

4 NOVEMBRE

REVIEW COURSE

Moderatori: L. Bambara (Verona), F. Cantini (Prato)

- Iperparatiroidismo primario
C. Marcocci (Pisa)
- Epidemiologia, inquadramento clinico e trattamento delle neoplasie dello scheletro
M. Mercuri (Bologna)
- L'artrite settica
F. Schiavon (Padova)
- Le panniculiti
C. Salvarani (Reggio Emilia)
- Le uveiti
L. Cimino (Reggio Emilia)
- Epatite autoimmune 2009
F.B. Bianchi (Bologna)

IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

C. MARCOCCI, L. CIANFEROTTI

Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Ortopedia e Traumatologia, Medicina del Lavoro, Università di Pisa, Pisa

L'iperparatiroidismo primario (PHPT) è una delle malattie endocrine più frequentemente diagnosticate dopo il diabete e le tireopatie. Il PHPT, insieme alla neoplasie maligne, rappresenta la più comune causa di ipercalcemia.

Successivamente all'introduzione del dosaggio automatizzato della calcemia negli anni '70, la prevalenza e l'incidenza del PHPT sono aumentate di 4-5 volte.

Parallelamente, la modalità di presentazione della patologia è mutata da una forma sintomatica, con ipercalcemia, calcoli renali, malattia ossea manifesta ad una forma prevalentemente asintomatica al momento della diagnosi, per il riscontro occasionale di valori calcemici elevati negli esami ematochimici di routine (1).

EPIDEMIOLOGIA

Il PHPT non era una malattia frequentemente diagnosticata in assenza della determinazione routinaria della calcemia. L'incidenza è aumentata esponenzialmente fino al 27.7 casi/100.000/anno dopo l'introduzione del dosaggio automatico della calcemia nel *multichannel autoanalyzer* che ne ha reso possibile lo screening di routine (2). Studi recenti hanno riportato una flessione nell'incidenza della patologia, anche se ciò non pare essere confermato in più ampie casistiche endocrinologiche (3, 4).

La prevalenza del PHPT è di 3/1000 nella popolazione generale, ma può aumentare in particolari categorie di soggetti come le donne in postmenopausa, dove può arrivare al 2,1%. Infatti, anche se il PHPT si può verificare a qualsiasi età, l'incidenza aumenta con l'età e raggiunge un picco nella sesta decade di vita in cui le donne risultano essere maggiormente colpite rispetto agli uomini con un rapporto di 3:1 (3). Ciò fa sì che le donne nella prima decade dopo la menopausa costituiscano la maggioranza dei pazienti con PHPT.

EZIOPATOGENESI

Il PHPT è causato da un'eccessiva secrezione di PTH da parte di una o più paratiroidi iperfunzionanti (1), con la perdita del normale *feedback* di controllo del calcio sulle paratiroidi stesse. Nella maggioranza dei casi (80-85%), la causa è un singolo adenoma, meno frequentemente (10-15%) un'iperplasia paratiroidea. Adenomi multipli delle paratiroidi e il cancro paratiroideo sono rari (2-4% e 0,5%, rispettivamente). Il PHPT può essere sporadico o familiare. Quest'ultimo include il PHPT nell'ambito della sindrome da neoplasie endocrine multiple tipo 1 (MEN1) e tipo 2 (MEN2), il PHPT associato a tumori della mandibola (HPT-JT), l'ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH) e l'iperparatiroidismo familiare isolato. Le alterazioni genetiche responsabili della MEN1, MEN2, HPT-JT, FHH sono state identificate in mutazioni del gene codificante la *menina* (5), il *protoncogene ret* (5), la *parafibromina* (6) ed il *sensor del calcio*, rispettivamente (7). L'origine clonale della maggior parte degli adenomi paratiroidi implica che siano presenti alterazioni in geni specifici regolanti la secrezione di PTH e/o la crescita paratiroidea (8), come alterazioni dell'oncogene *ciclina D1*, alterazioni bialleliche del gene codificante per la *menina* o mutazioni del gene codificante per la *parafibromina* nei cancri paratiroidi (9).

SEGNI E SINTOMI

I classici sintomi del PHPT sono oggi rari nei paesi industrializzati. La malattia ossea manifesta, caratterizzata radiologicamente dal riassorbimento sottoperiosteale, dal cranio "sale e pepe", da cisti ossee e tumori bruni delle ossa lunghe, è divenuta molto rara, tanto che le radiografie scheletriche non sono routinariamente eseguite in tali pazienti. Tuttavia, con l'analisi densitometrica è dimostrabile un variabile coinvolgimento osseo a seconda delle se-

di considerate (10). È noto che il PTH è catabolico a livello dell'osso corticale ed anabolico a livello dell'osso trabecolare (11). A livello dei siti costituiti prevalentemente da osso corticale (es. terzo distale del radio), la BMD è tipicamente ridotta mentre ai siti costituiti prevalentemente da osso trabecolare (es. colonna lombare) la BMD è conservata (12) anche se circa il 15% dei pazienti con PHPT presentano una compromissione della massa ossea vertebrale al momento della diagnosi (13).

La BMD femorale, dove il contenuto corticale e trabecolare è simile, presenta un coinvolgimento intermedio. Indagini istomorfometriche hanno documentato un aumentato rimodellamento osseo, con assottigliamento corticale e relativa conservazione della microarchitettura trabecolare (12-14). Tuttavia, vari studi hanno mostrato un aumentato rischio di frattura non solo a livello dell'avambraccio, ma anche a livello vertebrale (15-17). La resistenza e la qualità ossea possono essere influenzati da molteplici fattori, oltre la BMD. A parità di BMD, un incremento del diametro osseo per un'aumentata apposizione periosteale e riassorbimento endostale e la relativa preservazione della microarchitettura trabecolare può migliorare le proprietà biomeccaniche dell'osso, nonostante l'assottigliamento corticale. Uno studio recente ha dimostrato che la soglia di frattura ad una data BMD è inferiore nelle donne con PHPT rispetto ai controlli (18). In un ampio studio danese che considerava prevalentemente pazienti con PHPT trattato chirurgicamente, era dimostrabile un incremento del rischio di frattura fino a 10 anni prima della diagnosi (16). Dati simili sono stati riportati nel PHPT lieve (15). In entrambi gli studi gli uomini presentavano un rischio di frattura minore rispetto alle donne e tale rischio era direttamente proporzionale all'età alla diagnosi.

Il rene è un altro importante organo bersaglio del PHPT. Sebbene siano oggi rari quadri di nefrocalcinosi, la nefrolitiasi si può ancora osservare nel 17-20% dei pazienti. Inoltre, il PHPT rappresenta la più comune causa di calcolosi renale dopo la forma idiopatica, e se ne differenzia in quanto tende a colpire i due sessi in egual misura, senza una preferenza per il sesso maschile (19). Un recente studio ha documentato una significativa associazione del polimorfismo AGQ del gene codificante per il sensore del calcio con la nefrolitiasi nel PHPT (20). Mentre l'iper calciuria si osserva nel 40% dei soggetti affetti da PHPT, alterazioni della funzione renale sono presenti raramente.

Altre manifestazioni comuni ma non definite del PHPT includono sintomi neuromuscolari e neuro-

psichiatrici aspecifici, astenia, affaticabilità (21). Le manifestazioni gastrointestinali tipiche del PHPT, quali l'ulcera peptica e la pancreatite, sono oggi rare. Ad eccezione della MEN1, dove può coesistere un gastrinoma, l'incidenza di ulcera peptica nel PHPT è uguale a quella nella popolazione generale. Anche l'incidenza di pancreatite, legata ad ipercalcemia marcata, è oggi rara (1,5%). Il sistema cardiovascolare rappresenta un organo bersaglio sia dell'eccesso di PTH che dell'ipercalcemia (21), con un'aumentata incidenza di ipertensione arteriosa. Se le calcificazioni miocardiche, valvolari e vascolari da PHPT sono oggi rare rispetto al passato, sono comuni alterazioni vascolari ecodoppler-rilevabili anche nel PHPT lieve (22).

MODALITÀ DI PRESENTAZIONE

Nei paesi sviluppati, la maggior parte dei pazienti con PHPT si presenta con ipercalcemia lieve (entro 1 mg/dl sopra il limite superiore di normalità) senza i segni e sintomi da ipercalcemia o eccesso di PTH (21) e rara è la crisi ipercalcemica o PHPT acuto. La prevalenza dei casi asintomatici è dovuta all'aumentata frequenza della determinazione della calcemia nell'ambito degli esami ematochimici di routine. Al contrario, in aree non industrializzate, come l'Africa e il Medio-Oriente, il PHPT sintomatico rimane la forma più frequente. Ciò può essere spiegato in parte con l'elevata prevalenza di deficit di vitamina D in questi Paesi che può slantizzare e/o aggravare la malattia (23).

Un'altra modalità di presentazione è il PHPT normocalcemico (elevato PTH con normale calcemia), che ne è considerato una fase molto precoce (24), di frequente riscontro in soggetti che si sottopongono ad una valutazione per bassa BMD o nello screening dell'osteoporosi postmenopausale. Il PHPT normocalcemico rappresenta una diagnosi di esclusione. La presenza di insufficienza renale e/o di vitamina D-insufficienza deve essere esclusa e, qualora presente, opportunamente trattata. Se nel corso della supplementazione con vitamina D i livelli di PTH rimangono persistentemente elevati e/o si manifesta un'ipercalcemia, viene posta diagnosi di PHPT normocalcemico.

DIAGNOSI

La diagnosi di PHPT è prevalentemente basata su test di laboratorio (25), in particolare sulla deter-

minazione del PTH intatto che avviene principalmente con metodiche immunoradiometrica (IRMA) o immunochemiluminescenza (ICMA) (26), che rilevano anche frammenti carbossiterminali PTH (7-84), con elevata sensibilità nella distinzione di ipercalcemie PTH-dipendenti da quelle PTH-indipendenti, quest'ultime prevalentemente dovute a neoplasie maligne. Un'ipercalcemia associata ad elevati o inappropriatamente elevati livelli di PTH indirizza la diagnosi verso il PHPT, dopo aver escluso interferenze farmacologiche (diuretici tiazidici, sali di litio) e l'FHH. I soggetti con FHH presentano una storia familiare di ipercalcemia, un rapporto clearance calcio/clearance creatinina inferiore a 0,01 e mutazione inattivante del sensore del calcio.

Altri parametri, come la fosfatemia, la calciuria, la 1,25-diidrossi-vitamina D non sono essenziali per la diagnosi.

La 25-idrossi-vitamina D è frequentemente insufficiente ovvero inferiore a 30 ng/ml (27).

La determinazione della BMD tramite metodica DEXA a livello dei tre siti: colonna lobare, femore prossimale e terzo distale del radio è fondamentale nella valutazione del paziente con PHPT e per la successiva pianificazione terapeutica (28). Tipicamente, I pazienti presentano una compromissione della BMD corticale, misurata al terzo distale dell'avambraccio ed una minore compromissione a livello della colonna lombare, costituita prevalentemente da osso trabecolare. La regione femorale presenta valori intermedi rispetto alle altre due sedi. Radiografie mirate possono essere utili in determinate casi per escludere fratture vertebrali e/o segni di osteite fibroso-cistica.

PARATHYROID IMAGING

Le indagini di localizzazione dell'adenoma/i paratiroido/i, ovvero l'ecografia e la scintigrafia con Tc99mSestamibi, sono oggi routinariamente eseguite nei pazienti con PHPT selezionati per il trat-

tamento chirurgico, anche perché le paratiroidi si possono trovare in sede atipica (intratiroidica, retroesofagea e mediastinica) (29). Tali metodiche hanno un'elevata sensibilità e specificità e sono di fondamentale importanza qualora l'approccio chirurgico sia di tipo mini-invasivo. In pazienti selezionati (forme familiari, reinterventi, imaging negativo) possono rendersi necessari altri esami di localizzazione quali la TAC e la RMN.

STORIA NATURALE DEL PHPT LIEVE

I pazienti con PHPT lieve, non selezionati per l'intervento chirurgico, possono essere seguiti in modo conservativo, poiché tendono a rimanere sostanzialmente stabili nel tempo entro i primi 10-12 anni di osservazione, come documentato in uno studio longitudinale di 15 anni (30). Tre studi randomizzati a breve termine (1-3 anni) hanno confermato la stazionarietà del quadro biochimico, densitometrico e della qualità di vita, mostrando tuttavia una progressione della malattia in una minoranza dei pazienti (31-33). Ciò implica la necessità di seguire i pazienti con PHPT non sottoposti ad intervento chirurgico con la determinazione annuale della calcemia e della BMD ai tre siti ogni 1-2 anni (34) (Tab. I).

TERAPIA CHIRURGICA

La paratiroidectomia è il trattamento elettivo del PHPT sintomatico (35).

L'aumento dei casi di PHPT asintomatico ha determinato la necessità di definire già negli anni '90 alcuni criteri sulla base dei quali selezionare i pazienti per il trattamento chirurgico, recentemente revisionati (34) (Tab. II).

I pazienti con sintomi e/o età inferiore ai 50 anni e/o calcemia superiore ad 1 mg/dl rispetto al limite superiore dell'intervallo di normalità e/o clearance della creatinina inferiore a 60 ml/min e/o T-

Tabella 1 - Confronto tra le linee guida vecchie e nuove per il monitoraggio dei pazienti con PHPT asintomatico (34).

Parametro	1990	2002	2008
Calcemia	ogni 2 anni	ogni 2 anni	ogni anno
Calciuria 24 ore	ogni anno	-	-
Clearance creatinina	ogni anno	-	-
Creatininemia	ogni anno	ogni anno	ogni anno
Densitometria ossea	ogni anno (avambraccio)	Annually (3 siti)	ogni 1-2 anni (3 siti)
Ecografia/Rx addominale	ogni anno	-	-

Tabella II - Confronto tra le linee guida vecchie e nuove per la paratiroidectomia nel PHPT asintomatico (34).

Parametro	1990	2002	2008
Calcemia (>limite superiore v.n.)	1-1.6 mg/dl	1.0 mg/dl	1.0 mg/dl
Calciuria 24h	>400 mg/24 h	>400 mg/24 h	-
Clearance creatinina	ridotta del 30%	ridotta del 30%	<60 ml/min
BMD	Z-score <-2,0 (avambraccio)	T-score <-2,5 (qualsiasi sito)	T-score <-2,5 (qualsiasi sito e/o frattura da fragilità)
Età (anni)	<50	<50	<50

score <-2,5 (a livello di qualsiasi sito scheletrico) e/o frattura da fragilità sono indirizzabili all'intervento chirurgico che è altresì raccomandabile in quei pazienti in cui il trattamento conservativo non è proponibile o la scelta del medico e/o del paziente per un trattamento che risolve definitivamente la malattia, anche se asintomatica.

La chirurgia paratiroidea richiede un chirurgo esperto. L'approccio classico consiste nella esplorazione di tutte e 4 le ghiandole paratiroidi con la rimozione di quella/e patologica/che. Nel PHPT sporadico, l'approccio mini-invasivo, facilitato da una corretta localizzazione preoperatoria (ecografica e scintigrafica) o intraoperatoria (scintigrafica) e dalla determinazione intraoperatoria del PTH, è divenuta la procedura chirurgica di scelta (36) per i più brevi tempi operatori e degenza postoperatoria. Una diminuzione superiore al 50% del PTH sierico entro 5 minuti dopo la paratiroidectomia indica che tutto il tessuto patologico paratiroideo è stato rimosso (37), viceversa, si passa all'esplorazione cervicale classica. Se eseguita da un chirurgo esperto la paratiroidectomia videoassistita presenta lo stesso tasso di complicanze (1-3%) e di cura (90-95%) rispetto alla chirurgia classica esplorativa (38, 39).

DECORSO POST-CHIRURGICO

La paratiroidectomia determina una rapida normalizzazione della calcemia e del PTH. I marcatori di turnover osseo diminuiscono rapidamente entro i primi 6 mesi. La BMD a livello della colonna lombare e del collo femorale aumenta con il maggior incremento nei primi 12 mesi per la rimineralizzazione del *remodeling space* (40-42). Non è chiaro se tale aumento di BMD si associ ad una riduzione del rischio di frattura (43).

Il tasso di formazione di calcoli renali diminuisce nettamente dopo la paratiroidectomia, anche alcuni pazienti (5-10%) continuano a formare calcoli

(19). Anche la sintomatologia aspecifica sembra migliorare dopo la chirurgia, anche se ciò deve essere ancora dimostrato in studi randomizzati (44).

TRATTAMENTO MEDICO

I pazienti che non presentano indicazioni per l'intervento chirurgico di paratiroidectomia o per i quali l'intervento chirurgico sia controindicato devono essere comunque seguiti per rilevare un possibile peggioramento della malattia e possono essere sottoposti a terapie mediche (45). È importante mantenere un adeguato introito di calcio e vitamina D per evitare un bilancio calcico negativo che aggrava l'iperparatiroidismo. Nelle donne in postmenopausa la terapia estrogenica può essere presa in considerazione al fine di ridurre la calcemia (di 0,5-1 mg/dl) e migliorare la BMD alla colonna lombare ed il collo femorale (46), in assenza di variazioni del PTH. Studi preliminari hanno mostrato che il raloxifene, un modulatore selettivo del recettore estrogenico, può avere effetti simili sulla calcemia (47).

I bisfosfonati, in particolare l'alendronato, possono essere utilizzati come terapia medica nel PHPT. In uno studio randomizzato in donne in postmenopausa (48) è stato dimostrato che l'alendronato (10 mg/die per 2 anni) è in grado di normalizzare i marcatori di rimodellamento osseo, con incremento della BMD alla colonna lombare e femore totale di 8,6% e 4,8%, rispettivamente, insieme ad una transitoria (primi 3-6 mesi) riduzione della calcemia, della fosfatemia e della calciuria, in assenza di variazioni del PTH (xx). Tali risultati sono stati confermati da altri due studi randomizzati, uno dei quali esteso anche alla popolazione maschile con PHPT (49, 50).

Un approccio più specifico è il trattamento con calciomimetici, modulatori allosterici del sensore del calcio (51) che ne aumentano l'affinità per il ligando specifico e, conseguentemente, aumentano

il calcio intracellulare che porta ad una riduzione della sintesi e secrezione di PTH ed, in ultimo, della calcemia. In uno studio multicentrico randomizzato contro placebo, Peacock et al. (52, 53) hanno mostrato che nella maggioranza (73%) dei pazienti trattati con cinacalcet, un calcimimetico di seconda generazione, si otteneva una normalizzazione stabile della calcemia per tutto il periodo di osservazione (fino a tre anni). Al termine dello studio si osservava solo una modesta riduzione del PTH (7,6%), comunque significativa in relazione dell'aumento di PTH del 7,7% nel gruppo placebo. Non si osservavano modificazioni della calcemia né della BMD. Gli effetti collaterali (nausea) erano lievi-moderati; e solo in tre pazienti si verificava ipocalcemia. L'efficacia del cinacalcet è stata recentemente confermata anche in pazienti con PHPÉT ed ipercalcemia più marcata (54).

CONCLUSIONI

Il PHPT è una malattia di frequente riscontro ed è sempre da considerare nella diagnosi differenziale dell'ipercalcemia. Oggi la malattia è frequentemente asintomatica e possono essere seguite delle specifiche indicazioni per indirizzare il paziente all'intervento chirurgico di paratiroidectomia che rappresenta il trattamento elettivo e definitivo della patologia. I pazienti asintomatici devono essere comunque seguiti attentamente per il possibile sviluppo di complicanze. Terapie mediche, in particolare bisfosfonati e calcio mimetici, possono essere proposti ove il trattamento chirurgico sia controindicato.

BIBLIOGRAFIA

1. Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. In: DeGroot L, ed; Arnold A, section editor *www.ENDO-TEXT.Torg* (January 1, 2007 version), South Dartmouth, MA: MDTEXT, Inc. 2007.
2. Heath H, 3rd, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 1980; 302: 189-93.
3. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 171-7.
4. Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (Suppl 2): N18-23.
5. Marx SJ. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *Nature reviews* 2005; 5: 367-75.
6. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, Forsberg L, Presciuttini S, Bailey-Wilson J, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nature Genetics* 2002; 32: 676-80.
7. Brown EM. Clinical lessons from the calcium-sensing receptor. *Nature clinical practice*. 2007; 3: 122-33.
8. Arnold A, Shattuck TM, Mallya SM, Krebs LJ, Costa J, Gallagher J, et al. Molecular pathogenesis of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (Suppl 2): N30-6.
9. Marcocci C, Cetani F, Rubin MR, Silverberg SJ, Pinchera A, Bilezikian JP. Parathyroid carcinoma. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1869-80.
10. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, Dempster DW, Feldman F, Seldin D, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 283-91.
11. Hock JM, Canalis J.M., Raisz L.G. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic on bone and interactions with growth factors. 2001.
12. Parisien M, Mellish RW, Silverberg SJ, Shane E, Lindsay R, Bilezikian JP, et al. Maintenance of cancellous bone connectivity in primary hyperparathyroidism: trabecular strut analysis. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 913-9.
13. Silverberg SJ, Locker FG, Bilezikian JP. Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4007-12.
14. Christiansen P, Steiniche T, Brockstedt H, Mosekilde L, Hessov I, Melsen F. Primary hyperparathyroidism: iliac crest cortical thickness, structure, and remodeling evaluated by histomorphometric methods. *Bone* 1993; 14: 755-62.
15. Khosla S, Melton LJ, 3rd, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon W, Riggs B. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1700-7.
16. Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2000; 321: 598-602.
17. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with primary hyperparathyroidism: nationwide follow-up study of 1201 patients. *World J Surg* 2003; 27: 343-9.
18. Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. The threshold of bone mineral density for vertebral fractures in female patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 373-8.
19. Mollerup CL, Vestergaard P, Frokjaer VG, Mosekilde L, Christiansen P, Blichert-Toft M. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. *BMJ* 2002; 325: 807.
20. Scillitani A, Guarnieri V, Battista C, De Geronimo S, Muscarella LA, Chiodini I, et al. Primary hyperparathyroidism and the presence of kidney stones are associated with different haplotypes of the calcium-sensing receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 277-83.

21. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 351-65.
22. Rubin MR, Maurer MS, McMahon DJ, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3326-30.
23. Rao DS, Agarwal G, Talpos GB, Phillips ER, Bandeira F, Mishra SK, et al. Role of vitamin D and calcium nutrition in disease expression and parathyroid tumor growth in primary hyperparathyroidism: a global perspective. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (Suppl 2): N75-80.
24. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3001-5.
25. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 340-50.
26. Souberbielle JC, Boudou P, Cormier C. Lessons from second- and third-generation parathyroid hormone assays in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 463-9.
27. Moosgaard B, Christensen SE, Vestergaard P, Heickendorff L, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D metabolites and skeletal consequences in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 707-15.
28. Miller PD, Bilezikian JP. Bone densitometry in asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (Suppl 2): N98-102.
29. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 1706-15.
30. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3462-70.
31. Rao DS, Phillips ER, Divine GW, Talpos GB. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5415-22.
32. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenstrom J, Lundgren E, Topping O, et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1687-92.
33. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Viccica G, et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3114-21.
34. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 335-9.
35. Udelsman R, Pasiaka JL, Sturgeon C, Young JE, Clark OH. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 366-72.
36. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, Ambrosini CE, Fregoli L, Donatini G. Endoscopic bilateral neck exploration versus quick intraoperative parathormone assay (qPTHa) during endoscopic parathyroidectomy: A prospective randomized trial. *Surg Endosc* 2008; 22: 398-400.
37. Vignali E, Picone A, Materazzi G, Steffe S, Berti P, Cianferotti L, et al. A quick intraoperative parathyroid hormone assay in the surgical management of patients with primary hyperparathyroidism: a study of 206 consecutive cases. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 783-8.
38. Miccoli P, Bendinelli C, Berti P, Vignali E, Pinchera A, Marcocci C. Video-assisted versus conventional parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: a prospective randomized study. *Surgery* 1999; 126: 1117-21; discussion 21-2.
39. Westerdahl J, Bergenfelz A. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2007; 246(6): 976-80; discussion 80-1.
40. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Staron RB, et al. Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 729-34.
41. Steiniche T, Christiansen P, Vesterby A, Ullerup R, Hessov I, Mosekilde LE, et al. Primary hyperparathyroidism: bone structure, balance, and remodeling before and 3 years after surgical treatment. *Bone* 2000; 26: 535-43.
42. Mosekilde L. Primary hyperparathyroidism and the skeleton. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 69:1-19.
43. Vestergaard P, Mosekilde L. Parathyroid surgery is associated with a decreased risk of hip and upper arm fractures in primary hyperparathyroidism: a controlled cohort study. *J Intern Med* 2004; 255: 108-14.
44. Vestergaard P, Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2003; 327: 530-4.
45. Khan A, Grey A, Shoback D. Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 373-81.
46. Orr-Walker BJ, Evans MC, Clearwater JM, Horne A, Grey AB, Reid IR. Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism: four-year follow-up and comparison with healthy postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2161-6.
47. Zanchetta JR, Bogado CE. Raloxifene reverses bone loss in postmenopausal women with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 189-90.

48. Rossini M, Gatti D, Isaia G, Sartori L, Braga V, Adami S. Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 113-9.
49. Chow CC, Chan WB, Li JK, Chan NN, Chan MH, Ko GT, et al. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 581-7.
50. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AY, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3319-25.
51. Nemeth EF. Pharmacological regulation of parathyroid hormone secretion. *Curr Pharm Des* 2002; 8: 2077-87.
52. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 135-41.
53. Peacock M, Scumpia S, Bolognese MA, Borofsky MA, Olson KA, McCary LC, et al. Long-term control of primary hyperparathyroidism with cinacalcet. *J Bone Miner Res* 2006; 21 (Supp 1): S38.
54. Marcocci C, Chanson P, Shoback D, Bilezikian J, Fernandez-Cruz L, Orgiazzi J, Henzen C, Cheng S, Sterling LR, Lu J, Peacock M. Cinacalcet reduces serum calcium concentrations in patients with intractable primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2766-72.

EPIDEMIOLOGIA, INQUADRAMENTO CLINICO E TRATTAMENTO DELLE NEOPLASIE DELLO SCHELETRO

M. MERCURI

Bologna

Non pervenuto

L'ARTRITE SETTICA

F. SCHIAVON, M. FAVERO

U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Padova

L'artrite settica (AS) rappresenta una drammatica emergenza reumatologica, potenzialmente invalidante e gravata, in soggetti a rischio, di una elevata mortalità (10%) (1). Il riconoscimento precoce di una possibile infezione articolare ed il suo tempestivo trattamento è quindi di fondamentale importanza non solo per la prognosi "quoad vitam" del paziente ma anche per quella "quoad valetudinem" dell'articolazione (2).

EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

L'AS ha un'incidenza di 2-10/100.000 nella popolazione generale (3). Colpisce prevalentemente soggetti in età pediatrica (un terzo dei soggetti ha meno di due anni e metà meno di tre) o persone con più di 55 anni, con una leggera prevalenza nel sesso maschile (3).

Sono stati identificati numerosi fattori di rischio, sia sistemici che locali. Tra i primi prevalgono l'età, la presenza di una patologia articolare in atto, una comorbidità che riduca la risposta immune dell'ospite come ipogammaglobulinemia, HIV, diabete mellito, trattamento dialitico, neoplasie, trapianto d'organo, cirrosi epatica, uso continuativo o ad alte dosi di corticosteroidi, terapie immunosoppressive o citotossiche, mentre tra i secondi sono comprese tutte quelle cause che facilitano l'entrata dei microrganismi nell'articolazione o nel circolo sistemico come pregressi interventi di chirurgia ortopedica o assunzione di sostanze stupefacenti endovena.

I pazienti affetti da artrite reumatoide sono maggiormente a rischio di sviluppare una AS (30-70/100.000 con un rischio relativo quasi pari a 10) (4) in conseguenza in parte della malattia stessa, in parte per l'uso di terapie immunosoppressive (corticosteroidi, farmaci citotossici, farmaci inibitori del TNF-alfa (5)), e per l'alto tasso di protesizzazione a cui questi pazienti sono sottoposti (4). Una protesi articolare rappresenta un importante fatto-

re di rischio, sia per la possibilità di una infezione durante l'intervento chirurgico sia per la facilità dei germi di legarsi alla superficie protesica in caso di batteriemie durante possibili infezioni sistemiche (6).

La maggior parte delle AS è causata da una diffusione intraarticolare per via ematogena in corso di un episodio batteriemico (7, 8). Meno frequente è il passaggio per contiguità (ascessi o focolai di osteomielite), situazione più facilmente verificabile nell'infanzia per la persistenza nei bambini di capillari trans-epifisari che permettono la diffusione articolare a partenza da un focolaio osteomielitico non solamente epifisario intraarticolare ma anche metafisario.

Più raramente la causa è da ascrivere ad una inoculazione diretta (continuità) durante interventi di chirurgia ortopedica oppure successiva ad un trauma penetrante o infine conseguente ad artrocentesi eseguita in non completa asepsi. I dati della letteratura sul reale rischio dell'artrocentesi riportano tuttavia un'incidenza molto bassa (4.6/100000) (9) In circa il 20-30% dei casi la fonte di partenza rimane sconosciuta.

GERMI

Virtualmente tutti i microrganismi possono determinare un'AS ma la virulenza dell'organismo, la carica batterica e le difese del paziente determinano l'andamento acuto o subacuto dell'infezione.

I batteri più frequentemente responsabili sono lo *Stafilococco aureo* (44%) seguito dagli *Streptococchi pneumoniae e pyogenes* e dagli *Streptococchi* dei gruppi B, C, G, F (20%); più rari i gram negativi (13%), l'*Escherichia Coli* (5%) e lo *Pseudomonas aeruginosa* (2%) (10). In genere l'AS trova una eziologia monomicrobica mentre le artriti ad eziologia polimicrobica sono piuttosto rare (8-10%) (11).

Lo *Stafilococco aureo* è l'agente eziologico più frequente e colpisce tutte le fasce d'età, mentre lo *Streptococco pyogenes* infetta soprattutto pazienti immunocompromessi con infezioni cutanee croniche o con precedente di lesioni cutanee (12).

Lo *Streptococco pneumoniae* causa il 6% del totale delle artriti settiche con un'alta mortalità (19%). Determina con maggiore frequenza un coinvolgimento poliarticolare (36%) ed una batteriemia (72%). Solo il 50% dei pazienti con artrite da pneumococco presenta nel quadro clinico o anamnestico una polmonite (13).

Gli *Streptococchi* dei gruppi B, C, G, F sono più frequenti in soggetti portatori di neoplasie o infezioni genitourinarie o gastrointestinali severe (14). In particolare lo *Streptococco agalactiae* colpisce più spesso soggetti con importante comorbidità, come diabete mellito, neoplasie e malattie epatiche croniche determinando con maggiore frequenza quadri di poliarticolari e batteriemia (14). I batteri gram negativi, soprattutto *Pseudomonas aeruginosa* ed *Escherichia coli*, sono diffusi soprattutto tra i soggetti immunocompromessi (bambini, anziani, utilizzatori di stupefacenti endovena).

I germi anaerobi sono isolati in una piccola percentuale di casi, generalmente in soggetti diabetici o pazienti protesizzati.

Nell'infanzia le artriti da *Haemophilus influenzae* si sono drasticamente ridotte dopo la campagna vaccinatoria ma si è attualmente diffuso un nuovo pericoloso patogeno, precedentemente conosciuto come un normale residente orofaringeo, la *Kingella Kingae*, che può determinare batteriemie durante infezioni delle prime vie aeree o stomatiti severe nei piccoli pazienti al di sotto dei due anni (15). Molto rara in Europa è invece l'AS da *Neisseria gonorrhoeae* che rappresenta il germe più comunemente isolato negli Stati Uniti (10, 16).

PATOGENESI

La patogenesi dell'AS è multifattoriale e dipende dall'immunocompetenza del paziente e dalla virulenza del microrganismo.

La membrana sinoviale è un organo estremamente vascolarizzato ed è quindi una localizzazione finale ideale in corso di batteriemia.

Le condizioni di lento turnover del liquido sinoviale favoriscono, una volta raggiunta la cavità articolare, l'adesione batterica e la colonizzazione. Nell'articolazione i batteri manifestano un dif-

ferente tropismo per le diverse strutture articolari: lo *Stafilococco aureo*, lo *Streptococco* e la *Neisseria gonorrhoeae* hanno una grande selettività per la membrana sinoviale mentre l'*Escherichia coli* raramente vi si localizza se non in soggetti defedati.

I meccanismi di adesione e la capacità invasiva, e di conseguenza l'aggressività del germe, sono legati al riconoscimento, tramite delle binding protein, di alcune proteine della matrice extracellulare dell'ospite quali fibronectina e laminina, elastina, collagene ed acido ialuronico (10).

Lo *Stafilococco aureo*, per esempio, possiede delle caratteristiche strutturali che lo rendono particolarmente aggressivo; poche decine di batteri infatti sono sufficienti a causare un'AS (2).

L'aggressività è legata alla presenza di una ampia varietà di recettori, capaci di legare gli antigeni di superficie del fibrinogeno, della fibronectina, del collagene, dell'elastina; lo *Stafilococco* possiede inoltre una proteina, l'adesina, in grado di legare, anche se con bassa affinità, proteine come l'osteopontina, il collagene, le sialoproteine, la vitronectina, la fibronectina, il fibrinogeno, la laminina, la lactoferrina e la transferrina (17). Questi recettori sono assenti in microrganismi non invasivi, come lo *Stafilococco epidermidis*.

Per giustificare la virulenza dello *Stafilococco aureo* si è attribuita particolare importanza soprattutto alla sua capacità di legame con la fibronectina sinoviale come dimostrato dalla minore aderenza ai tessuti di ceppi di germi deficienti per la proteina di legame (10).

Ciò spiegherebbe anche la maggior facilità di colonizzazione dello stesso germe nelle articolazioni traumatizzate o flogistiche, dove vi è un'augmentata presenza di fibrinogeno e una aumentata produzione di proteine della matrice, o nelle protesi.

Una volta colonizzato lo spazio articolare, i batteri proliferano rapidamente attivando una risposta infiammatoria acuta.

I sinoviociti rilasciano nel liquido articolare IL-1beta ed IL-6 che promuovono la risposta della fase acuta a livello epatico con lo scopo di neutralizzare i batteri tramite opsonizzazione e la cascata del complemento. Vi è inoltre fin dalle prime fasi un afflusso di cellule infiammatorie nella membrana sinoviale.

I macrofagi ed i polimorfonucleati, assieme ai sinoviociti, fagocitano i batteri e rilasciano ulteriori citochine (TNF-alfa, IL-8 e GM-CSF) amplificando il processo infiammatorio. IL-6 e TNF-alfa

fa mantengono infatti nel liquido sinoviale una concentrazione elevata anche 7 giorni dopo l'inizio della terapia antibiotica, mentre il livello di IL-1beta scende significativamente dopo 7 giorni (20).

Anche la risposta immune cellulo-mediata gioca un ruolo nel determinare il danno articolare. Dopo qualche giorno dall'infezione è possibile ritrovare cellule T CD4+ nella cavità articolare (21). Vengono attivati da antigeni batterici come ad esempio la tossina stafilococcica TSST-1 e l'enterotossina, che sono in grado di dare vita ad una stimolazione policlonale di cellule T e B, o dalle cellule presentanti l'antigene e producono IFN-gamma, il cui ruolo non è ancora ben compreso visti i contrastanti effetti rilevati nel limitare la mortalità e la distruzione articolare. È stato dimostrato da Puliti e coll un effetto protettivo dell'IFN-gamma sulla mortalità in un modello di AS murino da Streptococco di gruppo B (22) mentre Zhao, studiando l'AS da Stafilococco aureo nello stesso modello animale, ha evidenziato come l'IFN-gamma da un lato determinasse un aggravamento dell'artrite e allo stesso tempo paradossalmente prevenisse la setticemia (23). Anche il ruolo delle cellule Th2 e dei loro prodotti citochinici IL-4 ed IL-10 è controverso: in uno studio appaiono protettive nei confronti dell'AS (24), mentre in un modello murino deficiente per IL-4 ed infettato con Stafilococco aureo sembra che la loro azione possa essere protettiva o dannosa a seconda del background genetico dell'animale (25).

L'aggressività del germe è conseguente anche ad una azione tossica diretta: i peptidoglicani di parete dello Stafilococco aureo, il microrganismo più studiato, ed il suo DNA stimolano nell'ospite la produzione di IL-1beta, IL-6, TNFalfa e PCR, come dimostrato su modelli murini di artrite settica (26). Lo Stafilococco produce inoltre l'alfa-tossina, che attraverso un meccanismo calcio-mediato, induce una potente risposta infiammatoria endoteliale (27).

Altro prodotto batterico in grado di aumentare la virulenza del germe è la proteina A, localizzata della parete batterica assieme ai peptidoglicani, e in grado di legare la porzione Fc delle IgG impedendo l'innescamento della cascata del complemento, l'opsonizzazione e la fagocitosi del patogeno. Infine i serotipi 5 ed 8 del polisaccaride capsulare sono sintetizzati nella fase di crescita batterica post-colonizzazione con lo scopo di creare una capsula spesso che copra le proteine di membrana altamente immunogeniche.

CLINICA

Le caratteristiche cliniche, sebbene diverse in neonati, bambini e adulti, sono costituite soprattutto da un esordio acuto, con sintomi generali come febbre e malessere, e segni locali come dolore, tumefazione, calore e limitazione funzionale attiva e passiva dell'articolazione. Un discreto numero di pazienti presenta però solo febricola (36%) e a livello articolare non mostra arrossamento o calore cutaneo (10).

Si tratta solitamente di una monoartrite (80-90%). La localizzazione più frequente negli adulti è il ginocchio (57%), seguito dall'anca (19%) e, in percentuali molto più basse, spalla (soprattutto negli anziani), caviglia, polso, gomito, interfalangee (28). L'anca è l'articolazione più colpita in età pediatrica, le articolazioni sacroiliache, le sternoclavari e le condrocostali sono sedi frequenti nelle artriti da iniezione endovenosa di sostanze stupefacenti. Le forme poliarticolari (10-20%) interessano solitamente pazienti con numerosi fattori di rischio (4).

Negli anziani l'artrite settica presenta più frequentemente un quadro poliarticolare (12%), assenza di febbre (23%) o di leucocitosi (50%) (11).

ESAMI DI LABORATORIO

Gli esami biochimici mostrano un quadro nettamente infiammatorio con leucocitosi (presente quasi sempre nei bambini e solo nel 62% degli adulti), a volte anemia e piastrinosi, aumento di VES, PCR (aumentata nel 98% dei casi) ed alfa2globuline (3).

L'analisi del liquido sinoviale resta l'indagine più importante per la diagnosi di AS.

Il liquido sinoviale presenta un colore dal giallo scuro al marrone o verde, è torbido ed ha una viscosità molto ridotta o assente; l'esame a "fresco" rileva un alto numero di cellule, prevalentemente polimorfonucleati neutrofili spesso con inclusioni intracitoplasmatiche.

Più rara è l'osservazione diretta dei microrganismi o di eventuali parassiti. In base ai criteri ARA (American College of Rheumatology) la conta leucocitaria dovrebbe superare il valore di 50000 GB/mm³ con >90% neutrofili (29). È comunque d'obbligo valutare in diagnosi differenziale altre cause di artrite ad alta cellularità come pseudogotta, gotta, artrite reattiva, malattia di Lyme e talune forme di artrite psoriasica e artrite reumatoide. Cir-

ca un terzo dei soggetti adulti affetti da AS presenta una conta inferiore a 50000 cellule/mm³; I germi possono essere identificati su vetrino per mezzo di colorazioni specifiche. Mentre è più rara l'identificazione di microrganismi con la colorazione sovravitale (violetto di cresile e blu di metilene), con la colorazione di Gram è possibile distinguere rapidamente batteri gram+ (colorati di blu) o gram- (rosso) e quindi indirizzare la terapia verso antibiotici più mirati. Altre colorazioni come l'arancio di acridina (i batteri assumono colore arancio), o l'auramina (giallo) sono utili all'identificazione del germe ma non alla sua caratterizzazione. In presenza di un sospetto preciso è indispensabile la colorazione di Ziehl-Neelsen per l'identificazione del micobatterio.

L'indagine cardine, anche ai fini terapeutici, rimane la coltura del liquido sinoviale, che deve essere eseguita possibilmente prima dell'inizio della terapia antibiotica. La coltura è positiva nel 50% dei casi (10). Le ragioni di una eventuale negatività possono essere plurime: terapia antibiotica già in corso, scarse tecniche colturali, eventuali modifiche del microrganismo, artrocentesi non corretta, microrganismo raro ed individuabile solo con particolari tecniche di laboratorio. L'uso di particolari terreni già al momento del prelievo di liquido permette di aumentare la percentuale di positività come dimostrato da Weiss utilizzando il terreno di coltura normalmente adoperato per eseguire le emocolture (30). Tanto più rapidamente il liquido sinoviale è seminato nel terreno di coltura tanto più è possibile individuare anche basse cariche batteriche (31).

Più dubbio è il ruolo diagnostico del dosaggio della procalcitonina nella diagnosi differenziale delle artiti. Martinot riporta una sensibilità del test del 55% ed una specificità del 94% nella diagnosi differenziale tra forme settiche, dove mostra valori elevati nel siero e nel liquido sinoviale, e artrite reumatoide o da microcristalli, che non presentano aumento della procalcitonina. Il valore diagnostico sembra aumentare quando associato alla PCR che ha il 100% di sensibilità, ma solo il 40% di specificità (32). Uno studio più recente riporta una chiara utilità del dosaggio della procalcitonina nei bambini affetti da osteomielite, ma non in quelli affetti da AS (33).

Se la coltura del liquido è negativa, ma il sospetto di AS persiste, è necessario eseguire una biopsia ed una coltura della sinovia.

In considerazione infine della frequente disseminazione per via ematogena è indispensabile effet-

tuare in questi pazienti anche emocolture seriate, che risultano positive nel 10-15% dei casi.

ESAMI STRUMENTALI

La radiografia articolare standard è sempre negativa in fase acuta mentre tardivamente mostra alterazioni utili nel follow-up (osteoporosi dei capi articolari, restringimento della rima, erosioni dell'osso subcondrale, calcificazioni periarticolari). Nelle infezioni da *Escherichia coli* o da batteri anaerobi può essere visibile gas in cavità articolare.

L'ecografia è importante limitatamente all'individuazione precisa del versamento articolare per guidare l'artrocentesi, soprattutto quando la quantità di liquido è molto piccola (1-2 mL) o in localizzazioni difficili come l'anca.

La TC non è molto utile nelle fasi iniziali, ma può ad ogni modo mostrare versamento articolare, tumefazione dei tessuti molli, ascessi periarticolari, erosioni ossee, focolai di osteite e sclerosi. È indicata nel sospetto di AS dell'anca, delle articolazioni sacroiliache e sternoclaveari, nello studio di pazienti con necessità di intervento chirurgico e nel follow-up.

La risonanza magnetica è un'indagine spesso utilizzata per la precoce individuazione delle AS, soprattutto a livello di articolazioni difficilmente valutabili come le sacroiliache (35). È una tecnica priva di radiazioni ionizzanti e che permette una risoluzione per i tessuti molli maggiore rispetto alla TC ed un dettaglio anatomico migliore rispetto alla scintigrafia. Può ben discriminare un'infezione articolare o ossea da quella dei tessuti molli. Rimangono chiaramente alcune limitazioni come l'elevato costo, la non facile reperibilità, l'interferenza con protesi metalliche e la bassa risoluzione della corticale dell'osso.

La scintigrafia ossea è un'indagine preziosa (36). Il tecnezio-99 metildifosfonato si accumula in aree di attività osteoblastica ed aumentata vascolarizzazione, per cui nelle fasi iniziali può non essere utile. Altri due radiofarmaci (gallio-67 citrato e indio-111 cloride) si legano invece a proteine sieriche come transferrina, lactoferrina, aptoglobina ed albumina, presenti in grandi quantità nelle aree sede di infiammazione, e determinano quindi captazioni più precoci anche se resta sempre difficile determinare le strutture coinvolte e distinguere tra osso, articolazione e tessuti molli.

La tecnica scintigrafica più usata nella diagnosi di AS è quella con leucociti marcati con Indio-111 o

con anticorpi anti-granulociti (leucoscan). Uno studio su 47 pazienti con sospetta AS ha riportato per il leucoscan una sensibilità dell'85%, una specificità del 77%, un valore predittivo positivo del 58% e negativo del 93% (37). Rimanendo anche in questo caso la limitazione nel discriminare tra AS e infiammazione articolare acuta, l'utilizzo di due tecniche (leucoscan e scintigrafia ossea trifasica) aumenta la possibilità discriminatoria, con una sensibilità che sfiora il 100% in uno studio su 29 pazienti con sospetta AS in sede di protesi d'anca o di ginocchio (38).

BIBLIOGRAFIA

- Kaandorp CJ, Krijnen P, Moens HJ, Habbema JD, Van Schaardenburg D. The outcome of bacterial arthritis: a prospective community-based study. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 884-92.
- Nade S. Septic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17 (2): 183-200.
- Gillespie WJ, Nade S. *Musculoskeletal infections*. Melbourne: Blackwell Scientific Publications, 1987.
- Kaandorp CJ, Van Schaardenburg D, Krijnen P, Habbema JD, van de Laar MA. Risk factors for septic arthritis in patients with joint disease. A prospective study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1819-25.
- Barry B, Cunnane G. Infection complications associated with the use of biological agents. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 185-202.
- Sia IG, Berbari EF, Karchmer AW. Prosthetic joint infections. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19 (4): 885-914.
- Sia IG, Berbari EF, Karchmer AW. Prosthetic joint infections. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19 (4): 885-914.
- Klein RS. Joint infection, with consideration of underlying disease and sources of bacteremia in hematogenous infections. *Clin Geriatr Med* 1988; 4: 375-94.
- Pal B, Morris J. Perceived risk of joint infection following intra-articular corticosteroidal infections: a survey of rheumatologists. *Clin Rheumatol* 1999; 18 (3): 264-5.
- Shirliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15 (4): 527-44.
- Gavet F, Tournadre A, Soubrier M, Ristori JM, Dubost JJ. Septic arthritis in patients aged 80 and older: a comparison with younger adults. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53 (7): 1210-3.
- Schattner A, Vosti KL. Bacterial arthritis due to beta-haemolytic streptococci of serogroups A, B, C, F and G. Analysis of 23 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1997; 77: 122-39.
- Ross JJ, Saltzman CL, Carling P. Pneumococcal septic arthritis: review of 190 cases. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (3): 319-27.
- Nolla JM, Gomez-Vaquero C, Corbella X, Ordonez S, Garcia-Gomez C. Group B streptococcus (*Streptococcus agalactiae*) pyogenic arthritis in nonpregnant adults. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82 (2): 119-28.
- Yagupsky P. Kingella Kingae: from medical rarity to an emerging pediatric pathogen. *Lancet Infect Dis* 2004; 4 (6): 358-67.
- Vienne P, Ducos-Galand M, Guiyoule A. The role of particular strains of *Neisseria meningitidis* in meningococcal arthritis, pericarditis and pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003 Dec 15; 37 (12): 1639-42.
- McGavin MH, Krajevski-Pietrasik D, Ryden C, Hook M. Identification of a *Staphylococcus aureus* extracellular matrix-binding protein with broad specificity. *Infect Immun* 1993; 61: 2479-85.
- Lammers A, Nuijten PJ, Smith HE. The fibronectin binding proteins of *Staphylococcus aureus* are required for adhesion to and invasion of bovine mammary gland cells. *FEMS Microbiol Lett* 1999; 180: 103-109.
- Gresham HD, Lowrance JH, Caver TE, Wilson BS, Cheung AL. Survival of *Staphylococcus aureus* inside neutrophils contributes to infection. *J Immunol* 164; 3713-22.
- Osiri MK, Ruxrungtham K, Nookhai S. IL-1beta, IL-6 and TNF-alfa in synovial fluid of patients with non-gonococcal septic arthritis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1998; 16: 155-60.
- Abdelnour A, Bremell T, Holmdahl R, Tarkowski A. Role of T lymphocytes in experimental *Staphylococcus aureus* arthritis. *Scand J Immunol* 1994; 39: 403-8.
- Puliti M, von Hunolstein C, Bistoni F, Mosci P, Orefici G. Influence of IFN-gamma administration on the severity of experimental group B streptococcal arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2678-86.
- Zhao YX, Nilsson IM, Tarkowski A. The dual role of interferon-gamma in experimental *Staphylococcus aureus* septicaemia versus arthritis. *Immunology* 1998; 93: 80-5.
- Sasaki S, Nishikawa S, Miura T, Mizuki M, Yamada K. IL-4 and IL-10 are involved in host resistance to *Staphylococcus aureus* infection through regulation of IFN-gamma. *Infect Immun* 2000; 68: 2424-30.
- Hultgren O, Kopf M, Tarkowski A. Outcome of *Staphylococcus aureus*-triggered sepsis and arthritis in IL-4 deficient mice depends on the genetic background of the host. *Eur J Immunol* 1999; 29: 2400-5.
- Tarkowski A, Collins LV, Gjerdtsson I, Hultgren OH, Jonsson J. Model systems: modeling human staphylococcal arthritis and sepsis in the mouse. *Trends Microbiol* 2001; 9: 321-326.
- Grimminger F, Rose F, Sibelius U, Meinhardt M, Potzsch B. Human endothelial cell activation and mediator release in response to the bacterial exotoxins *Escherichia coli* hemolysin and *Staphylococcal alpha-toxin*. *J Immunol* 1997; 159: 1909-16.
- Gupta MN, Sturrock RD, Field M. A prospective 2-year study of 75 patients with adult-onset septic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40 (1): 24-30.
- Schmerling RH, Delbanco TL, Tosteson AN, Trentham DE. Synovial fluid test. What should be ordered? *JAMA* 1990; 264: 1009-14.

30. Weiss S, Geiss HK, Kommerell M, Simank HG, Bernd L. Improving the diagnosis of septic arthritis by use of a pediatric blood culture system. *Orthopade* 2005; 13.
31. von Essen R, Holtta A. Improved method of isolating bacteria from joint fluids by the use of blood culture bottles. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 454-7.
32. Martinot M, Sordet C, Soubrier M, Pucchal X, Saraux A. Diagnostic value of serum and synovial procalcitonin in acute arthritis: a prospective study of 42 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 303-10.
33. Butbul-Aviel Y, Koren A, Halevy R, Sakran W. Procalcitonin as a diagnostic aid in osteomyelitis and septic arthritis. *Pediatr Emerg Care* 2005; 21 (12): 828-32.
34. Zieger MM, Dorr U, Schulz RD. Ultrasonography of hip joint effusions. *Skeletal radiol* 1987; 16: 607-11.
35. Karchevsky M, Schweitzer ME, Morrison WB. MRI findings of septic arthritis and associated osteomyelitis in adults. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182 (1): 119-22.
36. Connolly LP, Connolly SA. Skeletal scintigraphy in the multimodality assessment of young children with acute skeletal symptoms. *Clin Nucl Med* 2003; 28 (9):746-54.
37. Ryan PJ. Leukoscan for orthopaedic imaging in clinical practice. *Nucl Med Commun* 2002; 23 (8): 707-14.
38. Jimenez Heffernan A, Contreras Puertas PI, Rebollo Aguirre AC. 99mTc-labelled antigranulocyte antibody fragment Fab scintigraphy (sulesomab, leukoscan) and three-phase bone scintigraphy in the study of painful hip and knee prosthesis. *Rev Esp Med Nucl* 2002; 21 (4): 286-93.

LE PANNICULITI

I. CHIAROLANZA, C. SALVARANI

Unità Operativa di Reumatologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia

Le panniculiti rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate da infiammazione del grasso sottocutaneo. La loro diagnosi richiede studi istopatologici poiché le manifestazioni cliniche hanno spesso caratteristiche comuni: noduli eritematosi sottocutanei localizzati prevalentemente agli arti inferiori.

All'esame istologico sono presenti alterazioni flogistiche a carico sia dei setti interlobulari che a livello dei lobuli stessi; in base alla predominanza delle lesioni a carico di una struttura o dell'altra, le panniculiti vengono usualmente suddivise in due entità: le panniculiti prevalentemente settali, caratterizzate da fibrosi e slargamento dei setti interlobulari e panniculiti prevalentemente lobulari, dove l'infiltrato infiammatorio coinvolge prevalentemente gli adipociti, mentre i setti sono relativamente normali.

Come accade per le altre patologie infiammatorie cutanee, le panniculiti sono caratterizzate da un processo dinamico in cui la componente flogistica

varia sia nella sua composizione che nella sua distribuzione nell'arco di pochi giorni (1). La flogosi del tessuto sottocutaneo è caratterizzata da compromissione sia dei setti che dei lobuli; quando osserviamo un frammento biotico bisogna prendere in considerazione: la sede prevalente dell'infiltrato (settale o lobulare), la eventuale presenza di vasculite (se presente, calibro e natura del vaso interessato), la natura delle cellule presenti ed infine immagini istopatologiche addizionali, che possono portare ad una diagnosi specifica.

Secondo alcuni autori la principale differenza tra i due tipi di panniculiti sta nel tipo di vasi coinvolti: alterazioni venose sono associate alle panniculiti settali, mentre le panniculiti globulari sono spesso caratterizzate da alterazioni arteriose. Inoltre, le dimensioni dei vasi coinvolti rivestono una notevole importanza: l'infiammazione dei grossi vasi risulta in un coinvolgimento dei lobuli immediatamente adiacenti al vaso coinvolto. Poiché i vasi di medio calibro sono localizzati nei setti, il danno di

Tabella 1 - Classificazione istopatologia delle panniculiti.

Panniculiti prevalentemente settali	
Con vasculite	
Piccoli vasi	
Venule	Vasculite leucocitoclasica
Vasi di medio calibro	
Vene	Tromboflebite superficiale
Arterie	Poliarterite nodosa cutanea
Senza vasculite	
Predominanza di linfociti e plasmacellule	
Con infiltrato granulomatoso nei setti	Necrobiosi lipoidica
Senza infiltrato granulomatoso nei setti	Scleroderma
Predominanza di istiociti	
Infiltrato granulomatoso	
Con mucina al centro del granuloma	Granuloma anulare sottocutaneo
Con fibrina al centro del granuloma	Nodulo reumatoide
Con grosse aree di collagene degenerato, istiociti schiumosi e depositi colesterolo	Xantogranuloma necrobiotico
Senza mucina, fibrina, o collagene degenerato, istiociti schiumosi e depositi di colesterolo	Eritema nodoso

segue →

Panniculiti prevalentemente lobulari	
<i>Con vasculite</i>	
Piccoli vasi Venule	Eritema nodoso leprosum Lucio's phenomenon Panniculite lobulare (pustolosa) associata con artrite reumatoide
Grossi vasi Arterie	Eritema induratum di Bazin Malattia di Crohn
<i>Senza vasculite</i>	
Scarsa presenza o assenza di cellule infiammatorie Necrosi al centro del lobulo Con calcificazione vascolare	Panniculite sclerosante Calcifilassi Oxalosi Sclerema neonato rum
Con cristalli aghiformi negli adipociti	
Predominanza di linfociti	Panniculite fredda Panniculite lupica Panniculite nella dermatomiosite
Con infiltrato periva scolare profondo e superficiale del derma	
Con follicoli linfoidi, plasmacellule e polvere nucleare dei linfociti	
Con linfociti e plasmacellule	
Predominanza di neutrofili	Panniculite pancreatica Deficit di α_1 antitripsina Panniculiti infettive Panniculiti factitiae
Necrosi estensiva del grasso con saponificazione degli adipociti	
Con neutrofili tra le fibre di collagene del derma reticolare profondo	
Con batteri, funghi o protozoi	
Con corpi estranei	
Predominanza di istiociti	Sarcoidosi sottocutanea Panniculiti traumatiche Lipoatrofia Necrosi del grasso sottocutaneo del neonato Panniculiti da steroidi Panniculite gottosa Istiocitosi con cristalli Panniculite istiocitica citofagia Panniculite pseudosclerodermatosi post-irradiazione
Senza cristalli negli adipociti	
Con cristalli negli adipociti o negli istiociti	
Con istiociti citofagici	
Con sclerosi dei setti	

questi vasi risulterà in una infiammazione settale associata a danno ischemico dei lobuli. Il danno dei piccoli vasi può coinvolgere i setti, i lobuli o entrambe le strutture. Poiché questi piccoli vasi sono caratterizzati da un flusso ematico molto lento, si ritrova spesso un alto grado di essudazione e migrazione di cellule infiammatorie nel pannicolo (2). La tabella I mostra la classificazione istopatologica delle panniculiti (1).

BIBLIOGRAFIA

1. Victor. G Prieto. Panniculitis: a diagnostic algorithm. *Diagnostic Histopathology* 2009; 15 (4): 195-202.
2. Luis Requena, evaristo Sanchez. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45 (2): 163-83.

LE UVEITI

L. CIMINO¹, C. SALVARANI², L. CAPPUCCINI³

¹Ambulatorio di Immunologia Oculare, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia;

²Unità operativa di reumatologia, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia;

³Unità operativa di Oculistica, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

LE INFIAMMAZIONI OCULARI

Le diagnosi di uveite sono aumentate in modo significativo negli ultimi quindici anni. Grazie a un approccio sistematico basato sulla anamnesi e l'esame clinico, supportato da tests di laboratorio ed altre indagini, è possibile fare una diagnosi in circa il 70% dei casi.

Tali risultati sono correlati al progressivo affinamento delle metodiche diagnostiche (vedi l'esame dei prelievi oculari) ed all'approccio multidisciplinare dei pazienti con infiammazione oculare.

Infatti, nella gestione di questi pazienti è fondamentale la collaborazione dell'oculista con il medico curante, l'internista, il reumatologo, il neurologo, il pediatra.

Le infiammazioni oculari comprendono le infiammazioni intraoculari (o uveiti) e le infiammazioni extraoculari (scleriti, episcleriti, congiuntiviti, cheratiti). La sintomatologia delle infiammazioni intraoculari prevede: calo del visus, fotopsia (sensazione visiva di "lampi"), miodesopsia (sensazione

visiva di "mosche volanti"); l'occhio è bianco salvo in presenza di uveite anteriore in cui l'occhio può presentarsi arrossato.

INFIAMMAZIONE INTRAOCULARE O UVEITE

La parte funzionale dell'occhio, la retina, in analogia al sistema nervoso centrale è "ermeticamente" isolata dalla circolazione sistemica per mezzo della barriera emato-oculare che assicura l'omeostasi necessaria ad una funzione visiva ottimale. A livello retinico tale barriera è costituita dalle "giunzioni serrate" tra le cellule dell'epitelio pigmentato retinico e dalle "giunzioni intercellulari" tra le cellule endoteliali.

Il *primum movens* patogenetico nelle uveiti è la rottura della barriera emato-oculare (Fig. 1): l'ingresso di proteine e di cellule infiammatorie provenienti dalla circolazione sistemica sono all'origine dei sintomi e dei segni clinici delle uveiti.

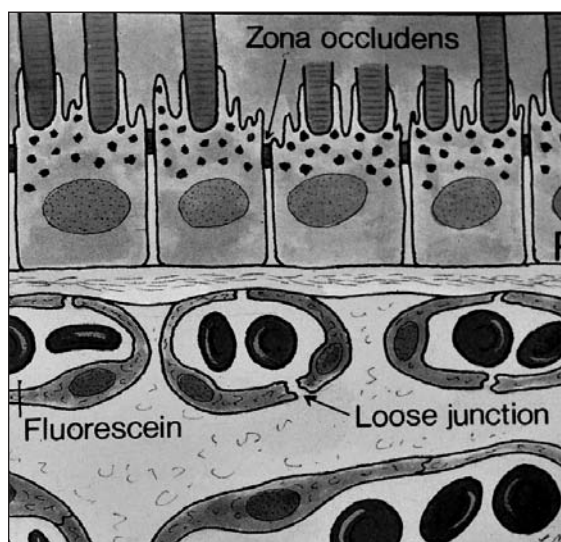


Figura 1

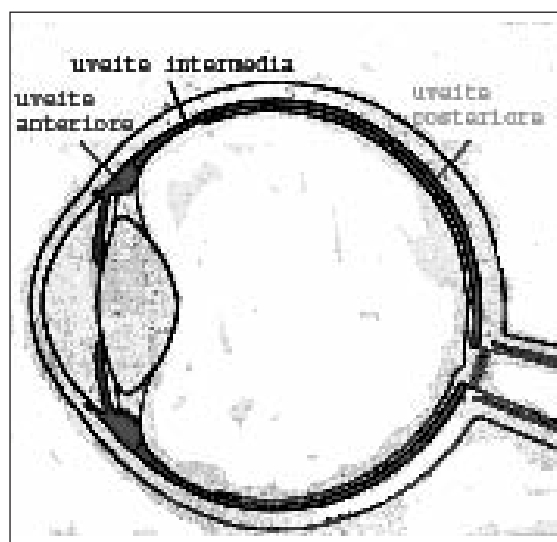


Figura 2

LA CLASSIFICAZIONE DELLE UVEITI

La classificazione delle uveiti è fondamentale per formulare la diagnosi e/o contribuire alla gestione sistemica del paziente. I principali criteri di classificazione prendono in considerazione:

- 1) la localizzazione anatomica;
- 2) la presentazione clinica;
- 3) la diagnosi specifica di uveite.

1) *A livello anatomico* possiamo classificare le uveiti in: *anteriori* (infiammazione dell'iride e corpo ciliare), *intermedie* (infiammazione pars plana, vitreo e/o vasculite retinica periferica), *posteriori* (infiammazioni coroideali e/o retiniche localizzate) e panuveiti (infiammazione intraoculare totale) (Fig. 2).

2) *Dal punto di vista clinico* distinguiamo le uveiti in non granulomatose e granulomatose.

Le uveiti non granulomatose sono caratterizzate dalla presenza di fini precipitati infiammatori

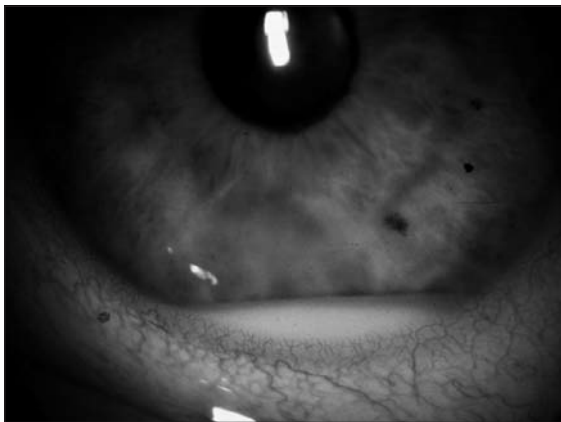


Figura 3 - Uveite HLA-B27 positiva. Presenza di ipopion.

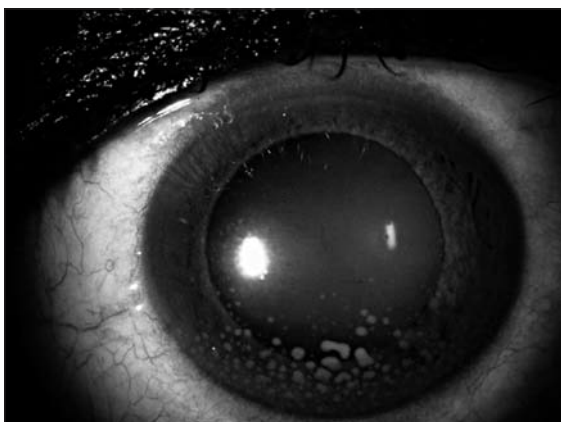


Figura 4 - Precipitati endoteliali "a grasso di montone" (uveite anteriore granulomatosa) in sarcoidosi.

sull'endotelio corneale, dando luogo in alcuni casi alla formazione di ipopion. Tali precipitati provengono dalle cellule infiammatorie presenti nell'umore acqueo che sedimentano nella parte interna dell'occhio.

Quando il numero di queste cellule è molto elevato si può formare un sedimento biancastro che prende il nome di ipopion.

Un'altra caratteristica delle uveiti non granulomatose è la formazione di fibrina (quando l'infiammazione è molto pronunciata) derivante dalle numerose proteine presenti nell'umore acqueo e che è all'origine delle sinechie (= *aderenze*) tra il bordo pupillare e la superficie anteriore del cristallino. Un classico esempio di uveite anteriore non granulomatosa è l'uveite HLA-B27 positiva (Fig. 3).

L'uveite granulomatosa è caratterizzata dalla presenza di precipitati di grandi dimensioni sull'endotelio corneale, definiti "a grasso di montone", da noduli infiammatori sul bordo della pupilla (noduli di Koeppe) o nello stroma irideo (noduli di Busacca) e dalla presenza di un ispessimento o atrofia dell'iride. Le entità cliniche che più frequentemente presentano questo tipo di uveite sono la sarcoidosi (Fig. 4) e l'infiammazione erpetica intraoculare.

Questa valutazione clinica è molto importante per definire il contesto sistemico in cui collocare il paziente per interagire con il medico internista sulle opportune strategie di approfondimento diagnostico e terapeutico.

3) *Classificazione in base alla diagnosi specifica*: si ha quando l'etiologia dell'uveite è determinata (p.es. l'uveite erpetica o uveite toxoplasmica) o in presenza di una sindrome clinica ben definita (uvei-

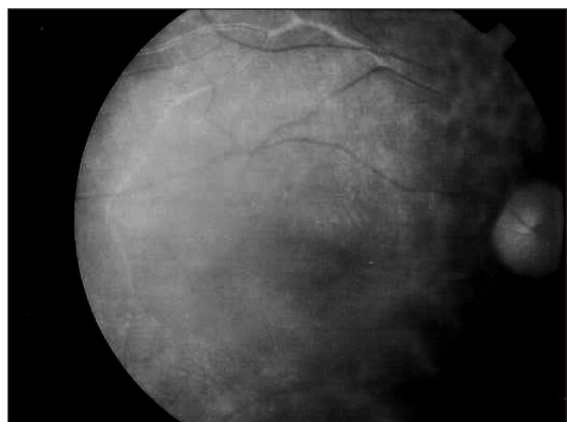


Figura 5 - Malattia di Behçet: afte orali, afte genitali, manifestazioni dermatologiche, uveite anteriore con ipopion, vasculite retinica.

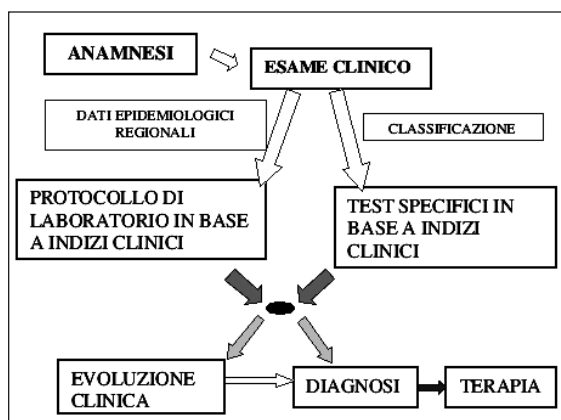


Figura 6

te HLA-B27, uveite di Behçet (Fig. 5), uveite intermedia del tipo pars planite).

Esame clinico del paziente con infiammazione oculare

Il primo approccio del paziente con uveite è molto importante. Questo prevede una breve anamnesi di orientamento che introdurrà l'esame clinico oculare approfondito, con un successivo approfondimento diagnostico, e relative domande specifiche suggerite dal quadro clinico (Fig. 6).

L'esame del segmento anteriore

È importante per determinare il tipo clinico di uveite granulomatosa o non granulomatosa. I precipitati cheratici fini si dispongono come *polvere* sull'endotelio, l'ipopion in caso di infiammazione severa e la fibrina sono segni caratteristici di uveite non-granulomatosa. Di frequente questo tipo di uveite ha decorso acuto o subacuto e spesso è accompagnata da ipotensione intraoculare. Le principali entità non granulomatose sono l'uveite HLA-B27, l'uveite nella malattia di Behçet, l'uveite correlata all'artrite giovanile idiopatica.

In caso di uveite granulomatosa saranno presenti precipitati granulomatosi che hanno una configurazione diversa, fini e di forma stellata distribuiti al di sopra della linea mediana, come nell'uveite di Fuchs, più grandi e del tipo "a grasso di montone" e disposti in senso gravitazionale, come nella sarcoidosi, tubercolosi e sifilide; di piccole dimensioni, forma circolare e disposti in un unico settore, come nell'uveite erpetica. Gli altri segni distintivi dell'uveite granulomatosa sono i noduli sul bordo della pupilla (noduli di Koeppe) o nello stroma irideo (noduli di Busacca) e i cambiamenti di colore dell'iride.

L'esame del vitreo e della parte anteriore del segmento posteriore

L'esame della periferia retinica e della pars plana può evidenziare la presenza di depositi infiammatori, disposti a banchisa ("snowbanks") e agglomerati infiammatori vitreali prossimi alla superficie retinica, definiti "snowballs". Questi segni, presenti in ambedue gli occhi, in caso di assenza di sinechie tra iride e cristallino ed in caso di negatività degli esami dei work-up delle uveiti permettono di porre diagnosi di uveite intermedia del tipo pars planite. Una infiltrazione vitreale molto severa deve far sospettare una toxocariasi (unilaterale) o una infezione da Candida.

L'esame del segmento posteriore

Nella ricerca di focolai corioretinici e di vasculite che sono gli elementi diagnostici più importanti, la papillite e l'edema maculare sono spesso delle manifestazioni aspecifiche di scarso valore diagnostico specifico. Un focolaio unilaterale, unico sulla superficie retinica con o senza cicatrice adiacente in associazione ad infiammazione vitreale evoca fortemente la diagnosi di toxoplasmosi. La presenza di focolai bilaterali a bordi sfumati con vasculite retinica bilaterale deve far pensare alla malattia di Behçet. Focolai coroideali più profondi evocano la malattia di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) (Fig. 7) o una retinocoroidite tipo Birdshot (Fig. 8). L'uveite posteriore correlata con la sarcoidosi e la tubercolosi presenta sovente una localizzazione infiammatoria sia retinica che coroideale. Un sollevamento sieroso retinico evoca una VKH o una sclerite posteriore. In caso di uveite anteriore è imperativo escludere una panuveite, con l'esame del segmento posteriore.

ESAMI COMPLEMENTARI

L'angiografia alla fluoresceina ed al verde di indocianina. L'angiografia è un esame essenziale complementare all'esame clinico nei casi di infiammazione oculare posteriore di una certa gravità che permette di stabilire con precisione l'attività infiammatoria e monitorarla nel follow-up. Due tipi di angiografia sono utilizzate nella pratica attuale, l'angiografia con fluoresceina (FAG) che utilizza la molecola di fluoresceina sodica, utilizzata da lungo tempo, che permette di valutare le strutture superficiali del fondo oculare e l'angiografia al verde di indocianina che permette di valutare l'attività infiammatoria a livello coroideale (ICG) (Fig.9).

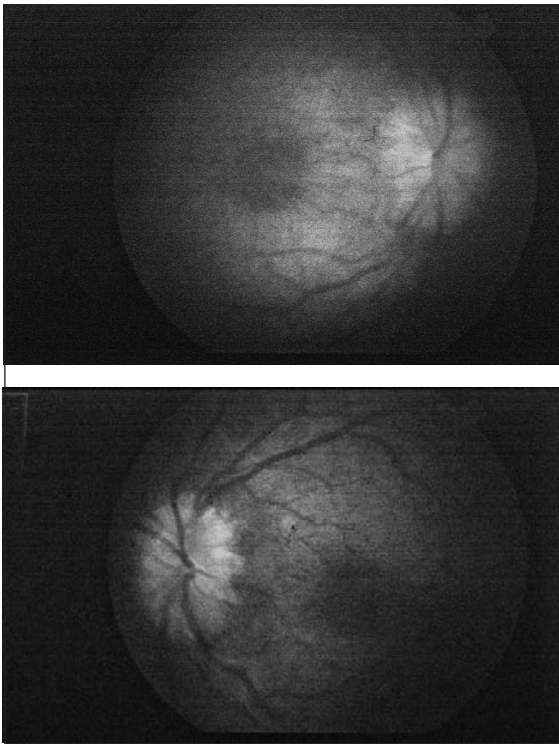


Figura 7 - Malattia di Vogt-Koyanagi-Harada: papillite + sollevamento sieroso retinico bilaterale.

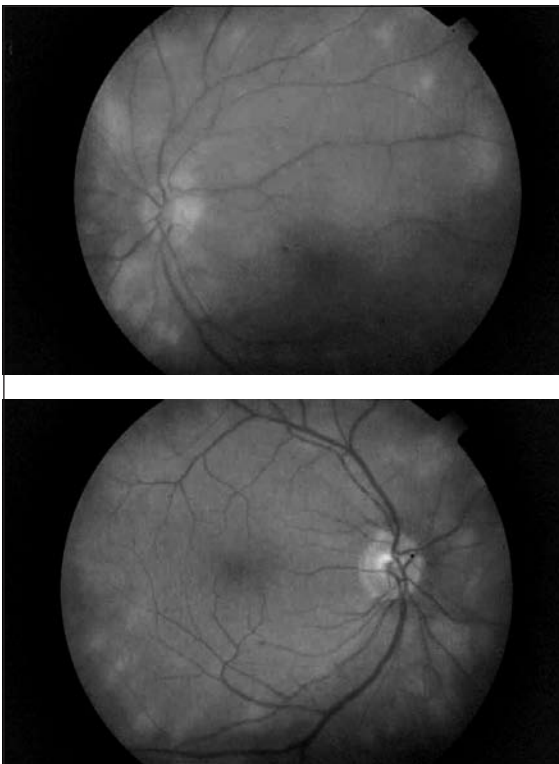


Figura 8 - Retinocoroidite tipo Birdshot: focolai giallastri retinici diffusi, bilaterali.

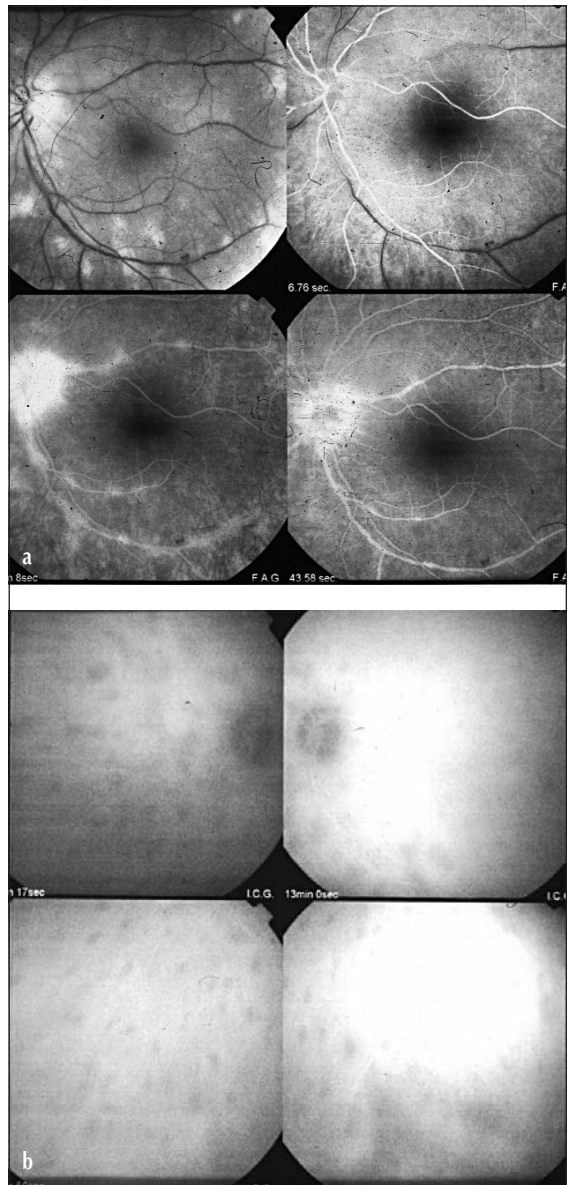


Figura 9 - (a) FAG: iperfluorescenza del disco ottico e vasculite retinica (stesso caso di Fig. 8). (b) ICG: ipofluorescenze diffuse (stesso caso di Fig. 8).

IL PRELIEVO DELL'UMORE ACQUEO O DEL CORPO VITREO

Le tecniche chirurgiche innovative permettono l'approccio chirurgico del corpo vitreo, in associazione con le nuove tecniche di laboratorio, in particolare la PCR (Polimerase Chain Reaction).

Le situazioni che tipicamente richiedono una vitrectomia diagnostica sono caratterizzate dalla presenza di infiltrazione vitreale persistente e resistente alla terapia steroidea. In questi casi risulta

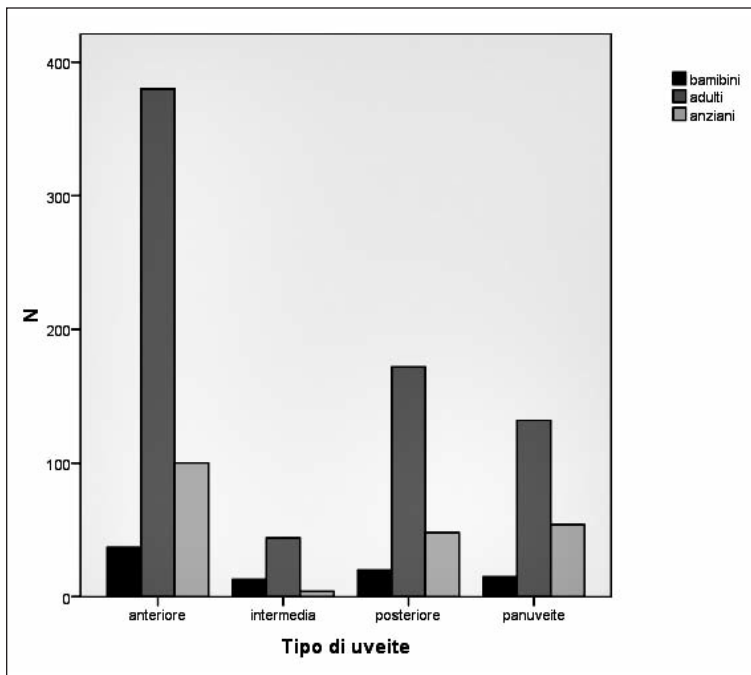


Figura 10 - Distribuzione delle uveiti per localizzazione anatomica in funzione delle classi di età; 1064 pazienti.

utile ricercare una etiologia infettiva o tumorale e la scelta dell'esame richiesto permette di orientare l'aspetto clinico dell'uveite. Gli agenti infettivi ricercati con la PCR sono più frequentemente i vi-

rus, in particolare l'Herpes simplex ed il virus della varicella-zoster in caso di retinopatia erpetica necrotizzante. Anche nel caso di Toxoplasma Gondii la paracentesi diagnostica (prelievo dell'umore

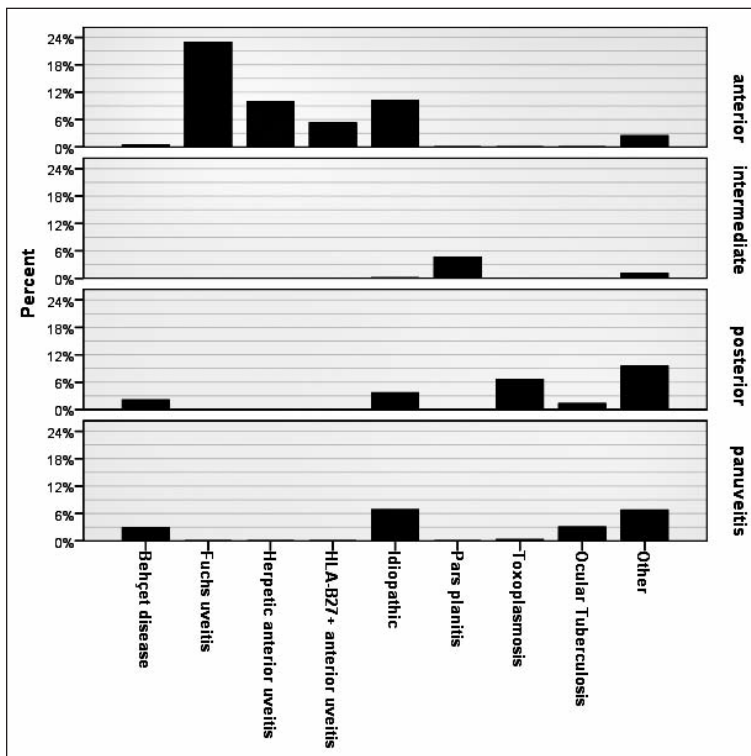


Figura 11 - Distribuzione delle diagnosi specifiche secondo la localizzazione anatomica.

acqueo dalla camera anteriore) è una metodica meno invasiva, ma ugualmente sensibile. In talune circostanze è possibile programmare in un primo tempo la paracentesi che se darà risultato negativo, si potrà procedere alla vitrectomia diagnostica.

Epidemiologia delle uveiti in Italia

Nelle Figure 10 e 11 sono riportate le distribuzioni dei casi di uveite (n=1064) afferenti all'Ambulatorio di Immunologia Oculare dell'Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia dal 2002 al 2008.

CONCLUSIONI

La caratterizzazione clinica dell'uveite è fondamentale. La clinica orienta le investigazioni sistemiche: l'oculista interagisce con l'internista nel campo affascinante dell'oftalmo-immunologia pratica.

BIBLIOGRAFIA

1. Hogan MJ, Rimura SJ, Thygeson P. Signs and symptoms of uveitis. 1. anterior uveitis. *Amer J Ophthalmol* 1959; 47: 155-70.
2. Herbort CP, Guex-Crozier Y, de Ancos E, Pittet N. Use of laser flare photometry to assess and monitor inflammation in uveitis. *Ophthalmology* 1997; 104: 64-72.
3. Tran VT, Auer C, Guex-Crozier Y, Pittet N, Herbort CP. Epidemiological characteristics of uveitis in Switzerland. *Internat. Ophthalmol* 1995; 18: 293-8.
4. James DG, Williams WJ. Immunology of sarcoidosis. *Amer J Med* 1982; 72: 5-8.
5. Daniele RP, Dauber JH, Rossman MD. Immunologic abnormalities in sarcoidosis. *Ann Int Med* 1980; 92: 406-16.
6. Berthoud-Kündig JF, Keller A, Herbort CP. Elévation polyclonale des immunoglobulines: une aide plutôt qu'un piège dans le diagnostic des uvéites causées par la sarcoidose. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1994; 204: 323-9.
7. Baarsma GS, La Hey E, Glasius E, de Vries J, Kijlstra A. The predictive value of serum converting enzyme and lysozyme levels in the diagnosis of ocular sarcoidosis. *Am J Ophthalmol.* 1987; 104 (3): 211-7.
8. Lim JI, Tessler HH, Goodwin JA. Anterior granulomatous uveitis in patients with multiple sclerosis. *Ophthalmology* 1991; 98: 142-145.
9. Herbort CP, Cimino L, El Asrar AM Ocular vasculitis: a multidisciplinary approach. *Curr Opin Rheumatol.* 2005; 17(1): 25-33.
10. Cimino L, Herbort CP, Aldigeri R, Salvarani C, Boiardi L. Tuberculous uveitis, a resurgent and underdiagnosed disease. *Int Ophthalmol.* 2009; 29(2): 67-74.
11. Gupta A, Gupta V, Herbort CP, Khairallah M (2009) Uveitis text and imaging. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi.
12. Buzio C, Garini G, Manganelli P. (2006) Testo atlante delle vasculiti. Ed. Mattioli 1885, Parma.

EPATITE AUTOIMMUNE 2009

F.B. BIANCHI

Dipartimento di Medicina Clinica, Università di Bologna

A più di 50 anni dalla prima descrizione dell'epatite autoimmune (EAI) ad opera di Waldenström ("Chronic hepatitis occurring in young people, especially women", 1950) appare di un certo interesse la rivisitazione del quadro generale della malattia nell'ottica di verificare se le nostre conoscenze su cui si basano diagnosi e terapia siano ancora valide ovvero, se del caso, debbano essere in qualche misura aggiornate. Ho affrontato il problema ponendomi una serie di domande e cercando di dare una risposta aggiornata.

1^a DOMANDA

Possediamo un affidabile "gold standard" diagnostico di EAI?

La risposta è negativa e a questo si è cercato di ovviare preparando score diagnostici analogamente a quanto fatto dai reumatologi. Un primo score diagnostico, complesso in quanto considerava molti parametri non sempre di esecuzione routinaria, è stato proposto dall'International Autoimmune Hepatitis Group (IAHG) nel 1999 con intenti essenzialmente nosologici, allo scopo cioè di uniformare differenti casistiche (1). Questo score è stato largamente utilizzato, non del tutto correttamente, anche per scopi squisitamente diagnostici. Pochi mesi fa l'IAHG ha proposto uno score notevolmente semplificato ad uso diagnostico, score che si è dimostrato dotato di buona sensibilità ed ottima specificità (2).

2^a DOMANDA

L'EAI è malattia delle giovani donne?

È certamente malattia associata al sesso femminile (in più dell'80% dei casi), ma è presente anche in pazienti di età superiore ai 65 anni; nella nostra esperienza ciò si verifica in un quarto circa di casi. In letteratura è riportato che i soggetti di età superiore ai 65 anni hanno spesso una malattia a bassa attività che non richiede il classico trattamento immunosoppressivo e che non rispondono al trattamento ("treatment failure") meno comunemente di quanto non si osservi nei pazienti più giovani (3).

3^a DOMANDA

Esiste un'EAI positiva per anticorpi antimitocondriali (AMA)?

L'AMA è universalmente ritenuto marcatore sensibile e specifico di cirrosi biliare primitiva (CBP); questa affermazione è talmente vera che la positività dell'AMA toglieva punti nello score dell'EAI del 1999. In letteratura sono da sempre riportati occasionali casi di EAI positiva per AMA, ma è recente la segnalazione di 15 casi di 126 con aspetti tipici di EAI, positivi per AMA; il follow-up clinico di questi 15 casi era quello tipico dell'EAI (5). Nella nostra esperienza casi analoghi a quelli sopra descritti sono presenti ma eccezionali. Rimane sempre il dubbio, più semantico che clinicamente rilevante, che si tratti di casi di sindrome da overlap EAI/CBP ad espressione clinico-laboratoristica di EAI e immunologica di CBP. Da segnalare che casi in passato definiti di "active chronic hepatitis", positivi per AMA, sono stati segnalati da Deborah Doniach già nel 1970.

4^a DOMANDA

La presentazione clinica dell'EAI è omogenea?

Da tempo è noto che un quarto circa dei casi di EAI si presenta con un quadro clinico e con valori di transaminasi e di bilirubina elevati, indistinguibili a quelli riscontrati in corso di epatite acuta. Il parametro che discrimina le due condizioni patologiche è rappresentato dalle gammaglobuline sieriche, tipicamente elevate nell'EAI a prescindere dalla modalità della presentazione: il valore di 19.1 grammi/litro è dotato di buona sensibilità ed ottima specificità nell'orientare verso la diagnosi di EAI. In un piccolo numero di casi (6%, nella nostra casistica) la presentazione dell'EAI è asintomatica ed il suo riscontro occasionale (6).

5^a DOMANDA

L'attività (biochimica ed istologica) di malattia dell'EAI è (sempre) elevata?

La risposta a questa domanda ha ovviamente im-

plicazioni di ordine terapeutico: in base ai risultati del trial della Mayo Clinic degli anni 70, in cui i pazienti da inserire nel trial erano selezionati sulla base di un'elevata attività di malattia (AST>10xN ovvero AST>5xN con gammaglobuline $\geq 2xN$, presenza di necrosi a ponte o multiacinare o di cirrosi attiva, presentazione clinica fulminante) il trattamento steroideo±azatioprina è ritenuto mandatorio, mentre è dubbia l'utilità dello stesso in presenza di parametri biochimici meno alterati o di semplice epatite dell'interfaccia.

Nella nostra casistica di 88 casi consecutivi elevata attività biochimica e istologica di malattia è presente nel 51% dei casi; tuttavia il 19.3% dei casi si caratterizza per un'alta attività istologica e bassa attività biochimica, mentre il 10.4% mostra bassa attività istologica ed elevata attività biochimica; il restante 19.3% dei casi si presenta con bassa attività istologica e biochimica ed è pertanto inquadrabile come EAI lieve-moderata. Abbiamo in studio l'analisi dei risultati del trattamento in questi casi.

6ª DOMANDA

C'è rapporto tra background genetico e specificità delle positività autoanticorpali

È nota l'associazione tra EAI e HLA DR3 o DR4; le classiche reattività autoanticorpali dell'EAI sono rappresentate dagli anticorpi antinucleari (ANA) e anti muscolo liscio (SMA) nell'EAI di tipo 1, dagli anticorpi antimicrosomiali (anti-LKM1) nell'EAI di tipo 2 e dagli anti-SLA/LP nell'EAI di tipo 3.

Nostre ricerche condotte in collaborazione con Albert Czaja della Mayo Clinic sull'EAI di tipo 1 hanno associato SMA a HLA DR3, giovane età di presentazione e malattia severa, mentre ANA è risultato associato a HLA DR4, età di presentazione più avanzata e malattia meno severa (4).

Nostri dati più recenti confermano l'associazione ANA, HLA DR4, presentazione asintomatica di malattia e disordini autoimmuni tiroidei significativamente prevalenti. Anche la reattività nucleare anti-dsDNA risulta associata a HLA DR4 ed età di presentazione avanzata. L'EAI di tipo 2 è associata a HLA DR7.

7ª DOMANDA

Una volta in remissione, come comportarsi?

Il tasso di ripresa della malattia alla sospensione del trattamento correla col grado di remissione istologica raggiunto; da segnalare che la presenza di quadri di epatite lieve, come l'epatite non specifica e

l'epatite portale comportano un elevato tasso di ripresa di malattia (del 50-70%) e che la prevalenza di ricaduta di malattia si attesta intorno al 50% dopo 6 mesi di sospensione del trattamento.

Per chi sostiene che, essendo il tasso di ripresa di malattia elevato alla sospensione del trattamento, il controllo della malattia mantenuto con dosi sorprendentemente basse di steroidi, che ogni ripresa di trattamento comporta la ricomparsa di importanti effetti collaterali e che la remissione può essere mantenuta con la sola azatioprina (che ha peraltro la sua più logica indicazione nelle pazienti in epoca postmenopausale) l'opzione più valida è il mantenimento di piccole dosi di farmaci per sempre.

A questo modo di vedere si obietta che in una quota parte di pazienti la sospensione del trattamento non è seguita da ripresa della malattia, che il trattamento classico si associa ad importanti effetti collaterali, che la ripresa di malattia non induce progressione di malattia né riduce la sopravvivenza e che ogni ripresa di malattia risponde prontamente al ritrattamento: la conclusione è che vale la pena di rischiare la sospensione della terapia. Una considerazione importante riguarda l'entità della dose di steroide necessaria per il mantenimento della remissione: se bassa (<10 mg/die) il trattamento per un tempo indefinito può essere considerato accettabile. Se necessarie dosi più elevate opzioni terapeutiche diverse dalle classiche debbono essere prese in considerazione.

8ª DOMANDA

Il trapianto di fegato rappresenta la fine della storia naturale della malattia?

Innanzitutto va chiarito che i risultati del trapianto di fegato nell'epatite autoimmune appaiono del tutto soddisfacenti con una sopravvivenza dei pazienti che si aggira sul 65-70%.

Al trapianto possono però seguire due eventi negativi.

Il primo è rappresentato dalla ricorrenza della malattia: si verifica con prevalenza diversa nelle diverse casistiche (compresa tra il 4 e il 26% dei casi), probabilmente l'effetto della mancanza di ben codificati criteri diagnostici.

Si tratta più spesso di forme lievi-moderate più che severe, più istologiche che cliniche, a comparsa più o meno precoce dopo il trapianto. Non sorprende che la ricorrenza sembri associata alla riduzione della terapia immunosoppressiva e che la remissione della forma si ottenga aumentando l'immunosoppressione.

È recente la descrizione di un quadro definito EAI de novo. Si tratta di un evento che si verifica in pazienti pediatrici, trapiantati per patologie diverse dall'EAI; sia il quadro istologico sia il profilo biochimico sia la risposta terapeutica mimano il comportamento della classica EAI.

Tra gli autoanticorpi proposti come marcatori dell'EAI de novo ha acquisito un certo interesse l'anticorpo diretto contro la glutatione-S-transferasi T1 (GSTT1), definito in base al pattern immunomorfologico di positività come anti-LKM1 atipico. Studi condotti da autori spagnoli hanno dimostrato che esistono soggetti che non esprimono l'antigene GSTT1: nel caso in cui questi soggetti siano trapiantati con fegati di donatori che esprimono GSTT1 compaiono anticorpi anti-GSTT1 con elevata frequenza, spesso seguiti da EAI de novo. Non si tratterebbe in sostanza di casi di perdita della tolleranza (l'antigene bersaglio non è un antigene self) ma piuttosto di una reazione immune diretta contro un antigene estraneo, concretizzantesi nella comparsa dell'anti-LKM1 atipico e, in alcuni casi, in una malattia epatica (7).

Molte nozioni classiche risultano confermate, non molte e soprattutto non molto significative le nuove acquisizioni, di fatto limitate alla possibilità di una migliore definizione diagnostica. Mancano purtroppo dati significativi sotto il profilo terapeutico, ancora limitato agli steroidi con o senza azatioprina, in onorato servizio da più di 40 anni.

BIBLIOGRAFIA

1. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38.
2. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169-76.
3. Granito A, Muratori L, Pappas G, et al. Clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in elderly Italian patients. *Aliment Pharm Therap* 2005; 21: 1273-7.
4. Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, et al. Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 1996; 24: 1068-73.
5. O'Brien C, Joshi S, Feld JJ, Guindi M, Dienes HP, Heathcote EJ. Long-term follow-up of antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 550-6.
6. Ferrari R, Pappas G, Agostinelli D, et al. Type 1 autoimmune hepatitis: patterns of clinical presentation and differential diagnosis of the 'acute' type. *Q J M-Int J Med* 2004; 97: 407-12.
7. Aguilera I, Sousa JM, Gavilan F, Bernardos A, Wichmann I, Nunez-Roldan A. Glutathione S-transferase T1 genetic mismatch is a risk factor for de novo immune hepatitis in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 3968-9.

LETTURA CONSIGLIATA

- Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *New Engl J Med* 2006; 354: 54-66.

LETTURA

Moderatore: A. Gabrielli (Ancona)

- Diagnosi precoce della sclerosi sistemica
M. Matucci Cerinic (Firenze)

DIAGNOSI PRECOCE DELLA SCLEROSI SISTEMICA

S. BELLANDO-RANDONE¹, M. CUTOLO², I. MINIATI¹, S. GUIDUCCI¹, G. VALENTINI³,
M. MATUCCI-CERINIC¹

¹*Department of Biomedicine, Division of Rheumatology AOUC, DENOThe Center, University of Florence, Florence;*

²*Research Laboratory and Academic Unit of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Genova, Genova;*

³*Division of Rheumatology, University of Naples II, Naples*

INTRODUZIONE

La Sclerosi Sistemica (SSc) è una malattia cronica del tessuto connettivo, ad eziologia multifattoriale e patogenesi autoimmunitaria, caratterizzata da alterazioni del sistema immunitario, disfunzione endoteliale e progressivo accumulo di tessuto fibroso a carico della cute e degli organi interni (1). L'incidenza di questa patologia è stimata tra i 4 e i 20 nuovi casi per 1.000.000 per anno e per la prevalenza tra i 30 e 450 casi per 1.000.000 (2, 3); sono quindi circa 25.000 le persone colpite in Italia, con 1000 nuovi casi annui soprattutto tra le donne. È da tempo noto un aumentato rischio di mortalità nei soggetti affetti da SSc, oscillante tra 1.5 e 7.2, rispetto alla popolazione di controllo. Le principali cause di morte sono dovute al coinvolgimento polmonare, cardiaco (insufficienza cardiaca, aritmia ventricolare) e renale (crisi renale) (4).

Allo stato attuale, l'interessamento polmonare rappresenta la causa più frequente di mortalità nei soggetti affetti da SSc, anche alla luce della ridotta mortalità per crisi renale sclerodermica da quando, negli ultimi anni, è stato introdotto in terapia l'impiego degli ACE-inibitori.

L'interessamento polmonare si caratterizza in genere per la comparsa di una interstiziopatia parenchimale associata o meno ad ipertensione arteriosa polmonare, complicanza di cui è stata riportata una prevalenza compresa tra il 5% ed il 40%, variabilità legata al tipo di studio, alla definizione di ipertensione polmonare impiegata ed alla popolazione reclutata (5).

Negli ultimi anni si è comunque assistito ad una chiara riduzione della mortalità, con una sopravvivenza a 10 anni dell'80%-90% nei pazienti con la forma limitata e del 62%-76% nella forma diffusa, soprattutto dopo l'introduzione della terapia con ACE-inibitori per il trattamento della crisi renale sclerodermica.

Un recente studio prospettico condotto a Pittsburgh su pazienti affetti da SSc seguiti per 20 anni ha

evidenziato un aumento della sopravvivenza a 10 anni dal 54% al 66%, con un significativo incremento osservato tra il 1982 ed il 1991 rispetto al periodo 1972-81, incremento che si è mantenuto significativo anche escludendo pazienti con crisi renale sclerodermica. L'analisi dei dati inoltre conferma la precedente osservazione di una significativa riduzione della mortalità per crisi renale sclerodermica durante i 30 anni di follow-up e di un significativo aumento della mortalità legata all'interessamento polmonare ed alla comparsa di ipertensione arteriosa polmonare isolata, evidenziando quindi che sebbene la mortalità globale non abbia subito un significativo cambiamento, si è assistito ad un'evidente riduzione della mortalità legata direttamente alla malattia (4).

Al di là della mortalità, la SSc è gravata da alti costi, che, in uno recente studio italiano, sono stati quantizzati in 11,073.99 Euro/anno (6).

LA CLINICA DELLA SCLERODERMIA OGGI

Ancora oggi, la SSc è la patologia del tessuto connettivo con la prognosi peggiore ed è una malattia invalidante che compromette la qualità di vita e le capacità funzionali del paziente, con conseguente sviluppo di disabilità e, inoltre, a causa di cambiamenti nell'aspetto fisico legati alla sclerosi cutanea, all'atrofia muscolare e alle contratture articolari, questa patologia ha anche un impatto sulla sfera emotiva e sul benessere psicologico (7-9).

Pertanto, una diagnosi precoce è fondamentale per avviare un trattamento efficace al fine di attenuare l'evoluzione della malattia, mantenere la qualità di vita, evitare o ridurre i danni d'organo riducendo pertanto anche quello che rappresenta un importante costo socioeconomico.

Sono stati individuati recentemente alcuni markers sierologici dotati di elevato valore predittivo per la comparsa di specifico interessamento d'organo (10). Un'aumentata produzione di KL-6, una gli-

coproteina prodotta dalle cellule di tipo II dell'epitelio alveolare, è stata associata ad un maggior rischio di sviluppare interstiziopatia polmonare. Elevati livelli di CD40L, rilasciato dai linfociti T attivati, correlano con la comparsa di ipertensione polmonare e di ulcere ischemiche digitali. Elevati livelli sierici di peptide natriuretico (NT-Pro_BNP) sembrano predire, con una sensibilità del 90% ed una specificità del 90.3%, la comparsa di ipertensione polmonare e potrebbero avere un ruolo importante anche nel monitoraggio delle terapia (6). L'elemento caratterizzante tale patologia è il progressivo ispessimento ed indurimento della cute e del tessuto connettivo sottocutaneo, la cui estensione consente di distinguere classicamente una forma limitata (lcSSc), caratterizzata da interessamento delle regioni distali degli arti superiori ed inferiori ed eventualmente del volto, ed una forma diffusa (dcSSc) che interessa anche le regioni prossimali degli arti e del tronco. La gravità e l'estensione dell'interessamento cutaneo, valutati mediante il Rodnan skin score, correla peraltro con una prognosi più grave di malattia e con una maggiore mortalità; infatti, una riduzione dello score nei primi due anni successivi all'esordio di malattia si associa ad una migliore sopravvivenza a 5 anni (11).

La classificazione in forma diffusa e limitata ben distingue due *subsets* di malattia caratterizzate non solo da una diversa prognosi e da diverse manifestazioni cliniche, ma anche da un *pattern* anticorpale differenziato. Segno distintivo della malattia, che contraddistingue il 90-95% dei pazienti affetti è la presenza di autoanticorpi specifici, i principali dei quali infatti sono costituiti dagli anticorpi anti-topoisomerasi I (anti-Topo I) e dagli anticorpi anti-centromero (ACA) (12, 13).

Questi autoanticorpi maggiori, pur non presentando un accertato significato patogenetico (14), sono utili per la diagnosi e la classificazione della malattia e vengono ampiamente utilizzati nella pratica clinica.

La sopravvivenza a 10 anni risulta infatti del 72.2% nei soggetti con positività degli anticorpi anti-topoisomerasi I, dell'85.9% nei soggetti anti-centromero positivi e del 72.6% nei soggetti con positività anti-nucleolare (U3 RNP, PmScl).

Tuttavia la metà dei pazienti sclerodermici è sieronegativo a questi anticorpi, risultando positivo solo alla ricerca di anticorpi anti-nucleolo, tra i quali i più noti sono gli anti-Pm-Scl, gli anti-Th/To, gli anti-U3RNP/anti-fibrillarina e gli anti-RNA polimerasi (RNAP) I, II e III (12,13,15) (Tab. I)

Come le manifestazioni clinico-laboratoristiche, an-

Tabella I - Autoanticorpi specifici nella sclerodermia.

Autoanticorpi	Frequenza %	Quadro clinico associato
ACA	20-30	CREST, lcSSc
Anti-topo I	20-43	dcSSc
Anti-PM-Scl	3-8	Overlap miosite/SSc
Anti-Th/To	2-5	lcSSc
Anti-RNAP	4-25	dcSSc
AFA	2-4	dcSSc

ACA: anti-centromero; Anti-topo I: anti-topoisomerasi I; Anti-RNAP: anti-RNA polimerasi; AFA: anti-fibrillarina.

che il decorso della malattia varia ampiamente. A differenza delle altre connettiviti, caratterizzate da episodi di riacutizzazione e remissione, la SSc ha un andamento monofasico, spesso relativamente benigno nel tempo, come si osserva particolarmente nella forma limitata caratterizzata da una prognosi migliore, o rapidamente progressivo con elevato rischio di mortalità, tipico della forma diffusa.

SINTOMI E METODI PER LA DIAGNOSI PRECOCE

Le fasi precoci della malattia sono clinicamente caratterizzate dalla insorgenza del fenomeno di Raynaud, dalla sclerodattilia e, nella maggior parte dei casi, dalla positività di autoanticorpi specifici per la sclerodermia (16).

Quasi tutti i pazienti con una SSc in fase precoce inoltre presentano un pattern capillaroscopico alterato (17). Le alterazioni vascolari infatti costituiscono un evento precoce nella SSc ed il Fenomeno di Raynaud (FR), presente in oltre il 90% dei pazienti, rappresenta l'espressione clinica dell'alterata regolazione del flusso sanguigno dovuta al danno microvascolare (18).

La presenza di un pattern capillaroscopico anomalo in pazienti con Fenomeno di Raynaud isolato è evocativo della futura evoluzione in una malattia del tessuto connettivo (19).

Le manifestazioni precoci di malattia di cui sopra, tuttavia, non sono specifiche per la SSc potendo essere presenti in combinazioni variabili anche in altre connettiviti (UCTD, MCTD) o in soggetti che comunque non svilupperanno mai una SSc (20).

La diagnosi di SSc è piuttosto semplice nelle fasi di malattia conclamata, in cui l'impegno sclerotico della cute coesiste con il Fenomeno di Raynaud e con manifestazioni o reperti laboristico-strumentali di impegno degli organi interni. Attualmente

viene effettuata in base ai criteri ACR (1980) che richiedono la presenza di sclerosi cutanea prossimamente alle articolazioni metacarpofalangee o metatarsofalangee, o la presenza di due dei tre criteri secondari (sclerodattilia, ulcere digitali, o fibrosi polmonare) (21).

Purtroppo questi criteri consentono una diagnosi solo in fasi caratterizzate da fibrosi tissutale, che è solo parzialmente reversibile e può portare a disfunzioni della organi colpiti. Le Roy e Medsger, al fine di superare i limiti dei criteri ACR, hanno proposto i criteri per definire la SSc in fase precoce (ESSc) come una condizione (22). caratterizzata dal Fenomeno di Raynaud (RP) obiettivato da un medico in presenza di anticorpi antinucleari marcatori (anticentromero, anti topo isomerasi I, anti-RNA polimerasi I o III antifibrillarina, anti-PM-SCL, anti-fibrillin o anti-RNA, in un titolo di 1:100 o superiore) (23) o di tipiche alterazioni capillaroscopiche (megacapillari e/o aree avascolari) (24) o, alternativamente, di fenomeno di Raynaud anamnestico, associato ad entrambi i suddetti reperti.

I pazienti con ISSc tuttavia possono sviluppare o meno successivamente una Sclerosi Sistemica (25) Nel 1985, infatti, Medsger (26) segnalò che 67 dei 639 pazienti (10,5% della casistica in toto e 20% dei pazienti con sclerosi cutanea limitata) di SSc visitati a Pittsburgh dal 1972 al 1983 non soddisfacevano i criteri ACR. Più recentemente (27) è stato segnalato che il 66% dei 152 pz di lcSSc della casistica di Montreal non soddisfacevano i criteri dell'ACR per la classificazione della SSc. Nel 1996, Fine et al (28) proposero di definire pre-sclerodermia condizioni caratterizzate da fenomeno di Raynaud, alterazioni digitali ischemiche, reperti capillaroscopici tipici (megacapillari e/o aree avascolari), anticorpi antinucleari marcatori di malattia (anti-topo I, anti-centromero, anti-RNA polimerasi III). Le proposte di Fine et al. (28) e di Le Roy e Medsger (22) sono tuttavia incomplete in quanto, la prima parla di pre-sclerodermia limitando di fatto alla cute la sede dove esplorare la presenza di fibrosi; Le Roy e Medsger (22) non elencano le indagini da eseguire per chiarire l'impegno degli organi interni nei pazienti con "early SSc". L'esistenza, infatti, di pazienti SSc sine scleroderma (29,30) e di pazienti in cui l'impegno fibrotico degli organi interni precede quello cutaneo (22-27) impone che tale approccio sia delineato (37).

Un registro canadese su 359 pazienti ha dimostrato che il ritardo prima che venga posta la diagnosi è di 6,1 anni dopo la comparsa del fenomeno di Raynaud e 2,7 anni dopo l'esordio di altri sintomi

(38). Questo grande divario tra i sintomi e la diagnosi, che si basa come è stato detto, principalmente sulla fibrosi cutanea, potrebbe essere considerata come una "finestra di opportunità". Una diagnosi precoce può consentire di aggredire la malattia in una fase ancora reversibile attraverso un trattamento appropriato, al fine di bloccarne l'evoluzione, mantenere la qualità di vita e di evitare danni d'organo.

A tale proposito è stato disegnato un progetto europeo per l'identificazione di una serie di criteri necessari per la diagnosi molto precoce (very early) della sclerodermia (VEDOSS), promosso dai centri EUSTAR, che prevede la creazione di test di screening per la diagnosi in una popolazione a rischio e la realizzazione di un "data base" per la centralizzazione dei dati clinici di tutti i pazienti.

A tal fine, una indagine di Delphi sviluppata in tre fasi è stata effettuata tra gli esperti nel campo della SSc al fine di individuare i criteri preliminari ritenuti necessari per la diagnosi precoce di SSc.

Le tre fasi hanno permesso di individuare le seguenti quattro diverse voci relative ai sintomi/segni, agli esami di laboratorio e al pattern videocapillaroscopico considerate specifiche per porre diagnosi: Fenomeno di Raynaud, edema digitale/sclerodattilia, anticorpi specifici per la sclerodermia (anticorpi anticentromero e anticorpi anti-topoisomerasi-I) e videocapillaroscopia (VCP) con relativo scleroderma pattern (39, 40).

Il Fenomeno di Raynaud e l'edema digitale con successiva sclerodattilia sono state considerate come bandiere rosse (Red Flags) che devono portare a sospettare precocemente la presenza di SSc, e quindi inviare il paziente ad uno specialista da parte del medico di medicina generale.

Comunque, autoanticorpi e pattern videocapillaroscopico sono considerati principali strumenti diagnostici per indagare i pazienti in presenza di fenomeno di Raynaud, nel sospetto molto precoce di SSc. La videocapillaroscopia periungueale è considerata il metodo più affidabile, non invasivo, facilmente ripetibile, per valutare sia la comparsa sia la progressione della microangiopatia sclerodermica e quindi per distinguere precocemente tra Fenomeno di Raynaud primario e secondario.

IL RUOLO DELLA VIDEOCAPILLAROSCOPIA NELLA DIAGNOSI PRECOCE

Nel 2000 Cutolo et al. ha classificato le lesioni microvascolari rilevabili alla capillaroscopia in tre pat-

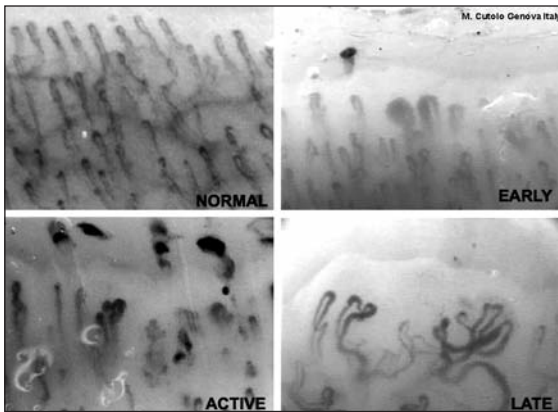


Figura 1 - The scleroderma pattern: normal, early, active and late nailfold videocapillaroscopy patterns (original magnification 200, M. Cutolo).

tern morfologici: “Early”, “Active” e “Late” (41). Il pattern VCP “Early” è caratterizzato dalla presenza di rari capillari ectasici o giganti, alcune emorragie capillari, architettura relativamente ben conservata, senza evidente perdita di capillari. Nel pattern VCP “Active” si osservano frequenti capillari giganti e microemorragie, moderata perdita di capillari, modesto sovvertimento dell’architettura vascolare, assenti o saltuari capillari ramificati. Il pattern VCP “Late” si contraddistingue per la ridotta presenza di capillari giganti ed emorragie, mentre si può osservare una severa perdita di capillari con estese aree avascolari, sovvertimento architettonico con irregolare dilatazione dei capillari e frequenti ramificazioni da neoangiogenesi (41, 42) (Fig. 1). La videocapillaroscopia è ritenuta fondamentale anche nel follow up (consigliato semestrale) dei pazienti con fenomeno di Raynaud primario in quanto in uno studio recente, il 20% dei tali pazienti inizialmente diagnosticati come aventi Fenomeno di Raynaud primario sono evoluti, durante un periodo di follow up di circa 3-10 anni, in Fenomeno in Raynaud secondario sospetto o certo sulla base appunto di una associata connettivite riscontrata. L’incidenza annuale di transizione a FR “secondario sospetto” era del 2%, mentre quella a FR “secondario certo” era dell’1% (43).

LA DIAGNOSI MOLTO PRECOCE: UNA ESIGENZA

Si deve comunque sottolineare che l’ultima serie di criteri fondamentali dell’indagine Delphi per una diagnosi molto precoce della sclerodermia è il risultato del parere espresso da alcuni esperti del set-

tore. Così, i risultati possono essere visti come un elenco di priorità per la diagnosi precoce della SSc, per la quale deve essere ancora raggiunta una validazione completa (44). Occorre notare che i criteri non inclusi nella serie finale non possono essere qualificati come misure adeguate per la diagnosi precoce del SSc in futuro. Quanto descritto è in corso di validazione attraverso uno studio osservazionale prospettico di coorte su 1000 pazienti, reclutati dai diversi centri EUSTAR, presentanti Fenomeno di Raynaud e positività degli anticorpi antinucleo.

Lo studio prevede inoltre un gruppo di controllo costituito da 200 pazienti che presentano soltanto il Fenomeno di Raynaud non associato a positività autoanticorpale. In questo gruppo la videocapillaroscopia dovrebbe individuare i casi che potrebbero divenire nel tempo fenomeno di Raynaud secondario, rimanendo sierologicamente negativi o positivizzandosi anche per gli autoanticorpi. (45) L’obiettivo è quello di verificare dopo un follow up di 5 anni la sensibilità e le specificità delle “Red Flags” nel predire la potenziale evolutività di pazienti a cui non è stata posta una diagnosi di certezza di sclerosi sistemica al momento dello screening e valutare i trattamenti più efficaci affinché venga arrestata sempre più efficacemente questa malattia per la quale a tutt’oggi non ci sono cure definitive.

L’obiettivo dello studio è quello di determinare/ convalidare per la diagnosi precoce di SSc, la capacità di discriminazione (sensibilità e specificità) e di previsione (valore predittivo positivo e valore predittivo negativo) di caratteristiche cliniche (Fenomeno di Raynaud, edema digitale, sclerodattilia), esami di laboratorio (positività SSc di anticorpi specifici) e del pattern capillaroscopico (strumentale) (Tab. II) (46).

Di grande importanza risulta il fatto che pazienti con Fenomeno di Raynaud ed edema digitale e che

Tabella II - Criteri diagnostici per la diagnosi precoce di SSc.

Criteri Maggiori: Fenomeno di Raynaud, edema digitale, autoanticorpi specifici (ANA, ACA, tanti-topo I), anomalie capillaroscopiche

Criteri Minori: Calcinosi, ulcere digitali, sintomi di reflusso gastroesofageo, telangectasie

Diagnosi: 3 criteri maggiori soddisfatti o 2 criteri maggiori + 1 criterio minore criteri soddisfatti

Matucci-Cerinic M et al., Annals Rheum Dis in press 2009.

presentano alterazioni del microcircolo evidenziato alla capillaroscopia dovrebbero essere oggetto di esami sierologici (indici di flogosi e di funzionalità renale) e di ulteriori indagini per valutare la funzione e lo status degli organi (ecocardiogramma, Tc torace ad alta risoluzione, prove di funzionalità respiratoria con misurazione del DLCO).

Tutto questo per essere attuabile richiede una stretta collaborazione tra il reumatologo e i medici di medicina generale che devono essere pertanto adeguatamente formati affinché siano in grado di riconoscere le "Red Flags" (Fenomeno di Raynaud ed edema digitale) ed attuare così la prima fase di screening richiedendo gli anticorpi specifici (anti-Scl70 e anti-centromero). Spetterà poi ai centri specialistici effettuare ulteriori accertamenti umorali/strumentali in caso di positività anticorpale.

A tale scopo i centri EUSTAR avvieranno un programma regionale di corsi indirizzati non solo ai giovani reumatologi ma anche ad altri medici specialisti (dermatologi, pneumologi) e ai medici di medicina generale che sono spesso i primi a vedere pazienti con Fenomeno di Raynaud e potenziali pazienti sclerodermici.

CONCLUSIONI

Un approccio interdisciplinare è pertanto fondamentale per lo screening e il trattamento della sclerodermia ad ogni stadio; essendo classificata come "malattia rara" è necessario inoltre istituire un registro che consenta la gestione dei dati relativi alle modalità di presentazione, trattamento e outcome (47).

BIBLIOGRAFIA

1. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc). Systemic sclerosis: demographic, clinical and serologic features and survival in 1.012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 139-52.
2. Chiffolt H, Fautrel B, Sordet C, Chateleu E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systemic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2008; 37 (4): 223-35.
3. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 239-54.
4. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann of Rheum Dis* 2007; 66: 940-4.
5. Bartoloni Bocci E, Giordano A, Bistoni O, Gerli R. Gli esami di autoimmunologia nella diagnosi e nel monitoraggio della sclerosi sistemica. *Il quesito clinico. RIMEI-IJLaM* 2007; 3: (3-S1) 82-5.
6. Belotti Masserini A, Zeni S, Cossutta R, Soldi A, Fantini F. Cost of illness in systemic sclerosis: a retrospective study of an Italian cohort of 106 patients. *Reumatismo* 2003; 55: 245-55.
7. Merkel PA, Herylin K, Martin RW, Anderson JJ. Measuring disease activity and functional status in patient with scleroderma and Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 2002; 4: 2410-20.
8. Baron M, Sutton E, Hudson M. The relationship of dyspnea to function of life in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* Aug 29 (Epub ahead of print).
9. Valentini G, Matucci Carinic M. Disease specific quality indicators, guidelines and outcome measures in scleroderma. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25 (47): 159-62.
10. Meyer O. Prognostic markers for systemic sclerosis. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 490-4.
11. Shand L, Lunt M, Nihtyanova S, Hoseini M, Silman A, Black C, et al., Relationship between change in skin score and disease outcome in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2422-31.
12. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 35-42
13. Meyer OC, Fertig N, Lucas M, Somogyi N, Medsger TA Jr. Disease subsets, antinuclear antibody profile and clinical features in 127 French and 247 US adult patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2007; 34: 104-9.
14. Senecal JL, Hénault J, Raymond Y. The pathogenic role of autoantibodies to nuclear autoantigens in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 2005; 32: 1643-9.
15. Tozzoli R, Villalta D. Anti-RNA Polymerase antibodies. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL, eds. *Autoantibodies*. 2nd Edition. Amsterdam: Elsevier Science BV 2006; 247-54.
16. Weiner ES, Hildebrandt S, Senecal JL, Daniels L, Noell S, Joyal F, et al. Prognostic significance of anticentromere antibodies and anti-topoisomerase I antibodies in Raynaud's disease. A prospective study. *Arthritis Rheum* 1991; 34 (1): 68-77.
17. Maricq HR, Gordon G, Leroy EC. Studies in patients with connective tissue disorders. *Bibl Anat* 1977 (16 Pt 2): 135-41.
18. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burroni A, Craviotto C, Basso M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43: 719-26.
19. Maricq HR, Harper FE, Khan MM, Tan EM, LeRoy EC. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 1983; 1 (3): 195-205.
20. Wigely FM. When is scleroderma really scleroderma? *J Rheumatol* 2001; 28: 1471-3.
21. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA Jr, et al. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic

- Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90.
22. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheum* 2001; 28: 1573-6.
 23. Tan EM. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol* 1989; 44: 93-151.
 24. Maricq HR, LeRoy EC. Patterns of finger capillarity abnormalities in connective tissue disease by "wide field" microscopy". *Arthritis Rheum* 1973; 16: 619-28.
 25. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (12): 3902-12.
 26. Medsger A Jr. Comment on Scleroderma Criteria Cooperative Study. In Black CM, Myers AR, editors. *Current topics in rheumatology: systemic sclerosis*. New York: gower Medical Publishing 1985; 16-7.
 27. Lorenzetti LS, Joyal F, Raynaud JP, Roussin A, Goulet JR, Rich E, et al. Updating the America College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the intensity for limited scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 735-6.
 28. Fine GL, Denton CP, Black CM, Korn JH, de Crombrughe B. Systemic sclerosis: current pathogenetic concepts and future prospects for targeted therapy. *Lancet* 1996; 347: 1453-8.
 29. Giordano M, Valentini G, Vatti M. Systemic sclerosis sine scleroderma and correlated diagnostic problems. *Conn Tiss Dis* 1982; 1: 115-36.
 30. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma. Demographic, clinical, and serological features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2000; 2: 444-51.
 31. Wells AU, Hansell DM, Corrin B, Harrison NK, Goldstraw P, Black CM, et al. High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax* 1992; 47: 738-42.
 32. Homrswell RR, Hargrove MD, Peete WP. Scleroderma presenting as the malabsorption syndrome. *Gastroenterology* 1960; 40: 580-2.
 33. Lomeo RM, Cornella RJ, Schabel SI, Silver RM. Progressive systemic sclerosis presenting as pulmonary interstitial fibrosis. *Am J Med* 1989; 87: 525-7.
 34. De Villiers WJS, Jardann HF, Bates W. Systemic sclerosis sine scleroderma presenting with vitiligo-like depigmentation and interstitial pulmonary fibrosis. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 127-31.
 35. Ferri C, Bernini L, Germinagal G. Lung involvement in systemic sclerosis sine scleroderma treated by plasma exchange. *Int J Artif Organs* 1992; 15: 426.
 36. Zwettler U, Andrassy K, Waldherr R, Ritz E. Scleroderma renal crisis as a presenting feature in the absence of skin involvement. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 53-6.
 37. Valentini G. Early systemic sclerosis: diagnostic criteria and work-up. *Reumatismo* 2002; 54 (1): 9-11.
 38. Hudson M, Thombs B, Baron M. Time to Diagnosis in Systemic Sclerosis: Is Gender a factor? *Arthritis Rheum* 2007; 56: 487-9.
 39. Khanna D, Lovell DJ, Giannini E, Clements PJ, Merkel PA, Seibold JR, et al. Development of a provisional core set of response measures for clinical trials of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (5): 703-9.
 40. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Jr, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 442-52.
 41. Cutolo M, Sulli A., Pizzorni C, Accardo, S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000; 27 (1): 155-60.
 42. Secchi M.E, Sulli A, Pizzorni C, Cutolo M. Nailfold capillaroscopy and blood flow laser-doppler analysis of the microvascular damage in systemic sclerosis: preliminary results. *Reumatismo* 2009; 61 (1): 34-40.
 43. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Identification of transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon by nailfold videocapillaroscopy: comment on the article by Hirschl, et al. *Arthritis and Rheumatism* 2007; 56: 2102-3.
 44. Avouac J, et al Defining preliminary criteria for the diagnosis of very early systemic sclerosis (VEDOSS): results of a Delphi consensus study submitted 2009.
 45. De Angelis R, Grassi W, Cutolo M. The reasons for a growing need for capillaroscopy in rheumatology. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 405-10.
 46. Matucci-Cerinic M, Allnare Y, Czirjak L, Tyndall A, Müller-Ladner U, Denton C, Valentini G, Distler O, Fligelstone K, Tyrrel-Kennedy A, Farge D, Kowal-Bielecka O, Van den Hoogen F, Cutolo M, Sampaio-Barros PD, Nash P, Takehara P, Furst DE. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR scleroderma trial and research group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy. *Annals Rheum Dis* in press 2009.
 47. Matucci-Cerinic M, Steen V, Nash P, Hachulla E. The complexity of managing systemic sclerosis: screening and diagnosis. *Rheumatology* 2009; 48: iii8-iii13.

