

CATEGORIE NOSOGRAFICHE

	INTRARTICOLARE	EXTRARTICOLARE
REUMATISMO INFIAMMATORIO	<p>EX: Artrite Reumatoide, Artriti Infettive,</p> <p>RIGIDITÀ: di lunga durata, massima al risveglio, si attenua con il movimento dopo 30 minuti, 1 ora o più</p> <p>DOLORE: presente a riposo, di lunga durata, presente di notte</p> <p>TUMEFAZIONE: interessa l'intera articolazione. da iperplasia, versamento articolare, da iperplasia dei capi OSSEI (ex: noduli di Heberden nell'AR)</p> <p>DOLORE ALLA PRESSIONE: a carico di tutta l'articolazione</p> <p>LIMITAZIONE FUNZIONALE AI MOVIMENTI: uguale in movimenti attivi e passivi</p>	<p>EX: Sinoviti Extrarticolari, Entesiti, Borsiti</p> <p>RIGIDITÀ: di lunga durata, massima al risveglio, si attenua con il movimento dopo 30 minuti, 1 ora o più</p> <p>DOLORE: presente a riposo, di lunga durata, presente di notte</p> <p>TUMEFAZIONE: localizzata, solitamente di piccola entità</p> <p>DOLORE ALLA PRESSIONE: localizzato in un'area limitata al di fuori dei limiti della capsula articolare (a livello di tendini, entesi, borse sinoviali)</p> <p>LIMITAZIONE FUNZIONALE AI MOVIMENTI: i movimenti passivi sono più ampi di quelli attivi perché nei movimenti attivi c'è dolore</p>
REUMATISMO DEGENERATIVO	<p>EX: Artrosi, Pseudoartrosi</p> <p>RIGIDITÀ: di breve durata, al cambio di posizione, all'inizio del movimento (scompare subito)</p> <p>DOLORE: da carico, assente a riposo, aumenta con il movimento, arriva di sera dopo una giornata pesante</p> <p>TUMEFAZIONE: se presente, interessa l'intera articolazione. da versamento articolare</p> <p>DOLORE ALLA PRESSIONE: a carico di tutta l'articolazione</p> <p>LIMITAZIONE FUNZIONALE AI MOVIMENTI: uguale in movimenti attivi e passivi</p>	<p>EX: Tendinopatia</p> <p>RIGIDITÀ: di breve durata, al cambio di posizione, all'inizio del movimento (scompare subito)</p> <p>DOLORE: da carico, assente a riposo, aumenta con il movimento, arriva di sera dopo una giornata pesante</p> <p>TUMEFAZIONE: localizzata, solitamente di piccola entità</p> <p>DOLORE ALLA PRESSIONE: localizzato in un'area limitata al di fuori dei limiti della capsula articolare (a livello di tendini, entesi, borse sinoviali)</p> <p>LIMITAZIONE FUNZIONALE AI MOVIMENTI: i movimenti passivi sono più ampi di quelli attivi perché nei movimenti attivi c'è dolore</p>

CONNETTIVITI - MALATTIE AUTOIMMUNI SISTEMICHE

Questo capitolo è nato come tante cose in medicina come una bufala. Negli anni '30 fu messa in evidenza la necrosi fibrinoide. Negli anni 40 due articoli furono pubblicati quasi contemporaneamente, e naturalmente fu citato per 20 anni quello sbagliato riguardanti le malattie del collagene e ancora oggi c'è chi le chiama così, partendo dal presupposto che tutte queste malattie sono accomunate sul piano morfologico dal riscontro della necrosi fibrinoide. In realtà queste malattie sono soprattutto accomunate per motivi clinici (sono malattie sistemiche, vale a dire colpiscono contemporaneamente o in tempi diversi organi o apparati diversi, tra cui le articolazioni) e per motivi patogenetici (autoimmunità).

L'altro aspetto morfologico è l'impegno vascolare soprattutto del microcircolo infatti venivano chiamate "diffuse vascular disease", e alcune di esse sono associate ad autoimmunità anti nucleare (queste ora vengono chiamate vasculiti), mentre in altre l'impegno vascolare è più alto e vengono chiamate vasculiti e alcune di esse sono associate ad immunità anti citoplasma dei neutrofili.

Oggi sotto il nome di connettiviti indichiamo il lupus eritematoso sistemico, la sclerosi sistemica, la dermatomiosite e polimiosite, e la poliartrite nodose (che in realtà è una vasculite sistemica)

Lupus Eritematoso Sistemico

Una sindrome, non una malattia, infiammatoria sistemica cronica ad eziologia multifattoriale (non conosciamo gli eventi eziologici di ogni singolo paziente e se tutti i pazienti hanno la stessa eziologia) e a patogenesi autoimmune con anticorpi antinucleo. È il prototipo delle malattie da immunocomplessi da ipersensibilità di tipo III. È caratterizzato dalla produzione di anticorpi antinucleo rivolti contro diverse specificità antigeniche. Differentemente dal paziente con DM che ha anticorpi amminoacil RNA trasferasi fissi nel tempo e dal paziente con sclerosi sistemica che ha anticorpi anti DNA topoisomerasi I o III, nel corso della sua malattia il paziente con lupus sistemico sviluppa una folle attività rivolta contro anticorpi diversi.

Il lupus sistemico è una sindrome estremamente variabile. Ciò che accomuna i diversi pazienti è l'attivazione B linfocitaria policlonale autoimmune. Ci sono B linfociti il cui recettore per l'antigene è selezionato, i vari b linfociti sono attivati verso costituenti propri dell'organismo soprattutto costituenti del nucleo, e questa polarizzazione della risposta autoimmune antinucleare fa in modo che la risposta contro altri agenti sia relativamente deficitaria.

L'epidemiologia ci dice che il rapporto maschi/femmine è 1/10 e che ci sono fattori di natura razziale (negli afrocaribici la prevalenza è nettamente superiore), sessuale (correlazione col menarca e con l'età fertile), ormonale, familiare (in sorelle).

I criteri classificativi del lupus sono

il *rash malare* che è quello famosissimo: l'eritema a farfalla che colpisce il dorso del naso e le guance, risparmia i solchi naso genieni, è rilevato e regredisce completamente.

Invece il *lupus discoide* che è una malattia a parte è un processo infiammatorio della cute ad esito cicatriziale dove c'è una zona circostante infiammatoria e una zona avvallata centrale che esita in cicatrici.

La *fotosensibilità* è una condizione per la quale l'esposizione ai raggi ultravioletti le lesioni caratteristiche aumentano.

Le *ulcere orali* sono ulcere del palato duro che si osservano alla ispezione e non sono dolenti.

L'*artrite* è una poliartrite simmetrica non erosiva.

Le sierositi possono essere pleurite e pericardite, sierose o fibrinose, molto raramente peritonite.

La *nefropatia* è una proteinuria glomerulare (>500 mg/dl) oppure emazie provenienti dai glomeruli e quindi dismorfiche perché hanno attraversato i tubuli e perciò si distinguono da quelle non nefrogene al microscopio.

I *disturbi neurologici* sono elencati una ventina, ma a me basta saperne 2: epilessia e psicosi cerebrali (organic brain disease) che è un delirio.

Tra le *alterazioni ematologiche* c'è l'anemia emolitica autoimmune che è diversa dalla solita anemia delle malattie infiammatorie croniche (anemia iposideremica non sideropenica) che non soddisfa la case definition dei criteri classificativi del lupus, pur essendo il lupus una malattia infiammatoria cronica. È una anemia (emazie inferiore a 12 mg/dl) emolitica (sopravvivenza ridotta) autoimmune (la riduzione è mediata da anticorpi e sistema del complemento), il VCM normale, la concentrazione emoglobinica corpuscolare media è normale o può aumentare.

Le *alterazioni laboratoristiche* sono formazioni di anticorpi antiDNA a doppia elica, la falsa positività per la reazione con la lue (i test di microfloculazione VDRL e l'emoagglutinazione con emazie di montone di Wasserman sono positivi ma la lue non c'è), la presenza di anticorpi antifosfolipidi e anticorpi anti Sm rivolti verso una ribonucleoproteina (sm da Smith che è il primo paziente su cui sono stati trovati)

Le manifestazioni più importanti perchè mettono in pericolo la vita e alterano significativamente la prognosi sono quelle renali e quelle cerebrali.

Altre manifestazioni possono essere presenti che non fanno diagnosi: l'alopecia cicatriziale, l'artrite di Jaccoud nella quale non c'è lesione articolare ma sono distrutte le capsule ed è presente anche nell'artrite reumatica acuta, l'osteonecrosi asettica che può essere dovuta anche ad un infarto aterosclerotico, alla produzione di un trombo che dà sindrome di anticorpi antifosfolipidi, a una ipercoagulabilità correlata ad assunzione di corticosteroidi. Deficit cognitivi come esito dopo il miglioramento della prognosi, la complicanza è la progressiva atrofia cerebrale correlata all'area sotto la curva dell'attività di malattia, a quanto sia stata la malattia attiva nel corso del tempo (correla il tempo con la manifestazione, nel lupus si misura numericamente con la scala ECLAM european concer lupus activity misurement *non si deve sapere!*) Ipocomplementemia, febbre, perdita di peso, astenia, polmoniti, fenomeno di reynaud, sindrome di anticorpi anti fosfolipidi i cui elementi fondamentali sono flebiti, aborti ricorrenti, livedo reticularis.

Gli anticorpi sono ANA che sono aspecifici. Gli anticorpi marcatori sono anti dsDNA e anti Sm, possono esserci altri anticorpi ad esempio anti SSA e anti SSB e altri ma non vanno ricercati.

Della patogenesi è disegnata in modo molto accurata ma permette l'intervento terapeutico solo in pochi punti particolari, quindi noi dobbiamo sapere ben poco, quello che ci serve per la terapia. C'è un substrato genetico che associato a fattori esogeni scatena una iperattività B linfocitaria. Il TH aumenta l'attività mentre il TS la riduce. L'iperattività B porta alla produzione di autoanticorpi e immunoreazione di tipo III con immunoflogosi mediata da immunocomplessi e attivazione del complemento e deposizione di immunocomplessi che possono portare ad esempio ad insufficienza renale (terapie: esistono tre tipi di terapia: sintomatica, etiologica, patogenetica. Questa è patogenetica. per l'iperattività B linfocitaria possiamo usare farmaci immunodepressori o anti CD3, per l'infiammazione a valle e per gli autoanticorpi possiamo usare i cortisonici o il plasma exchange, per l'insufficienza renale possiamo pensare alla dialisi o al trapianto, per l'assetto ormonale dobbiamo sapere che se una paziente di lupus quando sta in remissione o in terapia di ciclofosfamide ha una gravidanza deve fare un aborto terapeutico perché assumendo farmaci non riesce a portare a termine la gravidanza, ma l'aborto non porta alla risoluzione della malattia)

Il quadro clinico è estremamente polimorfo. Le manifestazioni più frequenti sono l'artrite, il rash malare, le sierosità, la glomerulonefrite. Tra le *alterazioni ematologiche* ci sono la leucopenia, l'anemia, la piastrinopenia, l'ipergammaglobulinemia che è indice di attivazione policlonale B linfocitaria e l'ipocomplementemia che è indice di attivazione del complemento. Ci sono *manifestazioni generali* come l'astenia (80%) e la febbre, ma non sono le prime cose da dire. Per quanto riguarda le *manifestazioni cutanee*, non dovete imparare tutte le diverse lesioni specifiche ma solo dovete saper riconoscere un rash malare e un lupus discoide cioè una o più chiazze che lasciano cicatrici accompagnate da infiammazione, che possono essere anche a livello del cuoio capelluto esitando in una alopecia cicatriziale, e il lupus cutaneo acuto generalizzato che si realizza in seguito a fotoesposizione. Poi c'è la livedo reticularis, le cosiddette salsicce, che è una condizione dovuta a stasi del sangue dovuta o al fatto che il sangue arriva poco perché le arteriose sono chiuse oppure al fatto che il sangue è molto elevato perché le vene sono chiuse. Non è

patognomica, è presente anche in altre patologie come ad esempio la sindrome da antifosfolipidi, la poliartrite nodosa, ma comunque questo sintomo indirizza la diagnosi verso il sospetto di una malattia sistemica.

Tra le *manifestazioni muscoloscheletriche* ricordiamo l'artrite di Jaccoud, che è una tumefazione dei tessuti molli non erosiva. Possono svilupparsi delle deformità dovuta a sublussazioni, per distruzione delle capsule ma senza erosioni. Può accompagnarsi a pigmentazioni cutanee. Inoltre c'è una miopatia da flogosi articolare, da terapia steroidea o da infiammazione delle fibre muscolari, e può essere presente fibromialgia.

L'impegno renale nel LES se è presente può portare all'insufficienza renale cronica. È una infiammazione a livello dei glomeruli (glomerulonefrite). Si distinguono 6 diversi tipi di impegni che dovete imparare in nefrologia. Io voglio sapere che tutti i pazienti di lupus hanno depositi di immunocomplessi a livello del mesangiale glomerulare (visibile all'immunofluorescenza e al microscopio elettronico) perché i macrofagi mesangiali come tutte le cellule del sistema monocitomacrofagico nei vari distretti corporei fagocitano immunocomplessi. Se il quadro è grave il mesangio si infiamma per attivazione complementare, inizia a proliferare e ci sono manifestazioni urinarie come la proteinuria e l'emoglobinuria glomerulare. Tra i 6 diversi tipi di impegni renali la V classe è quella meno grave perché sono presenti anticorpi anti membrana basale che danno depositi sottoepiteliali e si traducono in una sindrome nefrosica, mentre le altre classi sono quanto più complesse.

Le manifestazioni neuropsichiatriche

Le *sierositi*, ad esempio la pleurite che può essere bilaterale (50%) può essere la prima manifestazione.

Manifestazioni cardiache. La endocardite verrucosa atipica di Libman Sacks è tipica da sindrome da anticorpi anti fosfolipidi. Non è batterica, non da alterazioni ematologiche significative, è da stasi intravascolare.

Manifestazioni ematologiche. Leucopenia (da anticorpi anti leucociti), linfopenia (da anticorpi linfocitotossici) e piastrinopenia (da anticorpi antiplastrine e anticorpi antifosfolipidi) sono frequenti. L'anemia può essere anemia della malattia infiammatoria cronica normocitica e normocronica oppure anemia emolitica autoimmune.

Malattie gastrointestinali. Vasculiti mesenteriche e malattie infiammatorie dell'intestino.

Quando sospettare un lupus sistemico. Poliartrite simmetrica non erosiva, non associata a rigidità al risveglio, citopenie, dermatiti, glomerulonefrite, febbre, associazione di reperti a carico di diversi organi o apparati. Se è presente una di queste condizioni oppure 2 di queste devono assolutamente indurre alla ricerca di ANA e gli altri anticorpi marcatori. *I criteri per misurare l'attività del lupus* sono l'abbassamento del tasso complementemico, l'aumento di C3d e C4d, la presenza di anticorpi anti dsDNA, poi a disposizione dello specialista ci sono ECLAM, LACC, ecc...

La terapia deve essere adattata al singolo paziente

Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi

È la causa più frequente di ictus cerebrale nei giovani ed è la causa più frequente di abortività ripetuta. È una condizione caratterizzata da trombosi arteriose o venose ricorrenti, soprattutto cerebrali, aborti ripetuti, trombocitopenia, alto titolo di anticorpi antifosfolipidi.

I criteri diagnostici sono *clinici* (le trombosi vascolari e gli aborti ripetuti) e *laboratoristici* (anticorpi anticardiolipina e il lupus anticoagulant –si chiama così perché il plasma dei pazienti con lupus allunga il tempo di protoplasmina e questo allungamento non viene ristabilito dall'aggiunta di plasma normale)

Si distingue una *forma primaria* (se mancano evidenze di altre malattie autoimmuni) e una *forma associata* ad altre malattie autoimmuni.

Ci sono delle *manifestazioni neurologiche* come la corea (minor), epilessia da infarti, ictus e attacchi ischemici transitori, emicrania, una cefalea intrattabile da ischemia, raramente una mielite

traversa cioè una condizione in cui si interrompe il rapporto tra il primo e il secondo neurone cosa che può esitare in una tetraparesi o paraparesi di tipo spastico.

Le *manifestazioni cutanee* sono date dagli eventi trombotici e sono ulcere cutanee e la livedo reticularis.

Quando è giustificato ricercare anticorpi antifosfolipidi? In malattie autoimmuni sistemiche in presenza di anemia emolitica o piastrinopenia, quando ci sono trombosi in pazienti prima dei 45 anni o in distretti inusuali, quando ci sono aborti ripetuti. La terapia non la trattiamo, sapete che se la malattia è conclamata e quindi il danno è irreversibile la terapia non risolve nulla.

Sclerosi Sistemica

È una malattia autoimmune sistemica cronica associata a una autoimmunità antinucleare (scoperta degli anni 80). È caratterizzata da una vasculopatia (non è una vasculite, non c'è necrosi e infiammazione delle pareti vascolari) ostruttiva obliterativa del microcircolo ed ostruttiva non obliterativa a carico delle arterie muscolari di piccolo calibro, associata ad una fibrosi avventiziale a carico di articolazioni, muscoli cute, apparato digerente, polmone, cuore, rene. Il classico quadro della sclerosi sistemica presenta in tutti i posti colpiti l'epidermide appiattita senza creste cutanee, le arterie muscolari oblitrate e i vasi del microcircolo sono dilatati o assenti. Il *volto* è caratteristico: cute secca e assottigliata, lucida, con teleangectasie al volto che è un tentativo di compenso dei vasi non ostruiti (è il sistema vascolare fisso).

Gli anticorpi marcatori sono gli anticorpi anticentromero, gli anticorpi antiDNA topoisomerasi I, gli anticorpi anti RNA polimerasi I e III.

Il più comune fenomeno di esordio è il fenomeno di Reynaud, e nel sottogruppo della sclerosi cutanea diffusa l'intervallo di tempo tra il fenomeno di Reynaud e la comparsa della sclerosi cutanea è breve, è interessata sia la cute degli arti che la cute del tronco, e nei primi anni di malattia c'è l'interessamento polmonare (alveolite fibrosante), renale, gastrointestinale (disfagia e s. malassorbimento) e miocardio (aritmie, deficit diastolici), mancano gli anticorpi anticentromero, alla capillaroscopia ci sono aree avascolari. Nella sclerosi cutanea limitata il decorso è più lento va tutto piano piano piano piano piano e in più oltre all'impegno di altri organi si può realizzare una ipertensione polmonare.

Nel fenomeno di Reynaud sclerodermico ci sono lesioni trofiche che lasciano cicatrici dette a morso di gatto.

Per la diagnosi sono importanti la positività agli ANA e la capillaroscopia la cui positività mostra megacapillari o aree avascolari.

Terapia La scoperta fondamentale dell'ultimo anno è stata che negli anticorpi antifibroblasti c'è una classe di anticorpi anti PDGFrreceptor che sono in grado di indurre la sclerosi. Se venisse confermata la presenza sull'endotelio noi potremmo intervenire a livello post recettoriale con farmaci che bloccano il recettore. Allo stato attuale interveniamo bloccando i B linfociti con la ciclofosfamida o con gli antiCD20 o bloccando le manifestazioni di iperattività piastrinica e danno endoteliale.

Vorrei che fossero chiari alcuni concetti fondamentali:

l'inquadramento dell'**artrite reumatoide** come poliartrite simmetrica erosiva associata ad una risposta immune anti Fc di IgG e anti proteine peptidi citrullinasi, caratterizzate da un processo erosivo distruttivo che ha delle caratteristiche a livello dei sinoviociti quale proliferazione simil neoplastica perché non controllata e che si traduce a livello articolare in una alterazione dell'anatomia che è alla base dello sviluppo di deficit della motilità e poi dell'inabilità.

Quando si somministra un farmaco si deve sapere a che livello agisce. Se il sintomo è il dolore possiamo somministrare farmaci che agiscono per sopprimere il dolore, oppure a livello dell'attivazione dei processi infiammatori che esitano nel dolore, oppure dato che il dolore è la sensibilizzazione delle terminazioni nervose da parte delle chinine, modulate dalle prostaglandine,

possiamo agire ancora più a monte su ciò che determina l'innescò della cascata dell'acido arachidonico, possiamo agire più a monte sulla liberazione delle citochine? il problema è che l'organizzazione terapeutica e quindi l'analisi patomorfofica del processo in quel momento deve partire dalla conoscenza del processo patologico in atto.

Differenza tra il dolore infiammatorio e il dolore meccanico.

Il dolore infiammatorio è un dolore presente a riposo che si associa ad una sensazione di rigidità dopo il riposo che si riduce con il movimento, ed è così importante da rientrare nei criteri diagnostici delle spondiloartriti (almeno 30 minuti) e nei criteri classificativi dell'artirite reumatoide (un'ora o più')

Il dolore meccanico è un dolore genericamente assente a riposo, che aumenta con il movimento e che si associa ad una brevissima rigidità all'inizio del movimento.

Differenza tra artropatia e reumatismo extra articolare.

Dolore che investe tutta la rima articolare (artropatia) in opposto al dolore localizzato (reumatismo extrarticolare) è un dolore spontaneo alla palpazione. La tumefazione è diffusa all'articolazione in opposto a quella del reumatismo extrarticolare che è localizzata. La differenza sul piano dei rapporti fra ampiezza dell'escursione del movimento attivo e passivo: i passivi sono più ampi di quelli attivi nei reumatismi extrarticolari, sono di uguale ampiezza nelle artropatie. Queste sono cose che non potete non sapere Mh!!!

Lupus sistemico. Malattia estremamente diversa che contemporaneamente è caratterizzata in tutti i casi da una attivazione policlonale b linfocitaria e al di là delle implicazioni in alcune manifestazioni di immunoreazioni di tipo II e addirittura in alcuni casi immunoreazioni di tipo IV, è il prototipo delle malattie da immunocomplessi, immunoreazioni di tipo III.

Ci sono manifestazioni specifiche, frequenti ma non specifiche, e c'è un intervento terapeutico a vari livelli.

La sclerosi sistemica con alterazioni variamente espresse, fibrosi dell'interstizio e vasculopatie ostruttiva, obliterativa a livello degli elementi del microcircolo con manifestazioni compensatorie quali le teleangectasie dei capillari, e invece obliterativi ma non ostruttiva e quindi restringente il lume a livello delle arterie muscolari di piccolo calibro.

Ne approfitto per aggiungervi un concetto che non vi ho detto prima: **sistema vascolare fisso.**

Trova la sua massima espressione ubiquitaria nella sclerosi sistemica, ma trova anche la sua sostanziale applicazione in varie patologie vascolari cardiache e cerebrali con il meccanismo di furto? Vale a dire in alcuni casi una terapia vasodilatatrice ad esempio tesa ad inibire i canali del calcio, se una parte dell'irrorazione coronaria è assicurata da un vaso che non risponde perché è fibrotico e un'altra parte dell'irrorazione coronaria è assicurata da un vaso che si può ampliare si può realizzare una condizione in cui sotto vasodilatatori peggiora l'ischemia miocardica nel territorio che già è ischemico. Questo è alla base sul piano diagnostico della scintigrafia miocardica con pirimidamolo (antiaggregante piastrinico ad azione vasodilatatrice) che anziché migliorare il flusso lo peggiora in alcune zone.

Questa condizione indipendentemente dalla sclerosi sistemica è importante conoscerla perché ad esempio il fenomeno di reynaud, che in alcuni paesi colpisce il 5-10% della popolazione generale (nella seconda decade di vita) può essere una cosa non grave oppure una manifestazione di un'altra malattia che non si è ancora appalesata.

Fenomeno di reynaud

Si può definire a vari livelli clinicamente dicendo che ci sono episodi parossistici o a tappe elicitati da esposizione a freddo o da stress emotivi o a tutti e due, e caratterizzati da cambiamenti di colore

delle acrosedi che nella espressione caratteristica si atteggiano in una sequenza triplice: pallore, cianosi, iperemia. Se dalla clinica vogliamo estenderci alla fisiopatologia dobbiamo dire che sono episodi parossistici di vasospasmo seguiti da una vasostasi e seguiti da una vasodilatazione. Quindi descrivendo le conseguenze diciamo che c'è una ischemia, seguita da una asfissia (aumento della concentrazione di emoglobina al di sopra del valore di 5 g/dl) e seguito da una iperemia reattiva. Il fenomeno di reynaud puo' non essere secondario alla sclerosi sistemica e quindi al sistema vascolare fisso, ma ad esempio alla sindrome dello sbocco toracico, al fumo, alle paraproteinemie e quindi all'aumentata viscosità è essenzialmente cianotico perche dovuto a stasi, quindi l'intervento deve essere diverso.

Allora voi dovete fare i medici di medicina generale e dovete sapere quello che dovete sapere. Piccole cose. Pero' voglio dire, se etichettate una artrite in un modo che non è una artrite, le probabilità che non identifichiate una artrite sono piu' elevate. È chiaro?

Malattie infiammatorie muscolari acquisite idiopatiche sono malattie muscolari da processo infiammatorio, sostanzialmente nella quasi totalità dei casi sono bilaterale e simmetrico e colpiscono la parte prossimale dei muscoli.

Nosografia. I gruppi sono **dermatomiosite, polimiosite e miosite da corpi inclusi.**

Patogenesi. Si riteneva fino al 1990 che queste tre condizioni (soprattutto DM e PM tranne la DM infantile) potessero sottendere alla stessa malattia. Poi si è chiarito che sono sostenute da processi immunopatologiche diverse (immunoreazione di tipo III nelle DM e tipo IV nelle PM) e che l'incidenza di neoplasie è maggiore nelle DM. Negli anni successivi si è capito che le neoplasie, soprattutto linfomi, accompagnano anche le PM. I processi a monte (genetici e ambientali) portano all'ischemia e quindi alla infiammazione muscolare o cutanea e alla necrosi.

Le differenze tra PM e DM. Nella PM c'è una necrosi endomisiale in cui un t linfocita cd8 e macrofagi infiltrati nell'endomisiio aggreediscono ed ammazzano con un meccanismo perforina dipendente le cellule muscolari quindi riconosce un antigene muscolare, cooperando con la classe I HLA.

Nella DM invece la lesione fondamentale è l'atrofia perifascicolare (perimisiale) che è dovuta ad una deposizione di immunocomplessi sotto l'azione combinata di linfociti B e T CD4+ e quindi ad una ischemia da vasculite dei vasi periferici, infiltrazione cellulare perivascolare.

Anticorpi marcatori sono alcuni che appartengono allo stesso gruppo di quella condizione che si chiama sindrome antisintasi. Se ci sono questi anticorpi difficilmente ci sono sindromi paraneoplastiche. Quindi è paraneoplastica quando ha anticorpi antinucleari ma non ha questi anticorpi che sono anti amminoacil RNA transferasi.

Il paziente presenta manifestazioni generali di malattia, astenia muscolare prossimale associata a dolori muscolari prossimali, con o senza manifestazioni cutanee.

La diagnosi al di la della presenza di una autoimmunita antinucleare e di una autoimmunita marcatrice di malattia si fa con una biopsia muscolare che mette in evidenza alterazioni quali necrosi endomisiale con linfociti T CD8+ o atrofia perifascicolare e perimisiale con B e TCD4+, e con l'*elettromiografia* che mette sempre in evidenza sempre dei segni di denervazione (un muscolo quando non sta piu sotto il controllo del secondo neurone di moto va incontro ad una paralisi flaccida. Il singolo muscolo presenta delle contrazioni autonome non controllate piu dal nervo. Il secondo neurone di moto non esercita solo una attivita stimolatoria ma anche di controllo, quindi ha delle fascicolazioni dei movimenti spontanei. Quando il muscolo è infiammato oppure è dolente ha dei potenziali che sono ridotti di numero e ampiezza e ha la polifasia, vale a dire dei potenziali non tutti uguali perche partono da punti diversi. In tutta una serie di miopatie ex metaboliche (deficit enzimatici) o da statine (ipercolesterolemia), l'elettromiografia mostra un danno piogeno con riduzione dell'ampiezza e del numero dei potenziali di azione e polifasia. Quando c'è dermatomiosite il processo infiammatorio arriva a ledere la giunzione neuromuscolare e quindi ci sono gli spikes ,i potenziali, che sono autoctoni, spontanei, e indicano una denervazione.)

Le manifestazioni cliniche sono: *eritema (rash) eliotropo*. Si chiama così perché i clinici arrivati ad una certa età impazziscono e iniziano a dare i nomi alle cose perché non tengono niente a fare! Allora chi chiama una cosa eliotropo, lunatropo... Ecco perché ho fatto un patto con Franco Ferraccioli che sta alla cattolica: quando uno si accorge che l'altro si è rincoglionito glielo dice così se ne va (*chi ha il numero di questo prof??*) se no si diventa ridicoli.

A differenza dell'eritema del lupus può coinvolgere le palpebre superiori e ancora più sopra (soffusione violacea delle palpebre superiori). Altre manifestazioni cliniche sono il *rash alla faccia*, collo, torace, estremità, e il *segno di Grotton* ovvero papule eritemato squamose sulle superfici estensorie delle articolazioni (30% pz). Un altro segno sono le *mani da meccanico*, si forma una alternanza di nero e bianco. Si fa diagnosi differenziale con una forma rarissima che è la dermatomiosite amiotopica dove c'è il segno clinico ma manca l'infiammazione.

Poi c'è l'*eritema simmetrico delle superfici estensorie* che è il terzo tipo di rash (gli altri due sono eliotropico delle palpebre e della faccia e di Grotton)

Poi ci sono le *calcificazioni sottocutanee* che sono calcificazioni metastatiche e non distrofiche. Le distrofiche sono quelle calcificazioni che si realizzano su un tessuto che è alterato perché la nucleazione e quindi la cristallizzazione è inefficiente. La calcificazione metastatica è quella che si ha ad esempio nell'iperparatiroidismo dove c'è una sovrasaturazione generale dei componenti che causa la nucleazione e quindi la calcificazione e deposizione in sedi che non hanno delle proprie alterazioni evidenti.

PM e DM possono essere associate ad altre malattie come neoplasie (PM linfomi, DM vari tipi di neoplasie), connettiviti, malattie autoimmuni (m. di Crohn, sarcoidosi, celiachia, miastenia....)

Il deficit muscolare può essere apprezzato, e quantizzato tramite delle scale semiquantitative.

C'è una astenia, che è diversa dalla facile affaticabilità, ed è simmetrica, bilaterale e prevalente a carico dei cingoli, ed è associata a dolore spontaneo o associato alla palpazione.

Queste malattie così come le altre si associano a manifestazioni extra apparato locomotore come le interstiziopatie polmonari e le miocarditi.

Il laboratorio si distingue in reperti del processo infiammatorio: VES e proteina c reattiva aumentate, anemia iposideremica non sideropenica con normocitemia VCM >75 quindi non si deve sospettare una carenza di ferro (solo VCM <75).

Poi ci sono gli enzimi muscolari aumentati e la mioglobina che aumenta ed è importante perché si libera come nella crush sindrome e può essere nefrotossica a livello tubulare causando insufficienza renale acuta.

La **miosite da corpi inclusi** è una malattia rara che interessa soprattutto gli anziani. Interessa sia i muscoli prossimali che distali, la CPK è normale o poco aumentata, resiste ai corticosteroidi e ci sono dei tipici granuli basofili citoplasmatici e nucleari.

Ricapitolando: la DM colpisce adulti e bambini, si associa a neoplasie e quindi deve essere presente nel work up diagnostico. La DM ha manifestazioni cutanee (i 3 rash), non si associa a connettiviti se non a reperti di connettiviti, mentre invece la PM è associata spesso ad una connettivite. È sostenuta da immunoreazioni di tipo III, risponde spesso agli steroidi ma non sempre, per cui si deve ricorrere a terapie associate di methotrexate e ciclofosfamide.

La PM esordisce dopo i 18 anni, si associa solo a linfomi, si associa frequentemente a connettiviti e quindi la diagnosi di polimiosite impone la ricerca di marcatori di altre malattie e lo studio dell'estensione del danno di organi colpiti da altre malattie. È sostenuta da una immunoreazione di tipo IV e risponde agli steroidi.

La miosite da corpi inclusi colpisce pazienti al di sopra di 50 anni, può associarsi a connettiviti, sostenuta da immunoreazione di tipo IV, non risponde agli steroidi.

Tutte queste hanno infiammazione e necrosi dei muscoli con astenia e dolore.

Si deve porre diagnosi differenziale con le distrofie muscolari, con la miopatia da danno neurogeno, con le miopatie endocrine. Dall'endocrinologia scoprirete che esiste una miopatia ipotiroidea che si associa ad un aumento degli enzimi muscolari. Può mimare una polimiosite perché se

l'ipotiroidismo è dato da una tiroidite c'è una alterazione degli indici di flogosi, e questi possono trarre in inganno mimando una polimiosite.

Prognosi. Questa malattia è fatale quando sono interessati i muscoli striati dell'apparato respiratorio (può andare incontro ad una ventilazione asfittica temporanea), quando c'è polmonite ab ingestis e quando c'è miocardite, e non c'è risposta alla terapia.

La terapia è steroidea associata a immunosoppressori (methotrexate o ciclofosfamide), boli di immunoglobuline e.v., plasmaferesi. Deve fare una terapia riabilitativa.

Sindrome di Sjogren. Ne abbiamo parlato quando abbiamo parlato dell'artrite reumatoide perché può essere anche isolata. La definizione è quella di esocrinopatia autoimmune. Siccome le cellule epiteliali presentano l'antigene, quindi può esserci una epitelite autoimmune. Nei fatti il concetto di esocrinopatia autoimmune racchiude il fatto che sono colpite le ghiandole a secrezione esterna: lacrimali, salivari, frigo e laringo tracheali, pancreas, genitali... e che le ghiandole a secrezione esterna vanno incontro ad un processo infiammatorio distruttivo fondato sul riconoscimento del self e quindi autoimmuni, che si associa significativamente ad una aumentata incidenza di linfomi non Hodking.

Si sospetta la sindrome di Sjogren quando c'è xerofthalmia e xerostomia, ma la sindrome SIC (xerostomia e xerofthalmia) può avere varie genesi non autoimmunitarie, ad esempio iatrogene (farmaci depressivi ecc ecc), ad esempio infezione HCV che da una scialoadenite una infiammazione che esita in una riduzione della secrezione e a positività del fattore reumatoide.

Manifestazioni cliniche: secchezza delle mucose (xerostomia e xerofthalmia), tumefazione delle ghiandole salivari maggiori, poliartrite non erosiva, fenomeno di Reynaud, acidosi tubulare renale, aumento del rischio di linfomi.

Il test di schirmer: si taglia un pezzo di carta bibula o scottex casa sottile, si mette nel fornice e si deve bagnare.

Poi c'è il test al rosa bengala il colorante rileva cellule dell'epitelio congiuntivale e corneale danneggiate o con scarsa vitalità. All'osservazione alla lampada a fessura emerge un quadro di cheratite filamentosa o punctata.

Clinicamente si vede una tumefazione parotidea (altre cause possono essere: diabete, cirrosi epatica, pancreatite, sarcoidosi soprattutto, parotite epidemica, neoplasie se monolaterale), la secchezza della bocca (si nota con una semplice manovra: si invita il paziente a porre la lingua sotto il palato e guardando se nella parte anteroinferiore del cavo orale c'è la presenza di saliva).

La diagnosi si fa con il sospetto, sulla ricerca dell'autoimmunità, gli anticorpi anti-SSA e anti-SSB contro antigeni nucleari estraibili e marcatori anche se non specifici della sindrome di Sjogren (storicamente antiRo e antiLa) il primo è più frequente, il secondo è più specifico.

La scialografia, la biopsia delle ghiandole salivari accessorie (che diventa necessaria quando non ci sono gli anticorpi o ci sono dubbi, deve mettere in evidenza un focus, una collection di 50 cellule/mm²)

Nella sindrome di Sjogren c'è una *porpora* differentemente da quella delle vasculiti, ed è la storica porpora iperglobulinemica di Waldenström con netto aumento delle gammaglobuline che quando si è in piedi vanno a pesare sui vasi del microcircolo, soprattutto vene post capillari, aumentano la permeabilità incitando per processi infiammatori l'espressione di molecole di adesione, fuoriescono i globuli rossi che non riescono a tornare. È totalmente diversa dalla porpora da immunocomplessi come si trova nella crioglobulinemia, è da eccesso di gamma globulina.

C'è un *aumento della VES* che è correlata all'aumento del fibrinogeno, numero di emazie (aumenta con l'anemia), risente della presenza e peso molecolare di proteine in circolo (ad esempio nella ipergammaglobulinemia soprattutto se IgM). Queste condizioni non sono necessariamente correlate al processo infiammatorio. (v.n. VES = 15 mm/h, ma con l'età aumenta)

C'è *l'anemia* che è l'anemia della malattia infiammatoria cronica.

C'è *leucopenia*, presente così come nel lupus, come gli anticorpi, la poliartrite, il versamento pleurico, quindi un paziente che ha una di queste malattie può soddisfare i criteri classificativi di un'altra malattia.

I criteri classificativi non servono per la diagnosi! Servono per confrontare casistiche diverse. Il confronto tra criteri classificativi servono al medico per capire se il paziente appartiene a una classe della malattia. La diagnosi è un atto intellettuale del singolo.

VASCULITI

Di queste malattia dovete sapere il concetto e dovete conoscere necessariamente solo l'arterite gigantocellulare.

Vasculite è qualsivoglia condizione caratterizzata da infiammazione e necrosi della parete vascolare. È importante la distinzione tra vasculiti sistemiche, che possono mettere in pericolo la vita, e localizzate, soprattutto cutanee.

Tra le diverse classificazioni la più importante è quella che segue il criterio del calibro dei vasi (ed anche l'organo maggiormente colpito, le caratteristiche istologiche dell'infiltrato se è granulomatoso o no, e la positività agli ANCA): vasculiti che colpiscono (non mutuamente esclusibili, c'è un overlap) prevalentemente vasi con calibro inferiore a 500 micron (arteriose, capillari, venule), arterie muscolari (arterie di piccolo e medio calibro), arterie di grosso calibro.

Le vasculiti dei vasi di piccolo calibro possono essere *ANCA associate* (granulomatosi di Wegner, ChurgStrauss e poliangerite microscopica, che è il corrispettivo sistemico della glomerulonefrite rapidamente progressiva) e sono pericolose per la vita. Gli ANCA sono anticorpi contro il citoplasma dei neutrofili, si conoscono diverse specificità; le più importanti sono anticorpi antiproteinasi III e gli anticorpi anti mieloperossidasi.

La porpora di Schonlein Henoch è il corrispettivo sistemico della glomerulonefrite di Berger che è da immunocomplessi di IgA, e può dare infarti intestinali, è innocua nel bambino ma può essere grave nell'adulto. La vasculite crioglobulinemica è associata al 90% ad infezione da HCV.

Altre sono prive di significato come l'angerite cutanea leucocitoclastica idiopatica che è iatrogenica infettiva e si risolve subito.

Le vasculiti dei vasi di medio calibro sono la *poliartrite nodosa* che è il paradigma dell'adulto e la *malattia di Kawasaki* che è il prototipo del bambino che è una coronarite.

Non incluse in questa classificazione di Chapel Hill non sono incluse alcune vasculiti poco importanti. L'eritema nodoso non è una vasculite ma una panniculite settale.

Nelle vasculiti c'è una alterazione degli indici di flogosi VES e PCR.

I Sintomi principali nelle vasculiti delle arterie di grosso calibro sono la cefalea temporale nell'arterite gigantocellulare, ma non è l'unico tipo di cefalea possibile, la claudicatio dei masseteri, l'amaurosi fugace... i sintomi delle vasculiti delle arterie di medio calibro sono l'ipertensione nefrovascolare se colpisce un'arteria renale, la mononeurite multipla, le ulcere cutanee. i sintomi delle vasculiti delle arterie di piccolo calibro possono essere una glomerulonefrite a semilune o una capillarità renale e polmonare come avviene nella sindrome di Goodpasture.

Vasculite orticarioide o orticaria vasculitica. Clinicamente troviamo un pomfo da vasodilatazione, che di solito è fugace ma in questo caso dura più di 24 ore. Sono rilevati in periferia, abbassati al centro e pruriginosi. Se ne distinguono *due forme*: la normocomplementemica e la ipocomplementemica, che è strettamente correlata clinicamente al lupus sistemico (lupus like). Bisogna sospettare una vasculite orticarioide quando ci sono sintomi da ridotta perfusione periferica o da ridotta perfusione, ad esempio quando ci sono lesioni cutanee tipo il pomfo, a differenza delle altre vasculiti dei piccoli vasi ad esempio quelle che coinvolgono le venule post capillari che hanno la lesione che è la porpora, mentre le vasculiti delle arterie muscolari di medio calibro è l'ulcera necrotica, nell'arterite di Horton, vasculite di grosso calibro invece si ha la rilevanza dell'arteria temporale.

La diagnosi si fa con biopsia, angiografia, presenza di ANCA MPO PR3 (25% casi) che sono caratteristici ma non patognomonici delle specifiche vasculiti dei vasi di piccolo calibro.

La crioglobulinemia mista è data dalla presenza di proteine in circolo che precipitano al freddo, cioè noi dobbiamo prelevare sangue a caldo e metterla a freddo in una provetta per vedere se ci sono. La crioglobulinemia di tipo I è monoclonale da una sindrome da iperviscosità. Quella di 2 e 3 tipo FR monoclonale e FR policlonale danno la porpora e la sindrome crioglobulinemica classica che è porpora, astenia e altralgie. Non mi interessa altro.

Ricordate che avevamo analizzato le caratteristiche generali delle vasculiti. Il criterio di base è quello del calibro prevalentemente colpito in condizioni appartenenti allo stesso sottogruppo. Avevamo detto che esistono prototipi di vasculiti di arterie muscolari di medio calibro. Il paradigma nell'adulto è la panarterite nodosa e nei bambini è la malattia di kawasaki. Partendo dalle caratteristiche di questa condizione e considerando aspetti epidemiologici della risposta immunitaria si possono poi differenziare anche per altre condizioni. Avevamo accennato alle vasculiti anca associate, alla crioglobulinemia mista di tipo secondo di infezione da virus di epatite c, alla porpora di Schonlein Henoch, alla vasculite cutanea leucocitoclasica idiopatica, alla vasculite orticarioide che non influenzano la prognosi *quoad vitam* e *quoad funcionem*

Rimane il gruppo delle **vasculiti** che colpiscono prevalentemente le **arterie di grosso calibro** che riconosce due gruppi: l'arterite temporale e l'arterite di takayatsu.

L'**arterite di takayatsu** è una vasculite che principalmente colpisce i rami dell'arco aortico, interessa essenzialmente giovani donne, è particolarmente frequente in india ed è stata descritta in giappone, è nota come una malattia dei pazienti senza polso perché ci sono delle occlusioni. Ne dovete genericamente sapere l'esistenza e dovete genericamente avere quel quadro di quando sospettare una vasculite. Quando si sospetta una vasculite?? Allora torniamo indietro per ricordare che cosa sono le vasculiti (infiammazioni con necrosi delle pareti vascolari) e quali sono i sintomi che caratterizzano i vari sottogruppi di vasculiti in dipendenza del calibro dei vasi interessati. Quando sono interessati i grossi vasi noi dobbiamo ricordarci che è possibile una amaurosi fugace, un attacco ischemico transitorio, dei sintomi otovestibolari (non vi cito naturalmente dell'arterite gigantocellulare della quale parleremo perché deve essere riconosciuta da un medico di medicina generale), la claudicatio degli arti superiori, gli eventuali infarti coronarici. Giusto per ricapitolare ricordiamo che nei quadri di poliartrite nodosa gli indici di sospetto sono i noduli e le ulcere cutanee, la mononeurite multipla (mononeuropatia= c'è una patologia di un solo nervo periferico, polineuropatia=sono interessati più nervi in modo bilaterale e simmetrico, multineuropatia (mononevrite multipla) = interessati più nervi in modo randomizzato, mono o bilaterale ma non simmetrico). Nelle vasculiti accanto a quadri di polineuropatia da deposizione di immunocomplessi tipo la crioglobulinemia quello che deve far sospettare una vasculite è una mononevrite multipla soprattutto se è sensitivo motoria e normalmente è prima sensitiva e poi motoria, quindi avvertire la necessità della consultazione di un medico di malattie sistemiche quando ci sono ulcere e multineuropatia significa poter intervenire in una fase in cui il processo infiammatorio è ancora potenzialmente reversibile.

Per le vasculiti dei piccoli vasi invece ricordate l'orticaria, la porpora palpabile e poi le glomerulonefriti (in quanto i glomeruli sono considerati piccoli vasi), siano esse l'unica manifestazione della malattia (esiste un sottogruppo di glomerulonefriti rapidamente progressiva anca positiva che è una localizzazione a livello renale di una vasculite anca associata. Possiamo fare questo paragone: così come la malattia di Berger è la manifestazione glomerulonefritica di depositi di IgA, e la porpora di Schonlein Henoch è la vasculite sistemica da depositi di immunocomplessi contenenti IgA, così la granulomatosi di Wegner, la sindrome di Churg Strauss e soprattutto la pannulite microscopica sono vasculiti sistemiche anca associate mentre la glomerulonefrite rapidamente progressiva è la forma confinata al rene delle vasculiti anca associate).

Detto questo torniamo all'ultimo paragrafo che ci è rimasto delle vasculiti e che serviva come ponte per passare a parlare dei reumatismi extrarticolari. Questa è l'arteria temporale di una donna di 79 anni che si presentò con un quadro caratterizzato da cefalea intensissima di nuova insorgenza, tumefazione della regione temporale, ingrandimento della arteria temporale che al tatto appariva dura e dolente. Questo è il quadro classico di presentazione dell'**arterite gigantocellulare**, altrimenti nota come arterite di Horton dall'autore che la descrisse in modo chiaro nel 1931 o malamente definita arterite temporale da quella che è la localizzazione più classica, ma non unica, perché può colpire le arterie ciliari posteriori e l'arteria centrale della retina dando luogo a cecità, può determinare una vasculite delle arterie di grosso calibro e (questo non so se lo trovate sui libri perché è un risultato di ricerche degli ultimi due anni) può esitare nella formazione di aneurismi dei grossi vasi compresa l'aorta addominale.

Patogenesi. Quella che un tempo si riteneva essere la conseguenza di un intreccio fra aneurisma aterosclerotico e vasculite dei grossi vasi, oggi si sa che è un processo infiammatorio esteso a livello dei grossi vasi dell'aorta e questa conoscenza ha due conseguenze perlomeno per lo specialista: 1 nel work up diagnostico per il follow up del paziente la ricerca dell'aneurisma. 2 per il medico in generale la possibilità di intervenire non solo a livello chirurgico, ma aprire strada a terapia medica antinfiammatoria quando il processo infiammatorio della parete non ha ancora esitato nello sfiancamento della stessa.

Questa condizione prende il nome di arterite gigantocellulare perché il reperto di cellule giganti è classico, ma non indispensabile perché esiste una arterite di Horton senza cellule giganti ed è comunque una arterite dei grossi vasi.

Questa fu descritta per la prima volta nel 1890 dal dottor Hutchinson in una lettera e la chiamò Mr Rundle Headache; il caso riguardava un paziente ottuagenario che non riusciva a indossare il cappello proprio a causa del dolore legato all'infiammazione delle temporali. Il contributo del dott. Horton arrivò nel 1932, quando correlò le caratteristiche cliniche con le modificazioni anatomicopatologiche. Horton propose anche il nome di "*Arterite temporale*", usato oggi frequentemente nella letteratura scientifica.

Qui sono messi a confronto una serie di criteri diagnostici dai quali possiamo desumere il quadro clinico. Questi pazienti si presentano con una *cefalea*. La cefalea è sintomo molto comune, ma anche se questo paziente come tante persone soffriva di cefalea da molto tempo, è una cefalea nuova, con caratteri diversi da quella di cui soffriva lo stesso paziente in precedenza. È una cefalea caratteristicamente anche notturna, che non permette il riposo, e che può essere localizzata a varie parti della calotta cranica. Sono colpiti i vasi extracranici (e ci addentriamo in una piccolezza fisiopatologica) perché il processo infiammatorio arriva alla parete vasale tramite la prima sede infiammata che sono i vasa vasorum. Il presumibile o uno dei presumibili antigeni è a livello delle strutture della membrana elastica interna. Ebbene i vasi che superano la dura madre entrando nel cervello sono prive di membrana elastica interna e di vasa vasorum (così è scritto sui libri). Questo significa che l'evento ischemico celebrale dell'arterite gigantocellulare è un evento tromboembolico e non è invece un evento vasculitico localizzato intracranico.

Oltre alla cefalea c'è *dolore* alla pressione delle arterie temporali. Un altro sintomo di cui vi ho parlato è la *claudicatio della masticazione*, che è classico. Può essere provocata sia dal dolore meccanico sia dal dolore infiammatorio. Abbiamo tre condizioni: l'artite delle temporomandibolari, la quale è di particolare interesse nei pediatri. La sindrome da lassità legamentosa delle temporomandibolari e la claudicatio della masticazione. Nell'artite delle temporomandibolari come in tutti i dolori artrosi il dolore è presente anche a riposo, si associa a rigidità all'inizio del movimento, che si riduce. Come in tutti i dolori meccanici il dolore dell'artrosi temporomandibolare invece è un dolore meccanico che si associa ad un piccolo galling all'inizio del movimento. Come tutte le claudicatio il signore o la signora incomincia a mangiare e all'ottavo boccone (non mi prendete alla parola, dopo un certo numero di bocconi... hahaha) dopo alcuni bocconi si deve fermare perché insorge dolore. C'è una claudicatio dei masseteri, uguale a quella

degli arti inferiori. Tra i criteri diagnostici troviamo anche la *neurite ottica ischemica*, che è tipica, ma non tanto diagnostica, perché dobbiamo aspettare un periodo troppo lungo. *La insufficienza cerebro vascolare*, di tipo tromboembolica.

Questa malattia opposta all'arterite di Takayasu colpisce persone al di sopra dei 50 anni, si associa ad una netta alterazione degli indici di flogosi, ad una grandissima risposta alla terapia cortisonica, e alla positività del reperto biptico. allora laddove la cefalea, il dolore alla pressione, la tumefazione, la claudicatio della masticazione, i disturbi visivi, l'amaurosi fugace e l'età non sono oggetto di distinzione, dobbiamo discutere la risposta agli steroidi, la positività della biopsia e l'associazione con la polimialgia reumatica (55%). La *risposta agli steroidi* è drammatica, evidentissima: si usano dosi medioalte di cortisone. Per la polimialgia reumatica e per l'arterite di Horton, che oggi possiamo ritenere la stessa malattia espressa con patogenesi diversa a seconda del soggetto, all'inizio di una terapia corticosteroidica il giorno dopo non ha più la malattia. Quindi questo è un criterio talmente importante da essere usato come criterio diagnostico da diversi studiosi.

La *positività della biopsia*: un tempo si riteneva che la biopsia fosse indispensabile, ma le lesioni sono lesioni Tipping cioè casuali, per essere sicuri di prendere la zona colpita bisogna fare una biopsia di almeno 3 cm, e se è negativa secondo alcuni bisogna farla dall'altro lato. Oggi con l'*ecocolordoppler* si può fare diagnosi e indirizzare la biopsia con nuovi tipi di reperti, e quando il quadro clinico è classico non si fa proprio la biopsia. Al quadro biptico si notano cellule giganti, infiltrazione di tutta la parete. L'*ecocolordoppler* se è positivo conferma la diagnosi, se è negativo non esclude la malattia.

Questa malattia deve essere conosciuta dal medico di medicina generale perché è la causa più frequente di febbre di origine sconosciuta nell'anziano. Siccome può causare cecità aneurismi e morte il medico deve sapere che il paziente che viene dimesso dal reparto di malattie infettive può avere febbre per una panarterite sistemica occulta, e se è anziano la panarterite sistemica occulta è la malattia di Horton.

I 2 referti fondamentali sono l'alone periarterioso che indica edema della parete che riflette il processo infiammatorio (gli americani lo chiamano macheroni sign, si ha nelle arteriti di grosso calibro quindi anche nella arterite di Takayasu).

Quando è instaurata da tanto tempo ci sono solo delle stenosi asimmetriche e al colordoppler si vede blu perché il sangue riesce a passare di meno e va incontro a stasi

Abbiamo detto che questa condizione si associa ad un'altra condizione che è la polimialgia reumatica. Per moltissimi anni si discuteva se fossero due malattie oppure una sola. Con tecniche di biologia molecolare e ibridizzazione in situ si è visto che ciò che differenzia l'arteria del paziente di polimialgia reumatica che ha una arterite subclinica, rispetto all'arteria di un paziente con l'arterite di Horton è la espressione citochimica, vale a dire che c'è una attivazione Th1 nel paziente con arterite di Horton tale da indurre ad una iperproduzione ed iperespressività in situ di interferon gamma, con richiamo di macrofagi, costituzione e sviluppo di cellule giganti e pertanto instaurazione di un processo infiammatorio che distrugge la parete, distrugge l'endotelio, ed è complicato da una trombosi endoluminale. Ma la cosa fondamentale che vi deve rimanere è che esistono elementi epidemiologici: il 40% dei pazienti con polimialgia reumatica ha una arterite occulta. Il 10-15% di pazienti con arterite di Horton ha una polimialgia reumatica non denunciata. Gli elementi biologici fanno ritenere che tutte e due le patologie hanno alla base un processo infiammatorio che esita o nello sviluppo di tutte e due le condizioni (arterite dei grossi vasi e sinovite simmetrica extrarticolare, che è la polimialgia reumatica), o nello sviluppo di una sola condizione delle due. Questo sviluppo si traduce sul piano clinico sul fatto che nel paziente di arterite Horton si dovrebbero ricercare i segni di polimialgia reumatica, ma volendo essere onesti, che li cerchino o non li cerchino la terapia non si sposta di un millimetro perché la terapia che è attiva nell'arterite di Horton è a maggior ragione attiva nella polimialgia reumatica. Il contrario invece è importante perché il paziente che ha la polimialgia reumatica che risponde non completamente può non solo avere un'altra malattia ma se avesse davvero la polimialgia reumatica deve cambiare il dosaggio dei farmaci e bisogna cercare la sede dell'arterite

Che cos'è la **polimialgia reumatica**? Ancora una volta per decifrarla ci rifacciamo ai criteri diagnostici.

È una sindrome che colpisce i soggetti che hanno più di 50 anni. È importante notare la durata dei sintomi, l'intervallo di tempo tra l'esordio dei sintomi e l'arrivo al medico. Se un paziente ha una mano che gli fa male la mattina e che si scioglie dopo 30 minuti, se è un impiegato del comune di Napoli, ma anche del comune di Marcianise, immediatamente si mette in malattia. Ma se facesse un mestiere un po' più impegnato potrebbe essere portato a sorvolare questo quadro ed ad andare dal medico quando sono coinvolte tutte e due e sono attaccate dopo un'ora. Se invece una persona si sveglia al mattino con il cingolo pelvico e scapolare e il collo bloccati, dal medico ci corre. Allora l'intervallo tra l'esordio clinico e la richiesta dell'intervento del medico è così breve nella polimialgia reumatica da essere stato preselezionato come criterio diagnostico e il risultato significativo con tecniche di step wise regression. Apriamo una piccola parentesi: dati di misura e di enumerazione. Quando stabiliamo i criteri ci rifacciamo a dati di enumerazione. Si esaminano diversi criteri items, ed alcuni contengono informazioni uguali. Per ridurre al minimo le variabili si utilizzano tecniche di regressione multipla step wise regression in modo da selezionare il numero minimo di criteri.

L'età, la durata dei sintomi, il dolore dei cingoli, la rigidità dei cingoli, il dolore alla pressione dei cingoli, la rigidità al risveglio che varia dai 30 ai 60 minuti, la presenza di segni sistemici (febbre, astenia, stancabilità...), la risposta al cortisone come criterio ex juvantibus, la VES aumentata, l'assenza di fattore reumatoide, le radiografie normali. Quindi non ci sono processi erosivi. quindi: se una malattia colpisce clinicamente l'anziano, per lo più donne, esordisce in modo improvviso, si caratterizza per un dolore infiammatorio a carico del cingolo scapolare e pelvico e alla colonna cervicale, e con sintomi sistemici, rigidità, pronta risposta agli steroidi, ed è associata alla arterite di Horton, è la polimialgia reumatica che è una arterite occulta.

Alla prima lezione vi presentai la differenziazione tra artropatia e reumatismo extrarticolare: dolore infiammatorio e dolore meccanico. Le tecniche di imaging dimostrano che questa condizione è una sinovite simmetrica extrarticolare, che è un reumatismo infiammatorio extrarticolare. Una sinovite simmetrica extrarticolare da borsite o tenosinovite il dolore è di tipo infiammatorio ed è presente a riposo, e alla pressione non è evocabile lungo tutta la linea articolare; la escursione ai movimenti passivi è maggiore rispetto a quella ai movimenti attivi.

Fin quando negli anni 70 non fu descritta questa malattia facevamo diagnosi di artrite reumatoide dell'anziano, che è meno grave dell'artrite reumatoide dell'adulto perché risponde subito alla terapia cortisonica. In realtà questa è un'altra malattia che da quando l'ha descritta si chiama **RS3PE** che significa **Sinovite** (è una sinovite extrarticolare) **Simmetrica** (tutte e due le mani e tutti e due i piedi) **Sieronegativa** (non c'è Fattore Reumatoide) **Remittente** con **Edema** e formazione di fovea. La descrivo ora perché è frequente nell'anziano e secondo alcuni potrebbe essere la manifestazione a livello acrale (mani e piedi) della sinovite simmetrica dei cingoli che è la polimialgia reumatica. La RS3PE non verrà chiesta agli esami, ma la capacità di distinguere una artropatia da un reumatismo extrarticolare, il dolore infiammatorio dal dolore meccanico.

Il reumatologo era nato in posti diversi in Europa e in America come studioso della patologia articolare, ma nei fatti iniziò ad occuparsi di due ordini di condizioni diversi: ha capito che manifestazioni uguali a quelle che colpiscono le articolazioni possono colpire i tessuti extrarticolari (capsule, tendini, guaine tendinee, entesi, borse, fasce, i legamenti). Queste condizioni nella letteratura internazionale vanno sotto il nome di **soft tissue rheumatism** reumatismi dei tessuti molli, per differenziarli da quelli delle articolazioni che comunque stanno vicino alle ossa. La differenziazione tra le varie forme è fondamentale sul piano generale.

Possiamo distinguere i reumatismi extrarticolari in forme generalizzate e forme localizzate.

Le *forme generalizzate* prendono più distretti. Delle forme generalizzate con infiammazione l'esempio clinico è la polimialgia reumatica. Le *localizzate* possono localizzate regionali (tutto l'arto inferiore) o locali (tendine del quadricipite).

I dolori extrarticolari infiammatori danno una sintomatologia simil influenzale. L'influenza è data dal paramixovirus, ma questa sintomatologia accompagna genericamente le virosi e qualsivoglia tipo di malattie infettive e sono dovute al fatto che durante la malattia si liberano con la risposta immune interleuchine come la IL1 IL6 e IL8 che abbassano la soglia algogena e inducono il dolore con la liberazione di chinine.

Gli esempi di *reumatismi extrarticolari senza infiammazione* sono il parkinson, l'ipotiroidismo, la fibrosite. È una condizione importante perché è la causa più frequente di visita ambulatoriale reumatologica così come i disturbi dolorosi a carico dell'apparato locomotore è la causa più frequente di visita ambulatoriale da un medico generale.

Questa è una condizione che si esprime con una sintomatologia dolorosa diffusa che colpisce il tronco, gli arti, la colonna vertebrale. Il dolore è presente al riposo, aumenta al movimento, è incitato alla esposizione al freddo, ambienti umidi e allo stress fisico e psichico. Il dolore è diffuso, si esprime in modo diverso da parte a parte del corpo. Nella paziente (sono più frequentemente colpite le donne) c'è un abbassamento della soglia del dolore e questo può creare disagio fino ad uno stato simil depressivo.

Con notevole frequenza questi pazienti hanno la sindrome del colon irritabile, una cefalea muscolo tensiva, una insonnia cosiddetta depressiva, nel senso che vanno a letto, ma si svegliano durante la notte e il sonno non è ristoratore.

Patogenesi. Fu fatto un esemplare esperimento con giovani della stendford university, rinchiusi in una stanza e svegliati ogni mezz'ora, svilupparono la fibromialgia pure loro! Perché non raggiungevano mai la fase del sonno nella quale il muscolo si riposa. Con nuove ricerche abbiamo scoperto che c'è sicuramente una implicazione dell'uptake della serotonina e ci sono nuovi esperimenti riguardanti central sensitization, l'intervento dei dopamino agonisti, i doppi inibitori della captazione della noradrenalina e della serotonina, aumento della sostanza p e di altri neuroeptidi algogeni nel liquido cefalorachidiano, che il professor Valentini ha detto che non vuole sapere.

Diagnosi. Ricerca del dolore in almeno 11 su 18 punti dolorosi esercitando una pressione con il pollice finché non diventa bianco (4 mg per cm²). I punti sono: sternocleidomastoideo, trapezio al collo e a al di sopra degli apici polmonari, il muscolo soprascapolare, il pettorale, i muscoli laterali dell'avambraccio al di sotto dell'epicondilo laterale, la regione glutea lateralmente, la borsa retrocalcaneare e la regione superolaterale del ginocchio al di sopra del condilo del femore. Se 11 di questi 18 punti sono dolenti è da validare il criterio diagnostico.

Dobbiamo chiarire che la sindrome fibromialgica può decorrere da sola. Ma è vero che nella genesi ci sono liberazioni citochiniche del dolore e il sonno che non riesce a raggiungere la fase postREM in cui il muscolo si rilascia, quindi è più facilmente dolente. Quindi possiamo avere manifestazioni a livello locali che provocano sindromi localizzate (gomito del tennista, artrite o borsite; sindrome del tunnel carpale, tenosinovite dell'estensore lungo e abducente breve di de Quevain, artrite del polso...) non è importante per il medico generico, ma è importante la differenza tra artropatia e reumatismi extrarticolari. Quindi si deve riconoscere se il dolore è articolare o extrarticolare o di altra genesi ad esempio neurogena.

La **sindrome da stiramento ripetitivo** si verifica ad esempio in pazienti che lavorano nelle catene di montaggio, ma non è importante

Il paziente con fibromialgia ha una disabilità poco minore e un handicap paragonabile a quella di un paziente con artrite reumatoide. (Concetto di disabilità e handicap, la Iervolino, cabaret, palle di fieno...)

Un'altra condizione che dovete conoscere è la **sindrome algodistrofica (sindrome di Sudek)**.

L'esempio più tipico è la sindrome spalla-mano: condizione di processo infiammatorio localizzato alla estremità e associato o meno alla radice della stessa estremità. Clinicamente c'è dolore spontaneo diffuso e quindi non solo a livello articolare, tumefazione, disturbi dell'attivazione

simpatica come la sudorazione e il cambiamento di colore, dolore alla pressione, il tutto sostenuto dal netto aumento del riassorbimento osseo per cui si realizza un processo di osteoporosi localizzata che porta alla netta limitazione funzionale. Fu descritta nel corso della guerra di secessione quando si avevano dei traumi alla spalla e si gonfiava la mano. I meccanismi patogenetici proposti sono l'attivazione simpatica ed altri. Nei fatti il target terapeutico è l'inattivazione degli osteoclasti che sono cellule che hanno il recettore per la calcitonina.

Osteoporosi

Un tempo l'osteoporosi veniva considerata come una condizione caratterizzata da una diminuzione della quantità di tessuto osseo all'interno dei segmenti ossei anatomici. In opposto all'osteomalacia dove la quantità di osso è normale ma la cristallizzazione è minore. In questo tipo di condizione si sono instaurati due tipi di fenomeni: introduzione in terapia di farmaci capaci più o meno di bloccare l'attività di calcitonina e prevengono le fratture, farmaci in grado di ridurre i nuovi episodi di fratture e apparecchi in grado di misurare la quantità di mineralizzazione dell'osso. La mineralizzazione di per se non è una fattispecie caratteristica dell'osteoporosi, piuttosto dell'osteomalacia. Allo stadio attuale l'osteoporosi è definita come una condizione caratterizzata dalla diminuzione della quantità di tessuto osseo, da una alterazione della microarchitettura dell'osso non meglio definita e dalla facilità alle fratture minime, introducendo il concetto della prevenzione delle fratture.

Patomorfosi. Le condizioni caratterizzate da osteoporosi al di là di quella idiomatica e al di là dell'osteogenesi imperfetta, sono soprattutto due: osteoporosi menopausale o di tipo I e l'osteoporosi senile o di tipo II.

Se un vecchio cade e si frattura un piede quella frattura non è da osteoporosi, si è fatto male. Per essere una frattura da osteoporosi devono essere interessate le vertebre oppure il polso (frattura di Pateau Colles) nell'osteoporosi di tipo primo (post menopausale), e il collo del femore nell'osteoporosi di tipo II (osteoporosi senile). Le *fratture* devono essere di cause minime, dove il trauma non proporzionato all'evento. Il *dolore*, spontaneo, della frattura osteoporotica dura 15 giorni. Anche nei maschi si possono realizzare fratture dell'osso trabecolare quindi a carico di vertebre e polso, quindi nella fattispecie è frattura post menopausale ma l'entità è una frattura dell'osso trabecolare. Alla fine noi interveniamo terapeuticamente sempre allo stesso modo, con l'unica differenza che nell'osteoporosi di tipo senile mettiamo al centro la vitamina D che è deficitaria nell'anziano perché si espone poco al sole.

Il medico di medicina generale è chiamato oggi soprattutto a valutare la prevenzione con la famosa MOC Mineralometria Ossea Computerizzata. La MOC è indicata nelle donne entro i 75 anni. Eseguire una MOC in una donna che non ha altre malattie e che ha 45 anni e ha una ottima attività ormonale è inutile. Invece in una persona ha una costituzione minuta, una predisposizione familiare perché la madre ha avuto fratture da osteoporosi e non assimila abbastanza calcio nella dieta oppure non si espone al sole, è di razza nord europea e svolge una scadente attività fisica, questa persona deve fare prima la MOC, ovvero nel periodo post menopausale. Il prototipo di donna napoletana non è predisposto alla osteoporosi, il motivo sembra essere la metabolizzazione degli estrogeni a livello del pannicolo adiposo.

Esistono vari tipi di mineralometria. Secondo il *new england journal of medicine* lo standard è la extralombare e collo femore. Le varie mineralometrie che sono in commercio hanno una accuratezza e una precisione diversa, ma lo standard aureo resta la biopsia dell'osso oppure lo scambio del calcio ione a livello del cotile inguinale??

La mineralometria come risultato ci dà il *bone mineral contained* o *bone mineral density*, che riflettono l'osteoporosi se non c'è altra malattia dell'osso, ma se c'è un'altra malattia dell'osso che diminuisce il calcio ma non diminuisce l'osso, oppure un'altra malattia dove accanto alla frattura c'è una osteosclerosi reattiva, la mineralometria da un risultato che non è aderente alla realtà.

Quindi la mineralometria da un risultato se la diagnosi è osteoporosi cioè se noi possiamo escludere altre malattie dell'osso. La mineralometria ha due parametri: il *t score* e *z score*. Riassumendo dovete

sapere che cos'è l'osteoporosi, quali sono le fratture tipiche, che la mineralometria va a misurare il bone mineral contained, e che questo da risultati perlomeno per la osteoporosi postmenopausale e sono inquadrabili in 2 gruppi: t-score, vale a dire il rapporto tra il contenuto minerale osseo dell'esaminanda e il contenuto minerale osseo della popolazione generale al picco di massa ossea tra i 30 e i 40 anni, che è $X \pm Y$ (media più o meno deviazione standard). Se il valore è tra la media e $X-Y$ è normale, se è compresa tra $X-Y$ e $X-2,5Y$ è osteopenia, se è minore di $X-2,5Y$ è osteoporosi, se ci sono fratture è osteoporosi complicata.

Lo z-score invece è il rapporto tra il contenuto minerale osseo del soggetto (non necessariamente femminile) e il contenuto minerale osseo della popolazione normale dello stesso sesso ed età.

Facciamo la diagnosi di osteoporosi quando c'è una frattura da cause minime, mentre la diagnosi densitometrica si fa quando il t-score è minore di $X-2,5Y$ e siamo sicuri che non ci sono altre malattie che alterano il metabolismo osseo come ad esempio iperparatiroidismo, osteomalacia, sindromi di malassorbimento che si escludono valutando calcemia, fosfatemia, vitamina D, fosfatasi alcalina, che nella osteoporosi si mantengono normali. Se abbiamo una frattura tipica è più probabile che sia osteoporosi, se abbiamo una frattura non tipica è indispensabile ricercare questi valori per la diagnosi certa. Se la frattura non è tipica ma la persona è a rischio perché è scandinava, o si muove pochissimo, o ha una familiarità per l'osteoporosi, oppure ha una allergia ai latticini e non assorbe calcio, deve fare la mineralometria in epoca perimenopausale, quindi prima. Se si trova un reperto di osteopenia, bisogna studiare il metabolismo del calcio fosforo e solo per esclusione si può fare diagnosi di osteoporosi.