): vasculite necrotico-granulomatosa che porta alla formazione di noduli (solitari o multipli, se sono multipli tendono poi a confluire). L'evoluzione è quella di un interstiziopatia, di una fibrosi e a volte abbiamo delle vere e proprie cavitazioni all'interno di questi addensamenti polmonari proprio perché è una malattia erosiva. Le cavitazioni invece non saranno mai visibili nella Churg-Strauss.

L'esito fibrotico è importantissimo anche per la localizzazione laringea, infatti ricordo con tristezza il caso di una giovane donna di 30 anni che aveva appena avuto una figlia. Iniziò ad avere una sintomatologia con febbre, perdita di peso, cioè sintomi flu-like. Questa signora va prima in una struttura ospedaliera nel Nord della Puglia dove eseguirono delle biopsie e fu diagnosticato come un linfoma delle vie aeree superiori. Ebbe pure dei cicli di radioterapia e si sentì un po' bene perché ovviamente con la radioterapia anche la Wegener

Non ha più azione. Ha recidivato nel senso di processo flogistico locoregionale. Poi andò a Bologna quando aveva già il coinvolgimento polmonare e lì ad una biopsia venivano descritte lesioni granulomatose associate però ad amiloidosi e fu quindi dimessa con diagnosi di amiloidosi. Arrivata qui a Bari abbiamo ricostruito la sua storia anamnestica con tutte le manifestazioni cliniche e di fronte ad una istologia di granuloma con questa aggressività abbiamo concluso che si trattava di una Wegener e come tale è stata trattata. Poi lei è stata seguita in ambulatorio e andava benissimo. Ovviamente aveva esiti fibrotici polmonari, aveva bronchiectasie etc. e quindi andava frequentemente incontro a infezioni delle vie aeree. Riuscimmo anche a trovare una malattia antibiotica e lei stava benissimo, aveva anche ricominciato a fare palestra. Era rinata. Un giorno mi chiama la mamma piangendo dicendomi che era morta. Che cosa era

successo? Aveva mangiato una mela molto rapidamente senza masticarla bene e a causa di un restringimento laringeo esito fibrotico di un processo wegeneriano è morta soffocata e non sono riusciti a salvarla. È una cosa che mi ha fatto venire una tale rabbia e dispiacere perché è una situazione apparentemente inaspettata ma a posteriori possibile. Questo è un caso emblematico che impone sempre estrema cautela ed è chiaro che con gli altri pazienti con Wegener adesso rincarò il discorso di evitare di non masticare bene.

A livello renale nella Wegener, nelle fasi iniziali abbiamo una glomerulonefrite focale segmentale simile a quella della Churg-Strauss, solo che nella Wegener ha un'evoluzione rapidissima. L'evoluzione di questa glomerulonefrite focale segmentale è la proliferativa extracapillare che porta in brevissimo tempo a insufficienza renale.

Virtualmente qualsiasi organo può essere sede di formazioni granulomatosi.

Adesso veniamo finalmente alle MANIFESTAZIONI CLINICHE.

Un altro caso di Wegener che seguo riguarda un vecchietto arzillissimo che ha avuto la sfortuna a 75 anni, completamente fuori range di età media, di essere colpito dalla Wegener. Prima che venisse fatta la diagnosi, leggendo la storia anamnestica, che cosa non ha passato questo poveretto!! Otiti ricorrenti che nessuno capiva a che cosa fossero dovute finché non c'è stato il coinvolgimento polmonare. Allora lì un pneumologo ha avuto la brillante intuizione che si potesse trattare di una Wegener, per cui poi abbiamo iniziato a seguirlo noi. Quindi anche otiti ricorrenti, sinusiti, etc.

L'ESORDIO della malattia. Abbiamo 3 modalità diverse di esordio, in tutti troviamo sintomi costituzionali.

- ❖ Esordio a decorso moderato. Sintomi dell'influenza (febbre, febbre, artralgie, polimialgie e sintomi oculari) che non durano solo 3-4 giorni, in genere il medico curante si allarma dopo 2 settimane.
- ❖ Esordio classico. I sintomi costituzionali sono sempre presenti. Sinusite, otite sierose, rinite all'inizio sierosa e poi purulenta e anche ematica perché iniziano le erosioni, coinvolgimento delle vie aeree inferiori con tosse, dolore toracico e a volte emottisi. Questo è l'esordio classico in cui noi abbiamo un po' di tempo per eseguire una biopsia, per aspettare il risultato degli ANCA.
- ❖ Esordio acuto con decorso fulminante. Purtroppo quello che abbiamo detto per il decorso classico non è possibile per il decorso acuto. Questa è una forma gravissima, aggressivissima, con febbre elevata, rapido coinvolgimento renale e polmonare con distruzione degli organi. Grave insufficienza renale e grave insufficienza polmonare. È difficile fare diagnosi perché abbiamo sempre il dubbio che sia una malattia infettiva. Non abbiamo tempo per una biopsia perché il paziente sta male.

Per darvi un'idea delle manifestazioni cliniche, in base ad un'analisi statistica si è visto che i $\frac{3}{4}$ dei pazienti con diagnosi certa di Wegener si sono rivolti al medico per questi sintomi che ora vedremo.

- Nel 90% dei casi -> sintomi a carico delle vie aeree superiori: riniti allergiche, sintomi di atopia come nella Churg-Strauss, epistassi ricorrenti, ulcere nasali, disturbi dell'udito, tosse.
- Nel 95% dei casi -> sintomi a carico delle vie aeree inferiori: tosse, emottisi, dolore toracico.
- Nel 15% dei casi -> stenosi subglottidea.
- Nel 77% dei casi -> interessamento renale. Quando vi è interessamento renale la prognosi peggiora tantissimo. Il quadro più frequente è quello della sindrome nefritica e quindi mi dovrete dire come si manifesta una sindrome nefritica! Edema palpebrale che compare dove il tessuto connettivo è più lasso perché non c'è un ottimo sistema di drenaggio linfatico tale da garantire una pressione interstiziale negativa all'aumento della pressione intracapillare. Poi abbiamo ematuria, anche proteinuria spesso non nefrosica, ipertensione, cefalea.

- Nel 32% dei casi -> manifestazioni muscolo-scheletriche. Attenzione a queste manifestazioni! Possiamo avere dalle monoartriti fino alle poliartriti simmetriche come nell'artrite reumatoide. Nel 30% è positivo anche il fattore reumatoide, quindi alle volte le Wegener vengono diagnosticate all'inizio anche come artriti reumatoidi! A volte si osserva una vera e propria miosite ma è piuttosto raro perché la miosite è più frequente nelle vasculiti di medio calibro perché i grossi muscoli risentono maggiormente delle vasculiti di medio calibro.
- Dal 50 al 75% dei casi -> coinvolgimento oculare. Tutta l'uvea può essere interessata anche se è chiaro che l'uveite è quella che ha una prognosi più severa. A questo punto pongo un quesito in quanto non ho trovato dati in letteratura. C'è qualcuno che dice che l'episclerite, l'uveite che si hanno in corso di malattie reumatiche non sono delle vasculiti. In realtà io sono convinto che siano delle vasculiti perché l'uvea è la tonaca vascolare dell'occhio, quindi qualsiasi processo che colpisca la tonaca vascolare dell'occhio dovrebbe essere una vasculite. Però alcuni colleghi non concordano con questo.
- Nel 50% dei casi -> manifestazioni cutanee. Sono tipiche delle vasculiti dei piccoli vasi. La manifestazione cutanea comune a tutte le vasculiti è la *porpora palpabile*, data da ecchimosi e petecchie.

Qual è la differenza di localizzazione cutanea tra le vasculiti da ipersensibilità e le vasculiti ANCA associate? Le vasculiti da ipersensibilità tendono a localizzarsi prevalentemente a livello degli arti inferiori. Nelle ANCA associate la porpora palpabile la troviamo agli arti superiori.

- Nel 25% dei casi -> manifestazioni neurologiche, dovute alla lesione dei vasa nervorum. La tipica manifestazione neurologica delle vasculiti è la mononeurite. Possiamo avere anche una paralisi isolata del primo paio di nervi cranici, del settimo, dell'ottavo. Rari ma possibili sono i quadri di neuropatia diffusa periferica.
- Nel 20% dei casi -> manifestazioni cardiovascolari. Possiamo avere la pericardite. Però sono meno frequenti le cosiddette vasculiti coronariche e le sindromi anginose ed è questa una caratteristica comune a tutte le vasculiti dei piccoli vasi.
- Nel 15% dei casi -> manifestazioni gastrointestinali, con quadri di epatite granulomatosa. Addirittura possiamo avere dei veri granulomi wegeneriani nel fegato, rari ma possibili. Possiamo avere anche vasculite intestinale (con diarrea, dolori addominali, emissione di feci miste a sangue) e la classica sindrome da angina abdominis di cui vi ho già parlato per la Churg-Strauss.

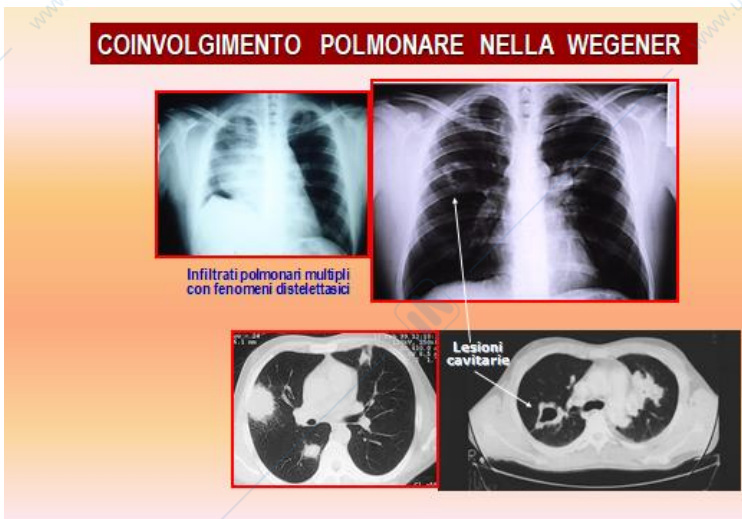
MANIFESTAZIONI CLINICHE	
➤	MANIFESTAZIONI CUTANEE (13% DEI CASI ALL'ESORDIO; 46 % DEI CASI DURANTE IL DECORSO CLINICO).
✓	TIPICAMENTE PORPORA PALPABILE (anche se sono state osservate vescicole, ulcere e noduli), PREVALENTEMENTE A CARICO DELLE ESTREMITA' INFERIORI E SUPERIORI, NONCHE' SULLE EMINENZE OSSEE.
✓	FENOMENO DI RAYANUD E LIVEDO RETICULARIS SONO FREQUENTI NELLA MALATTIA ACUTA A DECORSO FULMINANTE.
➤	MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE (1 % ALL'ESORDIO; 15% DURANTE IL DECORSO CLINICO).
✓	PIU' TIPICA E' LA MONONEURITE MULTIPLA CON CADUTA DEL PIEDE E DELLA MANO.
✓	POSSIBILE ANCHE NEURITE DEL I, VII, E VIII PAIO DEI NERVI CRANICI.
✓	POSSIBILI ANCHE QUADRI DI NEUROPATIA DIFFUSA PERIFERICA.

Queste sono alcune foto di manifestazioni cliniche nella Wegener. Riguardano una prima manifestazione clinica esterna che noi vediamo: il cosiddetto naso a sella. Si crea questo naso a sella perché c'è un'erosione del setto cartilagineo, quindi si ha una deformità del dorso nasale.



Questo è un tessuto come un panno sinoviale, cioè un tessuto flogistico vascolarizzato ricchissimo di elementi della flogosi che ha completamente eroso il pavimento orbitale a partire dalla parete del seno etmoidale. Questa è una latero-laterale che evidenzia la distruzione del pavimento orbitale. È questo stesso tessuto che erode il setto cartilagineo, che erode le pareti della trachea e che è responsabile della cavitazione all'interno degli addensamenti polmonari. È un tessuto non dico neoplastico ma

aggressivo come un tessuto neoplastico.



Qui abbiamo lesioni cavitarie. Questa è una cavitazione all'interno di un addensamento polmonare. Qui sono noduli, forse è comparso prima un nodulo isolato, poi possono essere multipli ed è chiaro che se questi noduli sono vicini confluiscono a formare questi addensamenti.

Purtroppo il GOLD-STANDARD per questa vasculite è istologico, ma non basta l'istologia. Trovare il granuloma sarebbe la soluzione ideale che conferma al 100% la nostra diagnosi. Nella biopsia date la preferenza alle vie aeree superiori.

Il fattore reumatoide è presente in laboratorio nel 30-40% dei casi.

Leucocitosi quasi sempre neutrofila, quindi escludiamo subito la Churg-Strauss.

VES elevata, la VES è un parametro utile per seguire l'andamento della vasculite e la risposta alla terapia.

Si richiedono esami mirati ad evidenziare il coinvolgimento d'organo (urea sierica, creatininemia) ed esami sierologici specifici nel sospetto di una Wegener. Chiedete gli ANCA e basta perché poi sarà il laboratorio che farà il primo test in immunofluorescenza, se l'immunofluorescenza è positiva con il pattern granulare citoplasmatico perinucleare verrà eseguito il test in ELISA sulla mieloperossidasi o sulla proteinasi 3 purificata. Gli ANCA vengono spesso richiesti inopportuno e puntualmente esce negativo.

TAC del torace e dei seni paranasali.

E purtroppo questi sono i poveri e miseri CRITERI DIAGNOSTICI sui quali sinceramente possiamo discordare tutti perché sono solo 4 e addirittura è sufficiente che solo due di questi quattro siano positivi per formulare diagnosi di Wegener. Però vi ho detto che la biopsia sarebbe l'ideale.

CRITERI DIAGNOSTICI PER LA GRANULOMATOSI DI WEGENER

CRITERIO	DEFINIZIONE
1. Infiammazione nasale o buccale	Sviluppo di ulcere orali a volte dolenti; secrezione nasale purulenta o ematica
2. Anomalie radiologiche toraciche	Presenza di noduli, infiltrati fissi o caverne
3. Sedimento urinario	Microematuria (> 5 globuli rossi per campo) o cilindruria
4. Alterazioni istologiche granulomatose	Modificazioni istologiche consistenti in flogosi granulomatosa all'interno della parete arteriosa o nell'area peri/ extra-vascolare di arteriole

DIAGNOSI: ALMENO 2 DEI 4 CRITERI

sensitivity of 88.2% and a specificity of 92.0%

La DIAGNOSI DIFFERENZIALE, rapidissimamente, con:

- **Churg-Strauss**
- **Sindrome di Goodpasture**, che è stata agganciata dal sottoscritto alle vasculiti dei piccoli vasi perché è il prototipo (modello per eccellenza) delle vasculiti dei piccoli vasi, cioè è una vasculite che colpisce solo i piccoli vasi a differenza di quest'altro gruppo che colpisce anche capillari, venule e vasi di medio calibro. Anche clinicamente una Wegener entra in diagnosi differenziale con la Goodpasture perché anche la Goodpasture ha un esordio renale e polmonare, meno il coinvolgimento delle vie aeree superiori. In realtà Goodpasture indica il coinvolgimento clinico completo (sia renale sia polmonare), nella prima fase si chiama invece *Vasculite da anticorpi anti-membrana basale*.
- **Malattie granulomatose infettive e non infettive (tubercolosi, lue, infezioni micotiche e stafilococciche)**
- **Granuloma della linea mediana**, che ormai penso che debba essere cancellato perché si pensava fosse un'entità clinica assestante (colpiva i tessuti della linea mediana: setto nasale, palato al centro, mediastino) e poi si è visto che il 90% di questi casi erano delle Wegener.
- **Granulomatosi linfomatoide**, che interessa polmoni, cute, sistema nervoso centrale e reni. Sono gli stessi organi bersaglio della Wegener. Istologicamente è caratterizzata da infiltrati di cellule linfoidi e plasmacitoidi atipiche in atteggiamento angio invasivo.

La TERAPIA della Wegener è stata completamente rimodulata da Anthony Fauci (il responsabile della prima classificazione delle vasculiti nel 1974) che

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

SEMPLICE QUANDO LA GDW SI PRESENTA NELLA TRIADE CLASSICA DI CONCOINVOLGIMENTO VIE AEREE SUPERIORI-INFERIORI-RENE E QUADRO ISTOLOGICO/LABORATORISTICO DI VASCULITE-GRANULOMI/NECROSI-cANCA

ANCHE IN QUESTE CONDIZIONI E' NECESSARIO PORRE DD CON ALTRE PATOLOGIE

- > ANGIOITE GRANULOMATOSA ALLERGICA (MALATTIA DI CHURG-STRAUSS).
- > SINDROME DI GOOD-PASTEUR.
- > TUMORI (IN PARTICOLARE LINFOMI) A CARICO DELLE VIE AEREE SUP.
- > MALATTIE GRANULOMATOSE INFETTIVE E NON INFETTIVE (TUBERCOLOSI, LUE, INFEZIONI MICOTICHE E STAFILOCOCCICHE).
- > GRANULOMA DELLA LINEA MEDIANA (CHE PROVOCA LESIONI DISTRUTTIVE ANCHE AL VOLTO).
- > GRANULOMATOSI LINFOMATOIDE CHE INTERESSA POLMONI, CUTE, SNC, E RENI. DD CON GDW: A) NON VI SONO SEGNI DI VASCULITE MA INFILTRATI DI CELLULE LINFODI E PLASMOCTOIDI ATIPICHE IN ATTEGGIAMENTO ANGIO-INVASIVO; cANCA: SEMPRE NEGATIVI.

introdusse per la prima volta la *ciclofosfamide* che cambiò radicalmente il decorso di questa malattia. Prima della ciclofosfamide avevamo una mortalità elevatissima (nel giro di 3 anni nel 90%), col l'introduzione della ciclofosfamide la mortalità si è ridotta notevolmente. A quell'epoca faceva scalpore usare in una vasculite un farmaco noto nelle chemioterapie tumorali, però ha salvato la vita a molti pazienti.

Per quanto riguarda il protocollo a voi basta sapere che si somministrano steroidi alla diagnosi e ciclofosfamide o per bocca (2 mg pro kilo) oppure per infusione endovenosa a dosi mensili. Poi in fase di mantenimento si può tranquillamente usare l'*azatioprina* o il *metotrexato*. Questo protocollo di Fauci nel 75% dei casi induce una remissione completa.

POLIANGI(OI)TE MICROSCOPICA

A) VASCULITI DEI PICCOLI VASI (ANCA-associated)

POLIANGI(OI)TE MICROSCOPICA

E' una variante microscopica della PAN, poiché interessa i capillari e le venule.

Come la PAN è più frequente nel sesso maschile.

Età media di insorgenza: 50 anni.

Oltre ai classici sintomi costituzionali abbiamo:
ARTRO-MIALGIE: nel 70% dei casi .

SEGNI DI INTERESSAMENTO RENALE (come nella PAN) con una glomerulonefrite rapidamente evolutiva.

PORPORA ed ECCHIMOSI nel 40% dei casi

La poliangiite microscopica è la sorellina minore della panarterite. Non c'è molto da dire. È più frequente nel sesso maschile. L'età media di insorgenza è come la Churg-Strauss.

Abbiamo i classici sintomi costituzionali, *artromialgie* (nel 70% dei casi), segni di interessamento renale (come nella panarterite ma qui è più frequente la *glomerulonefrite*, tipica delle vasculiti dei piccoli vasi), *porpora palpabile* con ecchimosi e petecchie, coinvolgimento polmonare (con *addensamenti*, *emottisi*, *tosse*, *dispnea*, *dolore toracico* che

stranamente non si osserva mai nella panarterite nodosa), sintomi di *neuropatia da vasa nervorum* (nel 10% dei casi).

POLIANGI(OI)TE MICROSCOPICA

TOSSE, DISPNEA INGRAVESCENTE, EMOTTISI: nel 30% dei casi, per interessamento polmonare (non si osserva mai nella PAN)

I segni e sintomi della **NEUROPATIA** sono meno frequenti che nella PAN (10%) dei casi.

HBsAg è costantemente assente

pANCA (anti-mieloperossidasi) nel 70% dei casi
cANCA (anti-proteinasi 3) nel 10-20% dei casi

DD con PAN

Sintomatologia polmonare

HBsAg è costantemente assente

Positività degli ANCA

L'**HBsAg** è costantemente negativo a differenza della panarterite nodosa. I **p-ANCA** possono essere positivi nel 70% dei casi, i **c-ANCA** nel 10-20% dei casi.

La **DIAGNOSI DIFFERENZIALE** va posta con:

- Vasculiti dei piccoli vasi
- Vasculite dei vasi di medio calibro

(cioè la **Panarterite nodosa**), che è la sorella maggiore perché entrambe producono un quadro istologico necrotizzante puro. È chiaro che se c'è un coinvolgimento polmonare escludiamo la panarterite nodosa, questa è una cosa che

vi ho detto già dall'inizio. La diagnosi per incertezza sarà istologica perché evidenzierà un coinvolgimento anche dei capillari e venule che non abbiamo mai nella panarterite nodosa.

VASCULITE CUTANEA DA IPERSENSIBILITÀ (VIS) (o VASCULITE LEUCOCITOCLASTICA)

A) VASCULITI DEI PICCOLI VASI (non ANCA-associated)

Istopatogenesi

- Segno caratteristico è la **venulite leucocitoclastica**:
 - GN e residui nucleari** da questi derivati infiltrano e circondano i vasi interessati, prevalentemente le venule.
 - (leucocitoclasia: frammentazione della cromatina nucleare)
- Biopsia in fase acuta: **infiltrazione leucocitoclastica**
- Biopsia in fase cronica: **infiltrazione anche di cellule mononucleate.**

Adesso passiamo alle Vasculiti cutanee da ipersensibilità (o VIS) (o Vasculiti leucocitoclastiche). Queste vasculiti sono quelle famose di cui abbiamo parlato tanto nella classificazione delle stesse. Nella recente classificazione di Chapel Hill del 2012 sono state incluse nelle vasculiti single organ insieme alla vasculite del SNC che dal punto di vista dei sintomi clinici non ha nulla a che fare con questa. Per cui questo gruppo di vasculiti è stato rilocato nelle *vasculiti dei piccoli vasi non ANCA associati*.

Sono vasculiti prodotte da una reazione di sensibilità ad uno stimolo antigenico che può essere un farmaco, un agente infettivo, ovvero quando uno di questi sia fortemente sospettato. Purtroppo in molti casi manca il dato anamnestico dell'esposizione ad un farmaco o ad un agente infettivo.

Le vasculiti da ipersensibilità possono essere reattive o associate a cause endogene come le malattie del connettivo, le neoplasie, i deficit congeniti del complemento etc.

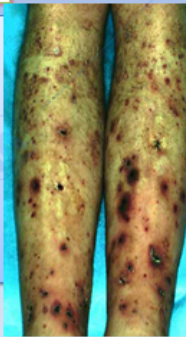
Abbiamo 2 gruppi fondamentali di vasculiti da ipersensibilità, anche se questo si riferisce alle cosiddette vasculiti cutanee pure:

- **Vasculiti cutanee pure angitiche**, in cui abbiamo un coinvolgimento delle venule capillari e post-capillari.
- **Vasculiti cutanee pure di tipo arteriolare**, dove abbiamo un coinvolgimento delle arteriole pre-capillari. Sono più rare.
- Queste coinvolgono esclusivamente la cute, però dobbiamo ammettere che ci sono vasculiti leucocitoclastiche da ipersensibilità in cui abbiamo anche un *coinvolgimento degli organi interni*,

A) VASCULITI DEI PICCOLI VASI (non ANCA-associated)

Manifestazioni cliniche

- Le dimensioni delle lesioni variano da 1 mm a qualche centimetro.
- È possibile trovare contemporaneamente lesioni in diverso stadio evolutivo
 - a) lesioni attive
 - b) lesioni in fase di risoluzione
 - c) aree iperpigmentate con esiti cicatriziali



cui includiamo la vasculite crioglobulinemica, la Schönlein-Henoch e vasculiti congenite da deficit del complemento.

Tra le CAUSE SCATENANTI abbiamo già detto farmaci, infezioni oppure cause endogene come neoplasie, connettiviti, deficit del complemento. Tra i farmaci responsabili ricordiamo gli antibiotici, i β -lattamici, i FANS. Tra le infezioni, oltre alle endocarditi, abbiamo le infezioni delle vie aeree alte a volte localizzate e a volte non identificate. Altre cause sono vasculiti

associate per esempio a epatite acuta, epatite cronica etc.

La PREVALENZA di queste vasculiti da ipersensibilità è di 1 caso ogni 100'000 e l'altra caratteristica è che sono osservabili in qualsiasi età, dai 16 anni in su con alcune eccezioni che vedremo parlando della Schönlein-Henoch.

La patogenesi è molto incerta ci sono solo alcune ipotesi spesso contrastanti.

Queste vasculiti sono dette leucocitoclastiche proprio perché all'esame istologico sono caratterizzate da un infiltrato molto ricco di granulociti neutrofili, alcuni dei quali presentano il fenomeno della leucocitoclasia, cioè la presenza di cromatina nucleare all'interno di granulociti neutrofili e frammenti di cromatina provenienti da altri neutrofili in disfacimento. Nelle forme molto avanzate, con un infiltrato leucocitario elevatissimo anche qui si arriva al quadro di vasculite necrotizzante e questo accade prevalentemente nel coinvolgimento di organi interni.

Nella fase acuta abbiamo una infiltrazione leucocitoclastica, mentre nelle fase croniche permane solo un infiltrato di monociti, di cellule mononucleate.

Le MANIFESTAZIONI CLINICHE. Anche qui, come in tutte le vasculiti dei piccoli vasi, abbiamo:

- Porpora palpabile a rapida insorgenza, subito dopo l'assunzione di un farmaco a distanza di qualche giorno.
- Macule, papule, vescicole, bolle, noduli sottocutanei. Quindi oltre a ecchimosi e petecchie si possono avere delle vere e proprie vescicole a volte a contenuto emorragico. Le sedi più frequenti sono gli arti inferiori, i glutei (parti più declivi) e a volte la parte inferiore del dorso.
- Le lesioni evolvono poi evolvono in forma crostosa
- In genere si manifestano a pousses, ovvero a gittata. Abbiamo la prima gittata, poi dopo un paio di giorni quando sono in fase di risoluzione abbiamo le nuove lesioni fresche. Infatti è facile osservare lesioni cutanee in diverso stadio evolutivo.
- Quando la vasculite regredisce completamente permane a livello cutaneo la presenza di aree discromiche prevalentemente iperpigmentate. Questo è legato ai depositi di emosiderina perché con la rottura del vasellino si ha fuoriuscita di globuli rossi e quindi depositi di ferro a livello interstiziale.

Questo è un esempio di lesioni che si hanno in una vasculite da ipersensibilità. Quindi dire se una vasculite è da ipersensibilità da farmaci o Schönlein-Henoch non conoscendo l'età del paziente è davvero difficile. Ciò che importa è saper vedere le lesioni crostose che si stanno risolvendo frammiste a lesioni più acute. Farò vedere meglio in altre foto la discromia.



In rari casi è possibile avere il coinvolgimento di organi interni, però ci sono vasculiti da ipersensibilità in cui il coinvolgimento degli organi interni è frequente, per questo le ho suddivise in

vasculiti a prevalente manifestazione cutanea e *vasculiti con coinvolgimento di organi interni*.

Quando abbiamo il coinvolgimento degli organi interni sono più frequenti i sintomi costituzionali che sono piuttosto rari nelle forme cutanee pure. Viene coinvolto il rene, il SNC, il gastrointestinale e sono molto più accentuate le artralgie. Questo ci introduce già un po' nella cosiddetta porpora di Schönlein-Henoch dove abbiamo anche il coinvolgimento degli organi interni.

I CRITERI DIAGNOSTICI nelle vasculiti da ipersensibilità sono:

- ✓ L'età della comparsa, necessariamente dopo i 16 anni
- ✓ La storia anamnestica recente di assunzione di farmaci o di esposizione ad agenti infettivi
- ✓ La porpora palpabile
- ✓ Rush maculo-papulare
- ✓ Alla biopsia presenza di neutrofili

Per fare diagnosi bastano 3 di questi 5 criteri. Ovviamente un criterio importante è l'età.

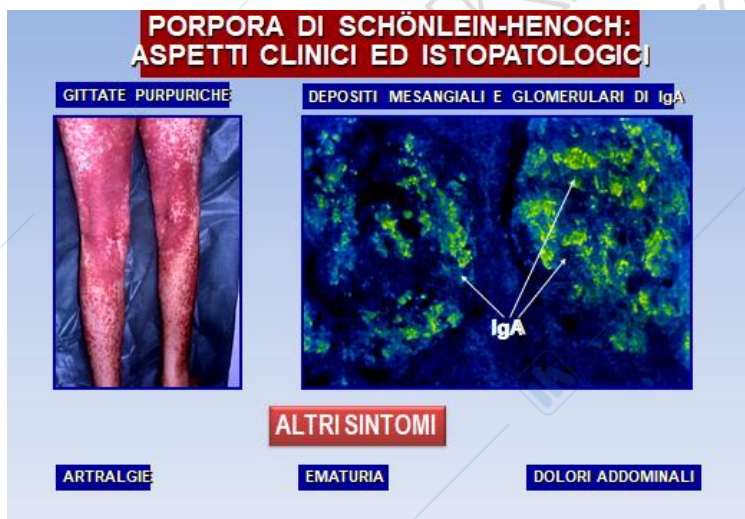
La DIAGNOSI DIFFERENZIALE è prevalentemente con la **porpora di Schönlein-Henoch** che adesso vedremo perché il quadro semeiologico è molto simile.

In queste forme di ipersensibilità la TERAPIA è sperare che il processo si risolva rapidamente e spontaneamente. Non possiamo prevedere il numero di gittate né quanto durerà questa vasculite, però nelle forme in cui gittate purpuriche frequentissime o c'è il sentore che possa iniziare ad essere coinvolto un organo interno allora si inizia una terapia immunosoppressiva prevalentemente con *steroidi*. Però non ci sono prove certe o studi che dimostrino che la somministrazione di steroidi acceleri la guarigione delle vasculiti da ipersensibilità, infatti la stragrande maggioranza nella comunità scientifica è convinta che la risoluzione debba essere spontanea. L'essenziale è interrompere l'esposizione del paziente al presunto agente che ha causato la vasculite.

PORPORA DI SCHÖNLEIN-HENOCH

Adesso passiamo alla porpora di Schönlein-Henoch. Da un punto di vista cutaneo è molto simile anzi è una vasculite da ipersensibilità. Viene definita come un'entità clinica isolata perché abbiamo il coinvolgimento di organi interni quasi obbligatorio. L'altro dato importante è l'età! È tra i 16 e i 20 anni! Il soggetto deve avere meno di 20 anni, ma non per un problema di manifestazioni cliniche ma hanno individuato questo range di età perché in questo intervallo la Schönlein-Henoch ha una prognosi molto più favorevole.

Tutte le vasculiti da ipersensibilità con coinvolgimento di organi interni che compaiono dopo i 20 anni si chiamano *Vasculiti da ipersensibilità tipo Schönlein-Henoch* e hanno una prognosi peggiore. Quindi tanto più ci si allontana dai 20 anni tanto peggiore può essere la prognosi.



In genere si pensa anche qui a FATTORE SCATENANTE quale: esposizione ad agenti infettivi o addirittura farmaci (es. FANS) presi in concomitanza con l'infezione. La Schönlein-Henoch si manifesta dopo circa 1 settimana dall'infezione, in genere un'infezione delle vie aeree respiratorie superiori o inferiori.

La PATOGENESI è abbastanza unica in questa forma. Abbiamo un deposito di immunocomplessi in cui gli anticorpi sono IgA, poi troviamo anche il fattore del complemento C3. A livello renale è caratteristica la deposizione di IgA come nella glomerulonefrite di Berger. Mentre a livello cutaneo abbiamo il classico quadro della vasculite da ipersensibilità.

Questo è un esempio di Schönlein-Henoch. Vedete che le lesioni purpuriche sono già confluite tra loro. Vedete quindi che colpisce sempre gli arti inferiori, è difficile trovare lesioni sugli arti superiori.

Questo è a livello renale, una immunofluorescenza con anticorpi di capra contro IgA umane.

Quindi la CLINICA è data dalle gittate purpuriche, dalle artralgie (un tempo la Schönlein-Henoch veniva chiamata *Peliosi reumatica* per sottolineare le manifestazioni artralgiche di questa malattia), dolori addominali (legati proprio ad una vasculite addominale).

I CRITERI DIAGNOSTICI sono:

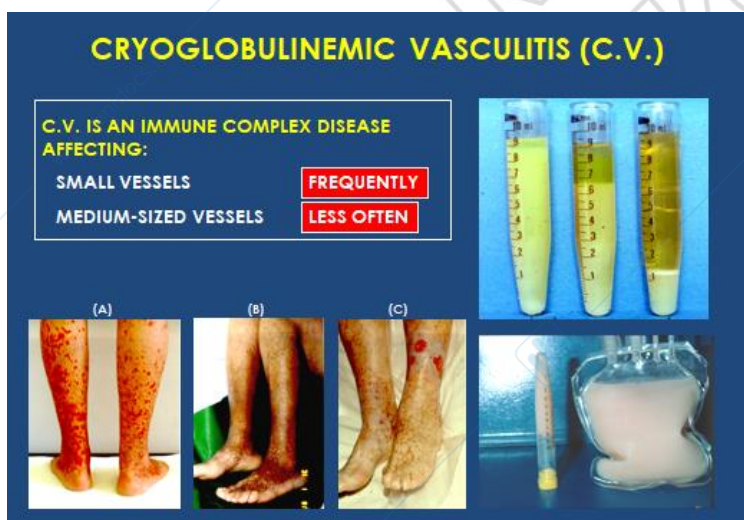
- ✓ Porpora palpabile
- ✓ Età
- ✓ Angina abdominis
- ✓ Granulociti alla biopsia cutanea

Volendo si può anche eseguire una biopsia renale, ma quando il quadro clinico è inutile andare a pungere il rene del ragazzo di 17 anni che è già traumatizzato a vedersi con queste manifestazioni purpuriche. Bastano due o più di questi criteri per formulare la diagnosi, anche se la porpora palpabile è quasi obbligatoria, senza porpora è difficile pensare ad una Schönlein-Henoch.

PORPORA DI SCHÖNLEIN-HENOCH: CRITERI DIAGNOSTICI	
CRITERIO	DEFINIZIONE
PORPORA PALPABILE:	Lesioni purpuriche rilevate, non correlate a trombocitopenia
ETA':	≤20 anni all'insorgenza della malattia
ANGINA ADDOMINALE:	Dolore addominale diffuso che si accentua dopo i pasti, ovvero ischemia intestinale con diarrea sanguinolenta
GRANULOCITI ALLA BIOPSIA CUTANEA:	Infiltrati di polimorfonucleati nelle pareti delle arteriole e/o delle venule

La contemporanea presenza di due o più criteri offre una sensibilità pari all'87%

VASCULITE CRIOGLOBULINEMICA



Questa è un'altra vasculite da ipersensibilità con coinvolgimento quasi costante degli organi interni. Come vedremo dalle immagini è difficilissimo distinguere da una Schönlein-Henoch, sono tutte simili da un punto di vista clinico.

CLINICAL FEATURES IN CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS

• ANEMIA

• RENAL INVOLVEMENT

- MESANGIAL PROLIFERATIVE GN
- MEMBRANOUS PROLIFERATIVE GN
- MEMBRANOUS GN
- ENDOCAPILLARY GN
- RAPIDLY PROGRESSIVE GN

• CNS INVOLVEMENT

- CEREBROVASCULAR ACCIDENTS
- CEREBRAL VASCULITIS
- DIFFUSE ENCEPHALOPATHY
- CRANIAL NEUROPATHY
- HEARING LOSS

• CUTANEOUS MANIFESTATIONS

• GASTROINTESTINAL INVOLVEMENT

- ABDOMINAL PAINS
- DIARRHEA
- HEMATEMESIS
- INTESTINAL INFARCTION

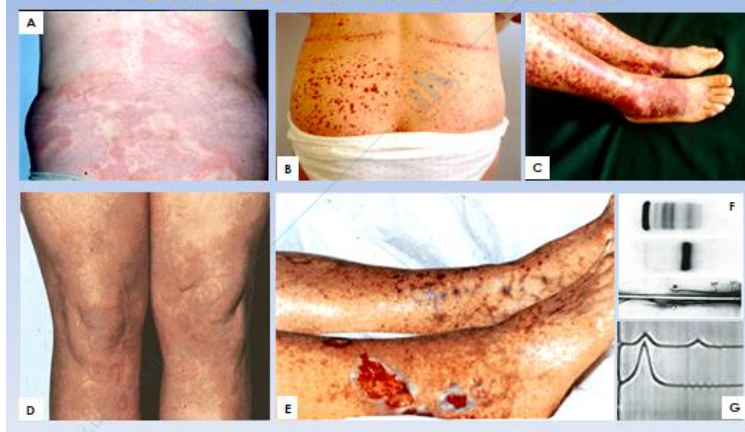
• CARDIAC INVOLVEMENT

- CORONARITIS
- MYOCARDITIS

Qui si vede bene la discromia cutanea come conseguenza di gittate purpuriche passate che si sono risolte ma che alla fine portano ad un accumulo di emosiderina. Quando in questi pazienti compaiono le ulcere attenzione a pensare ad ulcere da vasculite perché possono essere anche ulcere distrofiche da accumuli di emosiderina! In passato i pazienti con β -talassemia venivano descritti come pazienti con ulcere malleolari perché non c'erano le terapie attuali; erano ulcere malleolari non per la vasculite (non

esisteva il presupposto della vasculite) ma per accumulo di emosiderina. L'emosiderina crea una notevole distrofia cutanea e nelle parti più declivi diventa molto facile che si creino delle ulcere. Queste sono invece ulcere più vasculitiche, con contorni più netti, i fondi sono stati puliti e si vedono i bottoni vascolari di colore rosso vivo. In realtà queste lesioni sono dovute ad una vasculite per precipitazione di proteine ematiche che appunto assume la denominazione di *Crioglobulinemia*.

CLINICAL AND LABORATORY PICTURES OF CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS



associate a infezioni da virus C, molto più raramente da virus B, in cui si forma immunocomplesso IgG IgM che precipita a freddo. Questi prelievi vengono fatti con una siringa tenuta a 37°C in incubatore proprio per avere la massima stima del criocrito. Queste crio a freddo precipitano e occludono i piccoli vasi. Quindi non è solo un'ostruzione meccanica ma segue poi l'attivazione flogistica che coinvolge la parete dei vasi e può innescare una vasculite.

CLINICAL MANIFESTATIONS OF CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS



I prelievi per valutare il criocrito (il criocrito dice qual è la percentuale di crio in una unità di siero) danno un valore qui del 65%, qui del 14% e qui addirittura del 95%. Ci sono delle crio che sono di 1° tipo e sono monoclonali, cioè il paziente produce una componente monoclonale anche benigna che però se ha un certo istotipo (es. IgG3) tendono facilmente a precipitare a freddo per la proprietà intrinseca degli anticorpi. Le crio più frequenti sono quelle miste dove c'è una componente monoclonale ????. Sono crio

Gli organi interni più colpiti sono il rene e i vasa nervorum. Le MANIFESTAZIONI più frequenti sono glomerulonefrite prevalentemente mesangiale o

membrano-proliferativa, e le neuropatie in corso di crioglobulinemia.

Il coinvolgimento di tutti gli altri organi è rarissimo e in genere viene menzionato da chi studia questi argomenti per sensibilizzare di più a ricevere maggiori finanziamenti per la ricerca; ma in realtà gli organi prevalentemente coinvolti sono: rene e manifestazioni cutanee.



L'anemia è secondaria al coinvolgimento renale, cioè un'anemia da danno renale, di tipo arigenativo perché manca un po' di eritropetepa (*eritropoietina*???)?; può essere un'anemia anche da malattia cronica perché la vasculite c'è, c'è l'eccesso flogistico ma fondamentalmente tanto maggiore è il danno renale, tanto più frequente è la condizione di anemia.

Queste sono le lesioni: parte bassa del dorso, queste tipiche gittate che possono avere tranquillamente nella Schönlein-Henoch o in qualsiasi altra vasculite da

ipersensibilità.

Si vedono le gambe di un signore anziano o di una signora, ma se fosse un soggetto giovane a occhi chiusi io considererei una Schönlein-Henoch.

Questo è un caso di vasculite con Raynaud che, a via di intensificarsi come fenomeno, raramente abbiamo lesioni cutanee, non purpuriche, ma ischemiche: sono manifestazioni asimmetriche, quindi sicuramente è un Raynaud secondario.

Queste sono delle altre ulcere: qui sono ulcere in una cute ricchissima in depositi di emosiderina, che è molto facile che si slatentizzi la formazione di ulcera, specialmente se c'è una vasculite.

Adesso vi faccio vedere la TERAPIA: di terapia se c'è parlato tanto, si sono associate terapie per il virus c, le terapie con farmaci per il virus C anti retro virali; adesso sono partiti una serie di 3-4 farmaci efficientissimi ma molto costosi che però sono riservati a pz con infezione a virus C che hanno una componente fibrotica epatica importante; quindi si fa il Fibroscan e solo se viene trovato un certo grado di fibrosi, che prelude poi ad una evoluzione cirrotica, viene inserita la terapia costosissima, che quasi al 100% dei casi di virus C.

Se questa terapia dovesse essere resa disponibile per tutti i pz con virus C, nel giro di un anno non avremmo più problemi per il virus C.

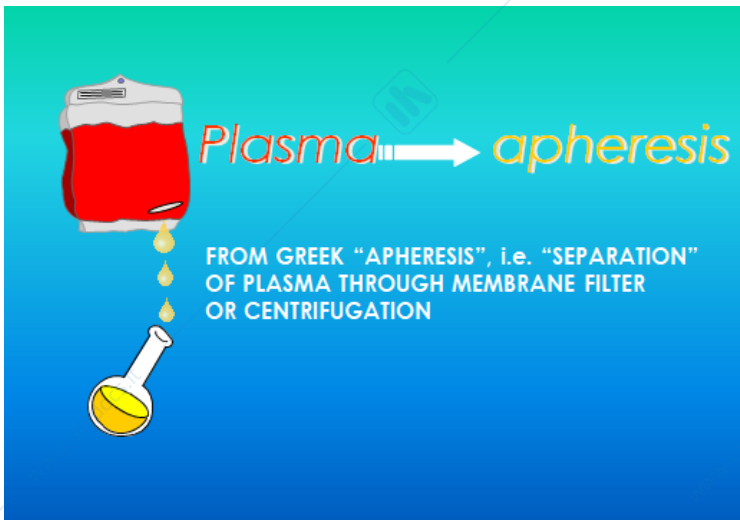
Purtroppo, siccome è costosa, il ministero ha previsto la terapia solo per alcuni casi con epatopatia con fase avanzata, senza capire che un pz con virus C portatore può essere una fonte di contagio; quindi contribuire a disseminare il virus C.

Ho sentito in tv un servizio che documentava come alcuni pz dell'Italia settentrionale si facevano arrivare il farmaco dall'India, pagandolo a spese proprie perché in India costa 1/10 di quello che costa in Italia; non penso che il trasporto dall'India all'Italia faccia aumentare di 10 volte il prezzo.

Sicuramente c'è tanta ricerca, quello che si vuole, ma perché debbano costare tantissimo nei paesi "più evoluti". Quindi, dall'India si fanno arrivare il farmaco senza prescrizione medica e lo assumono.

Nel giro di un anno non avremmo più infezioni da virus C.

Purtroppo dietro al virus C ci sono impianti di ricerca, crollerebbe tutto il significato della ricerca del virus C e blabla.



1 Come terapia preistorica, ma le abbiamo attualmente, abbiamo le PLASMAFERESI che sono di due tipi: o di FILTRAZIONE oppure SU COLONNE PER AFFINITÀ.

Quella di FILTRAZIONE è il metodo meno costoso, perché si tratta di gel, macri-gel, a diversa matrice a due cut-off di peso molecolare per cui c'è un primo filtro a maglie più larghe che blocca tutte le sostanze corpuscolate del sangue e un secondo filtro che blocca le proteine di peso molecolare superiore a 100 mila dalton.

Per cui, il plasma del pz viene fatto passare attraverso questa matrice, son colonne, contenitori di matrice a filtrazione, viene trattenuta la residua componente corpuscolata, vengono trattenute le immunoglobuline fra cui le crio e passa il plasma purificato dalle IgG poi ritorna in circolo dello stesso pz.

È un sistema un po' grossolano, ma funziona, nel senso che le ulcere regrediscono perché noi rimuoviamo la crioglobulina, ma è un sistema molto grossolano, che è stato sostituito.

Questa si chiama FILTRAZIONE A CASCATA, quindi due filtri in serie ect ect

È stato sostituito da un nuovo sistema di COLONNE PER AFFINITÀ: ora non mi ricordo se proteina a o g della parete batterica, però queste proteine hanno una elevata affinità per le IG umane.

Per cui, basta far passare il plasma e le Ig vengono trattenute da questa matrice coniugata alla prot. G o a; poi quando il plasma esce al di sotto di questa colonna, esce un plasma assolutamente privo di IgG, cioè purificato.

È un metodo più pulito, perché non c'è il problema dell'intasamento, dato che nel sistema di filtrazione, i filtri si possono intasare; invece, questa è una matrice a pori larghi, solo che l'anticorpo viene catturato.

È un metodo tuttavia molto ma molto costoso, perché ogni colonna è dedicata ad un singolo pz e una singola colonna costa tantissimo, sicuramente più di 3000 euro.

Questo è un ragazzo giovane, di 40 anni, con una componente monoclonale di IgG, non di crio, ma è di primo tipo; cioè lui produceva una componente monoclonale tranquilla, non mielomatosa, solo che purtroppo aveva queste caratteristiche che precipitavano.

Con il sistema di filtrazione per affinità, le ulcere si sono ridotte sia a livello malleolare della gamba destra che sinistra; tenete presente che questa cute non è ricca in depositi di emosiderina, quindi l'ulcera è dovuta quasi esclusivamente alla precipitazione di questa componente monoclonale con vasculite.

Si ha poi una risoluzione quasi completa della reazione: il problema è che appena si interrompe il trattamento, c'è la recidiva nel giro di un mese, due mesi.

Abbiamo finito le vasculiti di piccolo calibro.

POLIARTERITE NODOSA

- È la sorella maggiore della poliangiite microscopica.
- È una vasculite necrotizzante pura, non è granulomatosa che colpisce le arterie di medio calibro, però colpisce anche vasi di piccolo calibro e i vasi di grosso calibro; non colpisce mai le venule post-capillari, però questa vasculite poiché coinvolge anche i vasi di piccolo calibro è chiaro che possiamo avere manifestazioni cutanee.

B) VASCULITI DEI VASI DI MEDIO CALIBRO

POLIARTERITE NODOSA

DEFINIZIONE: Vasculite necrotizzante delle arterie di medio calibro a prevalente coinvolgimento viscerale. Sono risparmiate le arterie polmonari. Raro il coinvolgimento delle arterie bronchiali

PREVALENZA: 1 /200.000 di abitanti
 1/13.000 casi in aree endemiche per l'HBV

Età 40-60 anni
 Rapporto U/D: 2.5/1

EZIOLOGIA: Sconosciuta (anomala reattività ad antigeni virali?)

- In genere, le manifestazioni più importanti sono legate alla compromissione dei vasi di medio calibro, che sono vasi che vascolarizzano i muscoli, le coronarie, i vasi mesenterici, sono tutti vasi di medio calibro e quindi i sintomi sono legati prevalentemente a questi.

Le arterie interlobari e le arciformi del rene: infatti, il danno renale di questa vasculite non è la glomerulo nefrite, solo dopo abbiamo la glomerulonefrite; *dalla renale, ischemia, perfusione delle arterie arciformi (?)*, quindi si ha una iperfunzione grave sistodiastolica.

- Spesso le prime manifestazioni cliniche di questa vasculite sono legate all'ipertensione sistodiastolica, cioè ad una grave ipertensione arteriosa.

È rara anche se dovrebbe essere al terzo posto (al primo posto dovrebbe esserci arterite, poi c'è per cause sconosciute, terzo posto questa in America; da noi, almeno per la mia esperienza, questa vasculite si presenta molto meno della Wegert e della Churg-Strauss).

Colpisce 1/200.000 abitanti, come prevalenza; quindi a Bari che sono 500.000 abitanti dovremmo avere 2 pz e mezzo (2-3 pz).

Però, guardate la prevalenza è molto più elevata nelle aree endemiche per l'epatite B; quindi, il ruolo dell'epatite B è fondamentale perché non solo nei pz con panarterite troviamo spesso infezioni o esiti di infezione da epatite B, ma la prevalenza aumenta laddove l'epatite B è più diffusa (cosa che non abbiamo con HCV-linfoma, cioè molti linfomi hanno l'HCV e molti hanno detto che l'HCV scatena il linfoma, però nelle aree endemiche per l'HCV non c'è una maggiore incidenza o prevalenza di linfoma; invece qui abbiamo il dato epidemiologico che rende l'associazione, per quanto il virus B o gli anticorpi anti-b siano presenti nel 30% dei casi, ma rende questa associazione molto importante).

L'età media di insorgenza è di 40-60 anni, con una lieve prevalenza nel sesso maschile.

Le cause per la maggior parte di queste vasculiti sono sconosciute.

A favore di una patogenesi immuno-mediata:

- Ipergammaglobulinemia
- FR a titolo elevato nel 40% dei casi
- Riduzione di c3 e c4 rispettivamente nel 70 e 30% dei casi
- Riscontro di IC in corrispondenza della parete dei vasi nel 60%
- Riscontro di depositi IgM+HBV+C3b in sede vasale (anche se in casi limitati)
- Riscontro di HBV nel 30% dei casi

A favore di una patogenesi immunomediata, c'è risposta alla terapia con farmaci immunosoppressivi, l'ipergamma, il fattore reumatoide a titolo anche nel 40% dei casi come nella Wegener, spesso abbiamo consumo del complemento anche in assenza di *infezione orale da HDV?*, riscontro di immunocomplessi nella parete dei vasi nel 60%.

Quindi, secondo la classificazione nuova 2012 questa poteva essere benissimo una

vasculite da immunocomplessi, invece è stata lasciata come vasculite di medio calibro, quindi le incongruenze di questa classificazione.

Spesso abbiamo riscontro di IgM, virus B, complemento, però in casi limitati.

Ma in molti casi non riscontriamo nulla di tutto questo, quindi sono solo evidenze e non prove certe di patogenicità.

Da un pdv ANATOMO-PATOLOGICO, anche questa è una vasculite segmentaria, cioè colpisce come la poliangeite in maniera segmentaria, ma il carattere di segmentarietà si apprezza molto di più a partire dalle vasculiti dei vasi di medio calibro in su, perché nelle vasculiti dei vasi di piccolo calibro è difficile identificare il decorso del vaso e i caratteri di segmentarietà; invece a partire da questo momento noi possiamo capire se c'è una segmentarietà oppure se c'è un coinvolgimento diffuso del vaso.

Lì dove c'è la lesione, c'è inizialmente una necrosi nella media che si estende all'intima con danno endoteliale, aggregazione piastrinica, con formazione di trombi e occlusione.

ISTOPATOGENESI:

- 1° stadio: necrosi fibrinoide nella media che si estende all'intima con danno endoteliale
- 2° stadio: intensa infiltrazione dei GN nella media
- 3° stadio: infiltrazione di macrofagi, monociti, eosinofili e fibroblasti
- Sovvertimento della parete vasale, indi fibrosi

Dall'altro lato d'altro canto, la lesione si può estendere sulla tonaca esterna dei vasi di medio calibro e creare un assottigliamento della parete con formazione di microaneurismi: è strano a dirsi o per lo meno c'è una ragione, ma nelle vasculiti dei vasi di medio calibro non troviamo solo ostruzioni ma anche dilatazioni aneurismatiche come accade sia nella panarterite ma anche nella malattia di Kawasaki.

Sono frequenti gli aneurismi, sono cedimenti ovviamente assecondati da

alterazione strutturale della parete dei vasi che porta questi microaneurismi della parete.

Qui abbiamo l'infiltrazione di granulociti neutrofili della media, poi macrofagi, monociti, eosinofili e fibroblasti con sovertimento della parete vasale e poi fibrosi.

Quindi, in alcuni segmenti si ha ostruzione, in altri abbiamo delle dilatazioni.

Oltre all'aspetto segmentale, abbiamo coesistenza di lesioni in diverso stadio.

Interessamento trans murale della parete e formazione di microaneurismi.

Tutto ciò che vedete in rosso rientra poi nei criteri diagnostico classificativi (li ho messi di proposito in rosso perché sono molti nella pan arterite).

ISTOPATOGENESI: aspetti peculiari della PAN

- Interessamento segmentale
- Coesistenza di lesioni in diverso stadio
- Interessamento transmurale della parete
- Formazione di microaneurismi

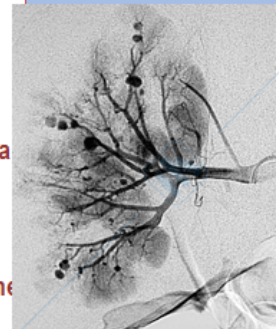
SINTOMI COSTITUZIONALI: astenia, febbre, cioè i sintomi flu-like dell'influenza e dimagrimento marcato (che rientra nei criteri classificativi: un dimagrimento superiore a 4-5 kg è uno dei criteri diagnostici).

SINTOMI LEGATI AL COINVOLGIMENTO D'ORGANO: mono o pluridistrettuale.

Il rene da un pdv anatomico-patologico è coinvolto nel 70% dei casi e vedete le lesioni aneurismatiche che ad un'arteriografia selettiva renale e adesso più o meno stessi quadri li abbiamo più o meno con l'angiografico, producono questo aspetto da albero da frutta: cioè, gli aneurismi sembrano delle mele; un quadro del genere è PATOGNOMONICO di pan arterite nodosa.

MANIFESTAZIONI CLINICHE:

- Rene**
coinvolto nel 70% dei casi per ischemia glomerulare, secondaria ad occlusione delle arterie arciformi. **Possibili aneurismi**
Nel 30% dei casi: gn proliferativa extra capillare
- Segni clinici ed ematochimici di
 - a) insufficienza renale
 - b) ipertensione arteriosa renale anche maligna con danni cerebrali



Queste dilatazioni le possiamo avere anche a livello cutaneo e producono delle nodosità cutanee, ecco perché il termine è panarterite nodosa, solo che nonostante la parola nodosa che si riferiva alla immediatezza, cioè il pz ha una manifestazione che subito salta all'occhio, le nodosità sono poco frequenti, nel 10% dei casi, non aspettatevi di trovare per forza la nodosità cutanea.

A voi interessa sapere che queste nodosità sono pericolose, perché essendo il prodotto di aneurismi di pareti di medio calibro, una loro rottura può produrre dei sanguinamenti molto ma molto profusi e cospicui.

Quindi, il primo danno è quello da occlusione delle arterie arciformi, ischemia renale, si ha una sindrome con incremento rapido di renina e angiotensina e aldosterone, tipico dell'ipertensione sistodiastolica secondaria a danno renale.

Solo in un secondo momento si possono presentare per il coinvolgimento anche dei vasi di piccolo calibro delle lesioni da glomerulonefrite, in genere quando questo compare è una glomerulonefrite extracapillare.

Quindi, abbiamo ancora da un pdv clinico l'insufficienza renale secondaria a questo danno renale, duplice: all'inizio vasi di medio calibro, poi vasi di piccolo calibro, poi l'ipertensione arteriosa renale, che forse rappresenta la situazione più frequente all'esordio.

Tutto ciò che è rosso, sono i criteri diagnostici.

MANIFESTAZIONI CLINICHE:

- Sintomi costituzionali (astenia, febbre, dimagrimento, malessere generale, artralgie)
- Sintomi legati al coinvolgimento d'organo
 - Monodistrettuale
 - Pluridistrettuale

L'apparato cardiovascolare viene colpito ma all'inizio più da una cardiopatia ipertensiva, per questa ipertensione molto resistente e ovviamente abbiamo anche il coinvolgimento dei vasi di medio calibro: qui è più facile avere un quadro inizialmente silente da ischemia coronarica ma che poi si concretizza con un quadro infartuale, cosa molto rara per le vasculiti

dei piccoli vasi.

INCIDENZA DI INTERESSAMENTO D'ORGANO NELLA PAN

ORGANO O SISTEMA (Clinical feature)	PREVALENZA (%) (Percentage with finding)	MANIFESTAZIONI CLINICHE
Rene	70	Insufficienza renale, ipertensione arteriosa
Sistema muscolo-scheletrico	64	Artralgie/artriti (53%), mialgie (31%)
Ipertensione	54	
Sistema nervoso periferico	50	Mononeuriti multiple
Apparato gastroenterico	45	Dolori addominali (43%), nausea/vomito (40%), colecistite (17%), emorragie (6%), perforazioni (5%), infarti mesenterici (1%), infarti pancreatici, infarti epatici
Cute	43	Rash/ porpora (30%), infarti multipli, noduli (15%), livedo reticularis (4%), fenomeno di Raynaud,
Cuore	36	Scompenso congestizio acuto (12%), infarto del miocardio (6%), pericardite (4%)
Sistema genito-urinario	25	Dolore testicolare, ovarico e dell'epididimo. Ulcerazioni vescicolari, macroematuria
Sistema nervoso centrale	23	Accidenti cerebro-vascolari (11%), confusione mentale (10%), epilessia (4)

Apparato gastroenterico: sono colpite arterie mesenteriche e loro rami principali, possiamo anche qui avere segni clinici diagnostici di angina abdominis, però sono rare le soffiusioni emorragiche sottomucose perché quelle sono tipiche delle vasculiti dei piccoli vasi.

Sistema nervoso periferico: mononeurite multipla, in genere motoria, da vasculite vasa nervorum e a carico del sistema nervoso centrale abbiamo prevalentemente i danni da ipertensione, quindi abbiamo la cosiddetta encefalopatia ipertensiva che è caratterizzata, è associata ad una condizione di ipertensione diastolica molto elevata, caratterizzata da cefalea, convulsioni, clonie, emiparesi, turbe visive transitorie in genere.

Tutto questo scompare con potenti farmaci anti-ipertensivi grazie ai quali si abbassa il valore pressorio.

MANIFESTAZIONI CLINICHE: **Apparato cardio-vascolare**

Cardiopatía ipertensiva
ischemie multiple spesso silenti che portano ad infarti estesi

 Apparato gastro-enterico

Infarti multipli intestinali

Segni clinici di angina abdominis

Questi sintomi sono legati alla fine ad una ischemia perché ci sono dei barocettori precapillari a livello arterioso-cerebrale che entrano in funzione quando vi è un'ipertensione diastolica molto elevata, per cui questi barocettori devono proteggere il sistema nervoso da possibili rotture dei vasi cerebrali da ipertensione; quindi, si ha una potente vasocostrizione pre-arteriolare quando c'è un'ipertensione sistodiastolica importante, quindi il tentativo di proteggere poi i vasi cerebrali da questa ipertensione si concretizza con

vasocostrizione arteriolare e una condizione di ischemia che produce il quadro dell'encefalopatia ipertensiva.

Appena si riesce ad abbassare un po' l'ipertensione arteriosa questo quadro si risolve.

MANIFESTAZIONI CLINICHE: **Sistema nervoso periferico**

a) **Mononeurite multipla** (solitamente motorie) da vasculite dei vasa nervorum

 Sistema nervoso centrale

Lesioni da ipertensione grave con i seguenti segni clinici:

a) Cefalea, confusione, emiparesi, paresi nervi cranici, turbe visive

 **Fundus**

Retinopatia ipertensiva
Vasculite arteria oftalmica

A livello del fundus abbiamo la vasculite dell'arteria oftalmica e il quadro della retinopatia ipertensiva caratterizzata da incroci artero-venosi, da micro-emorragia. Il sistema barocettoriale, il sistema protettivo funziona molto di meno; quindi quando abbiamo delle importanti crisi ipertensive posso avere delle microemorragie a livello retinico.

La cute: abbiamo espressioni a livido reticularis, a porpora, a petecchie, a ecchimosi, a volte esantemi, le nodosità di cui vi ho parlato prima che corrispondono a dilatazioni aneurismatiche che possono portare emorragie cutanee severe; le nodosità non sono frequenti (10% dei casi), si possono presentare in qualsiasi momento di malattia e confluire, possono avere una persistenza variabile, essere di dimensioni variabili e ovviamente il rischio è che si possano ulcerare superficialmente.

a dilatazioni aneurismatiche che possono portare emorragie cutanee severe; le nodosità non sono frequenti (10% dei casi), si possono presentare in qualsiasi momento di malattia e confluire, possono avere una persistenza variabile, essere di dimensioni variabili e ovviamente il rischio è che si possano ulcerare superficialmente.

FORME CLINICHE: **Cute**

- **Livido reticularis**
- **Porpora (petecchie e ecchimosi)**
- **Esantema polimorfo**
- **Nodosità (per dilatazioni aneurismatiche) lungo i vasi → Emorragia cutanea severa**

Le nodosità generalmente mobili possono:

- Presentarsi in qualsiasi momento di malattia
- Confluire
- Avere persistenza variabile
- Essere di dimensioni variabili
- Ulcerarsi superficialmente

Immagini di lesioni ischemiche che sono simili a quelle di un Buerger.



Sono tipiche ulcerative, questa porpora agli arti inferiori, però noi abbiamo queste lesioni anche agli arti superiori.

L'apparato respiratorio stranamente in questa vasculite non viene mai ad essere interessata. Se abbiamo un coinvolgimento polmonare, addensamenti ect... già potete escludere la pan arterite nodosa.

Possiamo avere a livello muscolo-scheletrico mialgie, artralgie e artriti.

Mialgie è un carattere classificativo diagnostico; non abbiamo solo mialgie ma possiamo avere anche miositi. Più che altro si tratta di miositi ischemiche, dovute al coinvolgimento dei vasi di medio calibro che notoriamente vascolarizzano le grosse masse muscolari.

FORME CLINICHE:

- Apparato respiratorio**
 - Sintomi assenti
- Apparato muscolo scheletrico**
 - Mialgie, artriti/artralgie
- Sistema genito urinario**
 - Dolore testicolare, ovarico e dell'epididimo.

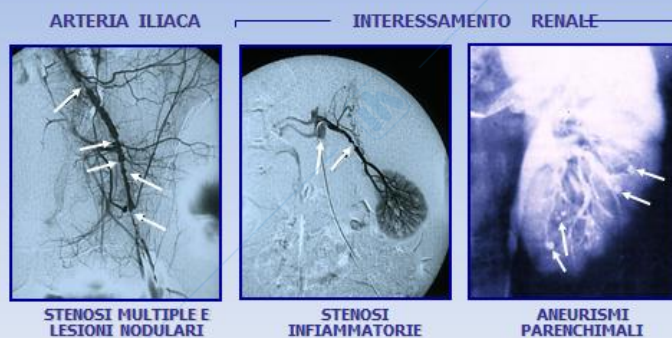
Dolore testicolare, ovarico, criterio classificativo diagnostico e anche dell'epididimo.

LABORATORIO: è un po' come la Wegener con VES elevata, leucitosi, anemie da malattie croniche, possiamo avere riduzione di C3 C4, nel 40% dei casi

abbiamo HBS-Ag, fattore reumatoide, ipergamma e l'esame delle urine positivo per emazie di origine glomerulare, cioè dismorfiche (sono più dell'80% di emazie dismorfiche, il che vuol dire che sono di origine glomerulare; questo indica che c'è un danno renale anche a livello dei piccoli vasi quando c'è un'ematuria glomerulare, è come una forma più avanzata).

Poi abbiamo questa classica tabella che ho messo per tutte le vasculiti: vedete il rene viene coinvolto nel 70% dei casi, muscolo scheletrico nel 64%, ipertensione 54%, SN con mononeuriti multiple 50% dei casi, apparato gastroenterico 45%; poi cute, cuore, sistema genito. urinario, SNC.

Questo è un quadro di angiografia selettiva, dove c'è il coinvolgimento segmentale, cioè se dovessi vedere questo quadro potrei pensare anche al Buerger, perché tipico segmentale con aspetto "a coda di topo" si dice ma sono poi queste dilatazioni aneurismatiche a livello del rene che caratterizzano tipicamente questa vasculite. Ma vedrete che la diagnosi può essere formulata senza arrivare ad eseguire un'arteriografia.

POLIARTERITE NODOSA: REPERTI ANGIOGRAFICI

Comunque l'angiografico è sempre consigliabile, perché l'angiografico lavora molto bene sulle lesioni dei vasi di medio calibro e riesce a eseguire una valutazione su tutti i distretti vascolari dell'organismo.

Mentre, con l'angiografia MRN possiamo eseguire una valutazione solo per distretti, perché ogni distretto prevede una bobina magnetica, per cui se noi volessimo valutare il distretto toracico con l'angiografia MRN da un pdv vascolare dobbiamo usare una bobina, a voler valutare il distretto addominale dobbiamo usare

un'altra bobina, quindi l'angiografia MRN deve essere fatta per distretti; invece con l'angiografia TC c'è la possibilità di allergizzazione al mezzo di contrasto, ma riusciamo a valutare tutto il distretto in tempi rapidissimi (l'esposizione ai raggi, per carità, però come indagine iniziale è molto importante l'angiografia TC).

Diagnosi differenziale:

- ❑ **SCS**
 - Presenza di sintomi polmonari, asma ipereosinofilia
 - Istologicamente si ha coinvolgimento di arteriole e venule
- ❑ **GDW**
 - Coinvolgimento polmonare
- ❑ **Arterite di Takayasu**
 - Non c'è interessamento renale
 - Neuropatia periferica
 - Manifestazioni cutanee

Quindi, DD con la Churg-Strauss, l'ipereosinofilia; istologicamente abbiamo il coinvolgimento di arteriole e venule che abbiamo anche nella poliarterite ma non nella pan arterite.

Nella Churg-strauss, Wegener, poliarterite abbiamo il coinvolgimento polmonare che non abbiamo nella pan arterite.

DD con la Takayasu: non abbiamo mai nella Takayasu, vasculite dei vasi di grosso calibro, un coinvolgimento renale, non abbiamo mai una neuropatia periferica, e mai manifestazioni cutanee che sono tutte espressione delle vasculiti dei vasi di medio e piccolo calibro; nella vasculite dei vasi di grosso calibro non abbiamo mai queste manifestazioni cutanee.

I criteri classificativo-diagnostico sembrano tanti, ma molti sono intuitivi.

La perdita di peso ne abbiamo già parlato superiore a 4 chili, la livedo reticularis, la mialgia, la dolorabilità palpatoria alle gambe per coinvolgimento dei muscoli perché c'è un danno a carico delle arterie di medio calibro, la mono-poli neuropatia anche se è di più da vasi di piccolo calibro, la diastolica superiore a 90 mmHg, insufficienza renale, epatite B, le anomalie arteriografiche, la biopsia arteriolare positiva per vasculite necrotizzante.

Bastano 3 di questi 10 criteri per soddisfare la diagnosi, teoricamente non si arriverebbe mai all'arteriografia; meglio con 4 criteri.

**LA DIAGNOSI DI PAN VIENE FORMULATA SE SONO SODDISFATTI ALMENO TRE DEI DIECI CRITERI QUI DI SEGUITO ELENCATI.
(SENSIBILITÀ 82.2%; SPECIFICITÀ 86.6%).**

CRITERI	COMMENTO
1) Perdita di peso di almeno 4 kg	Perdita di peso \geq 4 Kg dall'inizio della malattia, non dovuta a regime dietetico o altri fattori.
2) Livedo reticularis	Pattern reticolare-chiazzato a livello delle estremità e/o dorso
3) dolore testicolare spontaneo ovvero alla palpazione	Non dovuto a infezioni, traumi, altre cause
4) Mialgie, astenia, dolorabilità palpatoria alle gambe	Mialgie diffuse (escluso dolore riferito a cingoli scapolari e anche), dolenzia o dolore palpatorio
5) Mono- o poli-neuropatia	Comparsa di mono- o poli-neuropatia, ovvero mononeuropatia multipla (in sede distanti tra loro)
6) Pressione arteriosa diastolica > 90 mmHg	-
7) elevati livelli di azotemia e/o creatinemia	Azotemia > 40 mg/dL e/o creatinemia > 1.5 mg/dL, non legata a disidratazione, ostruzione cause meccaniche (ostruzione etc).
8) Epatite B	presenza di virus B o corrispondenti anticorpi
9) Anomalie arteriografiche	Presenza di aneurismi o occlusioni delle arterie viscerali non dovute ad arteriosclerosi, displasia fibromuscolare o altre cause non infiammatorie
10) Biopsia arteriolare positiva	Presenza di granulociti con o senza monociti nella parete dei vasi arteriosi

La TERAPIA con corticosteroidi più ciclofosfamide.

MALATTIA DI KAWASAKI

B) VASCULITI DEI VASI MEDI

MALATTIA DI KAWASAKI

DEFINIZIONE: Vasculite sistemica necrotizzante delle arterie di medio calibro tipica dell'infanzia. Nota come "Sindrome mucocutanea linfonodale"

PREVALENZA: Variabile da 8 a 80/100.000 bambini di età < 5 anni

-- Rapporto M/F: 1,5/1 nelle classi socio-economiche medio-alte

EZIOLOGIA: Presumibilmente associata a vari agenti microbici (*Parvovirus B19*, *Virus del morbillo*, *Rickettsie*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococchi betaemolitici*, *Stafilococcus aureus*)

PATOGENESI: Attivazione di cellule T, B e fagocitiche da parte di superantigeni ovvero da *heat shock proteins* degli agenti infettanti

FASI CLINICHE:

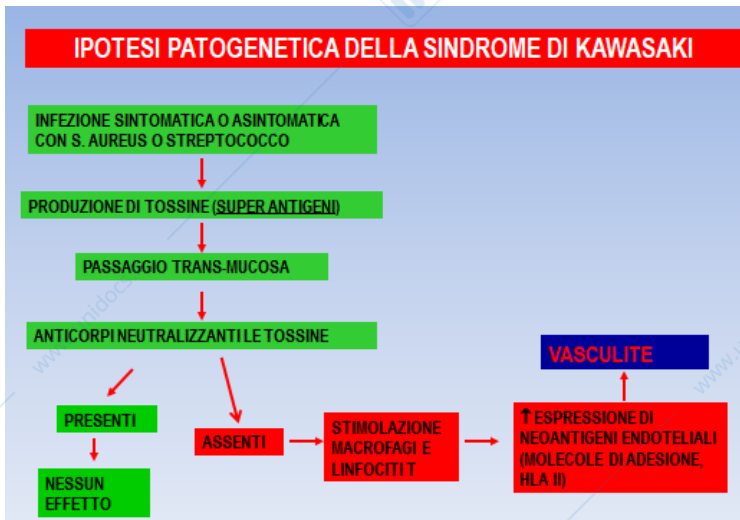
- Mucosittica (*iperemia mucose*, *linfadenopatie*, *febbre*, *anoressia*, *desquamazione cutanea*)
- Complicata da manifestazioni cardiovascolari (*valvulopatie*, *aneurismi e coronaropatie*)

La Kawasaki è una patologia che come medici di famiglia pediatri o non, può venire alla vostra osservazione, e se non indirizzate rapidamente il pz, il piccolo bambino, ad una struttura adeguata (a Bari l'ospedaletto), rischiate di creare di creare in questo bambino delle lesioni coronariche tali da dover richiedere anche il trapianto cardiaco e bisogna lavorare in pochi giorni; se vengono superati questi giorni, il rischio di lesioni coronariche cardiache e dell'aorta è altissimo.

Forse è una patologia che dovrete per lo meno inquadrare come immagini vive perché si confonde facilmente con la malattia esantematica (morbillo, varicella, ect).

È una vasculite necrotizzante pura, è una vasculite che quando vi ho parlato del quadro generale a mio avviso a breve verrà inclusa nelle malattie auto-infiammatorie perché ha tutti i caratteri per essere una malattia auto-infiammatoria.

- Comunque è una necrotizzante pura;
- Colpisce 8 casi ogni 80-100.000 bambini di età inferiore ai 5 anni, ma può comparire in qualsiasi range d'età prepuberale, ma è più frequente in quella pre-scolare.



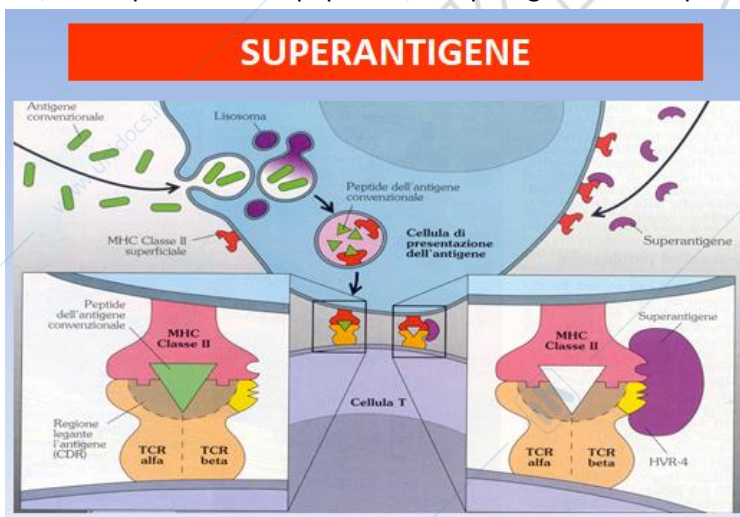
Ci sono varie cause che ora vedremo. Questo è un esempio di patogenesi, in genere è preceduta da un'infezione da stafilococco Aureus o da streptococco; questi agenti patogeni, alcuni dicono anche cause virali perché nella Kawasaki c'è un'alta positività per il Parvovirus; qualunque sia l'agente si pensa che la causa della malattia siano le tossine che abbiano un'azione di superantigeni.

In realtà, queste tossine che poi fungerebbero da superantigeni possono indurre anticorpi neutralizzanti e il tutto si

risolve, perché gli Ab neutralizzano queste tossine e non c'è problema.

Però in quei bambini piccoli in cui questi Ab non si formano, sono assenti, le tossine si comportano da superAg, cioè riescono ad attivare le cellule T, a creare un bridge fra la molecola di classe1-classe2 e il recettore cellule T creando un bridge all'esterno. Cioè, non si tratta di un peptide, cioè di una proteina che viene digerita a peptide e il peptide va nella tasca delle proteine di classe 1 e classe 2 e viene presentata. No, è una proteina non peptidica, il superAg è una vera proteina che forma questo ponte fra la classe2 e il

tr receptor e riesce ad attivare le cellule T, è come se ci fosse stato un Ag al loro interno



Questa attivazione porta al rilascio di citochine fra cui molta IL-1; IL-2 che però agisce sui macrofagi.

Nella Kawasaki abbiamo alti livelli di IL1 come accade nelle malattie auto-infiammatorie.

Stimolazione notevole dei macrofagi da parte dell'attivazione delle cellule T: i T

sono attivati, liberano IL-2, attivano i macrofagi e rilasciano tanta IL-1.

CLINICA:

La clinica è caratterizzata da:

- Ipereremia congiuntivale bulbare non essudativa;
- Manifestazioni orofaringee tipo: lingua a lampone, eritema del faringe, labbra eritematose fissurate;
- Manifestazioni a carico delle estremità degli arti: eritema palmo-plantare, edema delle mani e dei piedi, desquamazioni periungheali;
- Linfadenopatia cervicale non suppurativa, rash polimorfo;
- Fino a questo momento di lesioni cardiache non ne abbiamo parlato, perché la diagnosi dovrebbe essere formulata in questa fase, deve essere iniziata subito la terapia e c'è la terapia, prima che si verifichino le lesioni a livello coronarico cardiaco.

Quindi, bastano 4 di questi 5 criteri già per poter fare diagnosi e iniziare subito una terapia.

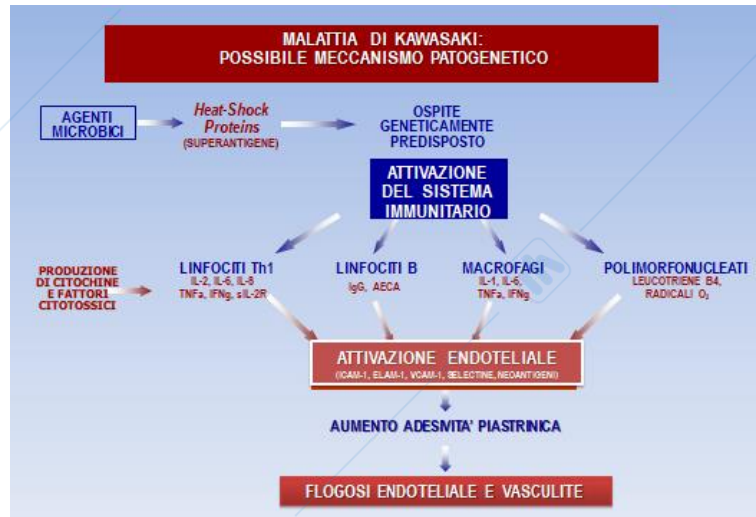
Ovviamente, se purtroppo abbiamo già i segni di un danno coronarico, vascolare, bastano meno di questi criteri per formulare diagnosi, ma non dobbiamo arrivare a questa situazione, dobbiamo intervenire subito.

Ipereremia congiuntivale bulbare non essudativa, cioè la stessa ipereremia che abbiamo in alcune malattie esantematiche.

La lingua color rosso lampone, labbra eritematose o fissurate.

Eritema notevole del faringe, vedete questa congiuntiva lucida, e questo eritema anche diffuso.

Questo è l'eritema palmo-plantare. Questa è la desquamazione periungheale, che a volte si può avere nelle dermatomiositi ma non centra niente.

**MALATTIA DI KAWASAKI CRITERI DIAGNOSTICI-CLASSIFICATIVI****DIAGNOSI**

DOVREBBE ESSERE CONSIDERATA IN BAMBINI CON FEBBRE CHE DURI DA 5 O PIU' GIORNI E CON ALMENO 4 DEI 5 CRITERI SOTTOELENCATI:

- - IPEREMIA CONGIUNTIVALE BULBARE NON ESSUDATIVA
- - MANIFESTAZIONI OROFARINGEE (LINGUA A LAMPONE, ERITEMA DEL FARINGE, LABBRA ERITEMATOSE O FISSURATE)
- - MANIFESTAZIONI A CARICO DELLE ESTREMITA' DEGLI ARTI (ERITEMA PALMO-PLANTARE, EDEMI DELLE MANI E PIEDI, DESQUAMAZIONI PERIUNGUEALI)
- - LINFOADENOPATIA CERVICALE NON SUPPURATIVA
- - RASH POLIMORFO

* Bisogna escludere malattie infettive e non, con manifestazioni cliniche simili.

**La diagnosi può essere formulata con meno di 4 criteri se sono presenti aneurismi coronarici

- IPEREMIA CONGIUNTIVALE BULBARE NON ESSUDATIVA

- MANIFESTAZIONI OROFARINGEE (LINGUA A LAMPONE, ERITEMA DEL FARINGE, LABBRA ERITEMATOSE O FISSURATE)



Questo è il rash polimorfo, esantema non vescicolare e queste angettasi cutanee che non rientrano comunque nei criteri.

L'eritema palmo-plantare si presenta quasi a calzarino piccolo.

Per le forme che non vengono subito diagnosticate si creano stenosi e dilatazioni aneurismatiche; anche questa è una vasculite dei vasi di medio calibro che produce dilatazioni aneurismatiche.

Aneurismi coronarici ma anche coinvolgimento dei rami principali dell'aorta e quindi la terapia deve essere instaurata prima che si inizino a determinare le lesioni vaso-coronariche.

La TERAPIA consiste nelle immunoglobuline con uso endovenoso.

Quindi, questo è il secondo set di malattia del nostro corso in cui abbiamo indicazioni per l'IG per via endovenosa: la prima era la dermatomiosite-miosite in fase acuta e la seconda è la malattia di Kawasaki.

Per cui, il dosaggio è di 2gr pro chilo in una singola infusione; ricordatevi che a 2gr normalmente per il trattamento delle malattie autoimmuni si arriva somministrando 400mg pro chilo per 5 giorni (400x5 sono 2 gr).

In questi casi bisogna somministrarlo in un'unica infusione ed è tanto: quando uno tende a distribuirlo un grammo pro chilo in 2 giornate, un grammo il giorno zero, un grammo il giorno 1.

Associato ad aspirina, tenendo presente che ai bambini piccoli l'aspirinetta non si dà mai perché può essere responsabile di una sindrome encefalo-epatica e della sindrome di "Rai scritto Ria" (dovrebbe essere Reye).



II. KAWASAKI SYNDROME

EFFETTI A BREVE TERMINE IGEV-INDOTTI

↓ DELLA TEMPERATURA

↓ DELLA LEUCOCITOSI NEUTROFILA

↓ DELLE PROTEINE DELLA FASE ACUTA

↓ DEI LIVELLI SIERICI DI IL-1, IL-6, TNF-ALFA, IFN-GAMMA E ICAM-1

RAPIDA SCOMPARSA DEI SINTOMI

EFFETTI A LUNGO TERMINE IGEV-INDOTTI

↓ DELL'INCIDENZA DI COMPLICANZE VASCOLARI (PER ES. ANEURISMI CORONARICI)

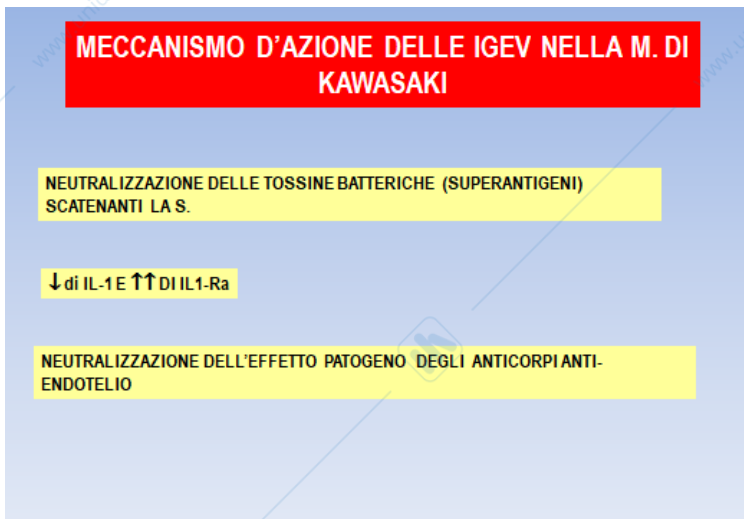
L'aspirina è essenziale come potente anti-aggregante in questi bambini.

Questa duplice terapia deve essere instaurata subito.

Il rischio di dare 2gr pro chilo in un'infusione nel giro di una giornata, in genere si usa 24h, aumenta così tanto la viscosità ematica da creare delle meningiti asettiche. Addirittura se il bambino non è sufficientemente idratato può avere insufficienza renale, quindi è molto importante durante questa terapia un'intensa idratazione.

Cosa succede dopo la somministrazione delle Ig?

Il miracolo: improvviso abbassamento della temperatura corporea, della leucocitosi neutrofila, delle proteine della fase acuta, sono tutte le caratteristiche delle malattie auto-infiammatorie (che solitamente danno febbre, leucocitosi neutrofila, incremento delle proteine della fase acuta, e così via; qui abbiamo una bella piastrinosi ed ecco il motivo per cui si dà l'antiaggregante, per impedire la lesione endoteliale dei vasi, ma anche come antiaggregante).



Dopo le Ig per uso endovenoso, abbiamo questi 3 principali meccanismi e sorprendentemente i livelli sierici di IL-1, che sono molto elevati in questa malattia, si abbassano, sorprendentemente aumentano i livelli dell'antagonista recettoriale dell'IL-1 che va a bloccare il recettore dell'IL-1 con rapida scomparsa dei sintomi.

In questa fase possiamo dire di aver scongiurato il rischio del danno coronarico.

Per i medici di frontiera, di prima linea, riconoscere questi sintomi è assolutamente fondamentale per evitare complicanze.

Aumenta l'antagonista recettoriale dell'IL-1.

ALTRE VASCULITI

Poi abbiamo altre 2 vasculiti: arterite gigantomocellulare, arterite di Takayasu.

Curiosità sulla Takayasu: ad un congresso in Giappone, un oftalmologo, un oculista presentò una relazione delle concause di lesioni vascolari retiniche arborescenti in alcune pz; però i primi due che nello stesso congresso Onishi e Kagoshima, presentarono la stessa osservazione in donne senza polso. Quindi, l'osservazione più completa fu osservata da Onishi e Kagoshima.

ARTERITE DI TAKAYASU

Il signor Takayasu nel 1908 descrisse delle alterazioni anatomiche a livello del FUNDUS dell'occhio come delle arborescenze sulla retina che rappresentavano delle neoangiogenesi secondarie ad una stenosi dei rami sovraortici che creava ipossia. Ma furono in realtà Agonishi e Kagoshima che nello stesso congresso riportarono la presenza di una paziente che aveva le stesse arborescenze a livello del fundus dell'occhio ma il polso era assente, quindi vi era una stenosi anche a livello della succlavia che creava la malattia senza polso.

La malattia di Takayasu è RARA: 0-3 casi ogni 100000 abitanti, quindi inferiore a un caso ogni duemila. Nell'86% dei casi i soggetti colpiti sono donne(il professore segue 5-6 casi e sono esclusivamente donne) entro la quarta decade. Formulare una diagnosi di Takayasu oltre i 50 anni è una follia!! Perché non è concepibile una Takayasu oltre la quarta decade.

L'eziologia è sconosciuta, forse è dovuta ad infezione virale tanto è vero che in un modello murino trans infettato con herpes virus 68 è stata dimostrata l'insorgenza della patologia purché knockout per il recettore dell' IFNgamma. Si pensa che alle basi ci sia una reazione autoimmune ad un antigene esogeno sconosciuto, per esempio è frequente in soggetti EW52

Esistono due forme cliniche:

- FORMA CLASSICA con prevalenza di sintomi sistemici (ma che col tempo dà delle importanti complicanze vascolari)
- FORMA FULMINANTE con gravi complicanze vascolari

I pazienti generalmente sono giovani donne con età media di 26 anni e vengono interessati principalmente le arterie di grosso calibro ma anche quelle di medio calibro. Talvolta può essere coinvolta l'arteria temporale come nella arterite gigantocellulare.

Dal punto di vista istologico osserviamo una PANARTERITE con un infiltrato di cellule mononucleate che inducono:

- proliferazione e fibrosi dell'intima
- degenerazione delle lamine elastiche
- evoluzione in senso fibrotico con neovascolarizzazione

A lungo andare si può avere quindi l'occlusione del vaso.

I sintomi e i segni solo legati alla ipoperfusione distrettuale legata alla patologia vascolare.

Le complicanze sono correlate ai distretti vascolari colpiti.

La diagnosi si fa con la biopsia dei vasi colpiti però, attenzione, parlando delle arterie di grosso calibro è davvero difficile ad andare ad effettuare una biopsia a meno che non si tratti di un aneurisma secondario ad una Takayasu. Infatti bisogna sensibilizzare i chirurghi vascolari affinché in seguito ad un intervento chirurgico di aneurisma venga effettuato un esame istologico.

La terapia è basata su:

- STEROIDI
- CICLOFOSFAMIDE(da non somministrare in giovani donne perché la ciclofosfamide è un farmaco che distrugge l'ovaio e quindi causa infertilità, sterilità permanente)

Chiaramente, come è capitato nel caso di una paziente, se utilizzi METOTREXATE, AZIATOPRINA e la malattia continua a non rispondere è preferibile passare al biologico piuttosto che dare ENDOXAN che distruggerebbe le gonadi.

I sintomi costituzionali sono presenti in tutte le vasculiti:

- malessere
- mialgie
- artralgie
- febbre

I sintomi vascolari dipendono molto dalle vasculiti:

- **ARTERIODINIA:** dolorabilità delle arterie(per esempio una Takayasu della carotide esterna a causa della elevata pressione causa una viva dolorabilità)
- **SOFFI** nelle regioni sovraclavari: carotideo, della succlavia e anche soffi addominali soprattutto renali
- **CLAUDICATIO** masticatoria, agli arti superiori e inferiori
- **DIFFERENZA DI PRESSIONE DIFFERENZIALE** tra un arto e l'altro dovuto ad una patologia stenotica maggiore in un vaso (es. succlavia) rispetto al contro laterale; e differenza di pressione differenziale tra un arto superiore e uno inferiore

- **ASSENZA O RIDUZIONE DEI POLSI** infatti si chiama anche **MALATTIA SENZA POLSO**
- **STENOSI**
- **ANEURISMA**
- **DISTURBI NEUROLOGICI** che non sono dovuti a danni dei vasa nervorum ma all'ipoperfusione cerebrale generalizzata(abbiamo i tipici sintomi della **CRISI IPERTENSIVA**: cefalea, vertigini, perdita dell'udito oltre a convulsioni, perdita di coscienza crisi epilettiche)
- **ICTUS ISCHEMICI EMORRAGICI**
- **DISTURBI CARDIACI**[insufficienza aortica, cardiaca congestizia, angina, interessamento coronarico, pericardite(nell'8% dei Takayasu e può condurre ad una diagnosi errata di LES)]
- **DISTURBI POLMONARI** con pleurite, tosse e dispnea piuttosto che patologie vascolari come l'ipertensione polmonare

Vi sono vari tipi di **ARTERITE DI TAKAYASU**:

1. Il tipo 1 è quello più semplice perché vengono colpiti i **RAMI SOVRAORTICI**
2. - Nel tipo 2A oltre ai rami viene colpito anche l'**ARCO AORTICO**

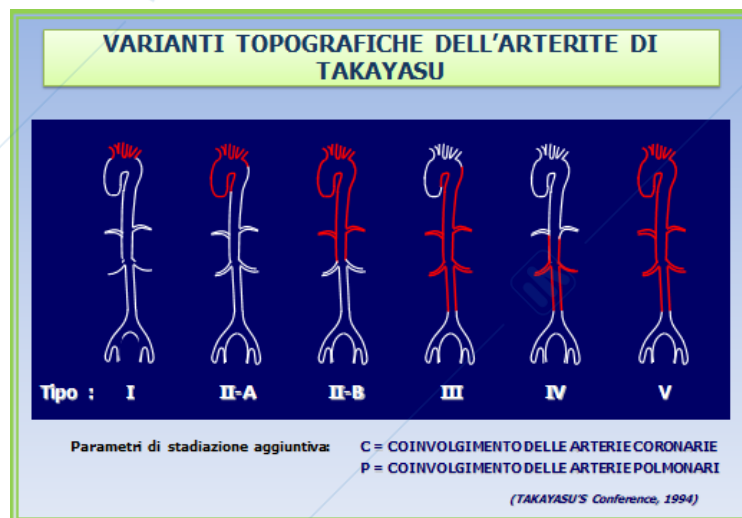
MANIFESTAZIONI CLINICHE DELL'ARTERITE DI TAKAYASU

SINTOMI	DEFINIZIONE
Costituzionali	Febbre, perdita di peso, malessere, anemia, mialgie, artralgie, artriti
Vascolari	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Dolorabilità delle arterie coinvolte ➤ Soffi (carotideo, addominale, succlavio, femorale) ➤ Claudicatio (masticatoria, arti superiori e/o inferiori) ➤ Differenza della PA >10 mm Hg tra gli arti superiori e/o inferiori ➤ assenza o riduzione di polsi ➤ Iperensione ➤ stenosi, aneurismi,

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELL'ARTERITE DI TAKAYASU

SINTOMI	DEFINIZIONE
Neurologici	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cefalea, vertigini, sensazione di testa vuota, alterazioni o perdita del visus, convulsioni generalizzate ➤ Attacchi ischemici transitori ➤ Ictus ischemico od emorragico
Cardiaci	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Insufficienza aortica ➤ Insufficienza cardiaca congestizia ➤ Angina, infarto miocardico ➤ Aritmie ➤ Pericardite
Polmonari:	emottisi, tosse, dispnea (da ipertensione polmonare), pleurite

- Nel tipo 2B vengono colpiti i rami aortici, l'AORTA TORACICA e la prima parte della AORTA ADDOMINALE(escluse le arterie mesenteriche e renali)
- 3. Nel tipo 3 vengono colpite solo la AORTA TORACICA e ADDOMINALE
- 4. Nel tipo 4 solo la AORTA ADDOMINALE
- 5. Il tipo 5 è quello più diffuso



Se si ha il coinvolgimento delle CORONARIE si parla del tipo 2Ac, se oltre alle coronarie si ha il coinvolgimento anche della arteria polmonare si parla di 2Acp

Questi quadri sono facilmente riconoscibili attraverso una ANGIO-TAC senza dover ricorrere ad una ARTERIOGRAFIA SELETTIVA.

Quindi noi ci basiamo su criteri classificativo-diagnostici che sono fondamentalmente 6 e per fare diagnosi è sufficiente avere almeno tre criteri:

1. L'età d'esordio deve essere rigorosamente <40 anni
2. Claudicatio all'estremità sia superiori che inferiori anche se si slatentizza meglio a carico degli arti inferiori (si ha generalmente nel terzo, quarto e quinto tipo)
3. Ridotta sensibilità alle arterie brachiali quindi un'asimmetria dei polsi periferici (differenza d'ampiezza del polso radiale di destra rispetto al polso radiale di sinistra)
4. Differenza di pressione sistemica fra i due arti superiore > 10mmHg oppure fra gli arti superiori e gli inferiori
5. Soffi dell'arteria succlavia (quindi sulla regione sovraclaveare) o della carotide
6. Alterazioni vascolari valutabili con l'Angio-TAC

Si può avere anche una IPERTENSIONE ARTERIOSA SISTO-DIASTOLICA DA STENOSI DELL'ARTERIA RENALE però non è riportata nei criteri classificativo-diagnostici

Una paziente con Aortite Isolata, che ad avviso del prof. dovrebbe essere una variante della Takayasu, con un'età di esordio <40 anni, aveva soffi sull'arteria succlavia e sull'aorta assieme ad alterazioni arteriografiche e una marcata differenza pressoria tra gli arti perciò è stato facile effettuare diagnosi di Aortite Isolata. Trattata con trattamento biologico (anti-TNFalfa) si è ripresa in modo ottimale.

CRITERI DIAGNOSTICO-CLASSIFICATIVI DELL'ARTERITE DI TAKAYASU (ACR, 1990)	
CRITERI	COMMENTO
ETÀ D'ESORDIO <40 ANNI	SVILUPPO DI SINTOMI O SEGNI DI ARTERITE DI TAKAYASU ≤ 40 ANNI DI ETÀ
CLAUDICATIO DELLE ESTREMITÀ	COMPARS E AGGRAVAMENTO DI FATICA MUSCOLARE DI UNA O PIÙ ESTREMITÀ DURANTE L'ATTIVITÀ FISICA, SOPRATTUTTO DEGLI ARTI SUPERIORI
RIDOTTA PULSATILITÀ DELLE ARTERIE BRACHIALI	ATTENUAZIONE DEL POLSO DI UNA O DI ENTRAMBE LE ARTERIE BRACHIALI
DIFFERENZA PRESSORIA >10 MM HG	DIFFERENZA DELLA PRESSIONE ARTERIOSA SISTOLICA TRA LE DUE BRACCIA >10 MM HG
SOFFI SULL'ARTERIA SUCCLAVIA O SULL'AORTA	SOFFI VASCOLARI AUSCULTABILI SU UNA O ENTRAMBE LE ARTERIE SUCCLAVIE OVVERO SULL'AORTA ADDOMINALE
ALTERAZIONI ARTERIOGRAFICHE	RESTRINGIMENTI O OCCLUSIONI DELL'AORTA, DEI SUOI RAMI PRINCIPALI O DELLE GRANDI ARTERIE DEGLI ARTI SUPERIORI O INFERIORI, NON CAUSATE DA ATEROSCLEROSI, DISPLASIA FIBROMUSCOLARE O ALTRE CAUSE SIMILARI. ALTERAZIONI GENERALMENTE FOCALIO SEGMENTALI

Diagnosi: almeno 3 criteri soddisfatti

SPECIFICAZIONE LEZIONE PRECEDENTI

Nelle vasculiti da ipersensibilità, le lesioni cutanee colpiscono soprattutto gli arti inferiori, le natiche, la parte bassa del dorso (con il caratteristico “segno della cinghia”) e difficilmente gli altri distretti.

Le vasculiti ANCA associate colpiscono indifferentemente arti superiori e inferiori.

Le lesioni cutanee in questo tipo di vasculiti sono caratterizzate da porpora palpabile che è principalmente di 2 tipi: petecchie e ecchimosi.

Nelle vasculiti da ipersensibilità si vedono più lesioni in diverso stadio maturativo: croste, lesioni aperte (più sono rosso vive più sono recenti) di cui alcune che andranno in contro a risoluzione con comparsa di altre lesioni nella successiva ondata porporica. Nei casi più gravi può esserci una progressione verso una forma necrotizzante con la formazione di ulcere ampie com in corso di vasculite crioglobulinemica HCV associata in cui le gittate purpuriche sono costanti per anni con conseguente emosiderosi che favorisce la formazione delle ulcere; è difficile trovare ulcere in una cute non emosiderotica in vasculiti di questo tipo.

Nelle forme di crioglobulinemia non HCV associata invece è più frequente la presenza di ulcere su una cute non emosiderinica: vedi il caso di un paziente giovane di 40 anni, che aveva una igG monoclonale (una MGUS) che crioprecipita : ulcere legate alle proprietà immunochimiche della componente monoclonale precipitante, esse regrediscono man mano che si esegue la plasmaferesi con filtrazione facendo passare il plasma in una colonnina con adese proteine G che legano specificatamente la componente igG monoclonale.

Un tempo attorno agli anni '80 quando non si avevano i chelanti attuali, i β talassemici, e a maggior ragione gli α talassemici, accumulavano tanto ferro con ipesideremia e iperferrinemia e bastava una minima insufficienza venosa per portare alla formazione di ulcere perimalleolari.

ARTERITI DEI GROSSI VASI:

ARTERITE DI HORTON o A CELLULEGIGANTI (ACG) o TEMPORALE

È una arterite dei vasi di grosso calibro che però per definizione colpisce anche i vasi di medio calibro.

Con vasi di grosso calibro intendiamo l'aorta e le sue principali diramazioni, di cui le più colpite sono le arterie al di sopra del piano flebo-statico (cioè del piano valvolare cardiaco) che hanno una ricchissima componente elastica¹:

- tipicamente l'arteria temporale (da cui anche il nome di arterite temporale)
- l'arteria linguale con necrosi della lingua,
- arterie che vascolarizzano i muscoli della masticazione (con angina masticatoria)
- arterie occipitali
- vasi di medio calibro che si dipartono dal tronco aortico (come nella Takayasu di tipo2)

Ragion per cui la sintomatologia di esordio può esser una cefalea come una dolorabilità diffusa del cuoio capelluto.

Ciò che distingue questa arterite rispetto a una Takayasu è l'età d'insorgenza:

- Al di sotto dei 50 è una Takayasu
- Al di sopra di 50 è una arterite a cellule giganti.

L'esordio clinico è però sovrapponibile.

EPIDEMIOLOGIA: Prevalenza: si hanno 2-3 casi su 100.000 abitanti (se in Puglia abbiamo 4.000.000 di abitanti dovremmo contarne in tutto 120 casi).

EZIOLOGIA: sconosciuta.

PATOGENESI: verosimilmente meccanismo immunomediato.

SUSCETTIBILITA': ricorrenza dell'aplotipo HLABL4.

2 FORME CLINICHE di cui una associata alla polimialgia reumatica e l'altra vascolare.

ISTOLOGIA: questa vasculite colpisce le arterie in maniera segmentaria (cioè non per tutta la loro lunghezza ma per segmenti) con:

- Ispessimento della tonaca muscolare,
- Ispessimento della tonaca interna
- progressiva obliterazione del vaso
- presenza di infiltrati linfocitoplasmatici
- cellule giganti

nel complesso si presenta come una lesione granulomatosa con aspetti necrotizzanti che porta più frequentemente a una obliterazione del vaso e quasi mai a aneurisma per cedimento delle pareti.

QUADRO CLINICO:

¹ L'elevato contenuto elastico è molto importante per esempio nelle arterie del collo delle giraffe che devono far fluire sangue sottoposto a una notevole pressione idrostatica che altrimenti porterebbe alla rottura del vaso.

Esordio caratteristico con cefalee associata a arteriodinia (comprimendo l'arteria il paziente salta per il dolore), questo ne consente la distinzione dalle comuni emicranie giovanili che spesso vengono curate apponendo una fascia compressiva attorno alla testa del paziente, rimedio che non potremmo mai applicare a questi pazienti.

Si associa poi una sintomatologia flue-like con: anemia, polimialgia reumatica, febbre (la vasculite di Horton viene fatta rientrare nelle cause di "febbre di origine sconosciuta"), anoressia e perdita di peso, malessere, sintomi comuni a tutte le vasculiti.

Possiamo avere anche un quadro meno comune di esordio con:

- cecità,
- claudicatio dei masseteri, difficoltà a ingoiare
- ulcerazioni e dolorabilità del cuoio capelluto
- gangrena della lingua
- neuropatia centrale nel 25-30% dei casi con diplopia, paralisi, psicosi e possibili TIA e ictus
- neuropatia periferica (per interessamento dei vasa nervorum -di piccolo calibro- non diretto ma successivo all'occlusione dei vasi di medio calibro) con:

- mononeuriti multiple con interessamento di regioni a distanza fra loro in uno stesso soggetto, ad esempio paralisi del nervo ulnare a destra (con mano benedicente a destra) e paralisi del nervo peroneo (con piede cadente a sinistra)
- polineuropatie miste sensitivo-motorie simmetriche

-più raro è il coinvolgimento dell'apparato respiratorio per interessamento delle arterie polmonari con tosse e emottisi, versamento pleurico e formazione di noduli polmonari (sono delle manifestazioni atipiche che ricorrono molto raramente!!)

Spesso la Horton si manifesta SOLO con FEBBRE ELEVATA, che supera i 38,3°C, e VES ELEVATA per cui rimane una febbre di origine sconosciuta fino a quando non si manifestano gli altri segni della vasculite; si intende "FEVER OF UNKNOWN ORIGIN" una febbre che:

- sia presente da almeno 3 settimane,
- con un temperatura corporea superiore a 38,3°C=100F in più di una occasione
- con mancata diagnosi di causa di febbre dopo una settimana di accertamenti diagnostici intensificati ambulatoriali o in regime di ricovero (gli accertamenti possono essere molteplici a seconda dei centri)

Nell'anziano la temperatura può essere anche inferiore a 38.3°C persistente.

DIAGNOSI

La diagnosi si basa su:

- 1 Criteri classificativo-diagnostici
- 2 Biopsia delle lesioni segmentarie (spesso non si fanno perché sono sufficienti i criteri classificativo diagnostici)
- 3 Ecodoppler della arteria temporale
- 4 Arteriografia (assai rara)

I CRITERI CLASSIFICATIVO-DIAGNOSTICI hanno sensibilità elevatissima, del 93.25% e specificità del 91.2%, ne sono sufficienti 3 su 5 per poter fare diagnosi:

1 ETÀ SUPERIORE A 50 ANNI
2 CEFALEA (di recente insorgenza o comparsa in forma diversa in un paziente che già in passato lamentava cefalea) PERSISTENTE
3 ANORMALITÀ DELLA ARTERIA TEMPORALE CON DOLORABILITÀ ALLA PALPAZIONE, ovvero RIDOTTA PULSATILITÀ non correlata a aterosclerosi delle arterie cervicali
4 VES AUMENTATA superiore a 50mm/h
5 RISCONTRO ALLA BIOPSIA di una lesione granulomatosa con cellule giganti o mononucleate

Sottogruppi diagnostici della ACG:

- pazienti con età superiore a 50 anni, dolorabilità e riduzione della pulsatilità della arteria temporale e biopsia negativa
- paziente con età superiore a 50 anni, con claudicatio masticatoria ma arteria temporale normale
- la dolorabilità diffusa del cuoio capelluto può sostituire il reperto della arteriodinia temporale
- la cefalea può sostituire il risultato alla biopsia se la biopsia non è disponibile

Invece i sottogruppi in cui bisogna escludere una ACG sono quelli in cui si riscontra una vasculite ma:

- l'arteria temporale è normale con biopsia negativa e assenza di claudicatio
- c'è la claudicatio masticatoria ma i soggetti hanno meno di 50 anni, è assente la cefalea e biopsia negativa

TERAPIA

Si somministrano dosi generose di steroidi fino a quando la VES si è stabilizzata, allora si procede con una riduzione scalare delle dosi giornaliere di 5mg ogni settimana fino a raggiungere i 15mg/die, a questo punto si fa una riduzione scalare delle dosi giornaliere di 2,5mg ogni 2 settimana fino ad arrivare alla dose ideale di 7mg/die con in associazione un immunosoppressore e monitorando costantemente la VES che è il parametro più fedele per valutare l'evoluzione.

N.B.

Bisogna prestare attenzione alla regolazione dei dosaggi tenendo conto che i pazienti sono spesso anziani, con intolleranza al glucosio, ipertensione e altre comorbidità.

.Nel 10-15% dei casi la VES non è aumentata al di sopra dei 50 mm/h, come spesso accade nella polimialgia reumatica che spesso si associa a AGC.

VASCULITI NON CLASSIFICATE

SINDROME DI BEHÇET

Si legge "becet"; definita anche "della via della seta" per via della frequenza nelle aree del mediterraneo

DEFINIZIONE

Vasculite sistemica ad andamento cronico recidivante caratterizzata da una tipica triade sintomatologica tipica

- Ulcerazione del cavo orale
- Ulcerazione dei genitali
- Uveite

CLINICA



Il quadro clinico non si limita solo a questo, ma può essere polimorfo trattandosi di una vasculite.

Le manifestazioni cliniche con ulcere recidivanti che non si limitano alle singole afte, ma sono vere e proprie ulcere biancastre di dimensioni di 1 cm, spesso dolenti.

L'uveite può essere

- anteriore con sinechie
- posteriore si arriva ad atrofia con cecità che deve essere trattata immediatamente

Si possono avere formazione di **miovasi papillari**, come nella Takayasu.

ULCERE ORALI



Sono spesso comuni in soggetti normali, però nella Behçet rappresentano nel 60 % dei casi il primo sintomo.

Possono localizzarsi nella regione delle labbra, gengive, vestibolo e sono molto dolorose; la durata è variabile con risoluzione senza cicatrice

Possiamo avere altre lesioni come le **papule**, che sono lesioni a forma di vescicola che va incontro ad ulcerazione.

PRINCIPALI MANIFESTAZIONI CLINICHE

-Quali sono le sue principali manifestazioni cliniche?
Le principali manifestazioni cliniche sono rappresentate da:

-LE ULCERE ORALI O AFTE ORALI SPESSE RAPPRESENTANO IL PRIMO SINTOMO DELLA MALATTIA. SI PUO' DIRE CHE OLTRE IL 60% DEI PAZIENTI MANIFESTANO QUESTO SINTOMO CHE RAPPRESENTA QUINDI UN DATO IMPORTANTE PER LA DIAGNOSI.

-**ulcere orali:** afte si manifestano frequentemente come primo sintomo e rappresentano un requisito indispensabile ai fini diagnostici.

Localizzazione: membrana mucosa di labbra, gengive, mucosa del vestibolo orale e sulla lingua. dolorose con durata variabile da pochi giorni ad alcune settimane con tendenza a ritornare frequentemente senza lasciare cicatrici evidenti.

-Formazione: Papula -poi vescicola che si ulcera assumendo un aspetto con centro rossastro e bordi biancastri, talora sono ricoperte da una pseudo membrana giallastra.

-Dimensioni: da pochi millimetri a 10 mm o piu'; possono presentarsi isolate o raggruppate.

(Le afte peraltro non sono solo presenti in questa patologia. Possono essere legate a forme famigliari, a infezioni virali, a malattie intestinali ed ad altre situazioni mediche).

ulcere genitali: sono localizzate sullo scroto, sul pene e sull'area perianale nell'uomo; sulla vulva e sulla vagina nella donna. Rispetto alle ulcere orali hanno dimensioni maggiori e sono più profonde e più dolorose. Raramente rappresentano manifestazioni iniziali della malattia, riscontrandosi più spesso durante il corso della stessa. Solitamente ricorrono meno spesso delle ulcere orali con la tendenza, però, a lasciare cicatrici o zone di discromia cutanea.

La causa più frequente è sicuramente il **trauma delle regioni del cavo orale**, che portano inizialmente ad una flogosi, poi si forma la vescicola asettica, che si rompe e lascia l'afte con bordo rossastro.

- Le dimensioni variano da pochi mm ad 1 cm
- possono essere isolate o raggruppate

Bisogna tenere presente che pazienti che presentano questo tipo di lesioni non necessariamente sono legati alla sindrome

di Behçet ma sono legati

- ad infezioni
- eventi famigliari
- disturbi intestinali
- immunodepressione

ULCERE GENITALI

Sono lesioni ugualmente molto dolenti localizzate

- sullo scroto
- pene
- area perianale
- vulva e vagina nella donna

Dimensioni maggiori e spesso più profonde rispetto le afte orali, anche se non sono necessariamente presenti.

Questo tipo di ulcere possono lasciare cicatrici.

ALTRE MANIFESTAZIONI CLINICHE

- **artrite** → presente nel 40-60 % dei casi, sono vere e proprie artriti infiammatorie che si localizzano come quelle del gruppo delle spondiloartriti a espressione periferica (grosse articolazioni). Spesso è associata ad HLAB51, un allele che sembrerebbe predisporre all'autoinfiammazione
- **lesioni cutanee** → (ricordatele bene perché rientrano tra i criteri diagnostici)
 - pseudo follicoliti

ALTRE MANIFESTAZIONI CLINICHE

-**Lesioni cutanee:** Le manifestazioni cutanee più frequenti sono rappresentate dalla **pseudofollicolite** e dall'**eritema nodoso**.

-**La pseudofollicolite** è una dermatite che assomiglia alla follicolite (infiammazione al follicolo pilifero); è spesso recidivante; si manifesta sul viso, dorso, torace ma anche agli arti; Può essere presente anche una dermatite di tipo acneiforme.

-**L'eritema nodoso**, più frequente nelle donne, si manifesta specie agli arti. È caratterizzato da noduli dolenti, violacei ecchimotici. La pseudofollicolite e l'eritema nodoso non sono le sole manifestazioni cutanee.

-**papule, eruzione maculari ed anche lesioni necrotizzanti alle dita** legate a vasculite ischemica.

ALTRE MANIFESTAZIONI CLINICHE

-**Artrite**

-Frequentemente (40-60%) si assiste ad un coinvolgimento articolare in corso di malattia di Behçet.

-**artrite periferica non erosiva** a coinvolgimento degli arti inferiori che può essere monoarticolare, oligoarticolare o poliarticolare. - raramente ha decorso cronico, non è mai deformante.

-Le **sed**i maggiormente colpite:

sono le **ginocchia**, poi i **polsi**, le **anche** e i **gomiti**.

-**sacro-ileite (30% dei CASI)**

-**spondilite anchilosante (10%)**

-possibile presenza HLAB27

- oppure può comparire eritema nodoso
- papule rosse
- lesioni necrotizzanti legati alla vasculite
- PATHERGY TEST: si induce somministrando sottocute una soluzione salina sterile con lo scopo di creare un trauma, se c'è un'iperresponsività infiammatoria arriveranno in breve tempo i PMN e si formerà una papuletta seguita dalla formazione di una pustola
- **Lesioni SNC** → si parla di neuro Behçet
 - Disturbi del linguaggio
 - Atassia
 - Ictus
 - Paralisi
 - Trombosi venosa intracranica
- **manifestazioni vasculitiche** → flogosi della parete e i vasi indotta dal trauma con aneurisma fino a rottura del vaso interessato, interessa vene e arterie di qualsiasi diametro
- **manifestazioni intestinali**
- **cuore**
- **polmone** → per fortuna meno frequente,
 - si ha la trombosi della vena polmonare
 - aneurismi che possono rompersi e dare emorragie massime
 - embolia è rara

ALTRE MANIFESTAZIONI CLINICHE

-Lesioni cutanee

-Caratteristico è il **pathergy test** che sottende la presenza di una iper-reattività aspecifica a seguito di iniezione intradermica eseguita con ago sterile. Dopo 48 ore dall'iniezione il risultato è positivo se si forma almeno una papula eritematosa, sterile del diametro di 2 mm.

-Istologia: accumulo di cellule mononucleate e cheratinociti intorno ai vasi, che si estendono al derma profondo. Per la sua alta sensibilità e positività, è considerato uno dei criteri internazionali di diagnosi del Behçet. La patergia, nei pazienti con Behçet, si può manifestare anche con esagerata risposta cutanea a semplici graffi o punture di insetto o prelievi ematici.

ALTRE MANIFESTAZIONI CLINICHE

- IL COINVOLGIMENTO DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE È RARO COME ESORDIO DI MALATTIA E SOLITAMENTE SI PRESENTA DURANTE L'EVOLUZIONE DELLA MALATTIA (DOPO I TRE ANNI DALL'ESORDIO IN GENERE) CON MAGGIORE FREQUENZA NEL SESSO MASCHILE.

-Interessamento del sistema nervoso centrale

L'impegno del sistema nervoso centrale (3-10%) viene definito come **Neuro-Behçet**. I segni clinici più caratteristici sono legati ai **disturbi piramidali** che causano: *paralisi, clonie, disturbi del linguaggio ed ai disturbi legati all'impegno del peduncolo cerebrale con difficoltà all'equilibrio ed atassia (difficoltà nella marcia e nell'equilibrio).*

-più frequenti i disturbi motori che quelli sensitivi. Preminente è il danno parenchimale ma può essere presente anche impegno legato ad ipertensione endocranica. Si possono avere quindi *paralisi, crisi epilettiche, confusione mentale, alterazioni della sensibilità, sindromi vertiginose, alterazioni della vigilanza, distonie, disturbi sfinterici.*

-*trombosi venose intracraniche con ipertensione endocranica, emorragie subaracnoidee, trombosi a carico della regione cerebellare, paralisi dei nervi cranici e meningiti asettiche.*

ALTRE MANIFESTAZIONI CLINICHE

Interessamento vascolare

Le lesioni vascolari più frequenti sono caratterizzate da:

- > occlusione arteriosa
- > aneurismi arteriosi con emorragie da rottura
- > occlusione venosa
- > varici

Più raramente sono pure stati riportati:

- trombosi venosa profonda,
- aneurismi venosi
- tromboflebiti superficiali
- trombosi atero-venose profonde

Le manifestazioni vascolari venose sono più frequenti di quelle arteriose e sono state documentate in quasi tutti i distretti vascolari.

Alcuni studi hanno documentato associazioni statisticamente significative tra trombosi venose superficiali e profonde e tra manifestazioni cutanee maculo papulari ed impegno articolare.

MANIFESTAZIONI CLINICHE meno frequenti

Un impegno renale con ematuria e proteinuria, legato a glomerulonefrite, può essere presente in una percentuale fino al 10% dei pazienti.
 Più raro è l'impegno, tardivo, legato al deposito di amiloide, una sostanza fibrillare che causa ipofunzione degli organi nei quali si deposita. Può esserci anche un danno legato all'impegno arterioso (con ischemia, aneurismi, stenosi) o alla trombosi venosa.
 Può esserci anche una epipidimita che si manifesta con dolore e tumefazione della zona interessata.

L'impegno cardiaco comprende manifestazioni ischemiche legate ad arterite coronarica, aritmie, ma anche endocarditi, miocarditi, pericarditi, problemi valvolari. Se il BH possa dare aterosclerosi accelerata non è chiarito.

L'impegno gastrointestinale può manifestarsi con vasculite intestinale con ulcerazioni possibili in ogni tratto dell'intestino e con possibilità di diarrea sanguinolenta e perforazione intestinale. Le manifestazioni gastrointestinali variano di frequenza a seconda della area geografica interessata.

Può essere presente anche **ingrossamento linfonodale** accompagnato a segni sistemici quali stanchezza, malessere, febbre.

- **rene** → glomerulo nefrite

CRITERI DIAGNOSTICI

1. LESIONI ORALI
2. LESIONI GENITALI
3. LESIONI OCULARI
4. LESIONI CUTANEE
5. TEST DI PATERGIA (patergy test)

Il requisito fondamentale per la diagnosi sono le **ulcere orali recidivanti** senza le quali non possiamo formulare diagnosi di BEHÇET che devono essere frequenti per più di 3 casi ogni anno, più due degli altri 4 criteri diagnostici.

PIODERMA GANGRENOSO(PG)

Rimasta nella classificazione tra le miscelanee

Vasculite idiopatica distrettuale

Causa sconosciuta, forse legata al trauma che scatena la sindrome vasculitica su base auto infiammatoria.

All'inizio si forma un ascesso sterile, come nel pathergy test.

CLINICA

Il paziente riferisce la lesione simile a quella del morso di un insetto

- Lesioni genitali
- A livello della tonsilla: PIOSTOMATITE

MANIFESTAZIONI CLINICHE meno frequenti

Impegno polmonare è secondario alla vasculite dei vasi polmonari

- La **vasculite polmonare** può complicarsi con **ipertensione polmonare** e cuore dx.
- I sintomi sono la **difficoltà respiratoria**, la **tosse**, il **dolore toracico** e gli **edemi periferici**.

Sono stati segnalati **aneurismi (dilatazioni vasali) polmonari singoli o multipli**.
 Rappresentano una **complicanza potenzialmente grave** per il rischio di **rottura con conseguente grave emottisi ed anemizzazione**; la mortalità in questi casi è elevata nonostante l'intervento chirurgico, in questi casi **necessario**.

-E' rara la **embolia polmonare** La complicanza polmonare è **rarissima** all'esordio di malattia. Sono importanti per la diagnosi la **TAC**, la **angioTAC** e la **RM**. L'**angiografia polmonare** è un esame fondamentale in casi selezionati.

CRITERI PER LA DIAGNOSI DI MALATTIA DI BEHÇET

- 1) **Ulcere orali ricorrenti** (aftosi minore, maggiore o ulcere herpetiformi osservate da un medico o dal paziente che ricorrono almeno tre volte in un periodo di un anno)
 + 2 dei seguenti criteri
- 2) **Ulcere genitali ricorrenti**
 ulcere aftose o cicatrici osservate da un medico o dal paziente
- 3) **Lesioni oculari**
 - a) uveite anteriore, posteriore o cellule nel vitro all'esame della lampada a fessura
 - b) vasculite retinica osservata da un oculista
- 4) **Lesioni cutanee**
 - a) eritema nodoso osservata da un medico o dal paziente, pseudo-folliculite o lesioni papulo-pustolose
 - b) noduli acneiformi osservate da un medico in età post-adolescenziale non responsivi al trattamento corticosteroidico
- 5) **Positività al test della patergia** (letta da un medico a 24 e 48 ore)

VASCULITI : MISCELLANEA

Patients with PYODERMA GANGRENOSUM usually describe the initial lesion as a bite reaction, with a small, red papule or pustule changing into a larger ulcerative lesion.

Systemic illnesses are seen in 50% of patients with Pyoderma gangrenosum. These include:

- ✓ Inflammatory bowel disease (ulcerative colitis or regional enteritis/ Crohn disease)
- ✓ Polyarthritis that is usually symmetric and may be either seronegative or seropositive
- ✓ Hematologic diseases/disorders (leukemia or preleukemic states, predominantly myelocytic; monoclonal gammopathies (primarily immunoglobulin A [IgA])

CLASSIC PYODERMA GANGRENOSUM,

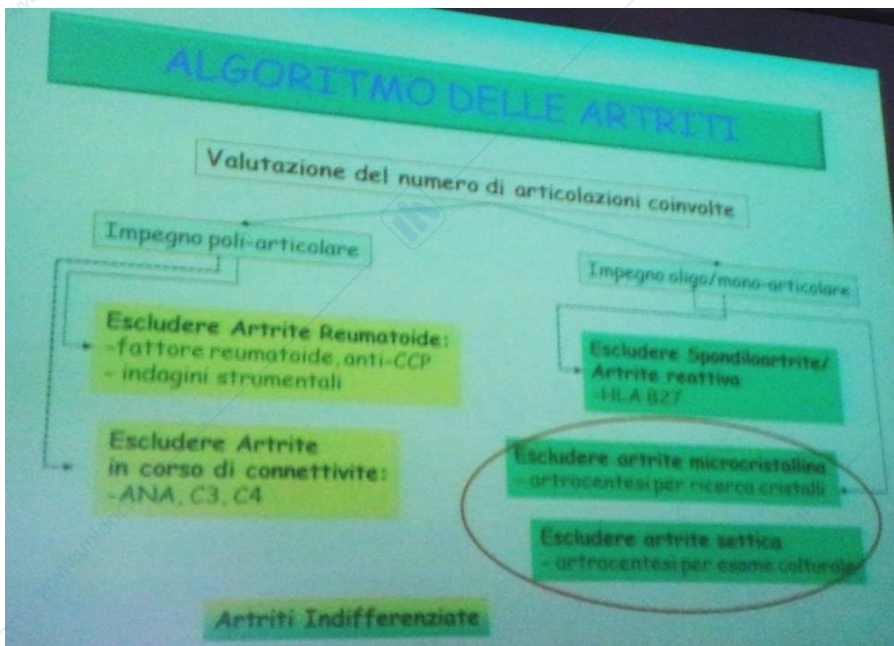
A deep ulceration with a violaceous border that overhangs the ulcer bed



ATYPICAL PYODERMA GANGRENOSUM

- vesiculopustular "juicy" component.
- usually only at the border is erosive or superficially ulcerated
- on the dorsal surface of the hands, the extensor parts of the forearms, or the face.



GOTTA E ARTRITI MICROCRISTALLINE

Quello qui rappresentato è un po' il work-up diagnostico da seguire in un paziente che abbia un impegno articolare.

Il paziente cominciamo ad inquadralo in base al *numero delle articolazioni*: per esempio abbiamo un paziente con monoartrite (parte destra del grafico, quindi consideriamo un *impegno oligo o mono articolare*); in questo caso specifico, si aprono tanti scenari, possiamo aver di tutto.

Potrebbe trattarsi di :

- Tumori benigni
- Sinovite villo nodulare pigmentosa
- Tubercolosi. Queste sono sicuramente le ipotesi peggiori. Poi ci possono essere
- Artriti reattive
- Esordio mono articolare di Artrite reumatoide
- Esordio di una spondiloartrite
- Più banalmente, ci sono le algoneurodistrofie, soprattutto all'anca.
- Soprattutto dobbiamo considerare l'eventualità delle **artriti microcristalline**. Queste ultime sono caratterizzate soprattutto dalla deposizione di monourato di sodio (quindi la **gotta**) oppure da pirofosfato di calcio (**condrocalcinosi**, particolarmente frequente, soprattutto negli anziani). Queste sono le due forme più frequenti; poi c'è l'artrite a cristalli di idrossiapatite e si passa a forme più specialistiche, senza un impatto importante.

Nelle artriti settiche soprattutto un metodo empirico, ma di indiscusso aiuto diagnostico (vedi la forma tubercolare) è costituito dai prelievi; a tutt'oggi, gli esami dirimenti sono o quello *colturale diretto* o la

biopsia; sicuramente con la diagnostica per immagini si ottengono informazioni che fino a 10 anni fa non si avevano; ancora oggi tuttavia la biopsia risulta essenziale per una diagnosi di certezza (come per le miopatie infiammatorie idiopatiche). Il prelievo bioptico è quindi un supporto quasi definitivo per le mono artriti.



E' anche questo il caso delle artropatie microcristalline, perché l'esame del *liquido sinoviale* rende possibile l'identificazione e la diagnosi definitiva della malattia.

Fattori	Gotta	Condrococalcosi	Artropatia da idrossiapatite
Aumento della concentrazione dei soluti			
<i>Sangue</i>			
• Acido urico	+++	---	---
• Pirofosfato inorganico	---	---	---
• Fosfato basico di calcio	---	---	---
<i>Tessuti</i>			
• Acido urico	---	---	---
• Pirofosfato inorganico	+++	---	---
• Fosfato basico di calcio	---	+++	---
Ridotta capacità di inibire cristallizzazione			
• Età	---	---	---
• Predisposizione familiare	++	+++	---
• Alterazioni metaboliche	+++	---	---
• Alterazioni glicosaminoglicani, collagene, proteoglicani	---	---	---
• Traumi e microtraumi	---	---	---
• Ischemia	---	---	---
• Variazioni pH e temperatura	---	---	---

Per la deposizione dei microcristalli, ci devono essere delle condizioni favorevoli sia *generali* che *locali*.

Per quanto riguarda la gotta, innanzitutto ci deve essere un **aumento dell'acido urico** (questa non è una condizione sufficiente, perché molti pazienti pur avendolo aumentato non manifestano l'attacco gottoso acuto); la gotta è una malattia sistemica e non è una malattia articolare.

Fattori locali possono essere alterazioni dei glicosaminoglicani, collagene, proteoglicani; traumi; ischemia (non a caso il primo attacco si ha a livello della metatarso falangea, zona più traumatizzata e più "fredda").

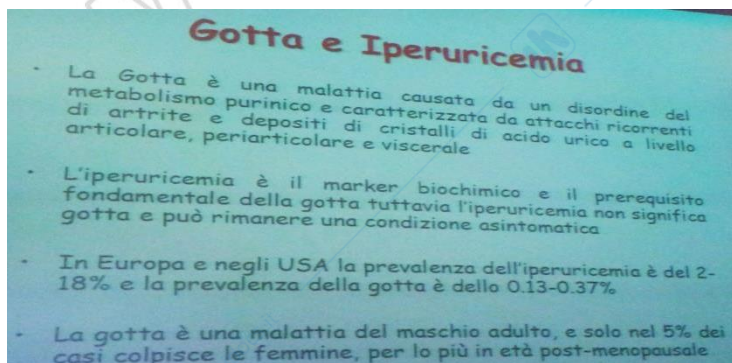
Spesso l'attacco gottoso capita in inverno, dopo per esempio una mangiata di ricci: si ha il carico purinico, la predisposizione genetica, trauma per esempio per calzature strette, il freddo ambientale, con la temperatura periferica del nostro organismo che scende al di sotto dei 37°C e ciò facilita una deposizione dei microcristalli di urato monosodico, con l'aggregazione dei cristalli di maggiore dimensione (d'altronde è così anche per l'amiloide; tanti hanno un'inflammation persistente, con aumento degli indici di flogosi, della SSA, ma non per questo tutti hanno la deposizione di amiloide a livello tissutale, perché vi sono dei fattori predisponenti facilitanti la deposizione della sostanza).

Gotta

Il termine gotta è ispirato alla dottrina ippocratica degli umori e sta ad indicare il lento fluire nell'articolazione (goccia a goccia) degli umori responsabili della malattia.

Già Ippocrate aveva notato che gli eunuchi non svilupparono la gotta (e ciò era legato al testosterone).

E' interessante ricordare che anche nella storia ci sono molti uomini che ne hanno sofferto (Lorenzo De'Medici, molti re inglesi); nei ritratti si osservano le caratteristiche tumefazioni della gotta, che se cronica coinvolge anche le mani (era una malattia legata all'opulenza).



La gotta *non* è una malattia articolare, ma multi sistemica, caratterizzata dalla deposizione di cristalli di urato monosodico a livello tissutale e quindi si hanno i *tofì sottocutanei*, che si aprono ed esce del materiale purisimile (tipo pasta dentifricia, un po' più solida).

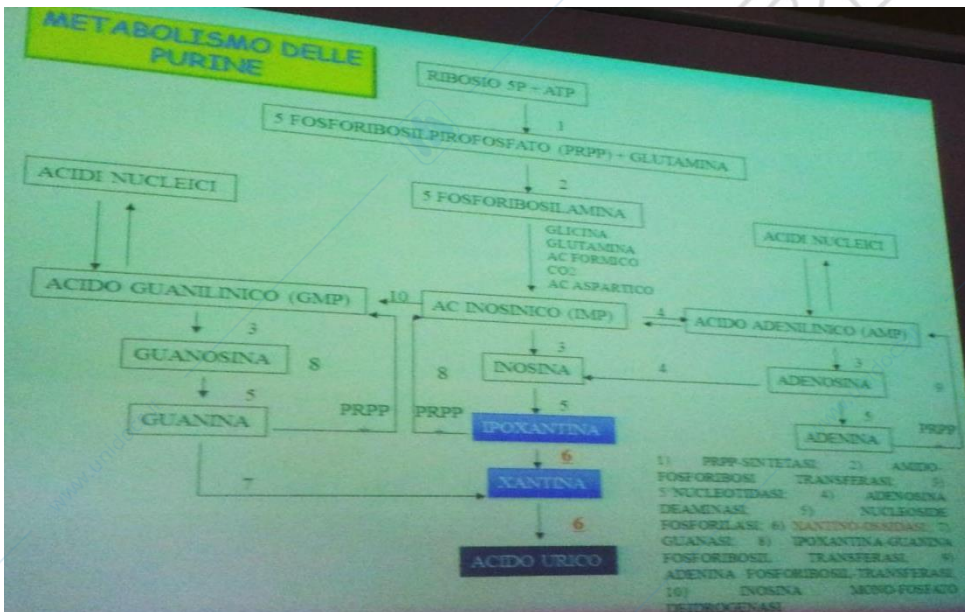
Una delle conseguenze più temibili è però la *nefropatia interstiziale*, con deposito di urato monosodico, perché determina tale deposizione lentamente l'insufficienza renale.

La *prevalenza dell'iperuricemia* è dal 2 al 18 %, mentre la *prevalenza della gotta* è dello 0,13-0,37%, a supporto che l'iperuricemia è una condizione indispensabile ma non sufficiente per sviluppare un attacco gottoso.

Solo in un 5% dei casi colpisce le femmine, per lo più in età post-menopausale; ciò sarebbe da attribuire all'effetto protettivo degli estrogeni, che facilitano la clearance renale, aumentano l'uricuria con eliminazione dell'acido urico.

Nei soggetti normali, il pool dell'acido urico è di circa 1200 mg (varia tra 500 e 1300). Per pool si intende tutto il volume dell'analita (in questo caso dell'acido urico, intendendo quello che è presente nel siero, nei tessuti e nelle urine); non necessariamente l'uricemia deve essere particolarmente elevata affinché si abbia la deposizione a livello tissutale; può essere anche mediamente elevata, ma se la velocità con cui il pool ricircola (ovvero viene eliminato e assunto) è più lenta, per esempio negli ipouricosurici, che eliminano tendenzialmente meno acido urico, si avrà ugualmente deposizione.

Nei maschi, il limite di precipitazione dell'acido urico è 7,5 mg/dl; nella femmina è di 6,8 (6,8 è il limite di solubilità, a pH 7,4 e temperatura di 37°C).



Qui è rappresentata la via del catabolismo delle purine, col'eliminazione dell'acido urico, catabolita delle purine appunto.

L'uomo dal punto di vista filogenetico non è uricotelico, a differenza di alcuni animali provvisti di un enzima, l'uricasi, in grado di distruggere naturalmente l'acido

urico (per esempio alcuni batteri della flora intestinale).

L'ipoxantina e la xantina, con gli enzimi deputati alla loro sintesi (insieme all'enzima ipoxantina-guanina fosforibosil transferasi), sono i punti critici della via di formazione dell'acido urico; noi attacchiamo farmacologicamente il sistema, somministrando degli inibitori di questi enzimi, per diminuire la sintesi di urato.

L'escrezione di acido urico è essenzialmente renale (per i 2/3); 1/3 è degradato dai batteri con uricasi a livello intestinale, in presenza di una flora normofunzionante.

Classificazione delle iperuricemie

Parliamo di iperuricemie e non di gotta; nella maggioranza dei casi, la forma prevalente è quella **idiopatica e familiare** (ci sarebbe una predisposizione genetica, con un *aumento dell'attività dell'ipoxantina guanin fosforibosil transferasi* e aumento alla produzione di acido urico).

Ci sono poi tutte le **cause secondarie**:

- L'Insufficienza renale
- L'uso di diuretici (il fattore più importante dal punto di vista clinico), soprattutto tiazidici
- La diminuzione della clearance renale
- Un aumentato catabolismo delle purine, come avviene nella leucemia; infatti si usa nel trattamento di tali pazienti una volta al mese, per via endovenosa, un farmaco che è potentissimo inibitore della sintesi di acido urico (forse il rasburicase). Infatti nel corso di una crisi leucemica si realizza una distruzione in massa dei globuli bianchi, con massivo riversamento di purine e quindi produzione di acido urico. Lo stesso si realizza anche con l'uso di farmaci citostatici, che inducono una riduzione drastica della proliferazione dei leucociti e si somministra l'inibitore per prevenire un aumento eccessivo di acido urico.

L'allopurinolo (Ziloric) è il farmaco che normalmente invece è usato come inibitore della ipoxantina guanina fosforibosil transferasi; attualmente viene utilizzato un altro farmaco anche, l'Adenuric, nelle iperuricemie refrattarie all'allopurinolo o nei soggetti in cui esso abbia determinato un effetto allergizzante (l'Adenuric è inibitore della Xantina ossidasi, quindi interviene sempre nelle tappe fondamentali della biosintesi di urato).

- Quindi in generale l'iperuricemia si può avere in tutte le condizioni di aumentato turnover degli acidi nucleici (sindromi mieloproliferative, emolitiche croniche, chemio e radioterapie)
- Altra condizione è la Sindrome di Lesch-Nyhan (deficit di idrossi guanin fosforibosil transferasi); poiché l'enzima è a monte, dovremmo di fatto avere un difetto di sintesi dell'acido urico; si tratta di bambini con deficit neurologici complessi, tendenti all'automutilazione.

Manifestazioni cliniche

- Iperuricemia asintomatica nella stragrande maggioranza dei casi
- Artrite gottosa acuta
- Gotta intercritica
- Gotta cronica tofacea che comprende: artropatia uratica cronica, nefropatia gottosa, nefrolitiasi.

Dal punto di vista epidemiologico negli Stati Uniti si è vista una grande discrepanza tra la prevalenza dell'iperuricemia e della gotta; infatti solo il 10% dei soggetti con iperuricemia sviluppano gotta (se però si ha un paziente con iperuricemia ancora asintomatica va trattato, perché molti studi epidemiologici hanno dimostrato che l'iperuricemia è un predittore dell'insufficienza renale, più dell'ipertensione arteriosa e dell'obesità; è inoltre un predittore indipendente da altri fattori e quindi è marker prognostico negativo di IR

(il consiglio degli internisti metabolici è di mezza compressa di Allopurinolo una o due volte a settimana; è lo stesso principio in base al quale si somministrano statine in chi ha ipercolesterolemia).

Artrite gottosa acuta

In oltre il 50-70% dei casi compare a livello della prima metatarso falangea (podagra).

Tende a manifestarsi agli arti inferiori; altre articolazioni coinvolte sono le caviglie, ginocchia e polso.

La chiragra (coinvolgimento delle mani) è rara come esordio, ma va considerata, soprattutto nelle forme secondarie in cui si abbia un'uricemia elevatissima.

Quello che bisogna ricordare è che il primo attacco acuto di gotta si dimentica, in quanto si esaurisce da solo o con il supporto di pochi farmaci e ci può essere un periodo intercritico, che dura mesi o addirittura anni.

Quando gli attacchi sono sporadici e nella fase intercritica le manifestazioni si limitano a qualche artralgia; poi diventa cronica ed è più difficile il trattamento: si determina iperplasia sinoviale, deposizione di tofi, questi ultimi un costante stimolo irritativo che autoalimenta la malattia. Col tempo, l'attacco acuto perde il suo vigore e dunque si avrà lo sviluppo di un'artropatia cronica, che potrà giungere all'attenzione dello specialista (e attraverso un'indagine anamnestica accurata si potrà risalire alla patologia).

Caratteristiche cliniche dell'attacco gottoso tipico

L'articolazione metatarso falangea appare arrossata, calda e tumefatta; altre artropatie in cui si osserva il rubor è l'artrite settica (mentre il colore rosso come segno di flogosi nell'Artrite Reumatoide deve sempre far temere una sovrapposizione infettiva).

Questa manifestazione è tipica anche dell'artrite da micro cristalli, in particolare la gotta; la pseudo gotta (la condrocalinosi) non è mai così violenta.

Generalmente la sintomatologia inizia di notte, con dolore ingravescente ed iperestesia; il soggetto si presenterà con la gamba fuori dal letto e non sopporta nemmeno il contatto delle lenzuola sulla zona interessata.

Inoltre, dopo l'accesso gottoso, all'alluce può insorgere prurito e tende a sfaldarsi con aspetto "a buccia cipolla", perché l'infiammazione è così violenta da coinvolgere epidermide e derma superficiale, che si desquamano.

Il primo attacco si risolve nel giro di 5-10 giorni, senza esiti funzionali; sintomi sistemici e segni che possono associarsi sono febbre, cefalea, aumento della VES, leucocitosi.

Fattori scatenanti principali

- Uno studio epidemiologico italiano ha dimostrato la correlazione fra l'ingestione di birra e un maggior rischio di iperuricemia rispetto a vino e superalcolici
- Farmaci (diuretici)
- Eccessi alimentari (frattaglie; fegato particolarmente ricco di purine perché tessuto molto cellulato, nucleato; frutti di mare)
- Traumi

Fattori che diminuiscono la solubilità dell'urato monosodico di sodio

- Variazioni della temperatura(per esempio diminuzione temperatura periferica per ischemia)
- Ph (aumenta esponenzialmente con $\text{ph} > 4$)
- Presenza/assenza di sostanze in grado di mantenerlo in soluzione (proteoglicani)
- Concentrazione $> 7 \text{ mg/dl}$

Gotta cronica tofacea

Nei pazienti non trattati, i tofi rappresentano l'espressione della cronicizzazione della gotta; essi sono degli ammassi, che vengono a superficializzarsi e si aprono all'esterno, con emissione di materiale simile a dentifricio, che può essere scambiato per pus (Il prof. parla della diagnosi di gotta fatta ad una paziente in età post-menopausale, con artrite alle ginocchia e tofi disposti lungo l'elice, asintomatici e caratteristicamente piccoli e giallastri, sembra come se la malattia abbia una progressione in senso ascendente, carattere che si rende più chiaro negli attacchi successivi; magari si tralascia il piede).

Quando i tofi si depositano a livello articolare, dell'osso sub condrale lasciano dei geodi enormi.

Gotta cronica: nefropatia gottosa

È una nefropatia interstiziale, senza deposizione a livello del glomerulo, ma dell'interstizio; quindi va in sofferenza il tubulo renale.

Diagnosi

Essenzialmente clinica; si basa su esami di laboratorio: indici di flogosi, uricemia, uricosuria/24 ore; esame del liquido sinoviale; indagini radiologiche.

Il liquido sinoviale è utile soprattutto in caso di monoartriti/oligoartriti e per la ricerca di micro cristalli; i microcristalli appaiono aghiformi, al microscopio a luce polarizzata hanno tipica birifrangenza con colore giallo-verde; i cristalli tendono ad aggregarsi ed infiggono i leucociti neutrofili (si vedono gli aghi intracellulari). Infatti il grande richiamo dei leucociti con liberazione di enzimi è dovuto al fatto che è come se fosse una reazione da corpo estraneo.

Adesso si parla di gotta come malattia auto infiammatoria; uno stimolo esogeno (in questo caso il cristallo di acido urico) determina attivazione del sistema dell'inflammosoma e quindi liberazione di interleuchina 1.

Infatti ci sono studi sperimentali di casi trattati con l'Anakinra, inibitore dell'IL-1.

Indagini radiologiche



Questa è l'immagine radiologica di un tofo esploso nel contesto di gotta cronica; il tofo è un accumulo di urato monosodico, adesivo a mucopolisaccaridi e altre proteine della matrice. La deposizione può essere anche a livello della diafisi ossea; altra malattia che può interessare la diafisi, con lesioni riassorbitive

chiamate spine a ventosa, è la sarcoidosi, ma non dà immagini così esplosive. Lo stesso dicasi per l'artrite psoriasica.

Terapia

- Allopurinolo (inibitore della xantina ossidasi)
- Uricosurici (tra cui il Benecid, non più utilizzato per le importanti reazioni allergizzanti; inoltre, stimolando molto l'eliminazione dell'acido urico, possono determinare un sovraccarico renale).

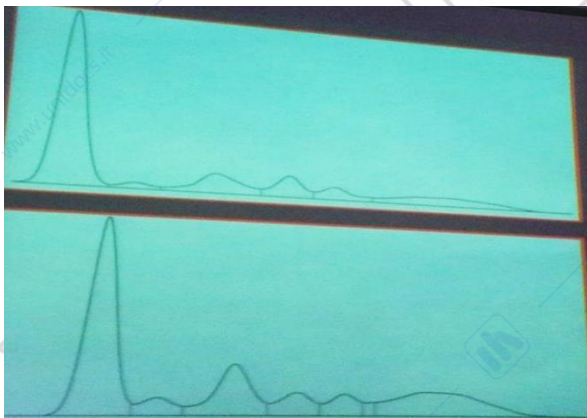
Adesso vedremo qualcosa che riguarda il laboratorio.

GLI ESAMI DI LABORATORIO

Gli esami di laboratorio non solo ci danno importanti informazioni sulla diagnosi, ma anche sulla gravità della malattia e per la valutazione della efficacia della terapia.

Laboratorio "aspecifico" (o di primo livello)

- **VES:** è un indice di flogosi, aspecifico, ma non è un reattante della fase acuta (in quanto non è una proteina). Aumenta nella flogosi, nelle anemie, aumenta quando diminuisce il rapporto albumina/gamma globuline (come avviene nei mielomi, nelle epatopatie), aumenta in gravidanza. Diminuisce nella poliglobulia.
- **Proteine della fase acuta:** in reumatologia consideriamo soprattutto la PCR (proteina C reattiva), sia perché è facile da dosare, sia perché ha una emivita molto breve (sale rapidamente e scende rapidamente). Oltre alla PCR, andiamo a dosare il SAA (sieroamiloide A) e il C3 (anch'esso si comporta come un reattante della fase acuta, anche se nel nostro campo andiamo a considerare non quando aumenta, bensì quando diminuisce).



Nell'immagine, in alto elettroforesi normale, in basso in caso di flogosi acuta (non è cronica, sennò si sarebbe avuto una diminuzione di albumina ed una banda policlonale di gamma globuline).

- **Emocromo:** ci dà tante informazioni. Possiamo valutare una anemia normocitica, macrocitica, leucocitosi, in tutte le -penie (in tutte le connettiviti per esempio), piastrinosi (l'aumento di piastrine può essere espressione di flogosi cronica), leucopenia, piastrinopenia.

- Urine: in campo reumatologico ci interessa la proteinuria, la microematuria e la cilindruria. Sono importanti per la diagnosi di connettiviti e vasculiti. Nel LUPUS il danno renale è sempre accompagnato da proteinuria e successivamente da microematuria (80 % dei casi); se invece c'è solo microematuria senza proteinuria, non è una manifestazione di LUPUS. La cilindruria è invece espressione di sedimento attivo.
- **Immunocomplessi circolanti:** non serve dosarli, se non a scopo di ricerca. Questo perché gli immunocomplessi possono aumentare per altre cause. Il problema infatti è gli immunocomplessi circolanti non riflettono la quota attiva presente nei tessuti, quota che è attiva in quanto fissa il complemento e provoca danno tissutale, depositandosi.
- **Complemento:** (il prof. mostra uno schema sulle vie classica ed alternativa di attivazione della cascata del complemento); nel LES diminuiscono sia C3 che C4, nel LES congenito diminuisce il C2, nelle glomerulonefriti non lupus dipenderà solo il C3, mentre nella crioglobulinemia (spesso causata da epatite C) ci sarà solo il C4 ridotto.

Laboratorio "specifico" (o di secondo livello)

Si effettuano quando gli esami di primo livello ci indicano un sospetto diagnostico.

- **Fattore reumatoide:** ci sono una serie di condizioni in cui il fattore reumatoide è aumentato in assenza di artrite reumatoide. L'aumento può essere dovuto a epatite C, linfoma, ecc.



- anticorpi

Per valutare gli anticorpi, prima si utilizzavano sezioni di tessuto di fegato o di rene di ratto, adesso si utilizzano le cellule Hep-2 (cellule epiteliali di carcinoma della laringe umana), in quanto è una linea immortale. Queste cellule presentano molto materiale cellulare, inoltre sono cellule in proliferazione in diverse fasi del ciclo cellulare e questo fa sì che la cellula esponga una serie di antigeni contro cui sono prodotti anticorpi che prima non conosceamo.

Utilizzando l'immunofluorescenza, otterremo pattern diversi.

- pattern omogeneo: tutto il nucleo è ricoperto da anticorpi, e quindi risulta tutto fluorescente
- pattern periferico: viene evidenziata soltanto la membrana. E' associato a LUPUS. Usando il Western blot e l'ELISA potremo conoscere in maniera specifica l'antigene in questione.
- pattern speckled (aspetto a zolle o tigrato)
- pattern nucleolare (associato alla dermatomiosite e alla sclerosi sistemica)

-pattern centromerico

P.S. per conferma, quando dosiamo gli anticorpi anti-dna, oltre l'immunofluorescenza con hep-2, potremmo fare una immunofluorescenza su crithidia luciliae, un emoflagellato che presenta dna a doppia elica.

Spiegazione del test (piccola ricerca da internet)

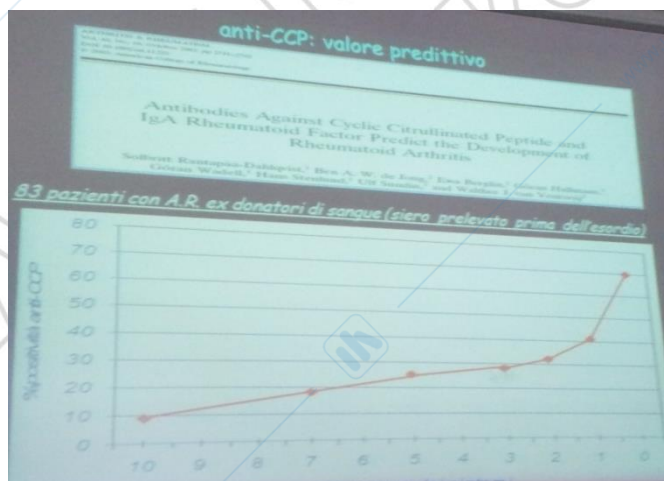
Il test di immunofluorescenza a dsDNA Crithidia luciliae è un'analisi degli anticorpi alla immunofluorescenza che utilizza come substrato l'emoflagellato Crithidia luciliae. Questo organismo unicellulare possiede un mitocondrio gigante che contiene una massa molto condensata di dsDNA circolare.

Viene utilizzato come substrato sensibile e specifico per rilevare la presenza di autoanticorpi diretti verso il dsDNA.

Gli autoanticorpi verso il dsDNA si riscontrano quasi esclusivamente in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) e per questo vengono considerati degli anticorpi marker. L'analisi comunemente utilizzata Anticorpi Antinucleo (ANA) è un'analisi sensibile di screening per il LES ed altre malattie del tessuto connettivo, ma non è specifica del LES. Per tale motivo tutti i campioni risultati positivi agli ANA dovrebbero essere analizzati per la ricerca di anticorpi specifici contro il dsDNA. La presenza di anticorpi verso il dsDNA indica fortemente la presenza di LES; tuttavia la loro assenza non esclude il LES in tutti i casi.

Ecco i vari anticorpi che andremo a dosare:

- **Anticorpi anti-CCP** (anti-citrullina): rispetto al fattore reumatoide, quest'ultimo risulta essere più sensibile ma meno specifico. Uno studio fatto sul valore predittivo degli anti-CCP sul siero di pazienti con artrite reumatoide, che erano donatori di sangue, ha dimostrato come negli anni prima dell'esordio (già da 10 anni prima) della malattia i livelli sierici degli anticorpi anti-CCP aumentassero gradualmente, cioè una percentuale sempre maggiore dei pazienti man mano che ci si avvicinava nel tempo al momento dell'esordio della malattia presentava anticorpi anti-CCP.



- **Anticorpi ANA** (anti nucleo)
- **ricerca delle cellule LE** (si legge "elle e"): attualmente non sono più richieste, in quanto è presente nel lupus eritematoso sistemico in una percentuale bassissima di casi. La cellula LE ha l'aspetto di un anello con castone. Il castone è il materiale nucleare che è stato

fagocitato, in quanto la tecnica prevedeva di sbattere la provetta del sangue del paziente con una sorta di “palline di plastica” che determinavano la lisi dei leucociti, che liberavano materiale nucleico. Il paziente, avendo anticorpi anti-nucleo, opsonizza il materiale nucleare e i leucociti sani lo fagocitano.

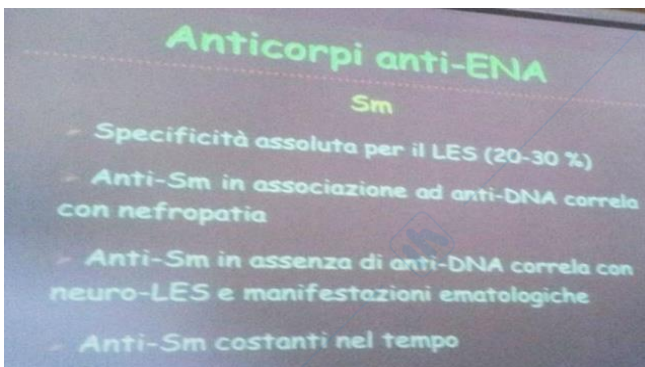
- **anticorpi anti-ENA** (anticorpi contro antigeni nucleari estraibili) : ce ne sono vari, e vengono valutati tramite ELISA o immunoelettroforesi o immunoblotting. Eccone alcuni:

a) SSA/Ro

Nella sindrome di Sjogren ci sono sia anticorpi SSA/Ro sia anticorpi SSB/La. Nel LES c'è sempre un po' di tutto.

b) SSB/La, come abbiamo detto, è presente nella sindrome di Sjogren, più nella forma primitiva che in quella secondaria.

c) Sm (sigla che deriva da Smith)



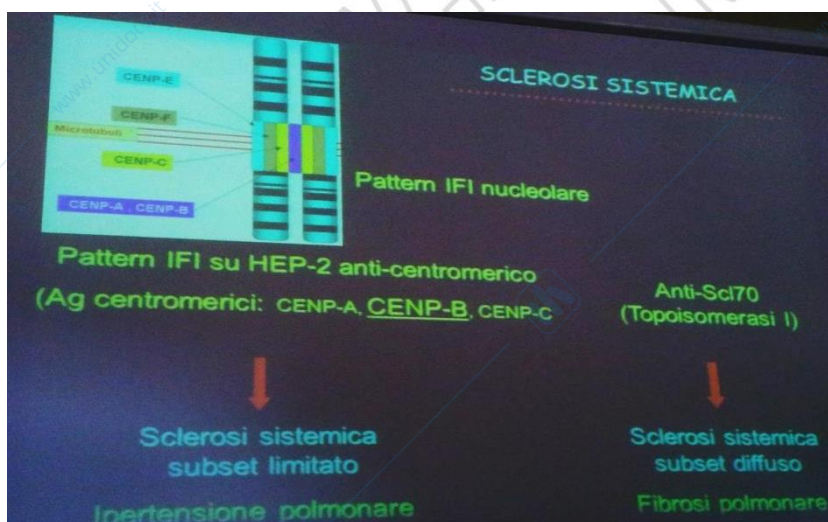
E' presente nel 30% dei casi di LES e non è presente in nessuna altra patologia.

Se gli anti-Sm sono in associazione con gli anti-DNA, il paziente svilupperà una nefropatia (sta per sviluppare una nefropatia lupica).

Gli anti-Sm non variano nel tempo, a differenza degli anti-Dna che possono fluttuare nel

tempo, per esempio in seguito a terapia.

Un caso particolare è la sclerosi sistemica



Sono due quadri mutuamente esclusivi.

- **TAS** (titolo anti-streptolisina): è uno dei *criteri di Jones** per la diagnosi di febbre reumatica. E' un titolo anticorpale. Esso però indica soltanto la memoria di contatto con lo streptococco beta emolitico, ma non è espressione di malattia. Nell'adulto il TAS può essere elevato, ma non ha alcun significato in assenza della clinica.

Il TAS può avere valore patologico nel cuore che è ancora nella fase dello sviluppo (fino a 18-20 anni), in quanto la streptolisina presenta una elevata omologia con antigeni del tessuto miocardico. Quando il tessuto miocardico è maturo, non presentando più questi antigeni, non può più essere colpito da cardite e angina streptococcica in seguito a questa omologia. Se però il paziente da giovane ha avuto un episodio di angina streptococcica e il TAS è alto, allora viene fatta la chemioprofilassi per evitare la riattivazione del processo immuno-infiammatorio.

**Criteri di Jones: (fonte Wikipedia)*

-Cardiopatía reumatica (endocardite, miocardite, pericardite, identificabile nel 50% dei casi) molto spesso associata alla comparsa soffi cardiaci (per insufficienza aortica e insufficienza mitralica), con diverse forme, nella più grave delle quali può portare alla morte del paziente.

-Corea di Sydenham (10% nei bambini), una volta chiamata Ballo di san Vito, si manifesta tardivamente anche a distanza di mesi dall'insorgenza della patologia e porta il paziente a compiere movimenti involontari.

-Eritema marginato, che si manifesta raramente sul tronco e non mostra prurito.

-Poliartrite, un'artrite a carattere migrante che interessa perlopiù le grosse articolazioni (ginocchia, caviglie, spalle ecc.), che è la manifestazione più diffusa (70%). Risponde bene ai salicilati ma, se non viene trattata, prolunga la sua durata per un paio di settimane.

-Noduli sottocutanei (o noduli reumatici di Meynet), piccoli (del volume variabile da una lenticchia ad una nocciola), che si localizzano a livello delle superfici estensorie delle articolazioni, sono mobili, non dolenti e transitori.