

Artropatie da cristalli

Le artropatie da cristalli, in particolare la gotta, rappresentano la causa più frequente di artropatia. Nel corso di questa lezione verranno trattate:

- la **gotta** o artropatia da deposito di cristalli di urato monosodico
- la **condrocalcinosi** (pseudogotta) o artropatia da deposito di cristalli di pirofosfato
- l'**artropatia da deposito di cristalli di fosfato di calcio**

Gotta

Definizione

Malattia autoinfiammatoria causata dal deposito intrarticolare di cristalli di urato monosodico a seguito di un iperuricemia.

Epidemiologia

È una patologia frequente, che colpisce circa il 2% della popolazione. Ha una prevalenza variabile a seconda dell'età e del sesso: se infatti la gotta è praticamente assente (tranne le forme genetiche) in età prepuberale, la sua incidenza aumenta con l'avanzare dell'età; in particolare:

- i maschi sono a rischio subito dopo la pubertà
- nelle femmine l'azione uricosurica degli estrogeni è protettiva almeno fino alla menopausa (un paragone potrebbe essere con la diversa stratificazione del rischio cardiovascolare nei due sessi).

Eziologia

Metabolismo dell'acido urico

L'acido urico è un prodotto di scarto del metabolismo delle purine, eliminato attraverso le urine. Le nostre cellule hanno la tendenza a recuperare basi azotate, prodotto prezioso per la sintesi di acidi nucleici¹; questo recupero viene effettuato attraverso:

- Adenina ---(adeninafosforibosiltrasferasi APRT)--->AMP
- Guanina ---(ipoxantina-guaninafosforibosiltrasferasi HGPRT)--->GMP
- Ipoxantina ---(ipoxantina-guaninafosforibosiltrasferasi HGPRT)--->IMP-->AMP

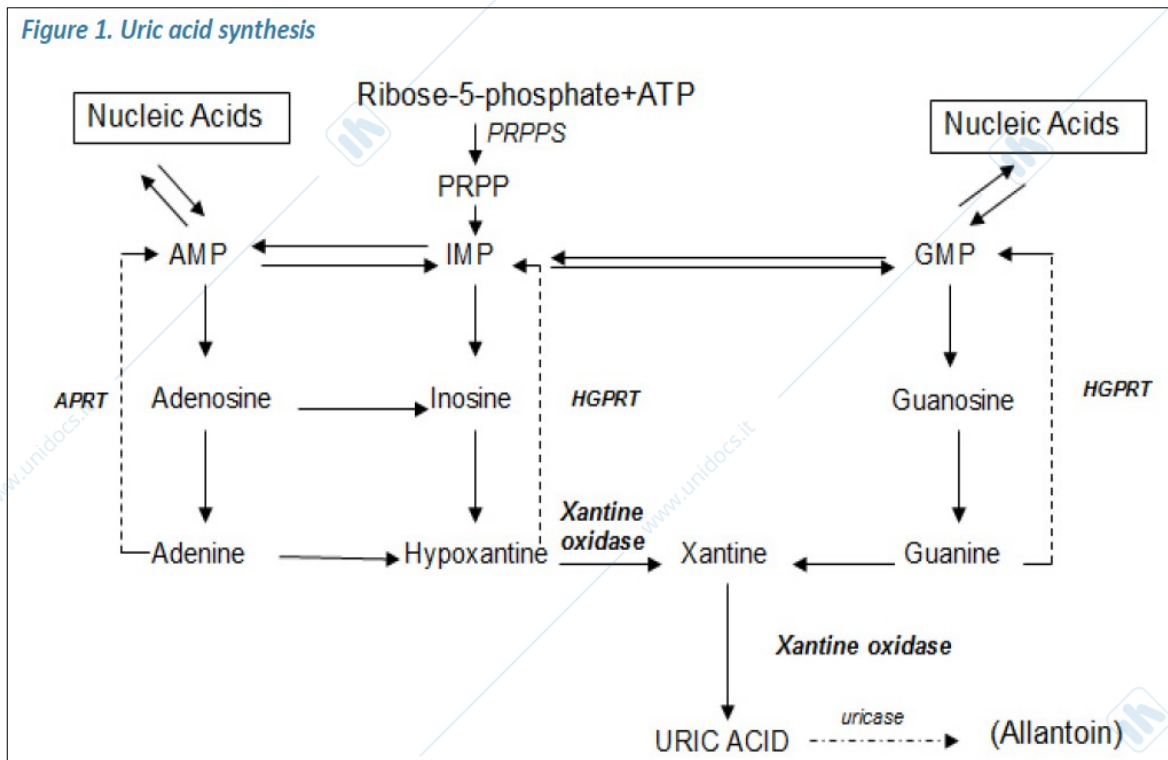
Queste vie limitano la produzione di acido urico.

NB: mutazioni a livello della HGPRT determinano la Sindrome di Lesch-Nyann, una malattia genetica che rappresenta uno dei pochi casi di gotta in età prepuberale.

L'acido urico invece è prodotto da un'altra via a partire dalla via ipoxantina --(xantina ossidasi)-->xantina--(xantina ossidasi)--> acido urico.

Alcuni animali, ma non l'uomo, hanno l'enzima uricasi, che trasforma l'acido urico in allantoina, un composto solubile e non cristallizzabile.

1 Ribosio 5 fosfato +ATP --- (fosforibosiltrasferasi) ---> GMP e AMP ---> acidi nucleici



L'acido urico è un acido debole, stabile ad un Ph di 5.7; pertanto, nell'ambiente sinoviale (Ph7.5) l'acido urico si ritrova in forma ionizzata (urato) e per la gran parte legata tramite legame ionico ad un atomo di Na (monosodico). I cristalli di urato monosodico hanno una solubilità scarsa; pertanto aumenti di acido urico nel siero (e di conseguenza nel liquido sinoviale) al di sopra di 6mg/dl determinano una saturazione sinoviale che rende instabili e insolubili i cristalli.

Fattori di rischio per l'iperuricemia

10% Esogeni:

- alimentazione ricca in purine (birra, fragole, mitili, pesce)

90% Endogeni:

- Malattie ad elevato turnover cellulare: leucemie e linfomi cronici, psoriasi
- Diminuita clearance renale di acido urico: sindrome metabolica, ipertensione, scompenso cardiaco
- consumo cronico di alcool, farmaci (ciclosporina, cardioaspirina, diuretici), bevande ricche in fruttosio

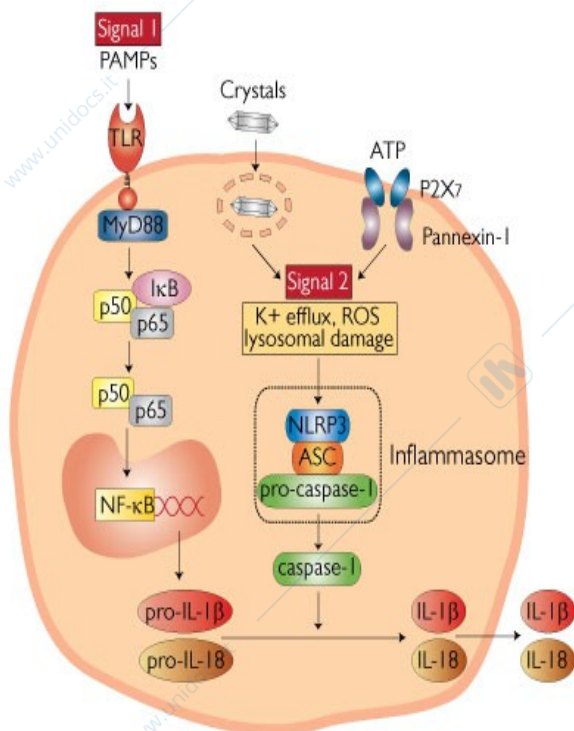
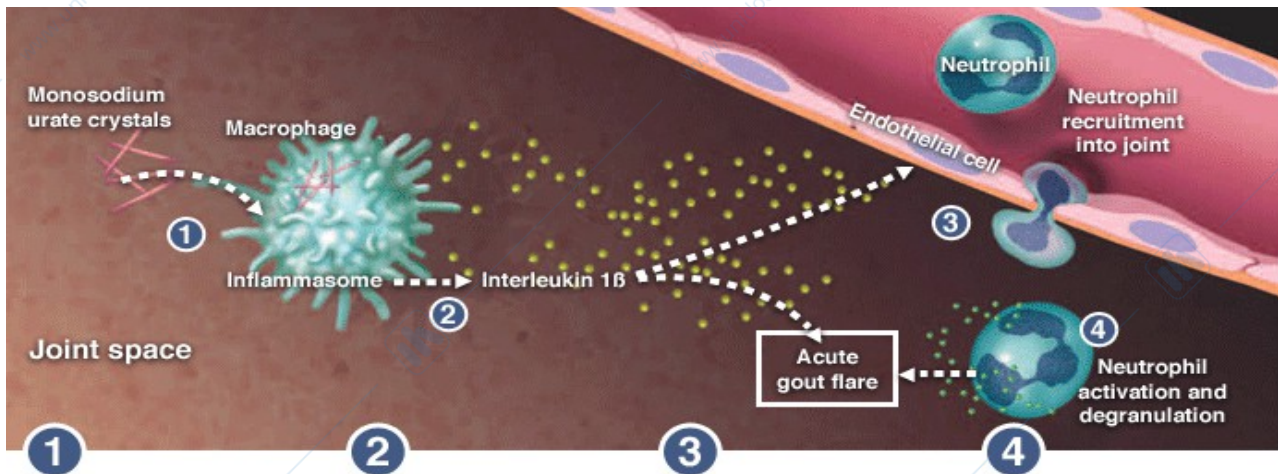
NB: la ricaptazione dell'acido urico a livello del tubulo è mediata dai trasportatori URAT1 e GLUT9.

Patogenesi

Non tutte le persone con un'iperuricemia hanno episodi di cristallizzazione a livello articolare; pertanto altri fattori andranno a determinare una suscettibilità:

- Basse temperature (tofi al livello del padiglione auricolare)
- Stress meccanico e cartilagine degradata (arti inferiori)
- PH intraarticolare
- Presenza di cationi, collagene, condroitin solfato
- Artrosi (la cartilagine non sana è un trigger importante per la cristallizzazione)
- Traumi

Alla cristallizzazione dell'urato monosodico instabile segue di solito una frammentazione (es: trauma); i piccoli cristalli vengono quindi fagocitati dai macrofagi, e a questo livello diventano attivatori del sistema immunitario innato, delineando un quadro di malattia autoinfiammatoria. Difatti cristalli attivano l'inflammasoma NLRP3 che ha la funzione di clivare le pro-interleuchine 18 e 1 β in interleuchine 18 e 1 β . Queste ultime provocano una flogosi molto importante dell'articolazione.



La gotta si può presentare come attacchi acuti, o può cronicizzare.

I trigger dell'attacco acuto sono:

- Diggiuno
- Abbassamenti improvvisi dell'uricemia
- Assunzione di alcool
- Trauma
- Evento chirurgico
- Assunzione di cibi ricchi in purine

Clinica

Il quadro clinico della gotta si caratterizza come:

- Monoartrite a rapida insorgenza
- Dolore molto severo
- Tumefazione
- Zenit della flogosi a 6-12 ore, per poi raggiungere il Nadir a 24-48 ore
- Insorge di notte o al mattino
- Può esserci febbre
- Sede più frequente: 1° metatarsofalangea o podagra (l'articolazione maggiormente sottoposta a stress da carico)



Esistono inoltre dei depositi extra-articolari di mono-urato sodico, i TOFI: noduli palpabili duri, se incisi contengono una sostanza biancastra simile a gesso liquido. I tofi possono essere anche intraossei, rassomiglianti dei geodi.



Presentazioni meno frequenti sono: coinvolgimento oligo\poliarticolare (specie nelle gotte croniche non diagnosticate).

L'avvicinarsi di numerosi attacchi acuti infatti porta all'instaurarsi di una vera e propria artrite cronica

Diagnosi differenziale

- Artrite settica (la più importante da trattare perché può dare sepsi e potenzialmente morte)
- Spondilite anchilosante
- Artrite reattiva
- Osteoartrite

Diagnosi

Gotta acuta

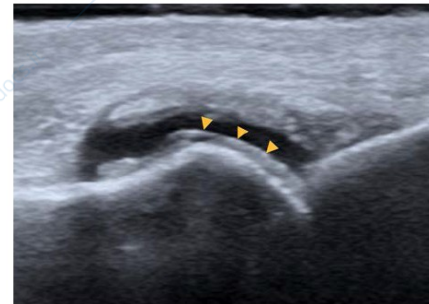
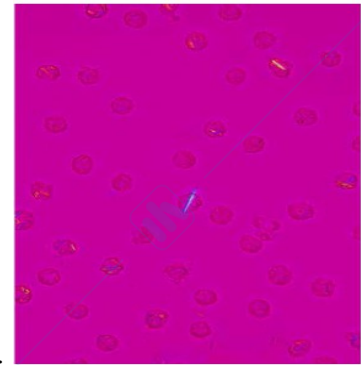
Concetto importante: **ogni monoartrite è meritevole di artrocentesi.**

L'artrocentesi (ecoguidata o non) può essere eseguita sia durante l'attacco acuto sia nelle fasi interacute (artriti subacute). La diagnosi clinica non è accurata.

Evidenze all'artrocentesi :

- microscopio a luce polarizzata: i cristalli non sono birifrangenti, l'asse lungo dei cristalli è giallo se parallelo al condensatore e blu se perpendicolare.
- chimico-fisico
- colturale: per la DD con l'artrite settica.

La diagnosi ecografica non è accurata come l'artrocentesi in quanto è una metodica operatore-dipendente.



Disegno 1: Evidenze all'ecografia: segno del binario o doppio contorno

Criteria classificativi Eular

Criteria necessario: Clinica positiva (artrite o borsite)

Criteria sufficiente: artrocentesi positiva per cristalli di mono-urato sodico

Se non presente il criterio sovrastante, viene preso in considerazione un score, qui sotto riportato, che prende in considerazione anche il criterio ecografico; lo score deve essere superiore a 8 per permettere la diagnosi di gotta.

	Categories	Score
Step 1: Entry criterion (only apply criteria below to those meeting this entry criterion)	At least 1 episode of swelling, pain, or tenderness in a peripheral joint or bursa	
Step 2: Sufficient criterion (if met, can classify as gout without applying criteria below)	Presence of MSU crystals in a symptomatic joint or bursa (ie, in synovial fluid) or tophus	
Step 3: Criteria (to be used if sufficient criterion not met)		
Clinical		
Pattern of joint/bursa involvement during symptomatic episode(s) ever	Ankle or mid-foot (as part of monoarticular or oligoarticular episode without involvement of the first metatarsophalangeal joint)	1
	Involvement of the first metatarsophalangeal joint (as part of monoarticular or oligoarticular episode)	2
Characteristics of symptomatic episode(s) ever		
▶ Erythema overlying affected joint (patient-reported or physician-observed)	One characteristic	1
▶ Can't bear touch or pressure to affected joint	Two characteristics	2
▶ Great difficulty with walking or inability to use affected joint	Three characteristics	3
Time course of episode(s) ever		
Presence (ever) of ≥ 2 , irrespective of anti-inflammatory treatment:		
▶ Time to maximal pain < 24 h	One typical episode	1
▶ Resolution of symptoms in ≤ 14 days	Recurrent typical episodes	2
▶ Complete resolution (to baseline level) between symptomatic episodes		
Clinical evidence of tophus		
Draining or chalk-like subcutaneous nodule under transparent skin, often with overlying vascularity, located in typical locations: joints, ears, olecranon bursae, finger pads, tendons (eg, Achilles)	Present	4
Laboratory		
Serum urate: Measured by the uricase method.		
Ideally should be scored at a time when the patient was not receiving urate-lowering treatment and it was > 4 weeks from the start of an episode (ie, during the intercritical period); if practicable, retest under those conditions. The highest value irrespective of timing should be scored	< 4 mg/dL (< 0.24 mmol/L) [†]	-4
	$6-8$ mg/dL ($0.36-0.48$ mmol/L)	2
	$8-10$ mg/dL ($0.48-0.60$ mmol/L)	3
	≥ 10 mg/dL (≥ 0.60 mmol/L)	4
Synovial fluid analysis of a symptomatic (ever) joint or bursa (should be assessed by a trained observer) [‡]	MSU negative	-2
Imaging[§]		
Imaging evidence of urate deposition in symptomatic (ever) joint or bursa: ultrasound evidence of double-contour sign [¶] or DECT demonstrating urate deposition ^{**}	Present (either modality)	4
Imaging evidence of gout-related joint damage: conventional radiography of the hands and/or feet demonstrates at least 1 erosion ^{††}	Present	4

Gotta cronica

la diagnosi è principalmente radiografica. Sono infatti visibili:

- Assottigliamento dello spazio articolare
- Erosioni subcondrali (più grossolane di quelle dell'AR)
- Osteofitosi (per compresenza di artrosi)
- Spessore cartilagineo conservato
- Tofi intraossei



Comorbidità

- Litiasi renale (calcoli di mono-urato sodico)
- Diminuzione della clearance renale
- Coinvolgimento cardiovascolare (su pregressa sindrome metabolica, per aumento del burden infiammatorio)

Trattamento

Primariamente

1) *Controllo dell'infiammazione acuta*

Colchicina: 1cp da 1mg --(1h)--> 1\2cp da 1mg; 1 cp da 1mg\die x 2 settimane; mantenimento a 6 mesi con 0,5\1 mg a seconda della tollerabilità (necessario per stabilizzare\riassorbire i cristalli di mono-urato già formati)

Effetti collaterali: nausea, vomito, mielotossicità e miotossicità (evitare la combinazione con statine, macrolidi, ciclosporina, disulfiram)

Alternative terapeutiche:

- **Fans** a dosaggio elevato (etoricoxib, celecoxib, ibuprofene)
- **Corticosteroidi** (30-40 mg di daltacortene), preferibilmente intraarticolare se l'artrocentesi non rileva un liquido sinoviale torbido. Il cortisone va scalato velocemente a causa della comorbidità della sindrome metabolica.
- **Farmaci biologici anti-IL1:** utilizzati in caso di resistenza, si può dare Canakinumab, Anakinra, Rilonacept

In seguito (ma anche in contemporanea alla diagnosi)

2) *Riduzione dell'iperuricemia*

Allopurinolo: da 100 mg fino a 600mg, con incrementi di 100mg ogni 4 settimane. L'allopurinolo è un analogo purinico che inibisce la xantina ossidasi, riducendo il livello di acido urico.

NB: l'azatioprina è metabolizzata dalla xantina ossidasi, e associare i due farmaci determina un aumento importante della mielotossicità da azatioprina. Pertanto non vanno mai dati insieme. Nei pazienti con insufficienza renale si preferisce il **Febuxostat**, inibitore non purinico della xantina ossidasi, controindicato in patologie cardiovascolari.

Altri farmaci che possono essere utilizzati sono il **Probenecid** (uricosurico, inibitore di Glut9) e l'**Uricasi** (trasforma l'acido urico in allantoina, usato esclusivamente nelle sindromi da aumentato turnover).

E' necessario coadiuvare il trattamento con un cambiamento del lifestyle e una riduzione dei fattori di rischio.

Condrocalsinosi

Definizione

Malattia auto-infiammatoria causata dal deposito all'interno delle cartilagini di cristalli di pirofosfato di calcio. La condrocalsinosi è anche conosciuta come pseudo-gotta.

Epidemiologia

La condrocalsinosi colpisce prevalentemente la popolazione anziana

Fattori di rischio

Tra i fattori di rischio annoveriamo:

- Compresenza di gotta
- Ipomagnesemia

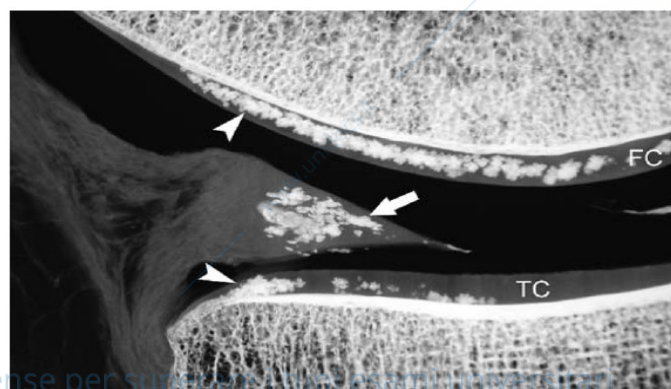
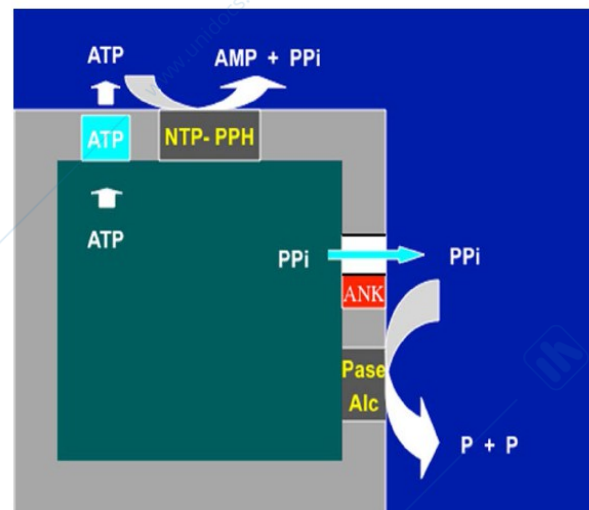
Eziologia

I meccanismi patogenetici non sono molto noti: Il pirofosfato di calcio normalmente non è presente al di fuori delle cellule; questo può accumularsi per 2 ragioni:

- Enzimi della membrana cellulare che trasformano ATP in pirofosfato
- Espulsione di pirofosfato attraverso il trasportatore ANKH (scritto male sulla slide)

Normalmente la fosfatasi alcalina scinde il pirofosfato extracellulare in ortofosfato; cofattore della fosfatasi alcalina è proprio il magnesio; pertanto pazienti con un Ipomagnesemia avranno un accumulo di pirofosfato di calcio.

Patogenesi



I cristalli di pirofosfato di calcio tendono a infiltrare le cartilagini (non depositarsi in superficie come nella gotta), determinando condrocalcinosi. La sede più frequente è il menisco.

I cristalli possono destabilizzarsi, essere fagocitati dai macrofagi e attivare l'inflammosoma NLRP3, similmente alla gotta.

Inoltre il pirofosfato interagisce con i fibroblasti sinoviali, attivando le metalloproteinasi e determinando la distruzione articolare.

Clinica

La condrocalcinosi può essere frequentemente asintomatica, o in alcuni casi ha caratteristiche simili alla gotta o alla artrite reumatoide (simmetrica, bilaterale, colpisce mani e polsi; in tal caso le erosioni subcondrali si apprezzano più medialmente rispetto a quelle dell'AR).

Inoltre può essere presente un'artropatia distruttiva o un'emartro. Può inoltre coinvolgere il rachide.

Figure 3. Chondocalcinosis



Diagnosi

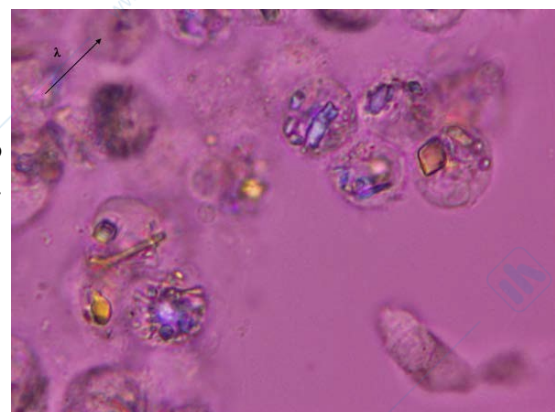
Diagnosi all'artrocentesi:

Al microscopio a luce polarizzata i cristalli sono birifrangenti, l'asse lungo dei cristalli è azzurro chiaro se parallelo al condensatore e giallo se perpendicolare.

Diagnosi di imaging

L'ecografia permette una buona visualizzazione delle calcificazioni intraarticolari

L'rx risulta invece di più difficile visualizzazione.



Trattamento

Il trattamento della flogosi è identico a quello della gotta.

Non è disponibile una terapia per sciogliere le cristallizzazioni; la supplementazione di magnesio è usata a scopo preventivo.

Artropatia da deposito di cristalli di fosfato di calcio basico

Definizione

Malattia causata dal deposito all'interno dei tendini e delle borse di cristalli di idrossiapatite (ovvero calcificazione dei tendini)

Eziologia

- Trauma tendineo
- Metaplasia cartilaginea del tendine susseguente ad una necrosi tendinea

Patogenesi

Le calcificazioni tendono a spostarsi sempre più in periferia nel tendine fino a rompersi all'interno di una borsa; al suo interno vengono a contatto con i macrofagi, dove vengono fagocitati e attivano l'inflammosoma NLRP3.

Il sito maggiormente colpito è la spalla, dove solitamente è bilaterale

Clinica

Inizialmente asintomatico, col tempo può dare sintomi da sfregamento con flogosi, febbre, monoartrite e dolore acuto, o un coinvolgimento cronico con poliartrite e impigment (sindrome da conflitto).

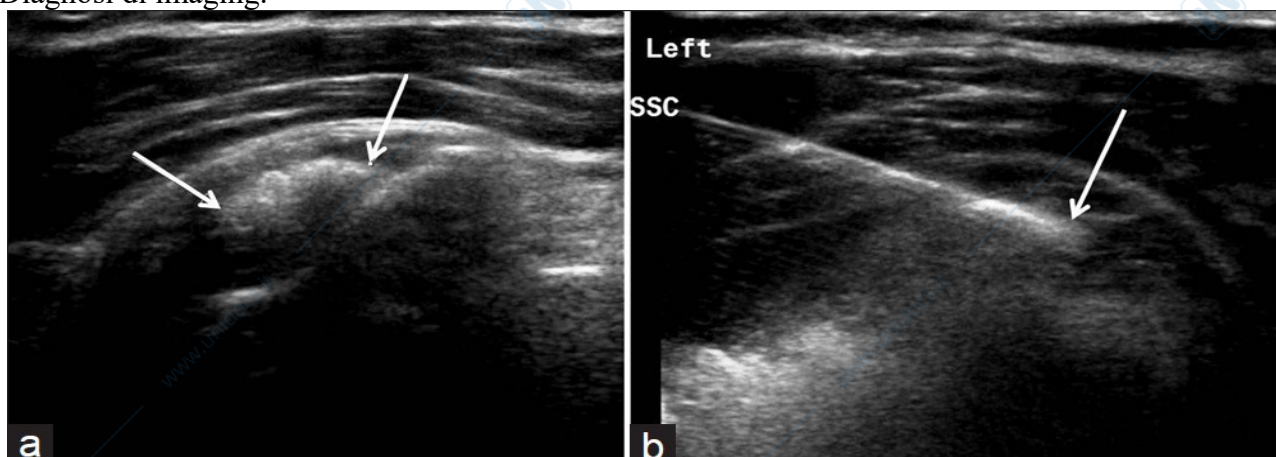
I determinati casi può dare erosioni ossee e coinvolgimento assiale soprattutto nel:

- coinvolgimento dei tendini dei muscoli lunghi del collo, che possono simulare una faringite.
- coinvolgimento del dente dell'epistroteo (Sindrome del dente incoronato, con faringodinia, febbre e VES aumentata, di difficile diagnosi)

Diagnosi

L'analisi dell'artocentesi al microscopio a luce polarizzata in questo caso non permette la visualizzazione dei cristalli, troppo piccoli.

Diagnosi di imaging.



Trattamento

La terapia è principalmente interventistica: in artroscopia (o tramite onde d'urto) è possibile rimuovere la calcificazione. In taluni casi di difficile risoluzione si preferisce l'apporto medico. L'utilizzo di cortisone intraarticolare è consigliato ma può danneggiare il tendine ad alte dosi.

Sbobinatore: Giulio Dolcini

Revisore: Ettore Di stefano

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari