

6 NOVEMBRE

IL DOLORE IN REUMATOLOGIA

Moderatori: C. Montecucco (Pavia), G. Varrassi (L'Aquila)

- Dolore da sensibilizzazione centrale
P. Sarzi Puttini (Milano)
- Antiinfiammatori e analgesici nella terapia dell'osteoartrosi
L. Di Matteo (Montesilvano)
- Il dolore refrattario in reumatologia: dalla diagnosi alle procedure specialistiche
W. Raffaeli (Rimini)

DOLORE DA SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE

P. SARZI-PUTTINI¹, M. CAZZOLA², F. ATZENI¹

¹U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliera "L. Sacco", Milano;

²U.O. Medicina Riabilitativa, Azienda Ospedaliera "Ospedale di Circolo" di Busto Arsizio, Presidio di Saronno (VA)

INTRODUZIONE

Il termine di sindromi da sensibilizzazione centrale è stato introdotto per includere un'insieme di condizioni, clinicamente differenti caratterizzate da dolore sia localizzato che diffuso associato ad alterazioni comportamentali. Tra queste condizioni ricordiamo la sindrome fibromi algia (FM).

Il dolore da sensibilizzazione centrale sarebbe il risultato di alterazioni neurofisiologiche, neuroimmunologiche, neuroendocrine, di fattori genetici e psicosociali. È caratterizzato, sotto il profilo clinico e neurofisiologico, da iperalgesia (eccessiva suscettibilità verso stimoli normalmente dolorosi), da allodinia (percezione del dolore per stimoli normalmente non dolorosi), da estensione dell'area recettiva (percezione del dolore al di fuori del metameri effettivamente stimolato), da incremento della durata dell'attività di scarica delle fibre nervose attivate, da permanenza della sensazione dolorosa o di sensazioni spiacevoli al termine dell'applicazione dello stimolo (1). Dal punto di vista neurofisiologico, nella sensibilizzazione centrale sono implicate le fibre A e le fibre C (queste ultime coinvolte precipuamente nel dolore cronico), attivate alla periferia da mediatori della flogosi quali la sostanza P (SP) e le prostaglandine (PG). Vi sarebbe una riduzione dell'attività dei meccanismi di inibizione della trasmissione del dolore dovuta a neurotrasmettitori quali le encefaline, l'acido gamma-amino-butyrico (GABA), la 5-HT, la norepinefrina e la dopamina (2). Questo complesso sistema neurofisiopatologico evidenzia l'aspetto "organico" di patologie che lungamente erano state inserite tra le "sindromi somatiche funzionali" (3). Tra gli esempi di sindromi da sensibilizzazione centrale ricordiamo la *sindrome fibromi algia*.

SINDROME FIBROMIALGICA

La sindrome fibromi algia (FM) rappresenta una condizione clinica di frequente riscontro nella pra-

tica clinica caratterizzata da dolore muscolo scheletrico diffuso (4). La sua prevalenza nella popolazione generale è stimata tra l'1-3% con una maggiore incidenza nel sesso femminile. La diagnosi di FM viene effettuata in base ai criteri classificativi dell' American College of Rheumatology (ACR) del 1990 che richiedono la presenza, da almeno tre mesi, di dolore muscolo-scheletrico diffuso e la positività di almeno 11 dei 18 tender points (TPs), evocabili alla digitopressione o mediante algometro a pressione posizionati in sedi codificate (5). In aggiunta ai criteri classificativi, i pazienti affetti da FM lamentano una varietà multiforme di altri sintomi clinici associati quali: ansia, depressione, cefalea (spesso muscolo-tensiva), alterazioni del sonno, astenia, rigidità mattutina, parestesie agli arti, toracoalgie atipiche, colon e /o vescica irritabile (6).

Circa il 30% dei pazienti fibromi algici presentano disturbi di tipo ansioso-depressivo. Il dolore è il sintomo predominante della FM, spesso inizia in una sede localizzata, come il rachide cervicale e le spalle, e successivamente, si diffonde in tutto il corpo sino a divenire pressoché ubiquitario (5). Ad una prima valutazione l'esame obiettivo di questi soggetti risulta nella norma ma, ad una più attenta valutazione, si osserva la presenza di dolore evocabile in sedi specifiche (aree algogene). La presenza e la tipologia di queste caratteristiche aree algogene (tender points: TPs), nell'ambito del dolore diffuso, permette di distinguere i pazienti fibromi algici da quelli affetti da altre condizioni cliniche (6).

Il meccanismo etiopatogenetico che sembra ottenere i maggiori consensi dai vari Autori sarebbe riconducibile ad un'alterazione dei meccanismi di processazione e modulazione degli stimoli nocicettivi a livello sia centrale che periferico (7). L'approccio terapeutico tradizionale farmacologico attualmente è sempre più frequentemente associato a terapie alternative non-farmacologiche quali: bio-feedback, ipnositerapia, fitness cardiovascolare, terapia cognitiva comportamentale ed agopuntura.

ecc. (8). Non esiste a tutt'oggi un trattamento farmacologico, comportamentale e/o di supporto psicologico uniformemente efficace in tutti i pazienti affetti da FM; le varie strategie terapeutiche a disposizione del clinico devono quindi essere personalizzate per ogni singolo paziente e, a volte, è necessario intraprendere differenti modalità terapeutiche prima di ottenere un miglioramento ottimale dei sintomi (9, 10).

BIBLIOGRAFIA

1. Staud R, Rodriguez ME. Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 90-8.
2. Staud R, Craggs JG, Robinson ME, Perlstein WM, Price DD. Brain activity related to temporal summation of C-fiber evoked pain. *Pain* 2007; 130-42.
3. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 339-52.
4. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-72.
5. Cazzola M, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Pain in Fibromyalgia syndrome. *J Funct Syndr* 2002; 2: 1-12.
6. Cassisi G, Sarzi-Puttini P, Alciati A, Casale R, Bazzichi L, Carignola R, et al. (Italian Fibromyalgia Network). Symptoms and signs in fibromyalgia syndrome. *Reumatismo* 2008; 60 (Suppl 1); 15-20.
7. Cazzola M, Sarzi-Puttini P, Stisi S, Di Franco M, Bazzichi L, Carignola L, Gracely RH, (Italian Fibromyalgia Network). Fibromyalgia syndrome: definition and diagnostic aspects. *Reumatismo* 2008; 60 (Suppl 1); 3-14.
8. Sarzi-Puttini P, Atzeni F. La sindrome fibromialgica. *Riabilitazione reumatologica approccio multidisciplinare*. Ed. S. Maddali Bongi. 23.a: 979-94.
9. Sarzi-Puttini P, Buskila D, Carrabba M, Doria A, Atzeni F. Treatment Strategy in Fibromyalgia Syndrome: Where Are We Now? *Semin Arthritis Rheum* 2008;
10. Burckhardt CS. Multidisciplinary approaches for management of Fibromyalgia. *Curr Pharm Design* 2006; 12: 59-66.

ANTIINFIAMMATORI E ANALGESICI NELLA TERAPIA DELL'OSTEOARTROSI

L. DI MATTEO, L. DI BATTISTA, M. DI CICCIO, C. LAURITI

U.O.C. Reumatologia, Pescara

Non esiste una cura definitiva per l'osteoartrosi. Tuttavia, esistono diversi trattamenti sintomatici in grado di migliorare la qualità della vita del malato. L'approccio ottimale prevede la combinazione di una serie di strategie di tipo non farmacologico e farmacologico.

I farmaci attualmente disponibili sono in grado di alleviare il dolore, preservare la mobilità articolare, rallentare la progressione del danno.

La strategia farmacologica dipende dalla sede del processo artrosico: le principali società internazionali hanno infatti emanato linee-guida specifiche per singoli distretti. È determinante anche il carattere mono o polidistrettuale dell'impegno articolare: nel caso, ad esempio, di un'osteoartrosi monodistrettuale del ginocchio, si potrà prendere in considerazione - anche ai fini di ridurre gli effetti indesiderati dei trattamenti sistemici - un approccio locale che preveda FANS topici o steroidi intraarticolari, ma tale strategia sarà difficilmente realizzabile nel caso di un impegno simultaneo di più sedi articolari.

Una delle maggiori problematiche cliniche in questo ambito è che l'impiego dei farmaci è spesso caratterizzato da un pericoloso 'fai da te' o da una scarsa lungimiranza nella gestione a lungo termine: ciò risulta tanto più preoccupante se si considera che l'osteoartrosi è una condizione dolorosa e invalidante a carattere cronico - che necessita perciò di trattamenti prolungati e di una presa in carico del malato globale - con un elevato impatto sulla popolazione anziana. La safety rappresenta dunque un aspetto decisionale fondamentale nella gestione terapeutica di questa patologia.

L'obiettivo della nostra trattazione è quello di esaminare i capisaldi della terapia sintomatica sistemica dell'osteoartrosi: paracetamolo, farmaci antiinfiammatori non steroidei e oppioidi.

Le principali linee-guida internazionali raccomandano l'impiego del Paracetamolo - fino a 4 g/die - come farmaco analgesico di prima linea, sottolineando che il passaggio ad una strategia terapeuti-

ca alternativa dovrebbe essere effettuato solo in caso di risposta inadeguata o qualora il processo degenerativo si caratterizzi per una spiccata componente infiammatoria. Ciò in considerazione del migliore profilo di sicurezza del paracetamolo rispetto agli antiinfiammatori, seppure a fronte di una riconosciuta minore efficacia nel sollievo dal dolore. Gli antiinfiammatori non steroidei (FANS) sono tra i farmaci più prescritti nel mondo per la gestione del dolore muscolo-scheletrico acuto o cronico. Recentemente, tuttavia, le autorità regolatorie hanno posto vincoli restrittivi sull'impiego sia dei FANS tradizionali che dei coxib: tanto la FDA quanto l'EMA ne raccomandano l'uso alla minima dose efficace e per tempi più brevi possibili. La scelta della terapia antiinfiammatoria si dovrebbe basare anzitutto su un'attenta valutazione dei fattori di rischio del paziente.

Negli anni '90 l'introduzione dei coxibs, inibitori selettivi della cicloossigenasi-2, sembrava aver rivoluzionato lo scenario della terapia antiflogistica: essi promettevano di realizzare un soddisfacente effetto antiinfiammatorio e analgesico (perlomeno pari a quello dei FANS tradizionali) riducendo il problema della gastrolesività. Senonché, nel 2004, il ritiro del Rofecoxib dal mercato aprì improvvisamente la questione del rischio cardiovascolare; quest'ultimo, prima confinato ai soli inibitori selettivi, ha poi travolto anche i FANS tradizionali. L'avvento dei coxibs ha dunque avuto il merito di sensibilizzare la comunità scientifica sulla questione del rischio cardiovascolare, che riguarda in realtà l'intera categoria dei farmaci antiinfiammatori non steroidei e non solo quelli selettivi.

Inizialmente fu inevitabile attribuire alla cox-2 selettività e ad un presunto sbilanciamento dell'equilibrio coagulativo la spiegazione farmacologica del dato clinico relativo al rischio vascolare dei coxibs: i FANS tradizionali, attraverso la inibizione concomitante della cox-1 e della cox-2, determinano inibizione sia del trombossano di derivazione piastrinica (ad azione vasocostrittrice e proaggregan-

te) che della prostaciclina di derivazione endoteliale (ad azione vasodilatatrice e antiaggregante); i coxibs, agendo solo sulla cox-2, inibiscono la prostaciclina lasciando intatta la sintesi del trombosano, spostando così la bilancia coagulativa verso una condizione trombofilica. Al contrario dei coxibs, per i FANS tradizionali, in virtù dell'inibizione della cox-1, si sarebbe potuto ipotizzare persino un effetto protettivo sul rischio aterotrombotico analogo a quello dell'aspirina.

In realtà, perché si realizzi un effetto clinicamente significativo sulla aggregazione piastrinica è necessario un livello di inibizione della cox-1 piastrinica superiore al 95% e persistente nel tempo, mentre l'inibizione della cox-1 prodotta dai FANS tradizionali diversi dall'ASA è parziale e reversibile; solo il naprossene si comporta in maniera simile all'aspirina, ma lo fa quando impiegato a dosaggi elevati (500x2/die), tali da non renderne accettabile il rischio GI per tempi prolungati.

Inoltre l'inibizione della cox-2 realizza un effetto sodio-ritentivo ed un aumento della pressione arteriosa attraverso il sistema renina-angiotensina-aldosterone, e ciò vale tanto per i cox-2 selettivi quanto per i non selettivi.

Non sorprende perciò che il profilo di sicurezza cardiovascolare della maggior parte dei FANS tradizionali sia sovrapponibile a quello dei coxibs, come recentemente lo studio MEDAL ha dimostrato: circa gli eventi vascolari, IMA e stroke, non c'era sostanziale differenza a 18 mesi tra Etoricoxib e Diclofenac; i casi di morte per eventi vascolari erano inoltre pari nei due gruppi e non si rilevava differenza nei pazienti che assumevano ASA a basse dosi (oltre il 34% della popolazione dello studio).

Il MEDAL rappresenta per il momento il lavoro di riferimento sull'argomento, sia per la numerosità del campione (circa 34.700 pazienti), sia perché le caratteristiche della popolazione sono molto più vicine alla realtà della pratica clinica quotidiana che al mondo selezionato dei trials (essa comprendeva anche soggetti ad alto rischio, in quanto avevano presentato precedenti eventi CV maggiori o erano stati sottoposti ad interventi di angioplastica coronarica e by-pass aorto-coronarico), sia perché è l'unico trial clinico specificatamente disegnato con lo scopo di confrontare direttamente un FANS e un coxib rispetto al rischio cardiovascolare.

Per quanto riguarda il rischio GI, fino a che punto esso è effettivamente ridotto con i coxibs rispetto ai FANS tradizionali?

Su 4 grandi trials di confronto randomizzati e con-

trollati (VIGOR, CLASS, TARGET e MEDAL), solo due (VIGOR e TARGET) concludevano che l'incidenza di sanguinamento del tratto GI superiore era più bassa nel gruppo che assumeva il coxib rispetto al gruppo che assumeva il FANS tradizionale.

Lo studio MEDAL concludeva che non c'erano differenze significative di eventi GI gravi su 100 pz/anno per 18 mesi di trattamento tra Etoricoxib 60 o 90 mg/die e Diclofenac 150 mg/die (0,3 vs 0,32), mentre la differenza era significativa a favore di Etoricoxib per l'incidenza di eventi non complicati (0,37 vs 0,65).

La popolazione dello studio era molto vicina a quella del mondo reale, essendo composta anche da soggetti con elevato rischio CV che assumevano ASA a basse dosi o con elevato rischio GI che assumevano PPI (questi ultimi rappresentavano circa il 50% della popolazione dello studio); inoltre il MEDAL, a differenza della maggior parte degli altri lavori che focalizzavano l'attenzione soprattutto sul tratto GI superiore, prendeva in considerazione gli eventi GI in toto, e cioè sia quelli a carico del tratto GI superiore che inferiore, i quali hanno meccanismi fisiopatologici distinti. Tuttavia, un limite metodologico nell'estrapolazione dei dati del MEDAL risiede nel fatto che esso aveva come end-point primario l'incidenza di eventi cardiovascolari, e dunque non era stato disegnato ad hoc per la valutazione della tollerabilità GI.

Un aspetto importante da valutare è cosa dobbiamo aspettarci rispetto al rischio ulcerativo nel paziente in terapia con ASA a basse dosi che assuma contemporaneamente un coxib per tempi più o meno lunghi. Sia lo studio TARGET che lo studio CLASS dimostrano che, nei sottogruppi di pazienti che assumevano ASA a basse dosi per la prevenzione CV, l'incidenza di eventi GI nei pazienti che utilizzavano un coxib e in quelli che utilizzavano un FANS non selettivo era sovrapponibile. Dunque, il concomitante uso di ASA a basse dosi andrebbe a vanificare il potenziale vantaggio dato dall'impiego del coxibs sul rischio GI, perché in questo modo si verrebbe a realizzare il blocco concomitante di cox-1 e cox-2. È di grande interesse l'osservazione recente che, in pazienti a rischio molto elevato per ricorrenza di sanguinamento del tratto GI, l'associazione del PPI al coxib riduce tale rischio in maniera significativa. Questi dati forniscono alcune evidenze circa l'opportunità di considerare, anche con il coxib, l'uso concomitante del PPI nel paziente ad alto rischio.

Tuttavia, anche quando la scelta del farmaco risul-

ta ben ponderata e adeguata alle esigenze del singolo paziente, è difficile che, nel lungo periodo, la monoterapia riesca a controllare in maniera soddisfacente la sintomatologia di una osteoartrosi polidistrettuale severa. Tale constatazione si fonda su una solida base fisiopatologica: il dolore muscolo-scheletrico cronico assume a lungo andare una duplice componente nocicettiva-neuropatica, e l'eziologia multifattoriale richiede parimenti un approccio combinato alla gestione del dolore attraverso una associazione di FANS, paracetamolo, oppioidi. Questa "analgesia multimodale" può consentire sia una più efficace gestione del dolore sia un risparmio sulla dose dei singoli agenti, con una riduzione dei rispettivi effetti collaterali.

BIBLIOGRAFIA

1. American College of Rheumatology Ad Hoc Group on Use of Selective and Nonselective Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. Recommendations for use of selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs: an American College of Rheumatology white paper. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1058-73.
2. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145-55.
3. Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 669-81.
4. Langford RM. Pain management today-what have we learned? *Clin Rheumatol* 2006; 25 (Suppl 1): 2-8.
5. Berenbaum F. New horizons and perspectives in the treatment of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10 (Suppl 2): S1.
6. Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2007; 369: 465-73.
7. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368: 1771-81.

IL DOLORE REFRATTARIO IN REUMATOLOGIA: DALLA DIAGNOSI ALLE PROCEDURE SPECIALISTICHE

W. RAFFAELI

Rimini

Testo non pervenuto

VITAMINA D

Moderatori: S. Adami (Verona), M. Cutolo (Genova)

- Epidemiologia dell'ipovitaminosi D
A. Del Puente (Napoli)
- Vitamin D, immune response and rheumatic diseases
M. Cutolo (Genova)
- Effetti scheletrici della vitamina D
O. Di Munno (Pisa)

COMUNICAZIONE

- Densità minerale, indici di turnover osseo e livelli sierici di 25OH-vitamina D in premenopausa
O. Viapiana, G. Gandolini, G.B. Rini, O. Di Munno, L. Idolazzi, E. Fracassi, V. Braga, S. Tamanini, A. Mattarei, S. Adami

EPIDEMIOLOGIA DELLA IPOVITAMINOSI D

A. DEL PUENTE, A. ESPOSITO

Reumatologia, Università "Federico II", Napoli

La vitamina D può essere considerata a tutti gli effetti un vero e proprio ormone. Il suo compito fondamentale è di mantenere nel range di normalità le concentrazioni di calcio e fosforo nei fluidi extracellulari. Tale funzione viene assolta grazie al suo ruolo di controllo del meccanismo del coupling, aumentando l'efficienza di duodeno e digiuno nell'assorbire il calcio alimentare ed il fosforo e stimolando la mobilizzazione di calcio e fosforo dai depositi ossei.

Quando si usa il termine di vitamina D senza ulteriori specificazioni si intende il precursore dell'ormone attivo, ossia la vitamina D₂ o la vitamina D₃. Tali composti, assunti con la dieta o prodotti a livello cutaneo, necessitano di due passaggi obbligatori prima di divenire l'ormone attivo: una idrossilazione in posizione 25 (che avviene per il passaggio epatico) ed una in posizione 1 (che avviene nel parenchima renale).

La vitamina D è scarsamente presente in natura e raramente presente negli alimenti.

Un deficit di vitamina D genera transitoria ipocalcemia che porta ad iperparatiroidismo secondario e modesta ipofosfatemia. Dal punto di vista osseo tale condizione, se protratta nel tempo è causa di osteomalacia e può aggravare una osteoporosi.

Numerose sono ormai le evidenze riguardanti il deficit di livelli sierici di vitamina D, e non solo nella popolazione anziana.

In un gruppo di 178 bambine ed adolescenti di sesso femminile è stato dimostrato che la concentrazione sierica di calcitriolo era, nell'analisi cross-sezionale, al suo valore massimo proprio negli anni di massimo sviluppo puberale. Questo valore correlava anche con il periodo di massimo incremento nella deposizione scheletrica di calcio (g/anno). Nella valutazione longitudinale si rilevava un'associazione positiva tra il livello basale di calcitriolo e la percentuale annuale di incremento dei valori mineralometrici. Anche i livelli sierici di osteocalcina risultavano associati positivamente ai valori di calcitriolo

L'esposizione alla luce del sole e l'assunzione di preparati arricchiti con la vitamina sono le sorgenti principali di questo essenziale nutriente. Riduzioni stagionali nella densità di massa ossea in soggetti anziani sembrano essere legate al ridursi durante l'inverno dei livelli circolanti di 25(OH)D con conseguente aumento della concentrazione di PTH.

L'età non riduce la capacità dell'intestino di assorbire la vitamina D presente negli alimenti, mentre riduce la capacità cutanea di sintesi. È bene rammentare che il vetro fa da filtro agli ultravioletti e quindi l'esposizione al sole in queste condizioni non stimola la produzione endogena della vitamina.

Alcuni anni fa è stato riportato che il polimorfismo nel gene che codifica per il recettore della vitamina D (VDR) è responsabile per larga parte della varianza genetica. L'elemento fondamentale di questo studio consiste nell'osservazione che, in gemelli dizigotici, per quanto riguarda la massa ossea i soggetti omozigoti per un allele definito bb differivano dagli omozigoti BB di oltre una deviazione standard. A questa iniziale osservazione molte si sono aggiunte con risultati spesso contraddittori.

Una recente rivalutazione della Letteratura al riguardo ha valorizzato notevolmente l'aspetto nutrizionale anche in questo campo prendendo lo spunto da alcune interessanti evidenze. In donne giovani in premenopausa, specifici genotipi del VDR associano con la BMD solo a bassi livelli di introito di calcio con la dieta. Il dato era confermato anche in donne in postmenopausa con genotipo BB. Tali soggetti presentavano più bassi livelli di assorbimento di calcio rispetto alle donne con genotipo bb solo a diete con bassi livelli di calcio, ma non con diete ad alto introito di calcio. Ciò porterebbe alla considerazione che donne con genotipo BB potrebbero non essere adattate a diete con basso introito di calcio.

In alcuni precedenti lavori abbiamo valutato l'introito di calcio in un campione rappresentativo del-

la popolazione generale femminile dell'area napoletana. In questa stessa popolazione abbiamo quindi valutato lo status vitaminico D.

Il campione studiato è costituito da 139 donne distribuite in sette gruppi di età dai 45 ai 79 anni (109 in menopausa e 30 in età fertile; percentuale di completezza del reclutamento: 85.2%). Ciascun soggetto ha risposto ad un questionario di frequenza dei consumi alimentari, già in precedenza validato per l'uso nella nostra popolazione, mirato alla valutazione degli introiti di calcio e vitamina D con la dieta. Ogni soggetto è stato inoltre sottoposto a prelievo per la determinazione dei livelli sierici di 25(OH) vitamina D. Metà dei partecipanti è stata visitata nel periodo compreso tra ottobre e marzo, l'altra metà nel restante periodo dell'anno. Napoli è situata a 40°N di latitudine, quindi una adeguata esposizione alla luce solare è efficace nella sintesi di vitamina D anche nei mesi invernali. Tale dato è stato da noi confermato confrontando le misurazioni su siero effettuate nel periodo ottobre-marzo con quelle effettuate tra aprile e settembre. I dati non mostrano differenze significative, né sulla media, né nei diversi gruppi di età. I risultati hanno mostrato un introito di vitD giornaliero inferiore ai livelli consigliati (10 µg/die) in oltre il 90% dei soggetti. I soggetti con livelli di vitD sierica inferiori al valore minimo normale (15 ng/ml) sono in totale il 17.3% sulla popolazione totale esaminata e all'incirca il 25% nella popolazione ul-

trasessantenne. Bassa è la correlazione tra i livelli sierici e introito alimentare ($r=0.1$)

I dati ottenuti mostrano la presenza di una rilevante percentuale di soggetti in ipovitaminosi D anche nella popolazione meridionale. Tale situazione sembra essere in massima parte legata al ridotto introito alimentare. Un'adeguata supplementazione e/o l'uso di cibi addizionati sono strumenti necessari al fine di correggere tale deficit.

BIBLIOGRAFIA

1. Del Puente A, Pappone N, Mandes MG, Mantova D, Scarpa R, Oriente P. Determinants of Bone Mineral Density in immobilization: a study on hemiplegic patients. *Osteoporosis Int* 1996; 6: 50-54.
2. Del Puente A, Postiglione A, Esposito-del Puente A, Carpinelli A, Romano M, Oriente P. Peripheral body fat has a protective role on bone mineral density in elderly women. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 690-93.
3. Del Puente A, Esposito-Del Puente A, Savastano S, Carpinelli A, Postiglione L, Oriente P. Dietary calcium intake and serum vitamin D are major determinants of bone mass variations in women. A longitudinal study. *Aging Clin Exp Res* 2002; 14 (5): 382-8.
4. Esposito A, Setola C, Del Puente A. Modifying nutritional risk factors. *Aging Clin Exp Res*. 2004; 16: 15-19.
5. Esposito A, Gugliucci G, Del Puente A. Epidemiology and nutritional risk factors. *Aging Clin Exp Res*. 2004; 16: 10-14.

VITAMIN D, IMMUNE RESPONSE AND RHEUMATIC DISEASES

M. CUTOLO, S. PAOLINO, C. PIZZORNI, B. SERIOLO

Research Laboratories and Academic Unit of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Genova, Italy

INTRODUCTION

1,25-Dihydroxyvitamin D(3) (1,25(OH)(2)D(3)), the biologically active metabolite of vitamin D(3), not only regulates bone and calcium metabolism but also exerts other biological activities, including immunomodulation via the nuclear vitamin D receptor expressed in antigen-presenting cells and activated T and B cells (1). This regulation is mediated through interference with nuclear transcription factors such as NF-AT and NF-kappaB or by direct interaction with vitamin D responsive elements in the promoter regions of cytokine genes (2).

When atmospheric conditions are ideal and skies are clear, 30 minutes of whole-body exposure of pale skin to sunlight without clothing or sunscreen can result in the synthesis of between 10,000 and 20,000 IU of vitamin D. These quantities of vitamin D are large, and therefore capable of supplying the body's full needs.

Vitamin D deficiency and autoimmune diseases

Epidemiological evidence indicates a significant association between vitamin D deficiency and an increased incidence of autoimmune diseases (3). Serum levels of vitamin D have been found significantly lower in systemic lupus erythematosus (SLE) and type-1 diabetes mellitus (IDDM) than in the healthy population (3).

An inverse correlation has been described between the supplementation of vitamin D and the development of IDDM and multiple sclerosis (MS) (4). Low serum levels of vitamin D3 might be partially related, among other factors, to prolonged daily darkness (reduced activation of the pre vitamin D by the ultra violet B sunlight), different genetic background (i.e. vitamin D receptor polymorphism) and nutritional factors, and explain to the latitude-related prevalence of autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis (RA), by considering the potential immunosuppressive roles of vitamin D (5).

Vitamin D or Hormone D?

The term vitamin D is, unfortunately, an imprecise term referring to one or more members of a group of steroid molecules (seco steroids). The A, B, C, and D ring structure is derived from the cyclopentanoperhydrophenanthrene ring structure for steroids. In particular, seco-steroids are those in which one of the rings has been broken (6).

Vitamin D, also known as cholecalciferol, is mainly generated in the skin of animals when one of the rings of the precursor molecule 7-dehydrocholesterol has been broken by ultra violet B light (UV-B, sun light). Therefore, vitamin D (or hormone D) is thus not a true vitamin, because individuals with adequate exposure to sunlight do not require dietary supplementation.

Although vitamin D is consumed in food, dietary intake alone is often insufficient, supplying only 20% of the body's requirements (6). Finally, the liver and kidney help convert vitamin D to its active hormone forms (vitamin D3 hormone).

There is increasing evidence that steroid hormones (vitamin D2, D3) derived from vitamin D, act through classical nuclear receptors (nVDR), as well as specific binding sites on the plasma membrane of target cells that are coupled to signal transduction systems and clarification of the physiological role of endogenous VDR agonists in the regulation of autoimmune responses will support the pharmacological VDR agonists for use in the clinic (7). The antiproliferative, prodifferentiative, immunomodulatory and antiinflammatory properties of synthetic VDR agonists could be exploited to treat a variety of autoimmune rheumatic diseases. Vitamin D3 produces biologic responses as a consequence of its metabolism into 1 α ,25(OH)2-vitamin D3 [1 α ,25(OH)2D3] and 24R,25(OH)2-vitamin D3. The metabolic production of these two seco steroids and their generation of the plethora of biologic actions that are attributable to the parent vitamin D3 are orchestrated *via* the integrated operation of the hormone D endocrine system (1).

This hormone D endocrine system is very similar in its organization to that of classic endocrine systems and is characterized by an endocrine gland (the kidney, the source of the two steroid hormones), target cells which possess receptors for the steroid hormones, and a feed-back loop involving changes in serum calcium that alter the secretion of parathyroid hormone (a stimulator of the renal 1-hydroxylase) which modulates the output by the kidney of the D steroid (1).

Vitamin D and the immune response

In recent years the discovery of the VDR in the cells of the immune system and the fact that several of these cells produce the vitamin D hormone suggested that it could have immunoregulatory properties.

VDR agonists seem primarily to inhibit dendritic cell (DC) differentiation, pathogenic proinflammatory T cells such as Th1 and Th17 cells and, under appropriate conditions, they seem to favor a deviation to the Th2 pathway (8).

Dendritic cells are primary targets for the immunomodulatory activity of 1,25(OH)₂D₃, as indicated by inhibited DC differentiation and maturation, leading to down-regulated expression of MHC-II, costimulatory molecules (CD40, CD80, and CD86) and decreased production of interleukin (IL)-12. Moreover, 1,25(OH)₂D₃ enhances IL-10 production and promotes DC apoptosis (9). Together, these effects of 1,25(OH)₂D₃ inhibit DC-dependent T cell activation (9).

In addition, two types of cells are induced by 1,25(OH)₂D₃, the T regulatory cells (Treg) and the NKT cells; induction of these regulatory cells and direct inhibition of Th1 cells are the mechanisms by which 1,25(OH)₂D₃ suppresses experimental autoimmunity (8).

Vitamin D may play an important role in the maintenance of B cell homeostasis and the correction of vitamin D deficiency may be useful in the treatment of B cell-mediated autoimmune rheumatic disorders such as SLE (9).

In fact, the generation of plasma cells and postswitch memory B cells was found significantly inhibited by 1,25(OH)₂D₃, although the up-regulation of genetic programs involved in B cell differentiation was only modestly affected (9).

It is now evident that B cells expressed mRNAs for proteins involved in vitamin D activity, including 1 alpha-hydroxylase, 24-hydroxylase, and the vitamin D receptor, each of which was regulated by 1,25(OH)₂D₃ and/or activation. Importantly,

1,25(OH)₂D₃ up-regulated the expression of p27, but not of p18 and p21, which may be important in regulating the proliferation of activated B cells and their subsequent differentiation (9).

The hormone D immunomodulatory and anti-inflammatory activities might be particularly efficient in RA patients and support a therapeutical role of 1,25(OH)₂D₃ in such disease (10).

Vitamin D and rheumatic diseases

Several studies have evaluated vitamin D and its role in RA.

A large prospective cohort study of 29,368 women of ages 55-69 years studied subjects without a history of RA at study baseline in 1986 (11).

Greater intake (highest versus lowest tertile) of vitamin D was inversely associated with risk of RA (RR 0.67, 95% CI 0.44-1.00, P for trend =0.05).

Inverse associations were apparent for both dietary (RR 0.72, 95% CI 0.46-1.14, P for trend =0.16) and supplemental (RR 0.66, 95% CI 0.43-1.00, P for trend =0.03) vitamin D (11).

On the other hands, circannual vitamin D serum levels have been found correlated with RA clinical status fluctuations (12). Practically, low serum vitamin D together with higher prevalence of RA seem common among North European people when compared to Southern Europe.

Serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels were evaluated in female RA patients from North (Estonia) and South (Italy) Europe and were correlated with the disease activity score (DAS28) during winter and summer (12).

Significantly lower 25(OH)D₃ serum levels were observed in RA patients from North versus South Europe with a circannual rhythm in winter and summer time.

In addition, 25(OH)D₃ values showed a significant correlation (negative) with RA clinical status (DAS28) in both North and South European RA patients, suggesting possible effects of vitamin D among other factors on disease activity (12).

Interestingly, SLE patients have multiple risk factors for vitamin D deficiency and disease severity seems correlated with lower 25-OH vitamin D serum levels (13).

A large study from a population-based cohort of 123 recently diagnosed SLE patients and 240 controls showed a trend toward lower 25(OH)D levels in SLE cases compared to controls, which was statistically significant in Caucasians (p=0.04), controlling for age, sex, season, and smoking (14).

Overall, 67% of the subjects were vitamin D defi-

cient, with mean levels significantly lower among African Americans (15.9 ng/ml) compared to Caucasians (31.3 ng/ml). Critically low vitamin D levels (<10 ng/ml) were found in 22 of the SLE cases, with presence of renal disease being the strongest predictor (OR 13.3, $p < 0.01$) followed by photosensitivity (OR 12.9, $p < 0.01$) (14).

These results further suggest vitamin D deficiency as a possible risk factor for SLE and provide guidance for future investigations looking at a potential role of vitamin D in the prevention and/or treatment of SLE. In a recent study vitamin D levels and disease status in patients with systemic lupus erythematosus were evaluated (15).

Approximately 65% of the SLE patients had values less than 80 nmol, which is accepted as the lower limit of vitamin D adequacy. In addition, 20% of the patients had levels of 25-hydroxyvitamin D that were lower than the normal range for the assay (<47.7 nmol/L).

The group of SLE patients with these lowest levels showed disease activity measures, including global assessment scores, that were higher in the than in those with levels considered normal in the assay ($P < 0.003$) (15).

Recently, in patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD) a seasonal variance in levels of 25(OH)D₃ was identified and showed that these levels were in any case significantly lower than in controls during the corresponding seasons (16). The results showed also that more severe vitamin D deficiency in UCTD patients may play a role in the subsequent progress into well-defined CTDs (17). Interestingly, keratinocytes in the epidermis convert 7-dehydrocholesterol to vitamin D₃ in the presence of UVB.

Additionally, the skin has the capacity to synthesize the biologically active vitamin D metabolite 1,25(OH)₂D₃, and represents an important target tissue for 1,25(OH)₂D₃ that regulates growth and differentiation (18).

Consequently, vitamin D analogues have been introduced for the treatment of the hyperproliferative skin disease psoriasis. Recently, sebocytes were identified as 1,25(OH)₂D₃-responsive target cells, indicating that vitamin D analogues may be effective in the treatment of acne (18).

It has been established that patients with disseminated psoriasis have significantly decreased serum levels of the biologically active form of vitamin D, 1- α ,25-dihydroxyvitamin D₃ (1-[α],25(OH)₂D₃; calcitriol) compared to age- and sex-matched controls and also compared to patients

with moderate psoriasis (18). Sunlight, UVB phototherapy, oral calcitriol, and topical vitamin D analogs are effective therapy for psoriasis due to vitamin D's anti-proliferative and pro-differentiating actions on keratinocytes.

Finally, the aim of a recent study was to describe the effect of systemic alphacalcidol (1 OH vitamin D₃) treatment on clinical and immunological parameters in patients with psoriatic arthropathy (19). Among the 19 patients investigated, 10 were treated with 0.25 microg oral alphacalcidol twice daily for 6 months, while 9 other patients served as controls. In the peripheral blood of the treated group but not in the controls, a statistically significant decrease was observed in the percentage of CD3/CD69-positive activated and CD8-positive interferon-gamma-producing T cells and in the serum level of interferon-gamma during the first 3 months and also in the clinical activity of the disease during the whole 6-month follow-up period (19).

The authors concluded, that systemic alphacalcidol treatment has an immunomodulatory effect on patients with psoriatic arthropathy.

CONCLUSIONS

The vitamin D endocrine system is recognized as an important immune modulatory factor involved in autoimmune rheumatic diseases as well as in protection from infections. VDR agonists seem primarily to inhibit dendritic cell (DC) differentiation, pathogenic proinflammatory T cells such as Th1 and Th17 cells and, under appropriate conditions, they seem to favor a deviation to the Th2 pathway. Dendritic cells are primary targets for the immunomodulatory activity of 1,25(OH)₂D₃. These immunomodulatory and antiinflammatory activities might be particularly efficient in RA or psoriatic patients and support a therapeutical role of 1,25(OH)₂D₃ in such diseases.

In addition, vitamin D may play an important role in the maintenance of B cell homeostasis and the correction of vitamin D deficiency may be useful in the treatment of B cell-mediated autoimmune rheumatic disorders such as SLE (20).

REFERENCES

1. Adorini A, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 404-12.
2. van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-di-

- hydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005; 97: 93-101.
3. Cutolo M. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48: 210-2.
 4. Littorin B, Blom P, Scholin A, Arnqvist HJ, Blohme G, Bolinder J, Ekbom-Schnell A, Eriksson JW, Gudbjornsdottir S, Nystrom L, Ostman J, Sundkvist G. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia* 2006; 49: 2847-52.
 5. Cutolo M, Otsa K, Laas K, Yprus M, Lehtme R, Secchi ME, Sulli A, Paolino S, Serio B. Circannual vitamin D serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24: 702-4.
 6. Norman AW, Henry HL, Bishop JE, Song XD, Bula, Okamura WH. Different shapes of the steroid hormone 1, 25(OH)₂-vitamin D₃ act as agonists for two different receptors in the vitamin D endocrine system to mediate genomic and rapid responses. *Steroids* 2001; 66: 147-58.
 7. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 80-90.
 8. Sigmundsdottir HJ, Debes GF, Alt C, Habtezion A, Soler D, Butcher EC. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D₃ to 'program' T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat Immunol* 2007; 8: 285-93.
 9. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007; 179: 1634-47.
 10. Cutolo M. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 210-2.
 11. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Saag KG; Iowa Women's Health Study. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 72-7.
 12. Cutolo M, Otsa K, Laas K, Yprus M, Lehtme R, Sulli A, Paolino S, Serio B. Circannual vitamin D serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24: 702-4.
 13. Cutolo M, Otsa K. Review: vitamin D, immunity and lupus. *Lupus.* 2008; 17: 6-10.
 14. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2006; 5: 114-7.
 15. Thudi A, Yin S, Wandstrat AE, Li QZ, Olsen NJ. Vitamin D levels and disease status in Texas patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci.* 2008; 335: 99-104.
 16. Zold E, Szodoray P, Gaal J, Kappelmayer J, Csathy L, Gyimesi E, Zeher M, Szegedi G, Bodolay E. Vitamin D deficiency in undifferentiated connective tissue disease. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10 (5): R123 Vitamin D involvement in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 446-7.
 17. Cutolo M. Vitamin D or hormone D deficiency in autoimmune rheumatic diseases, including undifferentiated connective tissue disease. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10: 123-25.
 18. Reichrath J. Vitamin D and the skin: an ancient friend, revisited. In *keratinocytes and other cell types.* *Exp Dermatol.* 2007; 16: 618-25.
 19. Gaál J, Lakos G, Szodoray P, Kiss J, Horváth I, Horkay E, Nagy G, Szegedi A. Immunological and clinical effects of alphacalcidol in patients with psoriatic arthropathy: results of an open, follow-up pilot study. *Acta Derm Venereol.* 2009; 89: 140-4.
 20. Cutolo M, Otsa K, Paolino S, Yprus M, Veldi T, Serio B. Vitamin D involvement in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 446-7.

EFFETTI SCHELETRICI DELLA VITAMINA D

O. DI MUNNO, A. DELLE SEDIE

U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa

INTRODUZIONE

Dai primi studi di McCollum e Davies nel 1913 (1), le conoscenze sul ruolo della vitamina D (VitD) e del suo metabolita attivo 1,25(OH)2D si sono notevolmente ampliate e ormai diffuso è il concetto che adeguati livelli sierici di 25(OH)D, l'indicatore funzionale dello stato vitaminico D (2-4), sono importanti per regolare un gran numero di funzioni, sia in condizioni fisiologiche che patologiche (3, 5-10). Recettori per 1,25(OH)2D (VDR) e coattivatori che potenziano la trascrizione VDR-mediata (3, 5, 11) sono stati identificati in molti tessuti che contengono anche l'enzima CYP27B1 (1 α -idrossilasi), responsabile della conversione del metabolita inattivo 25(OH)D nel metabolita attivo 1,25(OH)2D (3, 5, 6, 10, 12). Pertanto pur essendo il tubulo prossimale renale la maggior fonte di 1,25(OH)2D, altre cellule e tessuti, come le cellule del sistema immune (monociti, macrofagi, cellule dendritiche) e le cellule infiammatorie (polimorfo nucleati) attivate, cheratinociti, tessuto muscolare, vasi, paratiroidi, placenta, cellule ossee (osteoblasti), possono contribuire alla sintesi autocrina/paracrina di tale metabolita in condizioni fisiologiche e patologiche (3, 4, 6, 10, 12-14). Oltre al ruolo "canonico" di regolazione del metabolismo osseo, una mole crescente di dati ha messo in evidenza un ruolo rilevante della VitD e del suo metabolita attivo 1,25(OH)2D anche nella regolazione, attraverso meccanismi genomici (lenti) e non genomici (rapidi), della risposta immune (di tipo innato e di tipo adattativo) e infiammatoria, della proliferazione e della differenziazione cellulare (cute e follicoli piliferi, cellule tumorali) della secrezione ormonale (PTH, insulina, renina, fattore di crescita fibroblastico FGF-23) (3-6, 8-10, 13, 15, 16). Sempre più numerosi sono gli studi (RCT e non, prospettici e osservazionali) e le segnalazioni che bassi livelli di 25(OH)D circolante si accompagnano ad aumentato rischio di malattie cardiovascolari (14, 17-19), mortalità (20, 21), diabete (22-24), tumori

di vario tipo (10, 25-29), malattie autoimmuni come LES, artrite reumatoide, spondiloartriti (30-35). Non è inoltre da sottovalutare il ruolo del deficit di VitD in sindromi caratterizzate da dolore muscolare cronico, diffuso che viene erroneamente diagnosticato e trattato come dolore di origine fibromialgica, distimica, psicotica (36, 37).

EFFETTI SCHELETRICI

La regolazione del metabolismo osseo e più specificamente gli effetti scheletrici della VitD rimangono a tutt'oggi l'aspetto meglio documentato e caratterizzato da maggiori evidenze cliniche e sperimentali (3, 4, 7, 8, 10, 38).

La vitamina D2 (ergocalciferolo) e D3 (colecalciferolo), introdotte con gli alimenti o con supplementazione farmacologica, e la D3 di origine cutanea (che rappresenta l'80% del nostro patrimonio vitaminico D) subiscono una prima idrossilazione a livello epatico che le converte in 25(OH)D, la maggior forma circolante (e di deposito) della VitD; successivamente la 25(OH)D subisce una seconda idrossilazione a livello renale che la converte nella forma biologicamente attiva 1,25(OH)2D (3, 4, 10). L'1,25(OH)2D inibisce la sintesi e secrezione del PTH e previene la proliferazione della ghiandola paratiroidea (39); inoltre l'1,25(OH)2D up-regola il recettore del calcio (40) intervenendo in tal modo nella produzione e secrezione del PTH; poiché il PTH stimola la sintesi renale di 1,25(OH)2D, la sua inibizione rappresenta un importante meccanismo di controllo negativo della sintesi di VitD (6, 10).

Le correlazioni esistenti fra i livelli sierici di 25(OH)D, PTH e introito di calcio (41, 42) sono documentate in numerosi studi clinici, che evidenziano l'importanza di adeguate supplementazioni di calcio e VitD per mantenere i livelli di PTH nel range di normalità e ridurre il rischio di osteoporosi (OP) (41-43).

L'FGF-23, prodotto principalmente dal tessuto osseo (osteoblasti e osteociti) inibisce, all'opposto del PTH, la sintesi renale di 1,25(OH)2D; in condizioni come la malattia di McCune-Albright e l'osteomalacia tumorale, l'aumentata espressione di FGF-23 si accompagna infatti a valori molto ridotti di 1,25(OH)2D (6). Le complesse interazioni fra FGF-23, PTH e 1,25(OH)2D svolgono pertanto un ruolo rilevante nell'omeostasi fosfo-calcica (6, 10).

Fra i vari meccanismi omeostatici è di recente individuazione l'interazione dell'1,25(OH)2D con il sistema RANKL/RANK (44, 45), che ha un ruolo fondamentale nel riassorbimento osteoclastico e nel rimodellamento osseo più in generale.

L'1,25(OH)2D, tramite i VDR presenti negli osteoblasti induce da parte di tali cellule l'espressione di RANKL che legandosi al suo recettore RANK stimola l'osteoclastogenesi (46). Anche il PTH stimola l'espressione osteoblastica di RANKL e questo rappresenta uno dei meccanismi attraverso i quali sia il PTH che l'1,25(OH)2D contribuiscono ad innalzare i livelli calcemici. Infatti durante il riassorbimento osseo gli osteoclasti, liberando H⁺ e collagenasi, mobilizzano dai depositi il calcio e fosforo che, passando in circolo, riportano a valori normali le loro concentrazioni (3, 10).

L'1,25(OH)2D ha come principale organo bersaglio l'intestino tenue dove promuove l'assorbimento di calcio e fosforo, che verranno poi utilizzati nel processo di mineralizzazione ossea; in condizioni di carenza di vitamina D solo il 10-15% del calcio e solo il 50-60% del fosforo verranno infatti assorbiti (8).

EFFICACIA ANTIFRATTURATIVA

Numerosi studi e metanalisi hanno valutato negli ultimi anni l'efficacia antifratturativa della VitD, spesso con risultati poco chiari o addirittura contrastanti, tali da indurre nei medici (e nei pazienti) incertezze sulla reale utilità delle supplementazioni con VitD e su modalità e dosaggi eventualmente da utilizzare. I motivi di ciò sono da ricondurre alla qualità degli studi (studi RCT vs studi non controllati), ai dosaggi utilizzati (dosi >400 UI/die vs dosi <400 UI/die), al tipo di VitD utilizzata (VitD2 vs VitD3, colecalciferolo vs altre forme attivate), all'associazione o meno con calcio; da non sottovalutare poi aspetti legati alle caratteristiche dei pazienti che hanno partecipato allo studio come l'età (più o meno avanzata), lo stile di vita (soggetti istituzionalizzati o viventi nella comunità), lo sta-

to vitaminico di partenza, l'apporto calcio-vitaminico della dieta libera durante lo studio, l'aderenza al trattamento.

Questi elementi possono infatti influenzare in modo rilevante il risultato dello studio e contribuire a difformità nei risultati.

Due delle più complete metanalisi (47, 48) concludono ad esempio che la VitD non riduce significativamente il rischio di fratture (Fx) non vertebrali, se non in associazione al calcio e limitatamente ai soggetti anziani (>50 anni) e istituzionalizzati; la mancanza di efficacia antifratturativa è riportata infatti da studi come lo studio RECORD (49), quello di Porthouse et al. (50), quello della Women's Health Initiative (WHI) (51), inclusi nelle due metanalisi. Un'attenta lettura di questi studi mette in evidenza aspetti rilevanti in termini di efficacia come i livelli di partenza di 25(OH)D molto bassi e tali da non raggiungere, con le supplementazioni fornite, le concentrazioni (≥ 50 nmol/L), necessarie per ottenere un effetto antifratturativo (4, 9, 49, 51, 52) l'aderenza al trattamento bassa e ben lontana da quella ($\geq 80\%$) necessaria per garantirne l'efficacia (4, 49-51, 53). Infatti proprio nello studio WHI, gli autori sottolineano che nel sottogruppo di donne in cui la "compliance" alla supplementazione calcio-vitaminica era stata >80%, si aveva una riduzione del 29% del rischio di Fx di femore (51).

Altre metanalisi (54-56) e numerosi studi, in buona parte RCT (57-61) documentano invece l'effetto antifratturativo della VitD purchè le supplementazioni siano >400 UI/die (più appropriatamente >700 UI/die); solo con tali dosaggi si possono infatti ottenere concentrazioni sieriche di 25(OH)D ≥ 50 nmol/L (più appropriatamente ≥ 70 nmol/L), necessarie per tale effetto (4, 8-10, 52, 53).

Una metanalisi, pubblicata nel 2009 (62), di studi dal 1960 al 2008, in massima parte RCT, sull'efficacia di supplementazioni orali di VitD nella prevenzione di Fx non vertebrali e femorali in soggetti anziani (≥ 65 anni), ha preso in considerazione aspetti rilevanti in termini di risultati, quali l'associazione o meno col calcio, l'utilizzo di forme attivate di VitD e soprattutto l'aderenza al trattamento. Le conclusioni di tale metanalisi sono state che:

- 1) in soggetti ≥ 65 anni la prevenzione delle Fx con VitD è dose dipendente;
- 2) con supplementazioni ≥ 482 UI/die la riduzione del rischio di Fx è del 20% per le Fx non vertebrali e del 18% per le Fx femorali;
- 3) almeno per le dosi più alte (≥ 700 UI/die), la riduzione del rischio di Fx (-29% per le Fx non

vertebrali) non è limitata ai soggetti istituzionalizzati e a quelli in condizioni di salute compromesse;

- 4) l'associazione con calcio non appare migliorare l'efficacia antifratturativa;
- 5) la VitD3 sembra esser più efficace della VitD2;
- 6) limitatamente ai pochi studi valutati, la VitD attivata [1a(OH)D] non sembra offrire alcun vantaggio.

Sempre in termini di efficacia antifratturativa, un aspetto sicuramente da non sottovalutare è l'effetto delle supplementazioni di VitD (spesso in associazione con calcio) sulla forza muscolare, sull'equilibrio posturale e sulla riduzione del rischio di cadute, che nell'anziano rappresentano un fattore determinante delle Fx non vertebrali e più specificamente di quelle femorali.

Nell'anziano infatti, che cade più facilmente, sono ridotte sia la capacità di sintesi cutanea di VitD che l'espressione nel tessuto muscolare dei VDR (4, 7, 63, 64) e numerosi studi documentano le correlazioni esistenti fra livelli di 25(OH)D e forza muscolare, funzionalità degli arti inferiori, ridotto rischio di caduta e quindi di Fx (4, 65-71). Anche sotto questo aspetto, studi RCT e metanalisi recenti documentano che le supplementazioni di VitD (>700 UI/die) e calcio, riducono significativamente il rischio di cadute in individui anziani, istituzionalizzati (ma anche viventi nella comunità) (65, 72-75).

Dosi e modalità di assunzione

Comune è il consenso che l'effetto antifratturativo si ottiene con supplementazioni >700 UI/die, che permettono, nella maggior parte dei casi di raggiungere concentrazioni sieriche di 25(OH)D intorno a 70 nmol/L o comunque >50 nmol/L, defi-

nita quest'ultima come la concentrazione minima efficace (4, 8-10, 52, 53).

Alla luce di queste acquisizioni è stata approntata una formulazione settimanale di alendronato (70 mg) e VitD (5600 UI) dimostratasi efficace e ben tollerata (76). Tale formulazione fornisce il fabbisogno giornaliero minimo di 800 UI e può ovviare in parte, ai problemi di scarsa aderenza che caratterizza le supplementazioni farmacologiche giornaliere di calcio + VitD. Un recente studio sull'aderenza ai farmaci utilizzati più comunemente nel trattamento dell'OP nella popolazione italiana (9.851 donne), ha infatti evidenziato proprio per tali supplementazioni la "compliance" più bassa (77) e in uno studio successivo, condotto sempre nella popolazione italiana (78), è emerso che una condizione di deficit di VitD [25(OH)D <50 nmol/L], interferisce negativamente con la risposta al trattamento con bisfosfonati, sia in termini di incremento di BMD che di riduzione del rischio di Fx (Fig. 1) (78). Nell'ottica di garantire dunque un adeguato apporto vitaminico D, le aziende farmaceutiche del settore hanno approntato formulazioni di VitD2 o D3 a dosaggi anche molto elevati (100.000, 300.000 UI), al fine di permettere somministrazioni in bolo, 1-2 volte l'anno. Sono state proposte somministrazioni di 600.000 UI o 400.000 UI una volta l'anno (79, 80), 100.000 UI ogni 3 mesi (81) utilizzando sia VitD2 (80, 82) che VitD3 (79, 81), con risultati nella maggior parte dei casi positivi, sull'incidenza di Fx femorali (79-81). A proposito di tale modalità di somministrazione, un recente lavoro che ha confrontato in un periodo di 9 mesi 800 UI/die con 300.000 UI di VitD3 in unica somministrazione, ha messo in evidenza che con il singolo bolo, già dopo poche settimane è pos-

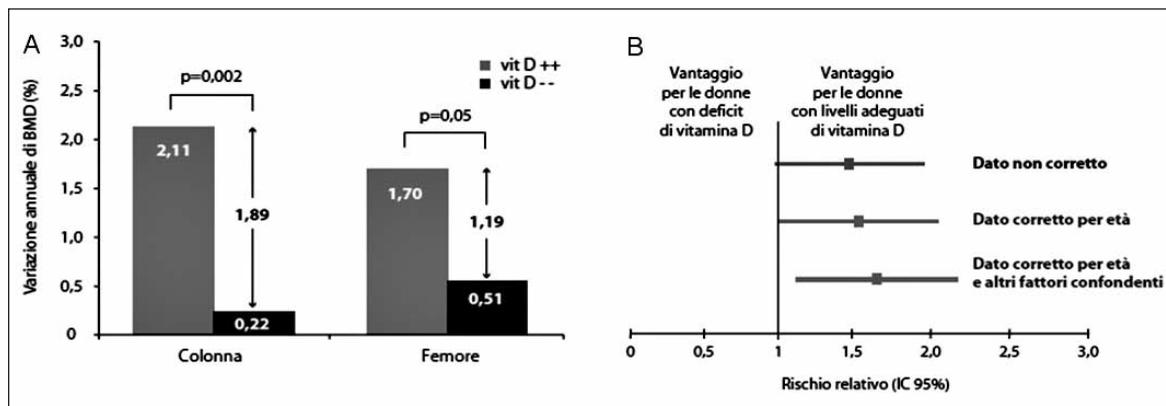


Figura 1 - Studio TOP 3D. **A:** relazione tra variazioni della BMD e livelli di 25(OH)D in soggetti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi (dopo correzione di tutti i possibili fattori confondenti). **B:** rischio relativo di frattura in funzione dei livelli di 25(OH)D (dopo correzione di tutti i possibili fattori confondenti).

sibile ottenere un livello sierico adeguato di 25(OH)D, ma progressivamente la VitD somministrata in bolo viene consumata e nel giro di pochi mesi il livello sierico di essa scende sotto i valori desiderati e addirittura a livelli più bassi di quelli di soggetti che avevano assunto le 800 UI giornaliere (83). Pertanto una somministrazione in bolo iniziale, seguita da un trattamento giornaliero successivo, sembra rappresentare la soluzione migliore.

A fronte di questi elevati dosaggi, anche il limite superiore di tossicità (UL) è stato oggetto di revisione. In una rassegna studi clinici ben disegnati e condotti su tipologie di soggetti diversi per sesso, età, appartenenza etnico - razziale, che hanno utilizzato supplementazioni di VitD3 e VitD2 anche a dosaggi molto elevati (100.000 UI/die per 4 giorni, 50.000 UI/die per 8 settimane, 10.000 UI/die per 20 settimane, 100.000 UI ogni 4 mesi per 5 anni), gli autori (84) suggeriscono di innalzare l'UL a 10.000 UI/die (250 mg) che somministrate anche cronicamente, sono risultate prive di effetti tossici. Infatti solo dosi giornaliere superiori potrebbero aumentare le concentrazioni sieriche di 25(OH)D fino a valori ≥ 250 nmol/L e indurre ipercalcemia, potenzialmente accompagnata a segni di tossicità (9, 84).

Tuttavia in una recente Roundtable sulla VitD, tenutasi a Parigi nel febbraio 2008 (52), l'UL, con un atteggiamento molto prudentiale, è stato nuovamente identificato nelle 2000 UI/die (50 mg), già definite nel 1997 (85) come limite superiore di assunzione, caratterizzato da sicurezza e tollerabilità.

BIBLIOGRAFIA

1. McCollum EV, Davis M. The necessity of certain lipins in the diet during growth. *J Biol Chem* 1913; 25: 167-231.
2. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference inputs for calcium, magnesium, phosphorus, vitamin D, and fluoride. Washington, DC: National Academy Press, 1997.
3. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (Suppl): 1689S-96S.
4. Wolff AE, Jones AN, Hansen KE; Medscape. Vitamin D and musculoskeletal health. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 580-8.
5. Sutton AL, MacDonald PN. Vitamin D: more than a "bone-a-fide" hormone. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 777-91.
6. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 26-34.
7. Di Munno O, Delle Sedie A. La vitamina D attraverso un secolo. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2007; 4 (3-Suppl 1): 7-12.
8. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116 (8): 2062-72.
9. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84 (1): 18-28.
10. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
11. Rachez C, Freedman LP. Mechanisms of gene regulation by vitamin D(3) receptor: a network of coactivator interactions. *Gene* 2000; 246: 9-21.
12. Hewison M, Burke F, Evans KN, et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 316-21.
13. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1137-42.
14. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-11.
15. Borissova AM, et al. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 258-261.
16. Heaney RP. The case for improving vitamin D status. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 635-41.
17. Wang L, Manson JE, Buring JE, Lee IM, Sesso HD. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension* 2008; 51: 1073-9.
18. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1949-56.
19. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1174-80.
20. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730-7.
21. Dobnig H, Pilz S, Schumacher H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1340-9.
22. Zella JB, DeLuca HF. Vitamin D and autoimmune diabetes. *J Cell Biochem*. 2003; 88: 216-22.
23. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2017-29.
24. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008; 93: 512-7.
25. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586-91.
26. Wu K, Feskanich D, Fuchs CS, Willett WC, Hollis BW,

- Giovannucci EL. A nested case control study of plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1120-9.
27. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 451-9.
29. Abbas S, Linseisen J, Slanger T, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer - results of a large case-control study. *Carcinogenesis* 2008; 29: 93-9.
30. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007; 32: 210-6.
31. Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, Karlson EW, Benito-Garcia E. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 530-5.
32. Cutolo M, Otsa K, Paolino S, Yprus M, Veldi T, Serriolo B. Vitamin D involvement in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 446-7.
33. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 114-7.
34. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG, Iowa Women's Health Study. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 72-7.
35. Oelzner P, Müller A, Deschner F, et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1998; 62: 193-8.
36. Lange U, Jung O, Teichmann J, Neeck G. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and parathyroid hormone in ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int* 2001; 12: 1031-5.
37. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1463-70.
38. Atherton K, Berry DJ, Parsons T, Macfarlane GJ, Power C, Hyppönen E. Vitamin D and chronic widespread pain in a white middle-aged British population: evidence from a cross-sectional population survey. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 817-22.
39. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 4-8.
40. Martin KJ, González EA. Vitamin D analogs: actions and role in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Semin Nephrol*. 2004; 24: 456-9.
41. Canaff L, Henty GN. Human calcium-sensing receptor gene. Vitamin D response elements in promoters P1 and P2 confer transcriptional responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Biol Chem* 2002; 277: 30337-50.
42. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005; 294: 2336-41.
43. Adami S, Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, Rossini M. Relationship between serum parathyroid hormone, vitamin D sufficiency, age, and calcium intake. *Bone* 2008; 42: 267-70.
44. Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, Chines A, Lips P. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 693-701.
45. Khosla S. The OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001; 142: 5050-5.
46. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473 (2): 139-46.
47. Suda T, Ueno Y, Fujii K, Shinki T. Vitamin D and bone. *J Cell Biochem* 2002; 88: 259-66.
48. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1415-23.
49. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 657-666.
50. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (randomized evaluation of calcium or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 365: 1621-8.
51. Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005; 330: 1003.
52. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669-683.
53. Roux C, Bischoff-Ferrari HA, Papapoulos SE, de Papp AE, West JA, Bouillon R. New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: an expert roundtable discussion. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 1363-70.
54. Bischoff-Ferrari HA. How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2007; 18: 401-7.
55. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257-64.
56. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD000227.
57. National Institute for Health and Clinical Excellence. Systematic reviews of clinical effectiveness prepared

- for the guideline. Osteoporosis: assessment of fracture risk and the prevention of osteoporotic fractures in individuals at high risk. Osteoporosis evidence review (September 2008): 1-205.
58. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II Study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 257-64.
 59. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326: 469.
 60. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-6.
 60. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ*. 1994; 308: 1081-2.
 61. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a longterm vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 2009; 20: 315-22.
 62. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169: 551-61
 63. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 265-9.
 64. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle. *J Biol Chem* 1985; 260: 8882-91.
 65. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2006; 166: 424-30.
 66. Venning G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *BMJ* 2005; 330: 524-6.
 67. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 752-8.
 68. Dhesi JK, Bearne LM, Moniz C, et al. Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 891-7.
 69. Flicker L, Mead K, MacInnis RJ, et al. Serum vitamin D and falls in older women in residential care in Australia. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1533-8.
 70. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1113-8.
 71. Bischoff-Ferrari HA, Can U, Staehelin HB, et al. Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients. *Bone* 2008; 42: 597-602.
 72. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999-2006.
 73. Bischoff-Ferrari HA, Conzelmann M, Stähelin HB, et al. Is fall prevention by vitamin D mediated by a change in postural or dynamic balance? *Osteoporos Int* 2006; 17: 656-63.
 74. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 234-9.
 75. Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *QJM* 2007; 100: 185-92.
 76. Binkley N, Ringe JD, Reed JI, et al. Alendronate/vitamin D3 70 mg/2800 IU with and without additional 2800 IU vitamin D3 for osteoporosis: results from the 24-week extension of a 15-week randomized, controlled trial. *Bone* 2009; 44: 639-47.
 77. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, et al. Treatment of Osteoporosis in clinical Practice (TOP) Study Group. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 2006; 17: 914-21.
 78. Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009; 20: 239-44.
 79. Diamond TH, Ho KW, Rohl PG, Meerkin M. Annual intramuscular injection of a megadose of cholecalciferol for treatment of vitamin D deficiency: efficacy and safety data. *Med J Aust* 2005; 183: 10-2.
 80. Rossini M, Alberti V, Flor L, et al. Effect of oral vitamin D2 yearly bolus on hip fracture risk in elderly women: a community primary prevention study. *Aging Clin Exp Res* 2004; 16: 432-6.
 81. Wigg AE, Prest C, Slobodian P, Need AG, Cleland LG. A system for improving vitamin D nutrition in residential care. *Med J Aust* 2006; 185: 195-8.
 82. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women - a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1852-7.
 83. Premaor MO, Scalco R, da Silva MJ, Froehlich PE, Furlanetto TW. The effect of a single dose versus a daily dose of cholecalciferol on the serum 25-hydroxycholecalciferol and parathyroid hormone levels in the elderly with secondary hyperparathyroidism living in a low-income housing unit. *J Bone Miner Metab* 2008; 26: 603-8.
 84. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 6-18.
 85. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference inputs for calcium, magnesium, phosphorus, vitamin D, and fluoride. Washington, DC: National Academy Press, 1997.

DENSITÀ MINERALE, INDICI DI TURNOVER OSSEO E LIVELLI SIERICI DI 25OH-VITAMINA D IN PREMENOPAUSA

O. Viapiana¹, G. Gandolini², G.B. Rini³, O. Di Munno⁴, L. Idolazzi¹, E. Fracassi¹, V. Braga¹, S. Tamanini¹, A. Mattarei¹, S. Adami¹

¹Reumatologia Università, Verona; ²Reumatologia Ospedale Don Gnocchi, Milano; ³Medicina Interna Università, Palermo;

⁴Reumatologia Università, Pisa

Scopo dello Studio: La carenza di vitamina D è molto comune nelle persone anziane mentre sono attualmente disponibili pochi studi a proposito in età premenopausale che ne abbiano valutato l'incidenza, i fattori determinanti e le eventuali conseguenze metaboliche.

Materiali e Metodi: 610 giovani donne sane in premenopausa sono state sottoposte ad un prelievo ematico tra i mesi di settembre e dicembre, con il quale è stato possibile dosare il telopeptide C-terminale del collagene di tipo I (CTX), l'osteocalcina, il propeptide N-terminale del pro collagene di tipo I, l'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina (bALP), il metabolita 25OH della vitamina D (25OHD) ed il paratormone (PTH). Sono stati registrati peso corporeo ed altezza (stadiometro Harpenden) ed è stato calcolato l'indice di massa corporea (BMI = kg/m²). Tutti i soggetti sono stati inoltre sottoposti a valutazione con tecnica DXA della colonna e del collo femorale e ad un questionario sull'esposizione solare media tra marzo e settembre.

Risultati: Livelli sierici di 25OHD inferiori a 20 ng/ml sono stati riscontrati in circa un terzo delle donne. Essi correlavano (p<0,001) negativamente con l'età ed il BMI e positivamente con l'esposizione solare durante i mesi estivi e la latitudine (più

elevata era la latitudine all'interno dell'Italia, più alti erano i livelli di 25OHD). Le concentrazioni sieriche di 25OHD, aggiustate per l'età ed il BMI, erano significativamente e positivamente correlate con la densità minerale ossea alla colonna, i livelli sierici di CTX e di fosfati, mentre correlavano negativamente con il PTH sierico, la magnesemia e la bALP.

Conclusioni: Un deficit di vitamina D è piuttosto comune anche in premenopausa tra le donne italiane peraltro sane, in particolare per quelle che vivono nelle regioni del sud. I determinanti più importanti dello stato vitaminico D sono il BMI e l'esposizione solare. La carenza di vitamina D si associa ad una ridotta densità minerale lombare e ad un aumento della bALP anche nei giovani.

Keywords: *Vitamina D, Densità minerale ossea, Markers turnover osseo.*

COMUNICAZIONI SULLE VASCULITI

Moderatori: A. Ruffatti (Padova), C. Vitali (Piombino, LI)

- Vasculite isolata del sistema nervoso centrale ad evoluzione catastrofica
C. Salvarani, R.D. Brown, K.T. Calamia, D.V. Miller, C. Giannini, J. Huston III, G.G. Hunder
- Salivary proteomic profile in Behçet's disease
R. Talarico, C. Baldini, L. Giusti, C. Giacomelli, F. Ciregia, A. d'Ascanio, L. Bazzichi, G. Giannaccini, A. Lucacchini, S. Bombardieri
- Sensitivity of the International Study Group (ISG) criteria in a cohort of 117 patients with Behçet's disease
R. Talarico, A. D'Ascanio, S. Bombardieri
- Infliximab for severe ocular and CNS involvement in Behçet's disease
R. Talarico, A. D'Ascanio, L. Bazzichi, S. Bombardieri
- Poliarterite nodosa in età pediatrica: presentazione clinica e prognosi in una coorte di pazienti italiani
F. Falcini, G. Martini, F. La Torre, A. Vitale, M. Alessio, A. Meneghel, S. Capannini, F. Nacci, A. Battagliese, G. Russo, F. Zulian
- Ruolo della FGF23 protein nella malattia di Kawasaki (MK): un possibile predittore di aterosclerosi subclinica
F. Falcini, L. Masi, G. Leoncini, F. Franceschelli, A. Vitale, S. Capannini, F. La Torre, G. Calcagno, M. Matucci Cerinic, M.L. Brandi
- Aortic stiffness in pazienti con polimialgia reumatica all'esordio: ruolo dell'infiammazione nell'induzione del danno vascolare precoce
E. Bartoloni Bocci, G. Schillaci, G. Pucci, A. Alunno, F. Luccioli, E. Mannarino, R. Gerli
- Sindrome di Churg-Strauss e sindrome ipereosinofila idiopatica: elementi clinici e biumorali a confronto
S. Grossi, C. Baldini, A. Della Rossa, N. Luciano, E. Catarsi, A. Tavoni, I. Del Corso, A. d'Ascanio, S. Bombardieri

VASCULITE ISOLATA DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE AD EVOLUZIONE CATASTROFICA

C. Salvarani¹, R.D. Brown², K.T. Calamia³, D.V. Miller², C. Giannini², J. Huston III², G.G. Hunder²

¹Ospedale di Reggio Emilia; ²Mayo Clinic, Rochester, NY, USA; ³Mayo Clinic, Jacksonville, FL, USA

Scopo del Lavoro: La Vasculite Primaria del Sistema Nervoso Centrale (VPSNC) è una condizione poco frequente e eterogenea che interessa il cervello e il midollo spinale. Recentemente, il nostro gruppo ha descritto 101 pazienti con VPSNC diagnosticati in un periodo di 21 anni (1975-2003). In questa corte di pazienti vi era una aumentata mortalità, sebbene la maggior parte dei pazienti rispondesse alla terapia. Questo studio è stato intrapreso per identificare un sottogruppo di pazienti con decorso clinico catastrofico.

Materiali e Metodi: Il presente studio estende la precedente corte e include 131 pazienti con VPSNC diagnosticati in un periodo di 32 anni dal 1975 al 2007. La Scala di Rankin modificata è stata utilizzata per identificare i pazienti con malattia catastrofica: pazienti con Rankin score di 5 (disabilità severa) o 6 (morte cerebrale) alla diagnosi e/o Rankin score di 5 o 6 all'ultimo follow-up (i pazienti con Rankin score <5 alla diagnosi dovevano sviluppare uno score di 5 o 6 entro 6 mesi dalla diagnosi). La diagnosi di VPSNC era basata sulla biopsia cerebrale o su una angiografia cerebrale ad alta probabilità di vasculite. I pazienti con malattia catastrofica erano comparati a quelli senza.

Risultati: 11 casi avevano VPSNC catastrofica. 10 pazienti avevano eseguito una angiografia cerebrale, che in 9 pazienti evidenziava lesioni multiple, bilaterali, a carico dei vasi cerebrali di grandi dimensioni. Tre casi avevano una biopsia cerebrale positiva. In comparazione ai 120 pazienti senza, gli 11

pazienti con vasculite catastrofica avevano più frequentemente paraparesi/quadriparesi alla presentazione (36,4% vs 2,5%, $p < 0.001$), evidenza all'angiografia di vasculite bilaterale dei grandi vasi cerebrali (90% vs 52,9%, $p = 0.04$), e evidenza alla RM di infarti cerebrali (100% vs 51,3%, $p = 0.004$) che erano più frequentemente multipli e bilaterali (77,7% vs 37,6%, $p = 0.03$). Lesioni parenchimali e meningee gadolinium-enhancing erano meno frequenti (0% vs 42,2%, $p = 0.01$). Altre differenze presenti nei pazienti con catastrofica VPSNC, non però statisticamente significative, includevano una più alta frequenza di deficit neurologici persistenti o stroke alla presentazione (63,6% vs 36,7%) e infarti cerebrali sia corticali che subcorticali alla RM cerebrale iniziale (66,7% vs 25,7%). Un maggior numero di pazienti con VPSNC catastrofica erano trattati con ciclofosfamide o azatioprina (63,6% vs 47,5%). Le alterazioni del liquido cerebrospinale e la frequenza delle recidive/ricorrenze erano simili nei due gruppi. Nessun paziente con VPSNC catastrofica aveva un pattern istologico di tipo linfocitico. I pazienti con VPSNC catastrofica avevano una sopravvivenza significativamente ridotta ($p < 0.01$).

Conclusioni: I pazienti con VPSNC catastrofica rappresentano un sottogruppo clinico della VPSNC caratterizzato da lesioni vasculitiche multiple e bilaterali dei vasi cerebrali di grandi dimensioni e da infarti cerebrali multipli.

Keywords: Vasculiti, Sistema nervoso centrale, Mortalità.

SALIVARY PROTEOMIC PROFILE IN BEHÇET'S DISEASE

R. Talarico¹, C. Baldini¹, L. Giusti², C. Giacomelli¹, F. Ciregia², A. D'Ascanio¹, L. Bazzichi¹, G. Giannaccini², A. Lucacchini², S. Bombardieri¹

¹Rheumatology Unit, Department of Internal Medicine, University of Pisa;

²Department of Psychiatry, Neurobiology, Pharmacology and Biotechnology, University of Pisa

Background: Behçet's disease (BD) is a systemic vasculitis characterized by recurrent oral and genital ulcers, skin lesions and ocular involvement.

In the recent years proteomics has provided a powerful way for biomarker screening and it has been used for the investigation of some autoimmune disease.

Objectives: The aim of this study was to perform a preliminary proteomic analysis of salivary samples of BD patients, using two different mass spectrometry techniques in order to identify potential biomarkers of the disease.

Methods: Seven BD patients (mean age 32 ± 4.30 yrs, male/female: 6/1; mean disease duration: 5 ± 2 yrs), all fulfilling the ISG criteria for BD, and 8 healthy controls with similar demographic characteristics were enrolled in this study.

Clinical manifestations of BD patients at the time of sample collection included muco-cutaneous and ocular involvement. Four patients out of seven were under treatment with infliximab. At first, proteomic analysis was carried out by combining two-dimensional electrophoresis (2DE) and matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight-mass spectrometry analysis (MALDI-TOF-MS).

In order to study proteins characterised by a molecular weight lower than 10 kDa, in the second part of the study the same samples were analysed by surface-enhanced laser desorption/ion-

ization time-of-flight-mass spectrometry (SELDI-TOF-MS). Statistical analysis was conducted by using the student-t test (p -value < 0.05) and multivariate analyses.

Results: The MALDI analysis of the obtained protein profiles allowed us to observe a significant decrease in some representative salivary proteins, specifically, we found a change > 2 -fold of prolactin inhibitor precursor (PIP), carbonate anhydrase VI, Cystatine S, Poly-Ig receptor and PLUNC-2. In addition, 3 non identified spots with a molecular weight ranging from 35 to 45 kDa and a pI of 5 to 8 were differently expressed in BD patients when compared to controls.

The SELDI analysis of the obtained protein profiles allowed us to observe 6 peaks of proteins (m/z : 1138, 1215, 1260, 2016, 3168, 3298) in BD patients compared with healthy subjects. Moreover we have observed 3 peaks (m/z : 1103, 4378, 4971) in those patients who received therapy with Infliximab ($p = 0.03$). Additionally, in order to validate these preliminary results, we have evaluated twenty more BD patients (mean age 31 ± 5.30 yrs, male/female: 15/5; mean disease duration: 5 ± 3 yrs) and twenty sex-age matched healthy controls (HC). We have observed 30 different peaks between BD and healthy controls (number of peaks: 53.8 ± 6.4 ; HC: 51.4 ± 5.4), two of which were previously identified in our first analysis: m/z 1260 (p 0.0021) and m/z 1139 (p 0.019).

Conclusions: Despite the low number of patients enrolled, these preliminary results demonstrated the utility of salivary proteomic analysis in the identification of potential diagnostic biomarkers in BD and in monitoring the therapeutic response.

The concomitant use of two proteomic methodologies, each characterised by a different target of protein molecular weight, seems to have a complementary role in the analysis of salivary biomarkers.

Keywords: Behçet's disease, Salivary proteomic profile, MALDI-TOF-MS/SELDI-TOF-MS.

SENSITIVITY OF THE INTERNATIONAL STUDY GROUP (ISG) CRITERIA IN A COHORT OF 117 PATIENTS WITH BEHÇET'S DISEASE

R. Talarico, A. D'Ascanio, S. Bombardieri

Rheumatology Unit, Department of Internal Medicine, University of Pisa

Background: The ISG criteria for Behçet's disease (BD) include recurrent oral ulcerations that appear at least three times in a 1-year period, plus the presence of any two of the following clinical features: recurrent genital ulcerations, eye involvement, skin lesions, and a positive pathergy reaction. Although not included in the ISG criteria, articular, vascular, gastrointestinal and neurological involvement may occur in the clinical spectrum of BD.

Objectives: The primary aim of this monocentric study was to evaluate the sensitivity of the ISG criteria in our cohort of patients with BD. The secondary aim was to evaluate the sensitivity of the ISG criteria, hypothetically including also neurological involvement.

Methods: We retrospectively evaluated 117 consecutive patients (72 males and 45 females, mean age 41 ± 8 yrs, mean disease duration 11 ± 5 yrs) in whom the diagnosis of BD was based on the clinical decision of the experienced rheumatologists.

Data were retrieved from a database that included all the BD patients followed in our Unit and the sensitivity of ISG criteria was determined evaluating the presence or absence of all the features of BD listed in the set of criteria.

Results: Clinical manifestations present during the follow-up included: recurrent oral ulcers 80%, genital ulcers 72%, joint

involvement 49%, skin lesion 47%, constitutional symptoms 45%, ocular involvement 40%, neurological involvement 38%, vascular thrombotic events 22% and gastrointestinal involvement 22%. HLA B51 was present in 66% of the patients.

The diagnosis of BD according to the ISG criteria was confirmed in 94/117 (80%) of the patients, while in the majority of the remaining cases (22/23) the diagnosis of BD was not confirmed, due to the absence of oral aftosis; it is interesting to underline that 20 of the patients without oral ulcers were smokers.

Moreover, the sensitivity of ISG criteria also including the neurological involvement was 96% (112/117).

Conclusions: The validity of ISG criteria seems to be effective for making a classification and for comparing cohort of patients for clinical, laboratory and/or pharmacological studies. Based on this set of criteria, however, BD patients with CNS involvement could be excluded; moreover, considering that oral ulcers represents a *conditio sine qua non* for the diagnosis of BD, an adaptation of these criteria is desirable for those patients who are smokers. Further studies with a control group of non-BD patients are needed to assess the specificity of ISG criteria in our cohort.

Keywords: Behçet's disease, ISG criteria, Sensitivity.

INFLIXIMAB FOR SEVERE OCULAR AND CNS INVOLVEMENT IN BEHCET'S DISEASE

R. Talarico, A. D'Ascanio, L. Bazzichi, S. Bombardieri

Rheumatology Unit, Department of Internal Medicine, University of Pisa

Background: Ocular and central nervous system (CNS) involvement are worrying complications of Behcet's disease (BD); traditional therapies frequently fail to reduce its exacerbations, or to stop its progression.

Literature data suggest that TNF-alpha blockers are effective in inducing remission of ocular involvement in BD and of almost all manifestations of the disease. Growing reports suggest that anti-TNF-alpha therapy could represent a promising agent in the management of CNS involvement in BD.

Objectives: The primary aim of this study was to assess the efficacy of Infliximab (IFX) in BD patients with severe ocular and CNS involvement, measured by the percentage of patients who obtained complete remission.

The secondary aims of the study were: to identify a mean time of response, measured as the number of infusions performed until complete remission and to compare the efficacy between ocular and neurological involvement and/or between new onset and relapses.

Methods: twenty-one BD patients receiving IFX were prospectively studied. Outcome definition consisted of ophthalmological examination for ocular involvement and neurological examination and/or magnetic resonance imaging for CNS involvement.

We have defined as 'new onset' (No) any ocular or neurological manifestation at its first presentation, despite immunosuppressant therapy already prescribed for other kinds of involvement; 'relapse' (R) any recurrent ocular or neurological manifestation while under conventional corticosteroid and immunosuppressant regimens.

Results: IFX was administered as an intravenous infusion of 3 mg/kg in 14 patients and 5 mg/kg in the others, at time 0, at week 2, 6 and then every 6-8 weeks. Indications to start treatment were: ocular involvement for 8 patients (3 No) and CNS involvement for 13 (6 No).

Sixteen patients of our cohort (76%) obtained remission, twelve of whom are still receiving IFX with a reasonable clinical response.

IFX was successfully stopped for complete disease remission in 3 cases, while in one patient, who relapsed after withdrawal, retreatment was efficacious.

Five patients (24%) were switched to other drugs for absence or loss of efficacy.

The mean number of infusions were: 13±9 for patients who were effectively still receiving IFX, 10±3 when the treatment was successfully stopped for complete disease remission and 6±3 when switched to other drugs for absence or loss of efficacy. We have also observed a mean number of infusions before outcome remission of: 3.5 for CNS involvement (2 for No and 5 for R) and 5 for ocular involvement (4 for No and 6 for R). Moreover, we have not observed any statistical difference in efficacy between the dose of 3 and 5 mg/kg.

Conclusions: Although further long term follow-up controlled studies are needed to define a standardized duration of infusions, IFX seems to be effective for both induction and maintenance of remission in ocular and CNS involvement in BD.

Keywords: Behcet's disease, Infliximab, Ocular and CNS involvement.

POLIARTERITE NODOSA IN ETÀ PEDIATRICA: PRESENTAZIONE CLINICA E PROGNOSI IN UNA COORTE DI PAZIENTI ITALIANI

F. Falcini¹, G. Martini², F. La Torre⁴, A. Vitale⁴, M. Alessio³, A. Meneghel², S. Capannini¹, F. Nacci¹, A. Battagliese³, G. Russo³, F. Zulian²

¹Dipartimento di BioMedicina, Divisione di Reumatologia, Unità di Transizione, Università di Firenze; ²Dipartimento di Pediatria, Unità di Reumatologia, Università di Padova; ³Dipartimento di Pediatria, Unità di Reumatologia, Università di Napoli, Federico II, Napoli; ⁴Dipartimento di Pediatria, Unità di Reumatologia, Università di Messina

La Poliarterite nodosa (PAN) è una vasculite necrotizzante dei vasi di medio/piccolo calibro, raramente osservata in età pediatrica e negli adolescenti. Il rapporto M/F è quasi uguale con un picco all'età di 10 anni.

La malattia è più frequente nelle popolazioni Asiatiche, ma è stata descritta in pz di ogni etnia.

Non sono stati identificati fattori genetici ed i casi familiari sono molto rari. Numerosi farmaci si sono dimostrati inefficaci nel controllo dell'attività di malattia e la prognosi a lungo termine è sfavorevole nella maggior parte dei casi.

Scopo del Lavoro: Descrivere le manifestazioni cliniche, all'esordio e durante il decorso della malattia, la terapia e la prognosi in una coorte di pazienti Italiani con esordio della malattia in età pediatrica.

Materiali e Metodi: Sono stati raccolti i dati delle cartelle cliniche di pz con PAN seguiti presso 3 Unità Pediatriche di Reumatologia (Padova, Messina, Napoli) e dall'Unità di Transizione della Divisione di Reumatologia di Firenze.

Risultati: Sono stati raccolti i dati di 17 pz (9 M, 8 F), di origine Caucasica, rispondenti ai Criteri ACR per la diagnosi di

PAN. Nei 17 pz erano incluse due coppie di fratelli nelle cui famiglie nessun altro membro era affetto dalla malattia. L'età all'esordio variava da 2 a 16 anni (età media 7,2 anni, mediana 6 anni) e la durata media di malattia era 7,4 anni (range 6 mesi-13 anni).

All'esordio di malattia le alterazioni cutanee erano la manifestazione clinica più frequente, in 14 su 17 pz, e la sola presente per tutto il decorso in 10 su 17.

Altre manifestazioni cliniche all'esordio erano artralgie, mialgie, febbre, ematuria e segni di coinvolgimento del SNC, quali convulsioni, atassia e vertigini.

Durante il decorso, 9 pz hanno avuto solo manifestazioni cutanee, quali livedo reticularis, noduli e porpora, mentre i rimanenti hanno sviluppato coinvolgimento viscerale: 8 renale, 8 neurologico, 5 gastrointestinale e 4 cardiaco.

Due pz hanno sviluppato ischemia digitale con necrosi in uno. Tutti i pz sono stati trattati con corticosteroidi, per via orale e v. a boli, 12 hanno ricevuto ciclofosfamide per os, 5 azatioprina, 4 micofenolate mofetil e 2 talidomide.

Un pz è deceduto per ischemia cerebrale 11 anni dopo l'esor-

dio della malattia. All'ultimo controllo 5 pz erano in remissione senza terapia, 3 erano ancora attivi e in 9 la malattia era controllata sotto terapia.

Conclusioni: Questo studio mostra che, in una coorte, etnicamente omogenea, di pz con esordio pediatrico della PAN, le forme sistemica e cutanea sono omogeneamente rappresentate. In accordo con precedenti lavori, le manifestazioni cliniche della malattia in età pediatrica sono diverse da quelle degli adulti. Nella maggior parte dei casi la malattia è meno grave, la forma cutanea è più frequente, la percentuale di recidive e la prognosi sembrano migliori.

Keywords: *Panarterite nodosa, Vasculite.*

RUOLO DELLA FGF23 PROTEIN NELLA MALATTIA DI KAWASAKI (MK): UN POSSIBILE PREDITTORE DI ATEROSCLEROSI SUBCLINICA

F. Falcini¹, L. Masi², G. Leoncini², F. Franceschelli², A. Vitale³, S. Capannini¹, F. La Torre³, G. Calcagno³, M. Maticci Cerinic¹, M.L. Brandi²

¹Dipartimento di BioMedicina, Divisione di Reumatologia, Unità di Transizione, Università di Firenze;

²Dipartimento di Medicina Interna, Unità di Malattie Metaboliche, Università di Firenze;

³Dipartimento di Pediatria, Unità di Reumatologia, Università di Messina

Background: Il danno endoteliale vascolare è evento chiave nella MK, vasculite sistemica causata da estesa disfunzione vascolare. Il danno endoteliale è il punto cruciale nel processo di aterogenesi poiché le lesioni intimali possono evolvere in placche aterosclerotiche. I pz con MK sono a rischio di aterosclerosi precoce. L'infiammazione è il fattore trigger del danno vascolare nella aterosclerosi. Le Fosfatonine sono ormoni coinvolti nella regolazione della omeostasi del fosforo e nella mineralizzazione dell'osso. L'FGF23 è la fosfatonina master che agisce attraverso il recettore 1 presente in alcuni tessuti inclusi i vasi e il cuore.

I topi FGF23 knockout, che sviluppano un quadro analogo alla calcinosi tumorale, hanno calcificazioni ectopiche, danno vascolare e cardiaco. I bassi livelli sierici di FGF23 contribuiscono al danno vascolare in questo modello animale.

Scopo del Lavoro: 1. Valutare i livelli sierici di FGF23 nei pz con MK. 2. Valutare tutti i pazienti per la mutazione nel gene 3 della FGF23.

Materiali e Metodi: 30 bambini (17 M, 13 F, età media 28.9 mesi) con MK, trattati con IVIG e aspirina, sono stati arruolati nello studio. 6/30 hanno sviluppato danno coronarico (1 aneurisma e 5 dilatazione). In tutti, a tempo 0 è stato valutato il profilo proteico (colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi). 15 soggetti, sovrapponibili per sesso ed età sono stati studiati come controlli. La concentrazione sierica dell' FGF23 intatta è stata misurata con ELISA (Immunotopics Inc. San Clemente, CA, USA). Il DNA genomico è stato estratto dal sangue peri-

ferico e i 3 esoni dell'FGF23, incluse le regioni introne-esone, sono state amplificate con metodica PCR. I prodotti purificati sono stati analizzati su ABI Prism 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Le sequenze ottenute sono state comparate con la sequenza wilde type di riferimento del gene FGF23.

Risultati: In 25/30 pz il livello sierico di FGF23 intatta è più basso dei controlli (5 ± 3.2 SD pg/ml vs 15 ± 6.1 SD), 5/30 hanno livelli più alti di FGF23 (mean 55 ± 3.4 SD pg/ml). L'analisi del DNA mostra la presenza di un sito polimorfico nel codone 239 (ACG>ATG) nell'esone 3 in 5/30 pz. È stata trovata un'associazione fra questo polimorfismo e la FGF23 sierica. In particolare, i pz con la variante allelica polimorfa mostrano livelli più elevati di FGF23 vs lo "wilde type" e hanno livelli più bassi di colesterolo, in particolare di LDL vs i pz "wilde-type" (36 ± 4.7 vs 76.27 ± 6.1 mg/dL). Nessuna correlazione fra coinvolgimento cardiaco e livelli sierici di FGF23.

Conclusioni: L'FGF23 è responsabile del danno cardiovascolare nella malattia renale cronica. Il basso livello sierico di FGF 23 può essere responsabile della patogenesi del danno vascolare e cardiaco e delle sue complicazioni nella MK. Questi risultati inducono a considerare il polimorfismo FGF23 e i livelli sierici dell'FGF23 come 2 potenziali predittori di aterosclerosi nella MK.

Keywords: *Malattia di Kawasaki, FGF23 protein, Aterosclerosi.*

AORTIC STIFFNESS IN PAZIENTI CON POLIMIALGIA REUMATICA ALL'ESORDIO: RUOLO DELL'INFIAMMAZIONE NELL'INDUZIONE DEL DANNO VASCOLARE PRECOCE

E. Bartoloni Bocci¹, G. Schillaci², G. Pucci², A. Alunno¹, F. Luccioli¹, E. Mannarino², R. Gerli¹

¹Struttura di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Perugia;

²Sezione di Medicina Interna e Angiologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Perugia

Introduzione: È riconosciuto il ruolo rilevante che le patologie infiammatorie croniche svolgono nella induzione e nella progressione del processo aterosclerotico. Nella valutazione del danno aterosclerotico in fase subclinica, la aortic stiffness rappresenta un marker di aterosclerosi precoce ed è un forte predittore indipendente di eventi vascolari maggiori e di mortalità per cause cardiovascolari, sia in condizioni patologiche (diabete mellito, insufficienza renale cronica, ipertensione arteriosa) che nella popolazione sana. La polimialgia reumatica (PMR) è una patologia ad elevata componente flogistica che colpisce soggetti anziani e che risponde brillantemente alla terapia corticosteroidica. Non è chiaro se vi sia alterata funzionalità vascolare, espressione dello stato infiammatorio sistemico, in tale condizione (1, 2) e quali eventualmente siano gli effetti della terapia antinfiammatoria steroidea.

Scopo: Valutare se pazienti con PMR all'esordio presentano, rispetto ad una popolazione di controllo, un incremento della aortic stiffness, determinata mediante misurazione della velocità dell'onda sfigmica aortica (PWV), e verificare l'effetto della terapia steroidea su tale parametro.

Pazienti e Metodi: Sono stati consecutivamente arruolati 10 pazienti (5 femmine, 5 maschi) con PMR all'esordio, di età media 75,7 anni (± 6 SD) e controlli sani con un rapporto di 1:2, paragonabili per età (± 10 anni), sesso e valore di pressione arteriosa sistolica (± 10 mmHg). Criteri di esclusione: ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale cronica, diabete mellito, scompenso cardiaco, evidenza clinica di patologia cardiovascolare. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a misurazione del-

la velocità dell'onda sfigmica carotido-femorale (PWV) mediante tonometria applanazione (SphygmoCor AtCor, Sydney, Australia). I pazienti sono stati valutati prima e dopo quattro settimane dall'inizio della terapia steroidea.

Risultati: I pazienti con PMR all'esordio presentavano un valore significativamente più alto di PWV rispetto ai controlli (12.8 ± 1.9 versus 10.9 ± 2.7 m/s; $p < 0.05$). I pazienti presentavano un valore medio di pressione arteriosa sistemica nei limiti della norma e simile ai controlli ($133 \pm 12/73 \pm 6$ mmHg vs $136 \pm 12/84 \pm 9$ mmHg; $p = \text{NS}$). La misurazione della PWV a 4 settimane dall'introduzione della terapia steroidea ha evidenziato una significativa riduzione di tale parametro rispetto al basale.

Conclusioni: Il presente lavoro ha dimostrato per la prima volta che soggetti affetti da PMR presentano, all'esordio, un significativo incremento dei valori di aortic stiffness rispetto ad una popolazione di controllo sovrapponibile per età, sesso e, soprattutto, valori di pressione arteriosa, che possono alterare notoriamente tale parametro vascolare. Lo stato infiammatorio cronico che caratterizza la PMR potrebbe spiegare l'incremento della aortic stiffness dimostrata in questi pazienti. La dimostrazione della riduzione della resistenza vascolare dopo inizio della terapia steroidea supporta ulteriormente l'evidenza che la soppressione del processo infiammatorio si associa ad un miglioramento della funzionalità vascolare.

Keywords: Polimialgia reumatica, Arterial stiffness, Infiammazione.

SINDROME DI CHURG-STRAUSS E SINDROME IPEREOSINOFILA IDIOPATICA: ELEMENTI CLINICI E BIOMORALI A CONFRONTO

S. Grossi¹, C. Baldini¹, A. Della Rossa¹, N. Luciano¹, E. Catarsi², A. Tavoni², I. Del Corso², A. d'Ascanio¹, S. Bombardieri¹

¹U.O. Reumatologia, Pisa; ²U.O. Immunologia Clinica, Pisa

Introduzione: La sindrome di Churg Strauss (CSS) è una vasculite dei vasi di piccolo e medio calibro caratterizzata da ipereosinofilia ematica e tissutale. In assenza di elementi istologici suggestivi per vasculite necrotizzante e/o di positività degli anticorpi anticiclopasma dei neutrofili (ANCA), la diagnosi differenziale con la sindrome ipereosinofila idiopatica (SII) può risultare controversa specie se non confortata da indagini di biologia molecolare.

Scopo del Lavoro: Descrivere le principali manifestazioni clinico-sierologiche di una coorte di 48 pazienti con diagnosi rispettivamente di CSS e SII, al fine di identificare caratteristiche distintive che possano essere utilizzate nella diagnostica differenziale delle due affezioni.

Pazienti e Metodi: Sono stati selezionati 48 pazienti e, tramite analisi statistica, ne sono stati analizzati patterns clinici e sierologici. I dati sono stati ottenuti con analisi retrospettiva.

Risultati: Dei pazienti inclusi nello studio 38 risultavano affetti da CSS (età media $56,86 \pm 3,49$, follow up $62,73 \pm 44,5$) e 10 da SII (età media $43,9 \pm 13,08$; follow up $56,3 \pm 39,9$). La tabella I mostra le principali caratteristiche dei pazienti. L'asma è risultato presente nella totalità dei pazienti affetti da CSS ed in particolare, un late onset asma è risultato caratteristicamen-

te distintivo della malattia (p value: 0.0198). Analogamente, la presenza all'esordio della malattia di sintomi costituzionali e di impegno delle prime vie respiratorie con sinusite cronica sono risultati più frequenti nei pazienti affetti da CSS.

Non sono state osservate differenze statisticamente significative relativamente alla prevalenza nei due gruppi di pazienti di impegno renale, del sistema nervoso periferico e cardiaco. Relativamente a questo ultimo tuttavia la presenza di fibrosi endomiocardica e di pericardite sono risultati correlati alla diagnosi finale di SII.

L'impegno gastroenterico con quadri di gastroduodenite eosinofila documentati endoscopicamente e di ascite, è risultato - a fronte di una sovrapponibile incidenza di sintomi gastrointestinali aspecifici - significativamente più frequente nella SII. Le indagini biomorali, ed in particolare il numero assoluto di eosinofili all'esordio, non hanno mostrato correlazioni statisticamente significative con la diagnosi finale.

Conclusioni: Questo studio retrospettivo ha confermato come la diagnosi differenziale della CSS rispetto alla SII possa presentare notevoli difficoltà a fronte delle evidenti implicazioni terapeutiche sottese al corretto inquadramento diagnostico. I dati biomorali ed in particolare il numero assoluto degli eo-

Tabella I - Correlazione tra i due gruppi di pazienti (GI = apparato gastroenterico; GE = gastroenterite eosinofila).

	<i>Chrug-Strauss</i>	<i>S.me Ipereosinofila</i>	<i>P value</i>
Numero pazienti	38	10	-
Età media	56.86±13.49	43.9±13.08	-
Follow-up	62.73±44.5	56.3±39.9	-
Sintomi costituzionali	38/38	8/10	0.03
Cute	23/38	3/10	0.25
Sinusite	30/38	3/10	0.0059
Poliposi nasale	19/38	3/10	0.3
Rinite	27/38	3/10	0.02
Polmone	20/38	3/10	0.29
Cuore	20/38	5/10	0.10
• Fibrosi endomiocardica	0/38	2/10	0.02
• Miocardiopatia	2/10	2/10	0.6
• Pericardio	4/38	5/10	0.01
Sierosità	4/38	7/10	0.004
GI	16/38	6/10	0.47
• GE	4/30	5/10	0.02
Rene	3/38	0/10	0.35
SNP	19/38	2/10	0.15
Asma	38/38	7/10	0.007
Età esordio asma	43.63±14.01	28.5±15.7	0.0198
N. eosinofili all'esordio	5601±5368	7243.3±6832.4	0.2

sinofili non sembrano essere d'ausilio nella diagnosi delle due affezioni. Tra gli elementi clinici distintivi si confermano invece rispettivamente più suggestivi per la CSS l'asma late-onset, l'impegno delle prime vie aeree e la presenza di sintomi costituzionali mentre per la SII un quadro polisierositico, la fi-

brosi endomiocardica ed un quadro endoscopico e istologico di gastroduodenite eosinofila.

Keywords: *Sindrome di Churg Strauss, Sindrome ipereosinofila, Vasculiti ANCA associate.*

COMUNICAZIONI SULL'ARTRITE REUMATOIDE 2

Moderatori: V. Gerloni (Milano), A. Iagnocco (Roma)

- Fattori predittivi e tasso di remissione clinica nei pazienti con artrite reumatoide all'esordio
A.L. Fedele, S.L. Bosello, D. Pietrapertosa, I. Cuoghi, A. Michelutti, B. Toluoso, E. Gremese, G.F. Ferraccioli
- Biomarcatori nell'artrite reumatoide all'esordio: analisi della capacità diagnostica
D. Pietrapertosa, B. Toluoso, M.C. Papalia, L. Petricca, S.L. Bosello, G. Peluso, E. Gremese, G.F. Ferraccioli
- Sviluppo di un algoritmo predittivo di evoluzione sfavorevole in pazienti con artrite indifferenziata (AI) di recente esordio: ruolo dell'ecografia con tecnica power doppler
F. Salaffi, A. Ciapetti, S. Gasparini, M. Carotti, E. Filippucci, W. Grassi
- Studio preliminare sull'influenza del gene ESR1alfa nell'osteoporosi primaria e secondaria ad artrite reumatoide
M.L. Sorgi, S. Caporuscio, M. Canzoni, G. Menicucci, M. Montefusco, M. Piane, F. Libi, C. Rossi, P. Lulli
- Phenotypic and functional effects of glucocorticoids on regulatory T cells in rheumatoid arthritis patients
A. Alunno, S. Wythe, S. Kelly, O. Bistoni, E. Bartoloni Bocci, G. Nocentini, C. Riccardi, R. Gerli, C. Pitzalis
- Qualità della vita nei pazienti affetti da artrite reumatoide e fibromialgia associata: studio epidemiologico
A. Batticciotto, F. Atzeni, F. Montalbano, L. Bertani, M. Battellino, A. Mutti, D. Ventura, P. Sarzi Puttini
- Valutazione della vascolarizzazione sinoviale delle piccole articolazioni della mano nell'artrite reumatoide usando l'ecografia con contrasto ad immersione con sonda fissa: uno studio preliminare
B. Raffeiner, R. Stramare, L. Ciprian, E. Scagliori, V. Beltrame, A. Dorigo, C. Botsios, L. Punzi, L. Rubaltelli
- Controllo genetico della risposta immune a peptidi virali citrullinati nell'artrite reumatoide
F. Pratesi, L. Michou, C. Tommasi, D. Chimenti, E. Petit-Teixeira, F. Cornelis, A. Sette, J. Sidney, P. Migliorini

FATTORI PREDITTIVI E TASSO DI REMISSIONE CLINICA NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE ALL'ESORDIO

A.L. Fedele, S.L. Bosello, D. Pietrapertosa, I. Cuoghi, A. Michelutti, B. Tolusso, E. Gremese, G.F. Ferraccioli
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del Lavoro: Determinare i possibili fattori predittivi di remissione clinica in una coorte di pazienti con Artrite Reumatoide all'esordio (ERA) e descrivere le percentuali di remissione ottenute nella pratica clinica quotidiana.

Metodi: Sono stati analizzati parametri clinici, laboratoristici ed immunologici di 140 pazienti con ERA (durata dei sintomi alla diagnosi: <12 mesi).

I pazienti sono stati trattati secondo un protocollo basato su un incremento progressivo delle terapie. La remissione clinica era definita come raggiungimento e mantenimento di un valore di DAS <1.6 per almeno tre mesi consecutivi o anche definita secondo i criteri ACR modificati.

Il raggiungimento della remissione clinica è stato utilizzato come misura di outcome.

Dopo la diagnosi, ogni paziente intraprendeva trattamento con MTX (fino a 20 mg/settimana). Se al 3° mese di follow up non veniva raggiunta una remissione clinica, si intraprendeva trattamento di associazione con farmaco anti-TNF α e MTX. Successivamente i trattamenti potevano subire adeguamenti sulla base della attività di malattia registrata, utilizzando altri DMARDs o anti-TNF α .

Risultati: Al 12° mese di terapia, 39/108 pazienti (33.3%) raggiungevano un valore di DAS <1.6. Al 24° mese di follow up, 35/68 pazienti (51.4%) raggiungevano la remissione clinica secondo i criteri EULAR, 19 dei quali (54.3%) in mono-terapia con MTX. 22/108 pazienti (20.4%) soddisfacevano al 12° mese di follow-up i criteri di remissione ACR e 27/68 (39.7%) al 24° mese di trattamento. Sempre al 24° mese di follow up,

57 pazienti su 68 (83.8%) raggiungevano un valore di DAS \leq 2.4 (bassa attività di malattia). Dopo 12 mesi di follow up, 45 pazienti su 108 (41.7%) effettuavano terapia di combinazione (DMARD ed anti-TNF α). Al 24° mese di follow up, 28/68 pazienti (41.2%) assumeva esclusivamente MTX in mono-terapia.

La remissione clinica EULAR al 12° mese e una remissione persistente al 18° e al 24° mese di follow up risultavano strettamente correlate al sesso maschile (12° mese: $p=0.02$), ai livelli di VES all'esordio (24° mese: $p=0.02$), al numero di articolazioni dolenti (24° mese: $p=0.02$) e al valore di DAS (24° mese: $p=0.03$) e di HAQ (24° mese: $p<0.01$). Il raggiungimento della remissione ACR al 12° mese ed una remissione persistente al 24° mese appaiono correlati a sesso maschile (12° mese: $p=0.01$), minore durata dei sintomi prima dell'inizio del trattamento (18° mese: $p<0.001$), livelli di VES all'esordio (24° mese: $p<0.01$). Non emergevano correlazioni significative per il Fattore Reumatoide, gli anticorpi anti-CCP e gli anticorpi anti-MCV.

Conclusioni: Nella pratica clinica quotidiana, la remissione è un obiettivo raggiunto da oltre il 50% dei pazienti con ERA, il 54% di cui con l'utilizzo del metotrexato in monoterapia. I maggiori fattori predittivi di remissione sembrano essere il sesso, l'attività di malattia all'esordio (valore di DAS) ed un rapido inizio di terapia con DMARDs.

Keywords: Artrite reumatoide all'esordio, Fattori prognostici, Remissione clinica.

BIOMARCATORI NELL'ARTRITE REUMATOIDE ALL'ESORDIO: ANALISI DELLA CAPACITÀ DIAGNOSTICA

D. Pietrapertosa, B. Tolusso, M.C. Papalia, L. Petricca, S.L. Bosello, G. Peluso, E. Gremese, G.F. Ferraccioli
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del Lavoro: Determinare la validità diagnostica di alcuni biomarcatori considerati singolarmente e valutare se la loro combinazione incrementa la sensibilità nella diagnosi di Artrite Reumatoide all'esordio (Early Rheumatoid Arthritis).

Metodi: La popolazione analizzata era costituita da 83 pazienti con diagnosi di Artrite Reumatoide all'esordio (ERA) (durata di malattia alla diagnosi <12 mesi) e 132 soggetti di controllo (80 pazienti con artrite indifferenziata e 52 soggetti sani), reclutati nel corso dello stesso periodo dei pazienti con ERA.

I sieri dei pazienti con AR e dei soggetti di controllo sono stati analizzati per i livelli di: anti-CCP, anti-MCV, Fattore Reumatoide IgM ed IgA, IL-6, VES e PCR.

Per valutare la performance diagnostica dei vari test sono state costruite le curve ROC (Receiving Operating Characteristic) e calcolate la sensibilità e la specificità con intervalli di confidenza (CI) del 95%.

Risultati: Considerando i test individualmente ed utilizzando cut-off con una specificità del 95%, la sensibilità più alta per la diagnosi di ERA si riscontra per anti-CCP (66.7%, 95% CI: 55.3-76.8) e per anti-MCV (64.6%, 95% CI: 53.0-75.0). La sen-

sibilità diagnostica di IL-6 è del 41.5% (95% CI: 30.7-52.9), seguito dagli isotipi IgM ed IgA del FR (35.1%, 95% CI: 24.5-46.8%; 32.5%, 95% CI: 22.2-44.1, rispettivamente) ed infine da VES (31.9%, 95% CI: 21.4-44.0) e PCR (16.7%, 95% CI: 8.9-27.3).

Gli anti-CCP e gli anti-MCV hanno una sensibilità significativamente maggiore rispetto a FR-IgM ($p<0.001$), FR-IgA ($p<0.001$), IL-6 ($p<0.01$), VES ($p<0.001$) e PCR ($p<0.001$). Non si riscontrano differenze significative di sensibilità tra anti-CCP ed anti-MCV ($p=1.0$).

La combinazione di anti-CCP con anti-MCV (con positività di almeno uno dei due test) incrementa la sensibilità al 73.3% (95% CI: 62.7-83.0) con una specificità del 90.3% (95% CI: 84.0-94.7). La combinazione di anti-CCP con IL-6 porta i valori di sensibilità al 79.0% (95% CI: 68.5-87.3) con una specificità del 90.4% (95% CI: 84.1-94.8).

La combinazione di anti-CCP con FR-IgM, con FR-IgA, con VES e con PCR porta i livelli di sensibilità rispettivamente al 68.7%, 71.2%, 74.7% e 73.4%. La combinazione di anti-MCV con IL-6 porta i valori di sensibilità al 77.2% (95% CI: 66.4-85.9) con una specificità dell'89.4% (95% CI: 82.8-94.1). La

combinazione di anti-MCV con FR-IgM, con FR-IgA, con VES e con PCR porta i livelli di sensibilità rispettivamente al 70.1%, 72.7%, 77.0% e 71.6%. La combinazione degli anti-CCP con IL-6 è l'unica a portare ad un incremento significativo della sensibilità rispetto agli anti-CCP considerati singolarmente ($p=0.001$).

Incremento significativo di sensibilità si riscontra anche combinando gli anti-MCV con IL-6 ($p=0.004$) o con anti-CCP ($p=0.04$), rispetto ai soli anti-MCV.

Conclusioni: Anti-CCP ed anti-MCV rappresentano i biomarcatori con la migliore capacità diagnostica. La combinazione del dosaggio di IL-6 con anti-CCP (o con anti-MCV) porta ad un incremento significativo della sensibilità nella diagnosi di Artrite Reumatoide all'esordio.

Keywords: Artrite reumatoide all'esordio, ACPA, IL-6.

SVILUPPO DI UN ALGORITMO PREDITTIVO DI EVOLUZIONE SFAVOREVOLE IN PAZIENTI CON ARTRITE INDIFFERENZIATA (AI) DI RECENTE ESORDIO: RUOLO DELL'ECOGRAFIA CON TECNICA POWER DOPPLER

F. Salaffi¹, A. Ciapetti¹, S. Gasparini¹, M. Carotti², E. Filippucci¹, W. Grassi¹

¹Cattedra di Reumatologia, Università Politecnica delle Marche, Ancona; ²Radiologia Clinica-Dipartimento di Scienze Radiologiche, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Scopo: Sviluppare un algoritmo predittivo comprendente oltre ai parametri demografici e clinico-laboratoristici, rilievi strumentali ottenuti mediante esame ecografico con tecnica power Doppler (USPD).

Pazienti e Metodi: 149 pazienti con artrite indifferenziata (AI) di recente esordio (<16 settimane) sono stati valutati al basale e dopo 12 mesi. In tutti i pazienti sono stati registrati i parametri demografici (età e sesso), clinici (durata della rigidità mattutina, dolore, squeeze test a carico delle metatarsofalangee, stato generale di salute e disabilità funzionale mediante il Recent Onset Arthritis Disability index) e laboratoristici (VES, PCR, fattore reumatoide, anticorpi anti-CCP). L'esame ecografico completato con tecnica power Doppler è stato eseguito a livello dei polsi e delle mani (articolazioni metacarpo-falangee ed interfalangee prossimali dal 2° al 5° dito) con il Logiq9 (GE, Medical Systems, Wisconsin, USA con sonda lineare 8-15 MHz), utilizzando i seguenti parametri Doppler: frequenza 5 MHz, filtri di parete 97 Hz, pulse repetition frequency (PRF) 1.2 KHz, gain impostato al massimo in assenza di artefatti visibili.

La presenza di sinovite e segnale power Doppler sono stati valutati mediante score semiquantitativo. Al termine del follow up in 62 pazienti (41,6%) è stata diagnosticata un'artrite reumatoide (AR), in accordo ai criteri dell'American College of Rheumatology (ACR). Mediante l'analisi di regressione logistica sono state estrapolate le variabili del modello ritenute potenzialmente predittive di evoluzione sfavorevole. I relativi pesi delle variabili risultate significative all'indagine logistica sono stati calcolati utilizzando il coefficiente beta. La capacità discriminante del modello predittivo è stata analizzata mediante il calcolo delle aree sottese alle curve caratteristiche operative (curve ROC). Sono stati, infine, calcolati, per ogni singolo score, i rispettivi valori di probabilità post-test, mediante l'adozione del nomogramma di Fagan.

Risultati: L'algoritmo predittivo (il cui score è compreso fra 0 e 10) ed i pesi relativi delle singole variabili incluse nel modello sono rappresentati nella tabella I. In particolare, la positività all'USPD è risultata la variabile indipendente di maggiore

Tabella I - Variabili (con relativi punteggi assegnati) incluse nell'algoritmo predittivo di evoluzione sfavorevole in artrite reumatoide.

Variabili	Punteggio
1. Sesso	Femmine 1
2. Durata dei sintomi (settimane)	<12 1 ≥12 1.5
3. Numero di articolazioni con segnale power Doppler	1 2 2-3 3 >3 4
4. Durata della rigidità mattutina (minuti)	≥60 0.5
5. VES o PCR	Incremento 1
6. FR e/o anti-CCP	FR e anti-CCP positivi 2 FR o anti-CCP positivo 1.5
VES = velocità di eritrosedimentazione; PCR = proteina C-reattiva; FR = fattore reumatoide; anti-CCP = anticorpi anti-citrullina peptide.	

impatto predittivo. L'analisi delle curve ROC ha dimostrato, al cut-off point ottimale di 5, un elevato valore predittivo di evoluzione sfavorevole (probabilità post-test del 66%), con una sensibilità pari al 93,6%, una specificità dell'89,9% ed un relativo likelihood ratio positivo (LR+) di 9,39.

Conclusioni: L'integrazione dei parametri demografici, clinico-laboratoristici e strumentali ha consentito di sviluppare un algoritmo predittivo di evoluzione sfavorevole dell'AI. In tale contesto, la concomitante presenza di sinovite e segnale power Doppler all'indagine ecografica è risultata la variabile di maggior valore predittivo. La definitiva validazione dell'algoritmo necessita di uno studio multicentrico su una più ampia popolazione di pazienti con AI.

Keywords: Artrite indifferenziata, Algoritmo predittivo, Ecografia con Power Doppler.

STUDIO PRELIMINARE SULL'INFLUENZA DEL GENE ESR1ALFA NELL'OSTEOPOROSI PRIMARIA E SECONDARIA AD ARTRITE REUMATOIDE

M.L. Sorgi, S. Caporuscio, M. Canzoni, G. Menicucci, M. Montefusco, M. Piane, F. Libi, C. Rossi, P. Lulli

Università degli Studi di Roma La Sapienza, II Facoltà, Roma

L'osteoporosi è una malattia complessa con una forte componente genetica ancora da definire. Fra i geni coinvolti un probabile candidato è ESR1 α (recettore per gli estrogeni) la cui inattivazione sembra associata a diminuzione della BMD sia nei modelli animali che umani. Si osserva infatti che individui omozigoti per assenza del sito di restrizione del polimorfismo XbaI di tale gene (genotipo XX) avrebbero un rischio diminuito di sviluppare fratture osteoporotiche.

Scopo del Lavoro:

- 1) tipizzare il polimorfismo XbaI del gene ESR1 α in due gruppi di individui affetti da osteoporosi primaria e secondaria ad artrite reumatoide in trattamento con GLC, per valutare se esistono differenze in termini di predisposizione alle fratture osteoporotiche;
- 2) verificare attraverso MOC femorale e lombare e Rx morfometria vertebrale se i differenti genotipi hanno un'influenza diversa nella protezione alle fratture osteoporotiche nei due gruppi di malati.

Materiali e Metodi: Sono stati selezionati 50 pazienti, 25 con osteoporosi primaria e 25 con osteoporosi secondaria ad artrite reumatoide, 47 femmine e 3 maschi. L'età dei pazienti era compresa tra 45 e 76 anni. In ogni paziente sono state eseguite: MOC, Rx morfometria e tipizzazione del polimorfismo XbaI del gene ESR1 α . Per analizzare la dipendenza statistica delle variabili frattura vertebrale e genotipi XbaI nei due gruppi di pazienti è stato utilizzato il test del chi quadrato.

Risultati: Dall'analisi di tutti i pazienti si è rilevato che 14 pre-

sentavano il genotipo XX, 18 xx e 18 Xx. 30 pazienti avevano una Rx morfometria positiva per fratture vertebrali e 20 non mostravano fratture. La frequenza delle fratture vertebrali nei due gruppi di pazienti sono riportate nella Tabella I.

Dal confronto tra le frequenze attese ed osservate dei genotipi XbaI e la frequenza delle fratture vertebrali nei pazienti con osteoporosi primaria e secondaria è emersa la non dipendenza tra genotipo e protezione dalle fratture vertebrali in entrambi i gruppi di pazienti ($X^2 = 0,0435$ ns, $X^2 = 1,37$ ns rispettivamente). Valutando poi l'incidenza percentuale delle fratture vertebrali nei tre genotipi XbaI nell'intero campione, indipendentemente dalla malattia, non si è osservata associazione tra XbaI e presenza o assenza di fratture ($X^2 = 0,82$ ns).

Conclusioni: La distribuzione delle frequenze osservate dei genotipi XX, Xx, xx del gene ESR1 α nei pazienti con osteoporosi primaria e osteoporosi secondaria ad artrite reumatoide non mostra differenze statisticamente significative tra i due gruppi presi in esame. Questo potrebbe essere correlato alla scarsità numerica del campione oppure i geni di predisposizione all'artrite reumatoide non sono coinvolti nella suscettibilità alle fratture, ma entrambe le patologie (osteoporosi primaria e secondaria) condividerebbero gli stessi geni predisponenti al rischio di frattura. Il genotipo XX del gene ESR1 α , che protegge dalle rotture osteoporotiche si comporterebbe quindi indipendentemente dal tipo di malattia presa in esame.

Keywords: Osteoporosi, ESR1alfa, Fratture vertebrali.

Tabella I - Distribuzione dei genotipi XbaI nei pazienti con osteoporosi primaria e nei pazienti con osteoporosi secondaria ad artrite reumatoide in relazione alla presenza e assenza di fratture.

	XX		xx		Xx	
	Presenza di fratture morfometriche	Assenza di fratture morfometriche	Presenza di fratture morfometriche	Assenza di fratture morfometriche	Presenza di fratture morfometriche	Assenza di fratture morfometriche
Osteoporosi primaria	5	3	6	3	5	3
Artrite reumatoide + osteoporosi	3	3	4	5	7	3

PHENOTYPIC AND FUNCTIONAL EFFECTS OF GLUCOCORTICOIDS ON REGULATORY T CELLS IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

A. Alunno^{1,2}, S. Wythe¹, S. Kelly¹, O. Bistoni², E. Bartoloni Bocci², G. Nocentini³, C. Riccardi³, R. Gerli², C. Pitzalis¹

¹Centre for Exp. Medicine and Rheumatology, William Harvey Res. Institute, Barts and London School of Medicine, London, U.K.;

²Rheumatology Unit, Dep. of Clinical and Experimental Medicine, University of Perugia;

³Section of Pharmacology, Toxicology and Chemotherapy, Dep. of Clinical and Exp. Medicine, University of Perugia

Background: Regulatory T cells (T-REGs) represent a T-lymphocytes subset able to modulate immune response and their impairment could be involved in the pathogenesis of autoimmune diseases 1. Recent findings show that corticosteroids have a positive effect on this cell population in patients with systemic lupus erythematosus, asthma and multiple sclerosis 2-4. The aim of our study was to assess the role of corticosteroids on T-REGs in rheumatoid arthritis (RA) patients.

Methods: Magnetic sorted CD4+ T cells from healthy donors (HD) were phenotypically characterized by flow cytometry at baseline and after seven days culture with anti-CD3/CD28 (Dynabeads, Invitrogen) and recombinant IL-2(R&D) w/o 10-7M dexamethasone (Dex). As a negative control, an aliquot of cells was cultured with medium only. The viability of cells before and after culture was assessed by Trypan Blue Dye Exclusion Assay and cell proliferation was detected on CFSE-la-

belled cells. Phenotypic analysis by flow cytometry on RA patients PBMCs was performed before oral steroid (or placebo) administration and at different timepoints during therapy.

Results: The proliferation assay's results showed that the addition of Dex 10-7M to HD CD4+ T cells cultures is able to inhibit the proliferation induced by anti-CD3/CD28 stimulation (Trypan Blue Dye Exclusion Assay can exclude an increase of effector T cells death during culture; the addition of r-IL2 balances its Dex-induced down-regulation). This result was confirmed by phenotypic analysis of CD4+ T cells before and after culture which demonstrated that Dex is able both to contrast the massive up-regulation of CD25 due to stimulation and, to prevent FoxP3 down regulation within CD4+CD25high subset. In the HD freshly isolated CD4+ subsets (CD25-, CD25low e CD25high), the percentages of FoxP3 expression as well as its MFI are significantly different (mean 2,35±2% vs 7,8±6% vs 34,02±6,7%; p<0,001 and 37,7±7 vs 48,3±11,9 vs 68,9±13,3 p<0,001). Moreover, both the percentages of GITR expression and its MFI show statistically significant differences in these subsets (7,17±4,2% vs 17±7,9% vs 61,9±15,4%; p<0,001 and 32,3±7 vs 56,4±34,2 vs 145,19±111; p<0,001). Finally we found a strong direct correlation between GITR and FoxP3 expression within all these subsets (r2= 0,93, p<0,001). The phenotypic analysis of RA patients before and after oral steroid (or placebo) administration is ongoing as well as the assessment of possible clinical/serological correlations.

Conclusion: Our study demonstrates that a) in vitro Dex shows a protective effect on T-REGs preventing the massive down-regulation of FoxP3 due to stimulation. As a consequence, this cell population improves its ability to contrast effector T cells proliferation. b) In HD the expression of GITR and FoxP3 are strongly correlated, thus GITR can be considered a marker of human T-REGs.

References

1. Gerli R, et al. *Autoimmunity Rev* 2009; 8: 426.
2. Xystrakis E, et al. *JCI* 2006; 116: 146.
3. Suarez A, et al. *Ann. Rheum Dis* 2006; 65: 1512.
4. Navarro J, et al. *J Neuroimmunol* 2006; 176: 153.

Keywords: *T-Reg, Rheumatoid arthritis, Corticosteroids.*

QUALITÀ DELLA VITA NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE E FIBROMIALGIA ASSOCIATA: STUDIO EPIDEMIOLOGICO

A. Batticciotto, F. Atzeni, F. Montalbano, L. Bertani, M. Battellino, A. Mutti, D. Ventura, P. Sarzi Puttini

Unità di Reumatologia, Ospedale L. Sacco Polo Universitario, Milano

Obiettivi: Scopo principale di questo studio è stato valutare la prevalenza della fibromialgia (FM) e le caratteristiche socio-demografiche in una coorte di pazienti affetti da artrite reumatoide (AR).

L'obiettivo secondario è stato valutare l'impatto di questa associazione sulla qualità della vita, sulla disabilità e sull'utilizzo dei farmaci.

Pazienti e Metodi: 480 pazienti affetti da AR secondo i criteri ACR, sono stati sottoposti ad accurata anamnesi, esame clinico e valutazione dei parametri di laboratorio.

A tutti i pazienti inoltre sono stati somministrati i seguenti questionari Health Assessment Questionnaire (HAQ), Scala della Fibrofatica e Scala analogica visiva (VAS) del dolore.

Risultati: 84/480 pazienti (17,5%) soddisfacevano sia i criteri ACR per l'AR sia quelli per la FM.

Questi pazienti, rispetto a quelli affetti solamente da AR, presentavano maggior dolore (6,7 vs 3,4 P<0,01), maggior astenia (8,1 vs 3,8 P<0,01), minor qualità della vita (HAQ 1,8 vs 1,0, P<0,01) e alta prevalenza di patologie concomitanti, in particolare depressione (22,5% vs 9,6%, P<0,01), diabete (10,7% vs 5,6%, P=0,1), sindrome dismetabolica e patologie cardiovascolari (29,5% vs 16,8%, P=0,07). Inoltre, in questi pazienti la dose di corticosteroidi (46,1% vs 36,4% P=0,26) e di oppioidi (37,1% vs 16,5% P<0,01) utilizzati e il numero degli interventi di protesi articolari totali era superiore rispetto al gruppo affetto solo da AR (14,3% vs 11,2% P=0,46).

L'analisi delle variabili socio-demografiche ha dimostrato che i pazienti affetti da AR associata a FM appartenevano ad uno stato sociale e culturale inferiore e inoltre spesso erano divorziati (27,4 vs 13,4 P<0,01)

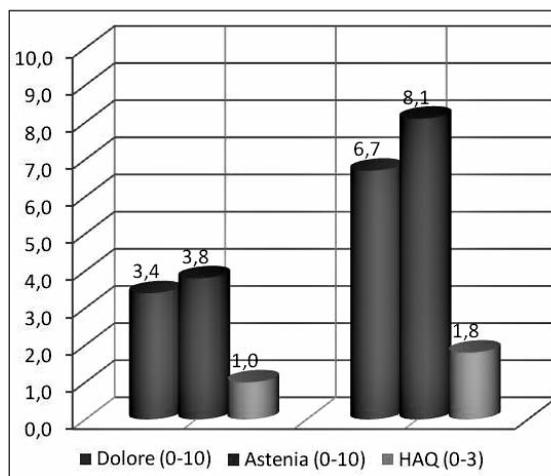


Figura 1 - Qualità della vita nei pazienti affetti da AR rispetto a quelli con AR+FM.

Conclusioni: I risultati di questo studio epidemiologico hanno dimostrato che un accurato esame obiettivo associato alla compilazione di appositi questionari permettono la diagnosi precoce delle forme di AR associata a FM; questo consente di ottimizzare l'approccio terapeutico e ridurre i costi sanitari.

Keywords: *Fibromialgia, Qualità della vita, Artrite reumatoide.*

VALUTAZIONE DELLA VASCOLARIZZAZIONE SINOVIALE DELLE PICCOLE ARTICOLAZIONI DELLA MANO NELL'ARTRITE REUMATOIDE USANDO L'ECOGRAFIA CON CONTRASTO AD IMMERSIONE CON SONDA FISSA: UNO STUDIO PRELIMINARE

B. Raffener¹, R. Stramare², L. Ciprian¹, E. Scagliori², V. Beltrame², A. Dorigo², C. Botsios¹, L. Punzi¹, L. Rubaltell²

¹Div. di Reumatologia, Clinica Medica e Sperimentale, Policlinico Univ. di Padova; ²Ist. di Radiologia, Policlinico Univ. di Padova

Scopo del Lavoro: L'ecografia con contrasto si è rivelata molto sensibile per valutare l'ipervascolarizzazione sinoviale presente nell'artrite reumatoide (AR). Tale metodica è superiore all'ecografia con Color e Power Doppler e raggiunge la sensibilità della risonanza magnetica, considerata oggi il gold standard. Per minimizzare gli artefatti da movimento e per aumentare la risoluzione dell'interfaccia tissutale nelle piccole articolazioni, durante l'esame abbiamo usato una sonda fissa e l'immersione in acqua.

Metodi: Sono stati studiati 38 pazienti affetti da AR secondo i criteri ACR. Attraverso una visita reumatologica preliminare abbiamo valutato il grado di attività di malattia (DAS28). Nei pazienti con malattia in fase attiva (DAS28 >2,6) è stata inoltre individuata l'articolazione della mano clinicamente più impegnata. Nei pazienti in remissione clinica, l'articolazione da esaminare è stata scelta valutando il grado di proliferazione sinoviale e la presenza di erosioni in ecografia. Per l'esame con contrasto la mano è stata posizionata in una bacinella di acqua, la sonda posizionata ad 1 cm dall'articolazione e fissata ad un treppiede.

Per ogni articolazione esaminata è stato ottenuto un filmato di due minuti dal momento della somministrazione endovenosa del mezzo di contrasto (m.d.c.). Il m.d.c. (SonoVue) è stato iniettato in bolo, seguito da 20 cc di soluzione fisiologica. Per l'acquisizione della fase di contrasto abbiamo usato una tecnica a basso indice meccanico (MI<0,1). Tre esaminatori indipendenti hanno visionato i filmati ottenuti, valutando l'enhance-

ment del m.d.c. nella sinovia ed esprimendo il risultato secondo una scala semiquantitativa da 0-3 (0= nessun enhancement, 3= massimo enhancement). Sono state inoltre calcolate le curve di incremento di intensità di segnale tramite un software dedicato alla cinetica delle micro bolle. Lo scoring radiologico, i dati prodotti dal software e l'attività di malattia rilevata clinicamente sono stati confrontati tra loro.

Risultati: In tutti i 21 pazienti in fase attiva di malattia è stato riscontrato enhancement del mezzo di contrasto a livello sinoviale (100% delle articolazioni con AR attiva). Nessuna captazione di contrasto è stata trovata in 16 dei 17 pazienti in remissione clinica, nonostante presentassero importante proliferazione sinoviale (94% dei pazienti con AR in remissione); solo un paziente (6% dei pazienti con AR in remissione) ha mostrato minimo enhancement. La sensibilità e la specificità della metodica nel rilevare l'attività di malattia sono risultate rispettivamente pari a 100% e 94%. La concordanza interservatore era del 100%. Lo score radiologico correleva con l'attività clinica e con il picco dell'intensità di segnale ottenuta tramite l'analisi computerizzata.

Conclusione: Questa esperienza preliminare dimostra la capacità dell'ecografia con contrasto ad immersione con sonda fissa nel rilevare le alterazioni vascolari alla base dell'infiammazione sinoviale e pertanto l'attività di malattia nei pazienti con AR.

Keywords: Artrite reumatoide, Ecografia, Mezzo di contrasto.

CONTROLLO GENETICO DELLA RISPOSTA IMMUNE A PEPTIDI VIRALI CITRULLINATI NELL'ARTRITE REUMATOIDE

F. Pratesi¹, L. Michou², C. Tommasi¹, D. Chimentì¹, E. Petit-Teixeira², F. Cornelis^{2,3,4}, A. Sette⁵, J. Sidney⁵, P. Migliorini¹

¹Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa; ²GenHotel-EA3886, Evry University, Paris 7 University Medical School, AutoCure European Consortium member, Evry-Genopole, France; ³Lariboisière Hospital, Paris, FRANCE;

⁴Sud Francilien Hospital Centre, Corbeil-Essonnes, France; ⁵Institute of Allergy and Immunology, La Jolla, CA, USA

Background: Sieri di pazienti con Artrite Reumatoide (AR) contengono anticorpi specifici per proteine/peptidi deiminati (ACPA) diretti contro antigeni modificati endogeni (filaggrina, fibrina, vimentina, collagene, enolasi) oppure esogeni (peptidi derivati da proteine dell'EBV). È ben noto che gli alleli HLA-DRB1 codificanti per la cosiddetta sequenza "shared epitope" (SE) sono associati alla produzione di ACPA, mentre il contributo del background genetico alla produzione di singole specificità ACPA è stato poco studiato.

Scopo del Lavoro: Analizzare la reattività verso due diversi peptidi citrullinati di origine virale (VCP-A e VCP-B) e studiare la loro associazione con la presenza di alleli codificanti lo shared epitope nella popolazione di AR.

Metodi: Centosettantadue pazienti con AR di origine francese sono stati caratterizzati in termini di presenza degli anticorpi anti VCP-A e VCP-B e del genotipo HLA-DRB1. La tipizzazione HLA è stata effettuata mediante PCR-SSP e gli alleli SE sono stati classificati in 4 gruppi di SE+ (S1, S2, S3D e S3P) e un gruppo di SE- (X) secondo la nuova classificazione proposta da Tezenas du Montcel [du Montcel ST et al. *Arthritis Rheum.* 2005, 52 (4): 1063-8]. Gli anti VCP-A e anti-VCP-B sono stati determinati mediante test ELISA

Risultati: Ponendo il valore soglia al 99° percentile della popolazione di normali gli anticorpi anti-VCP-A sono presenti nel 45% delle AR e gli anti-VCP-B nel 55%. La presenza di almeno un allele SE conferisce suscettibilità allo sviluppo di anticorpi anti-VCP. Suddividendo in gruppi secondo la nuova classificazione, la presenza di anti-VCP-A e anti-VCP-B è associata infatti alla presenza di alleli del gruppo S2 (OR=2,265, CI95% 1,22-4,18 per anti VCP-A; OR=2,178, CI95% 1,15-4,10 per anti VCP-B). Analizzando il contributo che danno i singoli alleli del gruppo S2, gli anti-VCP-B sono associati alla presenza dell'allele HLA-DRB1 *0401 (OR=2.3; Fisher's exact p<0.02). Esperimenti di binding diretto dei peptidi virali citrullinati a singole molecole di HLA-DR purificate hanno dimostrato che non c'è alcun legame significativo ad alcuna delle molecole analizzate.

Conclusioni: Questi risultati estendono la nota associazione fra alleli HLA-SE e ACPA agli anticorpi diretti contro antigeni citrullinati esogeni. L'assenza di legame fra i peptidi citrullinati virali e le molecole DR analizzate suggerisce che il ruolo degli alleli SE nell'AR possa essere più complesso della semplice presentazione di peptidi citrullinati.

Keywords: Autoanticorpi, ACPA, Genetica.

IMAGING

Moderatori: A. Mathieu (Cagliari), M. Muratore (Lecce)

- L'imaging ecografico in Reumatologia
W. Grassi (Ancona)
- Power Doppler e mezzi di contrasto ecografico
M. Carotti (Ancona)
- Risonanza magnetica articolare
M. Cimmino (Genova)

COMUNICAZIONI

- Ruolo dell'elastasonografia cutanea nella sclerosi sistemica
A. Iagnocco, O. Kaloudi, C. Perella, F. Bandinelli, V. Ricciari, M. Vasile, F. Porta, G. Valesini, M. Matucci Cerinic
- Definition of a clinical prediction rule for sustained remission in RA including clinical and ultrasonographic measures
G. Sakellariou, C.A. Scirè, M. Todoerti, V. Codullo, S. Bugatti, C. Montecucco, R. Caporali

L'IMAGING ECOGRAFICO IN REUMATOLOGIA

W. GRASSI, R. DE ANGELIS, E. FILIPPUCCI

Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italy

INTRODUZIONE

L'imaging riveste da sempre un ruolo centrale in Reumatologia. La diagnosi precoce ed un vigile monitoraggio della evoluzione di malattia sono presupposti fondamentali per la pianificazione di una corretta strategia di trattamento, finalizzata a prevenire la comparsa del danno anatomico o ad arrestarne l'evoluzione. Fra le diverse tecniche di imaging, la radiologia tradizionale rappresenta ancora il "gold standard", anche se la sua limitata sensibilità ne rende problematico l'impiego ai fini della diagnosi precoce e del monitoraggio della terapia. Un ulteriore limite della radiologia tradizionale è rappresentato dall'elevato grado di variabilità interpretativa inter- e intra-individuale. Il corretto impiego delle altre metodiche di imaging presenta problemi ancora maggiori sotto il profilo tecnico, logistico (difficoltà di accesso) ed interpretativo. Una situazione paradossale, in questo contesto, è quella nella quale si colloca l'ecografia. L'analisi della letteratura dell'ultimo decennio dimostra inequivocabilmente che l'ecografia ha rivoluzionato l'approccio ai pazienti con artrite reumatoide (1-5). Le potenzialità della metodica, già chiaramente delineabili alla fine degli anni '80, sono state ampiamente confermate. Ciò nonostante, solo un'esigua percentuale di reumatologi è in condizione di effettuare una indagine ecografica e/o di interpretarne correttamente i risultati.

Perché l'ecografia?

Non è difficile comprendere le ragioni per le quali l'ecografia si è progressivamente conquistata la posizione di metodica di riferimento nell'approccio ai pazienti con artrite cronica. Nello studio dell'infiammazione, non vi può essere, infatti, un'alternativa migliore rispetto a quella di visualizzare in modo diretto, rapido ed incruento le espressioni morfo-funzionali del processo infiammatorio e dei suoi effetti a livello dei tessuti coinvolti. L'ecografia, in questo contesto, riveste un

ruolo di notevole rilievo sul versante diagnostico e su quello prognostico (3, 6). L'elevata risoluzione spaziale dell'ecografia consente, infatti, l'individuazione delle espressioni più precoci di danno anatomico, anche in un contesto nel quale non sussistano le condizioni per sciogliere le riserve di ordine diagnostico-differenziale. A questa rilevante potenzialità si aggiunge la capacità di consentire una accurata analisi (in un arco di tempo di giorni o settimane) della progressione delle espressioni indicative dell'attività del processo flogistico e delle sue ripercussioni a livello dei tessuti coinvolti (2, 3, 6). I vantaggi di questa potenzialità sono intuitivi: il monitoraggio ad intervalli molto ravvicinati di tempo può concorrere in modo determinante ad evitare i problemi di "under-treatment" e di "over-treatment". L'ecografia costituisce inoltre un antidoto veloce ed efficace nei confronti della non infrequente inadeguatezza dei criteri clinici, clinimetrici, di laboratorio e radiologici, sulla cui sola valutazione si basa a volte una ingiustificata convinzione di accettabile efficacia della terapia. In una realtà nella quale sono disponibili farmaci che consentono di arrestare l'evoluzione della malattia il rischio maggiore per i pazienti è quello di una terapia tardiva o inadeguata. Nei pazienti con falsa remissione l'indagine ecografica può documentare espressioni inequivocabili di persistente attività del processo infiammatorio e di evoluzione del danno anatomico. Il rilievo di quadri ecografici indicativi di una persistente attività del processo flogistico dovrebbe indurre ad una modifica della strategia di trattamento.

Ecografia e "disease activity"

L'ecografia trova una elettiva indicazione nella valutazione della "disease activity" (7). Molte sono ancora le sfide da affrontare in merito alle caratterizzazione delle potenzialità e della affidabilità del power Doppler nello studio dell'attività del processo infiammatorio. Nel soggetto sano non si rileva la presenza di segnale Doppler intra-sinoviale.

le a livello delle articolazioni delle dita. Nei pazienti con artrite cronica ed ipertrofia sinoviale, la presenza di segnale Doppler intra-sinoviale costituisce una inequivocabile espressione di sinovite attiva. L'ipertrofia sinoviale e la formazione di panno sembrano essere una "conditio sine qua non" per l'insorgere e l'evoluzione di alterazioni anatomiche irreversibili a livello della cartilagine e dell'osso subcondrale. La rilevanza clinica della presenza di segnale Doppler intra-sinoviale ha spinto molti ricercatori al tentativo di standardizzarne la valutazione. Il problema è indiscutibilmente complesso, dal momento che i quadri ecografici possono risultare di difficile valutazione in considerazione del fatto che variazioni pur minime della posizione della sonda possono influire in modo rilevante sui risultati. Occorre ricordare, inoltre, che è opportuno differenziare il segnale Doppler intra-articolare da quello intra-sinoviale (7). La presenza di un intenso segnale Doppler intra-articolare si può rilevare in assenza di segnale Doppler intra-sinoviale. Ciò si verifica non raramente nei soggetti con early arthritis a livello delle articolazioni metacarpo-falangee, per la presenza a tale livello della struttura fibroadiposa (fat-pad) che svolge una funzione di stabilizzazione dell'articolazione (del tutto analoga a quella dei menischi a livello del ginocchio). All'interno della fat-pad sono normalmente presenti vasi sanguigni di piccolo calibro, con flusso ematico non determinabile mediante indagine power Doppler convenzionale. Nei pazienti con early arthritis spesso si rileva una netta presenza di segnale, che è espressione di vasodilatazione e non di neoangiogenesi. Questo segnale deve essere interpretato come intra-articolare ma non intrasinoviale. La presenza di segnale power Doppler all'interno del panno sinoviale ipertrofico costituisce un segno inequivocabile di angiogenesi. Per una corretta valutazione dei risultati dell'indagine power Doppler occorre ricordare che variazioni rilevanti di perfusione dell'articolazione e/o dei tendini possono essere documentate anche nell'arco di poche ore o giorni e possono essere innescate da condizioni molto diverse: dalla crioterapia locale al trattamento cortisonico locale o sistemico. È evidente ed intuitivo che gli effetti della crioterapia locale sul segnale power Doppler saranno di durata molto breve, mentre la scomparsa di segnale indotta da un incisivo ed efficace trattamento potrà assumere un carattere persistente. La valutazione quantitativa accurata della perfusione ematica a livello dell'articolazione riveste un ruolo essenziale e sembra offrire le migliori garanzie

per una corretta valutazione della attività del processo infiammatorio. Un contributo innovativo alla quantificazione ed alla standardizzazione del segnale power Doppler potrà essere recato dal diffondersi della ecografia volumetrica (8). Gli ecografi dotati di sonde volumetriche consentono l'acquisizione di interi volumi delle aree anatomiche da esplorare, con possibilità di calcolo automatico dei dati acquisiti.

Ecografia e "disease severity"

L'ecografia può rivestire un ruolo fondamentale anche nella caratterizzazione della potenziale aggressività, intesa come capacità di indurre alterazioni anatomiche irreversibili. La elevata risoluzione spaziale dell'ecografia e la notevole capacità di visualizzazione dell'integrità delle interfacce acustiche della cartilagine, della sua struttura e dell'osso sottocondrale fanno dell'ecografia la metodica di elezione per la individuazione di espressioni anche minime di danno anatomico indotto dal processo infiammatorio (9). Nelle varianti più aggressive di malattia si può registrare la rapida comparsa di microlesioni cartilaginee ed ossee destinate ad evolvere verso quadri ad impronta distruttrice conclamata, ben visibili anche all'esame radiologico tradizionale. Termini quali: perdita di nitidezza e/o di continuità del margine condro-sinoviale, perdita di trasparenza della cartilagine, assottigliamento cartilagineo, irregolarità del profilo dell'osso sub-condrale dovrebbero ormai costituire parte integrante del glossario del reumatologo. Non è ancora ben definito l'intervallo minimo capace di consentire una nitida valutazione della progressione del danno anatomico, specie nelle fasi di esordio di malattia.

CONCLUSIONI

I costanti progressi nella terapia dell'artrite reumatoide che si sono registrati nel corso dell'ultimo decennio hanno generato nuove sfide in campo diagnostico, orientate al sempre più precoce riconoscimento di espressioni morfologiche e/o morfofunzionali che possono influire sul processo di "clinical decision making". L'affermarsi di nuove tecniche di imaging ed il costante affinamento di quelle tradizionali hanno ampliato considerevolmente il dominio di conoscenza necessario per un appropriato impiego nella pratica clinica. È auspicabile che si raggiunga quanto prima una diffusa consapevolezza della necessità di utilizzare al meglio le

potenzialità dell'ecografia e che si proceda al varo di programmi di formazione per colmare le lacune di conoscenza e di esperienza in questo delicato settore.

BIBLIOGRAFIA

1. Cimmino MA, Grassi W. What is new in ultrasound and magnetic resonance imaging for musculoskeletal disorders? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22 (6): 1141-8.
2. Grassi W, Salaffi F, Filippucci E. Ultrasound in rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005; 19 (3): 467-85.
3. Meenagh G, Filippucci E, Abbattista T, Busilacchi P, Grassi W. Three-dimensional power Doppler sonography in short-term therapy monitoring of rheumatoid synovitis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46 (11): 1736.
4. Salaffi F, Filippucci E, Carotti M, Naredo E, Meenagh G, Ciapetti A, Savic V, Grassi W. Inter-observer agreement of standard joint counts in early rheumatoid arthritis: a comparison with grey scale ultrasonography - a preliminary study. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 (1): 54-8.
5. Dougados M, Jousse-Joulin S, Mistretta F, D'Agostino MA, Backhaus M, Bentin J, Chales G, Chary-Valckenaere I, Conaghan PG, Etchepare F, Gaudin P, Grassi W, van der Heijde D, Sellam J, Naredo E, Szkudlarek M, Wakefield R, Saraux A. Evaluation of several ultrasonography scoring systems of synovitis and comparison to clinical examination: Results from a prospective multi-center study of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 9. [Epub ahead of print].
6. Filippucci E, Iagnocco A, Salaffi F, Cerioni A, Valesini G, Grassi W. Power Doppler sonography monitoring of synovial perfusion at the wrist joints in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (11): 1433-7.
7. Iagnocco A, Epis O, Delle Sedie A, Meenagh G, Filippucci E, Riente L, Scirè CA, Montecucco C, Bombardieri S, Grassi W, Valesini G. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XVII. Role of colour Doppler and power Doppler. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26 (5): 759-62.
8. Filippucci E, Meenagh G, Epis O, Iagnocco A, Riente L, Delle Sedie A, Montecucco C, Valesini G, Bombardieri S, Grassi W. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XIII. New trends. Three dimensional ultrasonography. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26 (1): 1-4.
9. Filippucci E, Iagnocco A, Meenagh G, Riente L, Delle Sedie A, Bombardieri S, Valesini G, Grassi W. Ultrasound imaging for the rheumatologist VII. Ultrasound imaging in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007; 25 (1): 5-10.

POWER DOPPLER E MEZZO DI CONTRASTO ECOGRAFICO

M. CAROTTI¹, M.A. D'AGOSTINO², F. SALAFFI³

¹*Radiologia Clinica, Dipartimento di Scienze Radiologiche, Università Politecnica delle Marche, Ancona;*

²*Service de Rhumatologie, Hôpital Ambroise Paré, 92100 Boulogne, Billancourt, France;*

³*Dipartimento di Patologia Molecolare e Terapie Innovative, Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Ancona*

INTRODUZIONE

I recenti progressi ed il continuo sviluppo tecnologico delle apparecchiature ecografiche e l'attuale disponibilità di sonde con frequenza sempre più elevata (fino a 30 MHz) hanno reso possibile lo studio in dettaglio degli organi superficiali, in particolare dell'apparato muscolo-scheletrico, e l'esplorazione più accurata delle caratteristiche morfostrutturali dei tessuti molli peri-scheletrici. Ciò ha consentito di documentare la presenza di un'ampia ed eterogenea gamma di alterazioni in corso di processi flogistici e/o degenerativi a carico di tendini, guaine tendinee, capsula articolare, membrana sinoviale, cartilagine articolare, legamenti, menischi, muscoli, cute e tessuto adiposo ed osso (1-3). La ripetibilità dell'indagine ecografica, i costi trascurabili, la non invasività, l'assenza di radiazioni ionizzanti, l'elevata risoluzione spaziale, l'ampia diffusione e l'ottima accettabilità da parte del paziente ne fanno la metodica ideale nel monitoraggio della evolutività di un'ampia gamma di malattie e sindromi di interesse reumatologico, specie dell'artrite reumatoide (AR), e nella valutazione degli effetti del trattamento (4). Negli anni più recenti, l'ecografia ha fatto registrare rilevanti progressi con l'introduzione della tecnica Doppler e successivamente con la sua naturale evoluzione rappresentata dal color e power Doppler (5).

Queste tecniche, non più confinate nell'ambito sperimentale, ma destinate ad una rapida e progressiva espansione, nascono dall'esigenza di discriminare le diverse patologie, tracciando, per ciascuna di esse, una "mappa vascolare" sempre più dettagliata e completa. Tuttavia, sebbene siano stati compiuti rilevanti progressi in questa direzione, anche queste nuove tecniche hanno dimostrato i loro limiti, in particolare nella capacità di visualizzare flussi lenti (neovascolarizzazioni), associate a bassissime intensità di segnale ed elevati artefatti da movimento. Si sono, quindi, elaborate tecniche di analisi e messe a punto sostanze che aumentasse-

ro l'intensità del segnale, dopo infusione delle stesse nella circolazione del paziente, semplicemente per via endovenosa. Sono stati, a tal fine, introdotti i mezzi di contrasto (m.d.c.) ultrasonografici, meglio definiti come sostanze a maggior ecoriflettanza (6, 7). Tali agenti, quando introdotti all'interno del corpo umano, causano variazioni delle caratteristiche tissutali di riflettività, assorbimento e/o velocità di attraversamento da parte del fascio di ultrasuoni. La funzione principale dei m.d.c. è, pertanto, quella di aumentare la riflettività di un tessuto o di un organo rispetto alla zona circostante (eco-amplificatori).

Mezzi di contrasto ecografici

Si distinguono diverse classi di m.d.c. ecografici, ma i più utilizzati sono gli agenti intravascolari, costituiti da microbolle stabilizzate da membrane di diversa natura e contenenti gas, che una volta introdotti nel circolo ematico, mimano il comportamento dei globuli rossi.

La debolezza del fascio ultrasonoro proveniente dai globuli rossi dipende essenzialmente dalle emazie, che si comportano come scadenti diffusori acustici. Le microbolle dei m.d.c., nonostante le dimensioni minori rispetto a quelle dei globuli rossi e il volume e la concentrazione costituiscano una piccola frazione percentuale, determinano un drammatico incremento del segnale Doppler vascolare. Le microbolle, una volta introdotte nel circolo ematico per via endovenosa, producono un aumento dell'impedenza acustica, non vengono metabolizzate e l'aria o il gas contenuto nelle microbolle viene eliminato completamente attraverso i polmoni. Questi m.d.c. sono detti "blood pool", poichè una volta iniettati rimangono all'interno dei vasi e non passano nell'interstizio o nelle cellule (7). I m.d.c. intravascolari possono essere iniettati per via endovenosa o anche endoarteriosa, in bolo rapido o per infusione.

Tutti gli agenti intravascolari possono presentare, quando iniettati in bolo ed alle dosi diagnostiche,

artefatti transitori quali "shadowing" (o attenuazione), "blooming" e saturazione (per rottura di un numero eccessivo di bolle all'interno del campione di volume dove viene valutato il segnale Doppler), che possono in parte o completamente ridurre il vantaggio diagnostico. Un sistema efficace per ovviare a questo limite è quello di infondere lentamente il m.d.c. in vena.

Un m.d.c. per essere efficace deve superare il filtro polmonare (bolle con diametro inferiore a 10 μ m) e deve avere una persistenza nel circolo ematico sufficientemente lunga per poter consentire un'accurata valutazione diagnostica. La durata ottimale di un m.d.c. deve essere, quindi, dell'ordine di alcuni minuti (da 2 a 10 minuti). I m.d.c. "storici" erano costituiti da bolle fragili, con diametro non uniforme (maggiore di 10 μ m), con emivita breve e non superavano il filtro polmonare. Un sostanziale miglioramento è stato ottenuto con l'introduzione di una membrana stabilizzante le microbolle gassose.

Sono stati, così, sintetizzati i m.d.c. di I generazione caratterizzati da microbolle contenenti aria e stabilizzate da membrane composte da varie sostanze. I m.d.c. di I generazione, oltre a presentare bolle fragili, con un diametro più uniforme, erano in grado di passare il filtro polmonare e avevano una persistenza nel sangue sufficientemente lunga da poter migliorare il rapporto segnale/rumore a livello del circolo periferico.

Tuttavia, questo gruppo di m.d.c., pur rappresentando un decisivo passo avanti, ha tuttora dei limiti legati soprattutto alla fragilità delle microbolle che possono venire distrutte nel corso della preparazione delle sospensioni o durante l'iniezione, oppure, una volta iniettate, a causa delle elevate pressioni intracardiache.

La ricerca di nuovi m.d.c. costituiti da microbolle caratterizzate da maggiore persistenza in circolo e minore variabilità di risultati ha portato allo sviluppo di m.d.c. di II generazione. La persistenza della bolla, oltre a dipendere dalla membrana stabilizzante, è direttamente proporzionale al suo raggio, alla densità del gas all'interno della bolla stessa ed è inversamente proporzionale alla diffusibilità del gas attraverso la membrana della microbolla, nonché alla costante di saturazione dello stesso gas nel sangue. I gas utilizzati sono gas inerti, perfluorocarburi o esafluoruro di zolfo. Le microbolle sono in grado di passare praticamente nel 100% dei casi il circolo polmonare ed hanno una prolungata durata dell'effetto clinicamente utile, con un profilo di sicurezza di impiego molto ele-

vato. Attualmente, sono in sviluppo vari contrasti di II generazione. Ciascuna microbolla (cioè l'interfaccia gas/sangue della microbolla) agisce da riflettore del fascio di ultrasuoni incidente, contribuendo ad intensificare il segnale ultrasonoro di ritorno alla sonda.

La riflettività aumenta linearmente con il numero di microbolle presenti in circolo ed interagenti con il fascio di ultrasuoni incidenti. Da quanto detto, consegue che lo studio della perfusione dipende dal numero delle microbolle presenti nel letto capillare. Il comportamento "non lineare" o armonico delle microbolle è costituito dalla capacità dei m.d.c. ecografici di risonare, diventando essi stessi una vera e propria fonte di ultrasuoni, generando uno spettro di frequenze, quando stimolati dal fascio ultrasonoro.

La frequenza di risonanza delle microbolle è compresa fra 2 e 10 MHz. Quando le microbolle vengono insonate con la loro frequenza di risonanza, esse rinviano alla sonda una serie di frequenze, tra cui la frequenza fondamentale o principale, che è uguale a quella di risonanza e una serie di frequenze secondarie o armoniche, di cui la dominante è la seconda armonica, caratterizzata da una frequenza doppia rispetto a quella che provoca la risonanza delle bolle.

La seconda armonica risulta emessa solo dalle microbolle del contrasto e non dai tessuti circostanti. L'immagine armonica può essere applicata all'ecografia B-dimensionale, color e power Doppler. La seconda armonica applicata all'immagine B-dimensionale è caratterizzata dalla soppressione degli echi provenienti dai tessuti, mentre gli echi provenienti dalle microbolle del contrasto vengono amplificati.

L'applicazione dell'immagine armonica al color o power Doppler mostra l'immagine B-dimensionale delle strutture circostanti il vaso in studio, in frequenza fondamentale, mentre il flusso all'interno della struttura vascolare in studio è mostrato in seconda armonica.

Impiego dei m.d.c. nello studio dell'apparato osteo-articolare

La possibilità di visualizzare le strutture vascolari, ed in particolare quelle di piccolo calibro ed a flusso lento, appare di particolare rilevanza clinica nello studio delle malattie di interesse reumatologico, ed in particolare nell'AR, in quanto consente di obiettivare e quantificare la vascolarizzazione della membrana sinoviale, che appare essere strettamente correlata alla sua capacità invasiva e di-

struttiva (8). L'angiogenesi costituisce un evento cruciale nella sinovite reumatoide e rappresenta una delle componenti dell'incremento del turnover vasale che si osserva durante l'infiammazione cronica (9, 10). La crescita dei vasi può contribuire alla patogenesi della sinovite, alla proliferazione del panno, alla distruzione dell'osso e della cartilagine (11-13). La determinazione delle fasi precoci dell'angiogenesi ed in particolare le modificazioni della densità vasale offre un interessante modello "in vivo" per lo studio dei meccanismi patogenetici della sinovite (10, 14) e per il monitoraggio dei mediatori/inibitori biologici del processo immunoflogistico ed in particolare degli agenti anti-angiogenetici (metalloproteinasi, inibitori delle citochine), di recente introdotti nel trattamento "biologico" dell'AR (10).

Essendo l'ipervascolarizzazione strettamente connessa all'attività infiammatoria del panno, la valutazione e la quantificazione della vascolarizzazione rappresentano parametri importanti nel definire l'aggressività del panno stesso.

La diagnosi differenziale tra panno inattivo e persistente flogosi nell'articolazione reumatoide costituisce una delle più importanti sfide per il reumatologo (15).

La possibilità di integrare l'informazione ecotomografica con i rilievi flussimetrici offerti dalle tecniche Doppler sembra, quindi, aprire nuove prospettive di studio nella vascolarizzazione tessutale in corso di malattie infiammatorie croniche e in taluni casi il color Doppler è stato proposto quale indagine atta a monitorare lo stato di attività della flogosi del panno sinoviale in rapporto all'entità della iperemia e alla riduzione delle resistenze di flusso (16). L'eco-color Doppler, quando utilizzato in

maniera appropriata, è capace indirettamente di evidenziare l'aumentata vascolarizzazione nell'ambito di una membrana sinoviale iperplastica. A questo riguardo figurano in letteratura numerosi tentativi di valutazione semiquantitativa (mediante l'utilizzo di "grading" a 4 o 5 livelli) (17, 18) o quantitativa (mediante l'impiego di opportuni software per la determinazione del numero di segnali di flusso al color e power Doppler per aree di interesse) (19) del grado di vascolarizzazione del panno sinoviale. Tuttavia, essendo la sensibilità del colore dipendente da molti fattori fisici e tecnici, questo rende tali misurazioni scarsamente riproducibili e non può, pertanto, rappresentare una misura di perfusione (20).

La successiva e più recente disponibilità della modalità power Doppler associata all'introduzione degli agenti di contrasto e la possibilità di ricavare le curve dinamiche di "enhancement" contrastografico hanno aggiunto considerevoli vantaggi nella va-

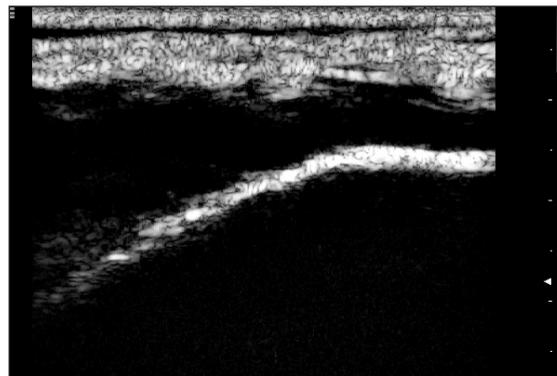


Figura 1 - La scansione condotta a livello dello sfondato sottoquadrice evidenzia distensione della borsa sovrarotulea, ad ecotuttura prevalentemente anecogena al basale.

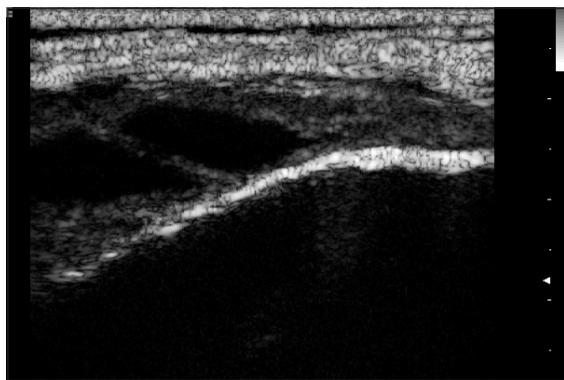


Figura 2 - Dopo somministrazione di m.d.c. (SonoVue), si evidenziano multipli spot iperecogeni a livello della borsa, espressione del passaggio delle microbolle all'interno dei vasi della membrana sinoviale.

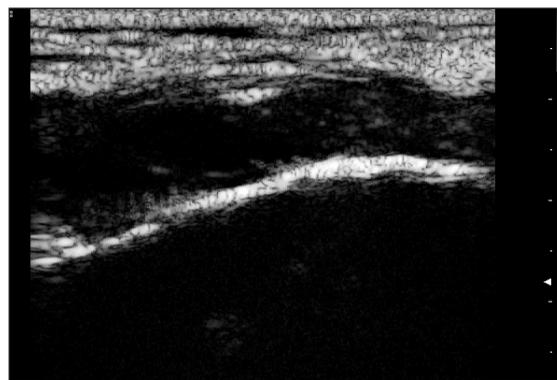


Figura 3 - Con progressiva riduzione del numero degli spot iperecogeni durante la fase di wash out.

lutazione e quantificazione del flusso vascolare, primo fra tutti la possibilità di evidenziare, in tempo reale, l'immagine del flusso sovrapposta all'immagine bidimensionale (6, 8). Le caratteristiche della curva di enhancement contrastografico, come il gradiente, il tempo di arrivo e la pendenza, possono rappresentare un valido mezzo per obiettivamente l'attività della sinovite.

L'iperemia pericapsulare e/o sinoviale spesso assente al color-power Doppler, diviene frequentemente manifesta dopo l'iniezione del m.d.c., che permette la visualizzazione della ipervascolarizzazione in quadri apparentemente normali e la presenza di nuovi vasi, non evidenziabili all'esame di base (Figg. 1, 2, 3).

Le curve di "enhancement" possono essere paragonate all'andamento di quelle costruite con gadolinio DTPA in studi di Risonanza Magnetica (RM) (20, 21). Esse rappresentano la sommatoria dei segnali di flusso registrati da tutte le strutture vascolari presenti nella scansione prescelta e riportano la variazione nel tempo dell'intensità del segnale espressa in unità arbitrarie.

Il gradiente e la forma, unite al calcolo dell'area sottesa alla curva, mediante software dedicati, possono rappresentare un valido mezzo per obiettivamente il grado di vascolarizzazione del panno sinoviale. In studi di RM sono stati descritti due parametri per rappresentare l'attività della sinovite (20): l'enhancement e l'entità del volume del panno sinoviale.

Maggiori volumi di membrana sinoviale sono risultati correlati ad un elevato rischio di progressione del danno articolare (20). La somministrazione di gadolinio favorisce la visualizzazione, mediante la curva di "enhancement", dell'entità della flogosi sinoviale; ma poiché il gadolinio-DTPA diffonde rapidamente nel fluido sinoviale, la sua utilità per rappresentare l'anatomia della membrana sinoviale è limitata. Il rate di "enhancement" sinoviale correla con le caratteristiche istologiche di tale tessuto.

L'enhancement sia del panno sinoviale che del fluido può rendere difficile la diagnosi differenziale; ciò che li differenzia è il rate di "enhancement": rapido nel panno e lento nel fluido sinoviale. Gli agenti di contrasto in ecografia dovrebbero presentare alcuni vantaggi rispetto a quelli usati in studi di RM, in relazione al fatto che essi rimangono all'interno del vaso e non si disperdono nel fluido sinoviale e possono, pertanto, riflettere più accuratamente la mappa del flusso vascolare e le sue anomalie (6).

Esperienze personali e dati della letteratura

In precedenti nostre esperienze, allo scopo di verificare l'utilità dell'impiego del power Doppler e dei m.d.c. nello studio della vascolarizzazione della membrana sinoviale del ginocchio reumatoide, abbiamo selezionato 42 pazienti con AR, suddivisi in tre gruppi: sinovite attiva in presenza di tumefazione, aumento di temperatura al termotatto e dolore, sinovite moderatamente attiva in presenza di tumefazione e dolore e sinovite inattiva in presenza della sola tumefazione o in assenza di tumefazione, aumento di temperatura al termotatto e dolore. Utilizzando un software dedicato, sono state acquisite le curve di "enhancement" contrastografico e calcolato il valore dell'area sottesa alla curva. I risultati del nostro studio hanno dimostrato che il valore medio dell'area sottesa alla curva intensità/empo è significativamente più elevato nei pazienti con sinovite attiva rispetto a quelli con sinovite inattiva.

Inoltre, il valore medio dell'area sottesa alla curva è risultato altamente correlato con gli indici compositi di attività di malattia (DAS e CASI) e una più debole correlazione è stata evidenziata con il numero di articolazioni tumefatte (22). L'utilità dell'impiego del m.d.c. ecografico è stata recentemente riportata anche da altri autori (23-27). Klausner et al. (24), in uno studio prospettico, hanno impiegato il color Doppler e il m.d.c. ecografico per valutare la vascolarizzazione intra-articolare di 46 pazienti con AR e di 10 soggetti sani di controllo. I risultati dello studio hanno dimostrato che l'utilizzo del m.d.c. ecografico incrementa significativamente la rilevazione dei segnali di flusso a livello delle articolazioni interfalangee prossimali e metacarpo-falangee, valutate con una scala semi-quantitativa a 4 livelli (da 0 a 3).

Più recentemente è stato condotto uno studio multicentrico, da parte dell'International Arthritis Contrast Ultrasound Group (IACUS) (27), volto a valutare l'utilità del m.d.c. ecografico nella evidenziazione della vascolarizzazione intra-articolare in pazienti con AR. A tale scopo 113 pazienti con AR sono stati sottoposti ad esame ecografico completato con tecnica power Doppler, al fine di valutare la presenza di versamento, ispessimento della membrana sinoviale e vascolarizzazione intra-articolare.

In tutti i pazienti è stato somministrato il m.d.c. ecografico di II generazione per via endovenosa e l'enhancement contrastografico è stato valutato utilizzando uno score semiquantitativo da 0 a 3. I risultati dello studio hanno dimostrato la maggiore

sensibilità dell'esame dinamico con m.d.c. nell'evidenziare la vascolarizzazione intra-articolare in pazienti con AR e nella differenziazione fra sinovite attiva e inattiva. Analoghi risultati sono stati ottenuti da Kleffel et al. (28), che hanno dimostrato l'utilità del m.d.c. ecografico a basso indice meccanico nel differenziare la sinovite dal versamento articolare.

La validità dello studio della perfusione della membrana sinoviale mediante m.d.c. ecografico è supportata anche da studi di correlazione con i reperti istologici ed artroscopici, sia in modelli sperimentali di artrite indotta su animali (29) che in pazienti con sinovite infiammatoria cronica (30). Fiocco et al. (30) hanno, infatti, osservato una stretta correlazione fra i risultati del power Doppler con m.d.c. e la diretta visualizzazione dei vasi sinoviali mediante artroscopia, in pazienti con AR e artrite psoriasica.

In questi vari studi è stata evidenziata una significativa correlazione fra la densità dei vasi a livello della membrana sinoviale e la valutazione quantitativa della perfusione mediante esame dinamico con m.d.c. A supporto della validità di tale tecnica di imaging, Magarelli et al. (31) hanno osservato che l'impiego del m.d.c. incrementa la sensibilità del power Doppler nell'evidenziazione della sinovite in pazienti con AR, artrite psoriasica e malattia di Bechet. Inoltre, i risultati del power Doppler e m.d.c. sono in tutti i casi risultati concordanti con la RM con gadolinio.

Esistono poi numerosi dati in letteratura a sostegno, non solo dell'utilità della metodica nell'obiettivare l'attività di malattia, ma anche nel valutare la risposta al trattamento (32, 33). In particolare, Weidekamm et al. (33) hanno dimostrato la maggiore capacità dell'esame dinamico con m.d.c. ecografico rispetto al power Doppler nell'evidenziazione delle modificazioni della vascolarizzazione della membrana sinoviale indotte dalla terapia intra-articolare con corticosteroidi.

Anche nella nostra esperienza, abbiamo osservato una significativa riduzione della perfusione intra-articolare in pazienti con AR, come dimostrato da una significativa riduzione del valore medio dell'area sottesa alla curva di enhancement contrastografico.

CONCLUSIONI

Sebbene a tutt'oggi l'utilizzo del m.d.c. ecografico per lo studio dell'apparato muscolo-scheletrico, ed

in particolare dei reumatismi infiammatori cronici, resti prevalentemente di dominio della ricerca clinica, numerosi contributi della letteratura confermano la validità e la sensibilità di tale tecnica di imaging, non solo nella diagnosi precoce di malattia, ma anche nella valutazione dell'attività residua e della risposta al trattamento. Il suo utilizzo sarebbe, pertanto, auspicabile laddove lo scopo principale sia quello di definire la reale remissione di malattia, al fine di una eventuale modifica della strategia terapeutica di questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Grassi W, Tittarelli E, Pirani O, Avaltroni D, Cervini C. Ultrasound examination of metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1993; 22: 243-7.
2. Grassi W, Tittarelli E, Blasetti P, Pirani O, Cervini C. Finger tendon involvement in rheumatoid arthritis: evaluation with high-frequency sonography. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 786-94.
3. Martino F, Angelelli G, Ettore GC, et al. Aspetto normale della borsa sovrarotulea nell'ecografia del ginocchio. *Radiol Med* 1992; 83: 43-8.
4. Newman JS, Adler R, Bude RO, Rubin JM. Detection of soft tissue hyperemia: value of Power Doppler sonography. *AJR* 1994; 163: 385-9.
5. Bude RO, Rubin JM. Power Doppler Sonography. *Radiology* 1996; 200: 21-3.
6. Blomley M, Cosgrove D: Microbubble echo-enhancers: a new direction for ultrasound? *Lancet* 1997; 349: 1855-6.
7. Rubin JM, Adler RS, Fowlkes JB, Spratt S et al. Fractional moving blood volume: estimation with power Doppler US. *Radiology* 1995; 197: 183-90.
8. Mouterde G, Carotti M, D'Agostino MA. Contrast-enhanced ultrasound in musculoskeletal diseases. *J Radiol* 2009, 90: 148-55.
9. Walsh DA. Angiogenesis and arthritis. *Rheumatology* 1999; 38: 103-12.
10. Peacock DJ, Banquerigo ML, Brah E. Angiogenesis inhibition suppresses collagen arthritis. *J Exp Med* 1992; 175: 1135-8.
11. Kirwan JR. Conceptual issues in scoring radiographic progression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 720-5.
12. Salaffi F, Ferraccioli GF. Progression of the anatomical damage in rheumatoid hands. Radiography of the natural course of the disease or of the course during treatment? *Scand J Rheumatol* 1989; 18: 119-20.
13. Salaffi F, Ferraccioli GF, Peroni M, Carotti M, Bartoli E, Cervini C. Progression of erosion and joint space narrowing scores in rheumatoid arthritis assessed by non-linear models. *J Rheumatol* 1994; 21: 1626-9.
14. Silvestri E, Martinoli C, Onetto F, Neumaier CE, Cimmino MA, Derchi LE. Valutazione dell'artrite reuma-

- toide del ginocchio con color Doppler. *Radiol Med* 1994; 88: 364-7.
15. Rubaltelli L, Fiocco U, Cozzi L et al. Prospective sonographic and arthroscopic evaluation of proliferative knee joint synovitis. *J Ultrasound Med* 1994; 13: 855-62.
 16. Rubin JM, Bude RO, Carson PL, Bree RL, Adler RS. Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequency-based color Doppler US. *Radiology* 1994; 190: 853-6.
 17. Newman JS, Laing TJ, McCarthy CJ, Adler RS. Power Doppler sonography of synovitis: assessment of therapeutic response. Preliminary observation. *Radiology* 1996; 198: 582-4.
 18. Schmidt WA, Völker L, Zacher J, Schläfke M, Ruhnke M, Gromnica-Ihle E. Colour Doppler ultrasonography to detect pannus 2000; 18: 439-44.
 19. Hau M, Schultz H, Tony HP et al. Evaluation of pannus and vascularization of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis by high resolution ultrasound (multidimensional linear array). *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2303-8.
 20. Ostergaard M, Hansen M, Stoltenberg M et al. Magnetic resonance imaging-determined synovial membrane volume as a marker of disease activity and a predictor of disease activity and a predictor of progressive joint destruction in the wrist of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 918-29.
 21. Smith HJ. Contrast-enhanced MRI of rheumatic joint disease. *Br J Rheumatol*. 1996; 35 (Suppl 3): 45-7.
 22. Carotti M, Salaffi F, Manganelli P, Salera D, Siminetti B, Grassi W. Power Doppler sonography in the assessment of synovial tissue of the knee joint in rheumatoid arthritis: a preliminary experience. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 877-882.
 23. Backhauser M, Kamradt T, Sandrock D et al. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1232-45.
 24. Klauser A, Frauscher F, Schirmer M et al. The value of contrast-enhanced color Doppler ultrasound in the detection of vascularization of finger joints in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 647-53.
 25. Backhaus M. Ultrasound and structural changes in inflammatory arthritis: synovitis and tenosynovitis. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1154: 139-51.
 26. De Zordo T, Mlekusch SP, Feuchtner GM, Mur E, Schirmer M, Klauser AS. Value of contrast-enhanced ultrasound in rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol* 2007; 64: 222-30.
 27. Kausar A, Demhaeter J, De Marchi A et al. Contrast enhanced gray scale sonography in assessment of joint vascularity in rheumatoid arthritis: results from IACUS study group. *Eur Radiol* 2005; 15: 2404-10.
 28. Kleffel T, Demharter J, Wohlgemuth W, Schalm J, Bohndorf K, Kirchhof K. Comparison of contrast-enhanced low mechanical index (Low MI) sonography and unenhanced B-mode sonography for the differentiation between synovitis and joint effusion in patients with rheumatoid arthritis. *Rofo* 2005; 177: 835-41.
 29. Lee SH, Suh JS, Shin MJ, Kim SM, Kim N, Suh SH. Quantitative assessment of synovial vascularity using contrast-enhanced power Doppler ultrasonography: correlation with histologic findings and mr imaging findings in arthritic rabbit knee model. *Korean J Radiol* 2008; 9: 45-53.
 30. Fiocco U, Ferro F, Cozzi L et al. Contrast medium in power Doppler ultrasound for assessment of synovial vascularity: comparison with arthroscopy. *J Rheumatol* 2003; 30: 2170-6.
 31. Magarelli N, Guglielmi G, Di Matteo L, Tartaro A, Mattei PA, Bonomo L. Diagnostic utility of an echo-contrast agent in patients with synovitis using power Doppler ultrasound: a preliminary study with comparison to contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol* 2001; 11: 1039-46.
 32. Salaffi F, Carotti M, Manganelli P, Filippucci E, Giuseppetti GM, Grassi W. Contrast-enhanced power Doppler sonography of the knee synovitis in rheumatoid arthritis: assessment of therapeutic response. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 285-90.
 33. Schuller-Weidekamm C, Krestal C, Schuller G, Kapral T, Aletaha D, Kainberger F. Power Doppler sonography and pulse-inversion harmonic imaging in evaluation of rheumatoid arthritis synoviti. *Am J Roentgenol* 2007; 188: 504-8.

RISONANZA MAGNETICA ARTICOLARE

M.A. CIMMINO

Clinica Reumatologica, D.I.M.I., Università di Genova

La risonanza magnetica articolare (RM) è diventata negli ultimi anni una metodica sempre più diffusa in campo reumatologico. Ciò è dimostrato non solo dal numero sempre più elevato di esami effettuati a scopo diagnostico, ma anche dal notevole incremento degli articoli scientifici che trattano di RM in reumatologia. Le principali ragioni per le quali la RM è diventata così importante nella nostra attività sono la possibilità di visualizzare contemporaneamente la membrana sinoviale, la cartilagine e l'osso, di valutare l'attività della membra-

na sinoviale, di rilevare lesioni non evidenziabili con altre tecniche, di quantificare il volume della cartilagine, della membrana sinoviale e del liquido sinoviale, e di permettere un accurato follow-up. Dati recenti sulla diffusione dell'uso della RM indicano che gli esami effettuati sulle estremità sono attualmente circa ¼ di tutti gli esami RM eseguiti sia negli USA che in Europa e che questo valore è in crescita.

Gli apparecchi tradizionali per la RM sono strutture chiuse con campo magnetico molto forte. Es-

Tabella I

Localizzazione	Malattia	Tecnica e considerazioni
Spalla	Spalla dolorosa semplice	US L'ecografia è la tecnica di elezione in quanto le patologie più frequenti sono quelle extraarticolari. Deve essere comunque richiesta solo dopo che un congruo periodo di terapia conservativa (FANS, fisioterapia, infiltrazioni) non ha avuto effetto.
	Lesione della cuffia dei rotatori	US RM L'esame di elezione è l'ecografia; la RM è utile nella programmazione di un intervento chirurgico.
	Artrite/artrosi	Rx Valutazione di erosioni e lesioni ossee. Può essere integrata dalla RM in casi particolari.
Gomito	Artrite	Rx Di solito le patologie del gomito, frequentemente di tipo entesitico, non richiedono indagini di imaging. Nel caso di artrite utile la radiologia tradizionale.
Mano e polso	Artrite	Rx L'esame radiografico è quello di riferimento per la visualizzazione di erosioni.
		US RM L'ecografia permette di valutare la componente tenosinoviale, la sinovite, e le erosioni superficiali. La RM ha sensibilità superiore all'Rx nel valutare le erosioni (ma minore sensibilità della TC) ed è l'unica metodica che permette di apprezzare l'edema osseo, lesione probabilmente preerosiva.
Anca	Artrite/artrosi	Rx La diagnosi è clinica e solitamente l'esame radiografico è superfluo. Può aiutare nella diagnosi differenziale tra artrosi, e condrocalcinosi, emocromatosi ed artrite psoriasica.
		US L'inquadramento delle artropatie dell'anca è di pertinenza della radiologia tradizionale. L'ultrasuonografia può essere utile nell'evidenziare un versamento articolare quando si sospetti un'artrite in presenza di radiogrammi normali.
	Necrosi asettica della testa femorale Sindrome di Südeck	RM RM La RM permette una diagnosi precoce di questa condizione. La RM permette una diagnosi precoce di questa condizione che può presentarsi in tutte le sedi dello scheletro appendicolare.
Ginocchio	Artrite/artrosi	Rx La radiografia del ginocchio deve essere eseguita sempre sotto carico e permette di valutare indirettamente la perdita di spessore della cartilagine e direttamente la presenza di erosioni, geodi e osteofiti. L'ecotomografia ha un ruolo limitato ma importante nella valutazione dei tessuti molli e nel caso di cisti di Baker.
		US RM TC La RM è l'esame più appropriato seguito dalla TC.
	Patologia meniscale o legamentosa	RM TC

segue →

Localizzazione	Malattia	Tecnica e considerazioni	
Piede e caviglia	Artrite/artrosi	RM Rx	Vedi mano e polso.
Colonna	Dolore da sospetta frattura	Rx	Di utilità diagnostica e per il consenso alla terapia farmacologia rimborsabile.
	Rachialgie con segni e sintomi di malattia sistemica	Rx RM TC	L'esame radiografico è comunque propedeutico e permette di diagnosticare spesso spondilite anchilosante, infezioni vertebrali e metastasi. La RM ha maggiore sensibilità soprattutto per la valutazione delle sacroiliache. La sua visione è multiplanare e permette anche lo studio del midollo spinale. La TC è superiore nella definizione delle alterazioni strutturali ossee.
	Lombalgia comune	Rx	L'indagine per immagini non è quasi mai utile, non deve sostituire una valutazione clinica attenta, e deve essere richiesta dopo che un congruo periodo di terapia conservativa non ha avuto effetto.
	Sospetto clinico di ernia discale	RM	La diagnosi è essenzialmente clinica. La RM è indispensabile per la programmazione di un intervento chirurgico.

si possono essere utilizzati indistintamente per tutte le parti del corpo previa adozione della bobina adatta. In genere questi apparecchi sono poco utilizzati per il sistema muscolo-scheletrico poiché la priorità è riservata a patologie di maggiore gravità. Recentemente, sono stati introdotti apparecchi più piccoli con magneti di ridotte dimensioni e potenza, dedicati alle articolazioni periferiche. Il principale vantaggio di queste macchine è ovviamente la relativa economicità di acquisto, installazione e gestione, nonché la maggiore accettazione da parte dei pazienti per l'assenza di claustrofobia.

Quasi tutte le patologie articolari periferiche possono essere utilmente studiate con la RM. In particolare le diverse forme di artriti, l'artrosi soprattutto di ginocchio, alcune manifestazioni extra articolari e malattie dell'osso (osteonecrosi, algoneurodistrofia) possono essere utilmente studiate con questa metodica.

La RM è in grado di rendere più precoce la diagnosi dell'AR e di permettere una più rapida stadiazione della gravità della malattia. Ciò rende possibile l'uso di farmaci immunosoppressori potenti in una fase più precoce e aumenta quindi la possibilità di successo delle terapie. La maggiore sensibilità della RM dovrebbe inoltre ridurre la durata degli studi clinici dei DC-ART in quanto l'outcome non sarà più solamente la comparsa o meno di grossolane erosioni ma lo studio di lesioni sinoviali

ed ossee più fini. Inoltre, la RM può contribuire alla diagnosi differenziale tra le varie forme di artrite. Un quadro riassuntivo delle indicazioni della RM nelle varie malattie muscolo scheletriche a diversa localizzazione, a confronto con le altre metodiche di diagnosi per immagini è riportato di seguito.

BIBLIOGRAFIA

1. McQueen FM. A vital clue to deciphering bone pathology: MRI bone oedema in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2007; 66: 1549-52.
2. Parodi M, Silvestri E, Garlaschi G, Cimmino MA. How normal are the hands of normal controls? A study with dedicated magnetic resonance imaging. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 134-41.
3. Hetland ML, Ejlberg BJ, Hørslev-Petersen K, et al. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2 year randomized controlled trial (CIMESTRA). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 384-90.
4. Jevtic V, Watt I, Rozman B, et al. Distinctive radiological features of small hand joints in rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis demonstrated by contrast-enhanced (Gd-DTPA) magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiology* 1995; 24: 351-5.
5. Cimmino MA, Grassi W, Cutolo M, eds. Imaging and musculoskeletal conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol* Vol. 22, n. 6, 2008.

RUOLO DELL'ELASTOSONOGRAFIA CUTANEA NELLA SCLEROSI SISTEMICA

A. Iagnocco¹, O. Kaloudi², C. Perella¹, F. Bandinelli², V. Riccieri¹, M. Vasile¹, F. Porta², G. Valesini¹, M. Matucci Cerinic²

¹Cattedra di Reumatologia, Dipartimento di Clinica e Terapia Medica, Sapienza Università di Roma;

²Divisione di Reumatologia A.O.U.C., Dipartimento di Biomedicina, Università di Firenze

Background: Una nuova metodica di imaging, l'elastasonografia (UE), è stata recentemente messa a punto con lo scopo di valutare l'elasticità di diversi tessuti. Tale metodica, in grado di correlare l'immagine ecografica con la struttura istologica delle strutture in esame, è stata sinora utilizzata prevalentemente in ambito oncologico, offrendo la possibilità di effettuare una caratterizzazione tissutale delle aree sede di lesione. L'immagine elastasonografica visualizza, mediante una scala cromatica variabile dal rosso al blu, i vari livelli d'elasticità dei tessuti la quale appare correlata all'entità della deformazione da essi subita con la pressione esercitata dall'operatore sulla sonda ecografica.

Scopo del Lavoro: Lo scopo del presente studio è stato quello di investigare il ruolo dell'elastasonografia nella valutazione dell'elasticità cutanea in pazienti con Sclerosi Sistemica (SSc).

Materiali e Metodi: un gruppo di pazienti affetti da SSc classificata secondo i criteri ACR ed un gruppo di controlli sani, sono stati consecutivamente inclusi nello studio. In tutti i casi sono stati valutati: coinvolgimento cutaneo tramite Modified Rodnan skin score, coinvolgimento degli organi interni (distensione esofagea, presenza di fibrosi ed ipertensione polmonare), parametri di laboratorio. La valutazione elastasonografica è stata effettuata, nei pazienti e nei controlli, a livello della regione volare dell'avambraccio ed a livello della superficie dorsale delle dita dell'arto dominante. I livelli di elasticità cu-

tanea sono stati registrati secondo una scala cromatica variabile dal rosso al blu.

Risultati: 18 pazienti consecutive (tutte di sesso femminile; età media 58.8 anni; durata media di malattia 202 mesi) e 15 controlli sono stati studiati tramite UE. A livello dell'avambraccio, in tutte le pazienti, è stata registrata la presenza di una banda omogenea di colore blu con margini regolari o solo lievemente irregolari, perfettamente corrispondente al derma visualizzato con ecografia in scala di grigi. Questo pattern non è stato identificato in nessuno dei controlli sani, in cui nella regione del derma, veniva evidenziata una predominanza di aree di colore verde e celeste. Il pattern elastasonografico evidenziato nelle pazienti, pertanto, potrebbe essere dovuto alla perdita dell'elasticità nel derma indotta dalla fibrosi. La completa assenza di questo pattern nei controlli sani sembra essere rappresentativo dell'aspetto elastasonografico di un derma sano.

Conclusioni: Risultati interessanti sembrano emergere dalla valutazione elastasonografica di pazienti affetti da SSc, la quale ha dimostrato segni ecografici di una ridotta elasticità del derma; dati provenienti da casistiche più ampie ed in particolare correlazioni con il quadro istologico sono necessari per individuare eventuali criteri di validità per l'impiego di questa nuova metodica nella valutazione delle alterazioni del derma in pazienti con SSc.

Keywords: Elastasonografia, Sclerosi sistemica, Cute.

DEFINITION OF A CLINICAL PREDICTION RULE FOR SUSTAINED REMISSION IN RA INCLUDING CLINICAL AND ULTRASONOGRAPHIC MEASURES

G. Sakellariou, C.A. Scirè, M. Todoerti, V. Codullo, S. Bugatti, C. Montecucco, R. Caporali

Chair and Division of Rheumatology, University of Pavia, Early Arthritis Clinic, IRCCS S. Matteo Foundation, Pavia

Purpose: Clinical remission is now a realistic end-point of early rheumatoid arthritis (RA) treatment. Nevertheless, a proportion of patients achieving remission experience disease progression suggesting an incomplete suppression of joint inflammation. Since ultrasonography (US) can detect sub-clinical inflammation, in this study we investigated both clinical and ultrasonographic measures as predictors of disease relapse in patients with early RA in clinical remission.

Methods: Forty-one patients with RA who achieved a remission status after 12 months of conventional DMARD therapy were enrolled. Disease activity score (DAS) was computed both at baseline and after 6 months. A DAS<1.6 identified patients in clinical remission, and a subsequent raise of DAS above 1.6 identified relapsing patients.

The US assessment of patients at remission included 44-joints. A single operator unaware of the clinical findings carried out all scans with a GE Logiq 9 scanner, using a multi-frequency linear array transducer (8-15MHz), under standardized settings. Grey-scale (GS) synovitis and power Doppler (PD) synovitis were subjectively scored (0 to 3) for each joint, and overall scores were obtained for GS-US and PD-US as the sum of each joint score.

A clinical prediction rule was developed through the classification and regression tree procedure (CART). DAS was forced as first variable. Pruning was applied to avoid over-fitting.

Results: Relapsing patients (14) didn't significantly differ from not relapsing (27) for age, sex, disease duration, tender joint count, rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibodies, erythro-sedimentation rate and C-reactive protein levels. Conversely, at baseline (clinical remission) the two groups (relapsing vs not relapsing) showed significant mean differences as for DAS value (1.36±0.23 vs 1.07±0.27, p=0.009), swollen joint count (2.07±1.84 vs 3.92±1.84, p=0.005), GS-US score (4.50±2.97 vs 10.00±5.16, p=0.009) and PD-US score (0.39±1.06 vs 1.62±1.38, p=0.004).

CART technique identified that classifying first by the DAS cut off of 1.38 it was possible to identify a group 1 with low-risk (17%) vs a group 2 with high-risk (66%) of relapse. A further classification of group 1 by the GS-score cut-off of 10 discriminated between subjects with lower (7%) or higher risk (100%) of relapse in the low-DAS subcategory. Similarly a PD-score cut-off of 1 was able to discriminate subjects with lower (25%) or higher risk (87%) of relapse in high-DAS subcategory. This approach correctly classified the clinical evolution over 6 months of 90.2% of RA patients in clinical remission.

Conclusions: In early RA patients who achieved remission the integrated analysis of clinical and ultrasonographic measures may predict sustained or short-term remission over time.

Keywords: Artrite reumatoide, Remissione, Modello predittivo.

METABOLISMO FOSFO-CALCICO: ASPETTI SELEZIONATI

Moderatori: G. Bagnato (Messina), F.P. Cantatore (Foggia)

- Meccanismi molecolari del rimodellamento strutturale dell'osso
G. Minisola (Roma)
- Le calcificazioni ectopiche
G. Girasole (Arenzano)
- Le osteoporosi regionali
L. Sinigaglia (Milano)

COMUNICAZIONI

- Demographic and clinical features related to a symptomatic onset of Paget's disease of bone
M. Manara, M. Varenna, F. Zucchi, G. De Marco, L. Sinigaglia
- Effetto metabolico dose-dipendente dello zoledronato in colture primarie di osteoblasti umani
A. Corrado, A. Neve, N. Maruotti, F.P. Cantatore

MECCANISMI MOLECOLARI DEL RIMODELLAMENTO STRUTTURALE DELL'OSSO

G. MINISOLA

Divisione di Reumatologia, Ospedale di Alta Specializzazione "S. Camillo", Roma

INTRODUZIONE

Il processo di formazione di nuovo osseo trabecolare nell'adulto avviene in corrispondenza dei siti di rimodellamento osseo.

Durante tale processo, osso vecchio viene sostituito con osso nuovo grazie all'attività delle BMU (basic multicellular units), che comprendono teams funzionalmente collegati di osteoblasti (OB) e osteoclasti (OC).

Il processo di formazione che si verifica anche in corrispondenza delle superfici periostee è detto modellamento poiché la sua realizzazione non richiede un precedente riassorbimento.

Il rimodellamento dell'osso trasecolare comincia con la retrazione delle cellule del lining che ricoprono la superficie ossea.

Gli OC, che si sviluppano da progenitori ematopoietici, vengono reclutati in corrispondenza del sito da rimodellare ed erodono la matrice calcificata. Successivamente, la cavità si riempie di OB e viene riempita di nuova matrice attraverso tre fasi distinte: iniziale, intermedia e finale.

Durante la fase iniziale, un team di OB originatosi da cellule mesenchimo-staminali locali, si assembla nella parte più profonda della cavità e inizia a formare osso.

Nella fase intermedia, alcuni OB vengono murati nella matrice e destinati a divenire osteociti (OCT), mentre la maggior parte muore per apoptosi.

Nella fase finale, la cavità viene completamente riempita e i pochi OBs rimasti si trasformano nelle lining cells che ricoprono la superficie ossea durante il periodo di quiescenza.

La vitalità degli OCT, una volta formati, è mantenuta dai livelli fisiologici di stimolo meccanico. Quando le sollecitazioni meccaniche si riducono gli OCT vanno progressivamente incontro a un processo apoptotico.

La morte degli OCT per apoptosi funge da segnale per il reclutamento degli OC e per l'attivazione di nuove BMU, che rimpiazzano il vecchio osso

contenente OCT morti con nuovo osso contenente OCT vitali (1).

Lo sbilanciamento del processo di rimodellamento per eccesso o per difetto di OB è da imputare, essenzialmente, ad anomalie delle procedure di ingaggio, proliferazione e differenziazione dei progenitori degli OB nonché al tempo di sopravvivenza funzionale degli OB produttori di matrice. Ciascuna fase del processo di rimodellamento osseo vede il coinvolgimento di meccanismi molecolari e di segnali le cui modifiche, di vario segno e di differente natura, sono alla base delle anomalie strutturali dell'osso tipiche di alcune malattie reumatiche.

Tali meccanismi rappresentano altresì bersagli terapeutici attuali e futuribili e costituiscono un rilevante settore di indagine e di applicazione dell'osteoinmunologia, termine con il quale si identifica una nuova e moderna area di ricerca interdisciplinare che studia le interazioni e le connessioni molecolari, cellulari, cliniche e terapeutiche tra osso e sistema immune (2, 3).

C'è oggi una chiara evidenza che il processo di rimodellamento osseo è finemente regolato e influenzato da cellule, ormoni e modificazioni delle citochine pro- e anti-infiammatorie che agiscono principalmente, ma non esclusivamente, attraverso il sistema OPG/RANKL/RANK.

Questo complesso processo, peraltro, è soggetto alle influenze di eventi infiammatori e/o immunologici che contribuiscono a incrementare e/o accelerare le modificazioni ossee locali e/o sistemiche, favorendo l'osteoporosi (OP) e aumentando così il rischio di frattura.

Determinanti del patrimonio osteoblastico

Il numero degli OB dipende dal rapporto tra la loro produzione e la loro morte.

Le cellule mesenchimo-staminali multipotenti del midollo osseo generano OB e altri elementi cellulari, quali gli adipociti midollari.

L'orientamento in senso osteoblastogenico è con-

dizionato dall'espressione di fattori di trascrizione, quali *runx2* e *osterix*; l'orientamento in senso adipocitico è condizionato da *PPAR γ* , che esercita un effetto soppressivo sulla differenziazione in senso osteoblastico orientando i progenitori in senso adipocitico.

Man mano che la differenziazione in senso osteoblastico avanza, si osserva una graduale diminuzione della replicazione cellulare e una progressiva acquisizione di specifiche caratteristiche, culminanti nello sviluppo di osteoblasti maturi in grado di sintetizzare matrice.

La replicazione, la differenziazione e la sopravvivenza dei progenitori degli OB è sotto il controllo di fattori auto/paracrini prodotti localmente; tra questi, componenti del sistema Wnt e delle BMP (bone morphogenetic proteins), il TGF- β (transforming growth factor- β), l'IGF-I (insulin-like growth factor-I), l'FGF-2 (fibroblast growth factor-2) e alcune IL (interleuchine).

È verosimile che molti dei fattori di crescita vengano depositati dagli OB nella matrice ossea e rilasciati in forma attiva quando gli OC iniziano a riassorbire osso.

L'apoptosi è un determinante cruciale del numero di OB, ma si tratta di un fenomeno difficilmente quantificabile perché è veloce e non lascia tracce. È stato tuttavia da tempo dimostrato che la maggior parte degli OB scompare, presumibilmente per apoptosi, nella fase intermedia del processo di rimodellamento osseo e che esiste una correlazione inversa tra il numero degli OB che vanno in apoptosi e l'attività osteoformativa all'interno delle BMU (4); correlazione analoga esiste anche in corso di OP indotta da glucocorticoidi (GIO) (5).

Sistema OPG/RANKL/RANK

È noto che la perdita ossea, indipendentemente dalla localizzazione e dall'espressione clinico-radiologica, è sostenuta da una disregolazione, localizzata e/o generalizzata, del processo di rimodellamento osseo, con prevalenza del momento osteo-riassorbitivo su quello osteoformativo.

Il sistema OPG/RANKL/RANK rappresenta uno dei principali meccanismi responsabili di tale disregolazione; esso gioca un ruolo rilevante nella patogenesi non solo dell'OP postmenopausale ma anche di quella secondaria.

A sostegno dell'importanza del sistema nell'OP associata all'artrite reumatoide (AR) esistono numerose osservazioni sperimentali. L'mRNA per il RANKL, ad esempio, è iperespresso nelle cellule infiammatorie della membrana sinoviale e il

RANKL è stato individuato su cellule T attivate, isolate da membrane sinoviali di ratto infiammate a seguito di induzione di artrite da adiuvante (6). Queste rilevazioni dimostrano che l'attivazione delle cellule T, sistemica o locale, può favorire la produzione di RANKL e, conseguentemente, stimolare il riassorbimento osseo. In questo nuovo paradigma la cellula T si configura quale agente regolatore, non secondario, della fisiopatologia dell'osso in corso di malattie immunoflogistiche.

Alla lista delle cellule in grado di secernere RANKL e di esprimerlo sulla sua superficie si sono recentemente aggiunti anche i neutrofili infiammatori; tali cellule appaiono quindi in grado di stimolare la produzione di OC attraverso un contatto cellulare diretto (7).

Per contro, l'inibizione del RANKL mediante OPG diminuisce l'erosione ossea focale dell'artrite, come è stato dimostrato nell'artrite da adiuvante nel ratto, nel topo transgenico per il TNF α e nell'artrite indotta da collagene (6, 8, 9).

A dimostrazione dell'importanza del ruolo giocato dal sistema OPG/RANKL/RANK nella patogenesi dell'erosione focale ossea dell'AR e della dipendenza dell'osteoclastogenesi dal sistema si riportano due evidenze:

- 1) il topo KO per RANKL manca di OC;
- 2) in assenza di OC, nonostante marcata flogosi sinoviale e abbondante formazione di panno, il topo KO per RANKL non sviluppa erosioni ossee significative (10).

Il sistema OPG/RANKL/RANK è coinvolto anche in corso di trattamento steroideo, essendo ben documentati i rapporti tra il sistema e l'impiego di GC (11, 12).

I GC, infatti, riducono la produzione di OPG da parte delle cellule osteoblastiche umane, aumentano i livelli di mRNA per il RANKL e aumentano il rapporto RANKL/OPG; inoltre, l'osteoclastogenesi aumenta dopo trattamento con desametasone di precursori osteoclastici isolati e, infine, i GC aumentano la produzione di interferon- da parte di linee cellulari monocito-macrofagiche e, quindi, promuovono la trasmissione del segnale RANK dipendente.

In corso di AR, gli effetti dei GC sul sistema OPG/RANKL/RANK si sommano agli altri effetti ossei degli stessi agenti quali, ad esempio, la diminuzione dell'osteoblastogenesi, l'aumento dell'apoptosi osteoblastica e osteocitica, la maggiore sopravvivenza dell'OC, la ridotta sintesi di fattori di crescita, l'incremento della risposta scheletrica al PTH (13).

Sistema Wnt

Wnt (Wingless and Int-1) è una glicoproteina che si lega a un complesso recettoriale (Lrp 5/6) presente sulla membrana cellulare degli osteoblasti e dei loro precursori, attivando un segnale in virtù del quale si realizza una cascata di eventi (14). Il risultato è l'inibizione della β -catenina che, libera di traslocare nel nucleo, promuove l'espressione di geni in grado di condizionare positivamente l'attività osteoblastica.

Il segnale Wnt gioca un ruolo non ancora ben definito nelle malattie con interessamento scheletrico. Evidente comunque appare, in modelli animali, l'effetto anabolico mediato dalla modulazione dei processi di differenziazione, proliferazione e sopravvivenza degli OB.

Il ruolo del segnale Wnt sembra essere di particolare rilievo nelle condizioni caratterizzate da proliferazione ossea, essendo un regolatore della produzione di osteofiti e sindesmofiti (15). La sua attivazione è verosimilmente alla base dell'ossificazione di tipo endocondrale che contraddistingue la produzione sindesmofitica della spondilite anchilosante. L'attivazione del segnale Wnt blocca inoltre la differenziazione dell'OC in rapporto a un aumento della produzione di osteoprotegerina.

Sistema delle efrine

Questo sistema, di recente individuazione, fonda su specifici ligandi e recettori la cui reciproca attivazione bidirezionale regola l'attività osteoblastogenetica e quella osteoclastogenetica (16). Il sistema è cruciale anche per la migrazione, l'attrazione, l'adesione e l'allontanamento delle cellule durante alcuni momenti dello sviluppo embrionale.

I componenti del sistema sono le efrine, ligandi localizzati sugli OC, e i loro recettori eph localizzati sugli OB. Entrambi i componenti sono proteine di membrana che generano segnali bidirezionali interagendo tra loro.

Il segnale attraverso le efrine, è detto "reverse signaling", quello attraverso i rispettivi ligandi è detto "forward signaling".

Le efrine sono divise in due classi, A (da A1 a A5) e B (da B1 a B3). I recettori eph sono anch'essi divisi in due classi, A (da A1 a A10) e B (da B1 a B6). In un recente passato è stata data dimostrazione che l'efrina B2 sugli OC media segnali inibitori per la differenziazione osteoclastica, mentre eph B4 sugli OB media segnali stimolatori per la differenziazione osteoblastica (17).

Più recentemente è stato dimostrato che il segnale bidirezionale efrina A2-eph A2 regola e facilita le

fasi iniziali del rimodellamento osseo, aumentando la differenziazione osteoclastica e sopprimendo quella osteoblastica (18).

Linfocita T

Il ruolo della cellula T attivata nella genesi dell'OP associata a malattie immunoinfiammatorie è documentato da molto tempo. Più recente è, invece, l'individuazione di una diretta partecipazione della stessa cellula nell'OP da deficit estrogenico, circostanza peraltro possibile quale co-morbidità in molti casi di AR (19).

Alcune delle più importanti evidenze a favore di uno stretto rapporto tra cellula T attivata e deficit estrogenico provengono da studi effettuati in pazienti con AR. Infatti, alcuni studi sembrano indicare negli estrogeni un mezzo per attenuare le manifestazioni cliniche dell'AR, malattia che molto spesso si manifesta in epoca peri-menopausale, quando il livello estrogenico tende a diminuire. Inoltre, l'AR classicamente migliora durante la gravidanza, parallelamente all'aumento dei livelli estrogenici, e si riaccende nel post-partum.

Il denominatore comune tra le due condizioni, OP dell'AR e OP da deficit estrogenico, è con molta probabilità rappresentato dal T linfocita e dalla cascata citochinica da esso promossa. Il linfocita T attivato è infatti fonte di citochine osteoclastogeniche (RANKL, M-CSF, TNF) e produce anche interferon- α e - γ . Il bilancio globale dell'attività osteoclastogenetica mediata dalla cellula T è la risultante degli effetti sull'osteoclastogenesi di numerose citochine, alcune delle quali svolgono azione inibente (IL-4, IL-12, IL-18), altre attivante (RANKL, TNF α , IL-17) (20).

Il meccanismo patogenetico della distruzione ossea che si verifica in corrispondenza dell'articolazione reumatoide discende direttamente dall'interfaccia funzionale tra cellula T e OC secondo un modello operativo di seguito sinteticamente riportato.

Nella membrana sinoviale infiammata le cellule T attivate inducono osteoclastogenesi stimolando i macrofagi sinoviali a secernere citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6, TNF α) che, a loro volta, attivano l'osteoclastogenesi direttamente o indirettamente, inducendo la formazione di RANKL da parte dei fibroblasti sinoviali (peraltro anche i T linfociti esprimono RANKL, ma il contributo relativo di tale espressione non è ancora ben noto). Lo sbilanciamento citochinico a favore della componente osteoclastogenetica promuove l'abnorme produzione e attivazione di cellule della linea osteoclastica responsabile del tipico danno osseo.

TNF α

Indipendentemente dal suo specifico ruolo nell'infiammazione, il TNF α esercita effetti rilevanti sull'osso e la sua iperespressione è coinvolta non solo nella perdita generalizzata di massa ossea ma anche nella patogenesi di alcune modificazioni osteostrutturali tipiche di alcune malattie reumatiche a impronta immunoflogistica (21).

A livello cellulare, il TNF α compromette l'osso inibendo la funzione osteoblastica, agendo direttamente sui precursori osteoclastici e stimolando la formazione di OC da cellule progenitrici mediante l'iperespressione di RANKL e di M-CSF (22). Numerose esperienze nell'animale e nell'uomo dimostrano che la terapia anti-TNF sia in grado di contrastare efficacemente gli effetti deleteri sull'osso esercitati dalla citochina (23, 24).

Altre citochine

Il M-CSF, già identificato come regolatore della formazione macrofagica, è un immunomodulatore essenziale per la formazione dell'OC; è stato infatti dimostrato un sostanziale aumento di tale cellula in un ambiente ricco di M-CSF (25). Questo, in particolare, prolunga la sopravvivenza dell'OC, è un potente stimolatore dell'espressione di RANK nei precursori dell'OC e promuove l'espansione del pool dei precursori osteoclastici.

L'IL-1 è, *in vitro* e *in vivo*, un potente stimolatore del riassorbimento osseo. La sua azione si svolge direttamente sull'OC e indirettamente attraverso una specifica capacità di stimolo della produzione di RANKL (26). L'IL-1, inoltre, aumenta la sintesi di prostanglandine nell'osso, contribuendo anche per questa via all'attività di tipo riassorbitivo.

L'IL-4 in modelli murini sembra svolgere effetti sia sulla componente osteoclastica che su quella osteoblastica; l'azione sulla componente osteoclastica consiste nella inibizione dell'osteoclastogenesi attraverso l'interferenza sui sistemi NF- κ B e MAP-chinasi (27). Al pari dell'IL-13, inibisce il RANKL e aumenta l'espressione di OPG.

L'IL-6 è una citochina proinfiammatoria prodotta nel microambiente osseo da parte di cellule stromali del midollo stimulate da IL-1 e TNF α (28). La capacità di IL-6 di stimolare *in vitro* il riassorbimento osseo è variabile e dipende largamente dal sistema impiegato. Sembra, comunque, che la funzione prevalente di IL-6 sia quella di regolare la differenziazione della cellula osteoclastica progenitrice in OC maturo.

L'IL-7 sembra avere un ruolo di rilievo nella regolazione dell'omeostasi ossea ma, in ragione della

grande varietà di azioni sulle cellule bersaglio, non sono ancora ben definite le modalità con le quali influenza l'OC e l'OB (29). I dati disponibili sembrano suggerire che IL-7 possa up-regolare la formazione di OC favorendo la produzione di fattori osteoclastogenici da parte del linfocita T.

L'IL-10 sembra svolgere una attività inibitoria sull'osteof ormazione, risultando scarsamente influente sull'osteoriassorbimento (30).

L'IL-11 è prodotta dalle cellule ossee in risposta a numerosi stimoli riassorbitivi (31). In modelli murini, l'IL-11 stimola la formazione osteoclastica e il riassorbimento osseo, ma non sembra avere effetti sull'OC maturo.

Una specifica interferenza sull'OC è stata altresì dimostrata per IL-2, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17 e IL-18. Anche gli interferoni intervengono sul riassorbimento osseo. Sembrano comunque emergere con sempre maggiore evidenza diversità di azione tra i vari interferoni, i cui effetti scheletrici appaiono complessi e differenti *in vitro* e *in vivo*. Per quanto attiene all'osteoclastogenesi, gli effetti più noti sono quelli di tipo inibitorio esercitati dall'interferon- γ (32).

Sclerostina

La sclerostina è un antagonista del sistema Wnt che gioca un ruolo determinante nella regolazione della formazione ossea.

La sclerostina è una proteina sintetizzata pressoché esclusivamente dagli OCT in grado di prevenire il legame di Wnt ai suoi recettori rappresentati da Lrp5, Lrp6 a dal complesso delle proteine Frizzled (33).

Carenze nella produzione di sclerostina sono alla base della malattia di Van Buchem e mutazioni di Lrp5 diminuiscono le possibilità di sclerostina di interagire con il sistema e sono associate ad elevata massa ossea.

Pertanto, da una parte la sclerostina interferisce negativamente sul processo di differenziazione degli OB, dall'altra gli OCT contribuiscono alla regolazione del numero degli OB attraverso la produzione di sclerostina.

Catepsine

Il riassorbimento osseo da parte degli OC richiede la demineralizzazione della componente inorganica e la rimozione della matrice organica.

La demineralizzazione richiede la secrezione acida nella lacuna di riassorbimento da parte degli OC, mentre la degradazione della matrice avviene ad opera di cisteinproteasi, quali le catepsine B, L,

S e K (34). Quest'ultima risulta particolarmente coinvolta nel processo di riassorbimento osseo.

La catepsina K è una cisteinproteasi lisosomiale, selettivamente espressa dagli OC, capace di degradare le proteine della matrice ossea in ambiente acido. La catepsina K possiede una elevata attività collagenasica e, al PH presente nella lacuna di riassorbimento, dissolve il collagene di tipo I.

Il deficit di catepsina K è causa di una forma di osteopetrosi chiamata picnodisostosi.

L'effetto inibitorio sul riassorbimento osseo esercitato dagli inibitori della catepsina K sembra essere di livello inferiore rispetto a quello svolto dai bisfosfonati attualmente disponibili (35).

CONCLUSIONI

Nell'ultimo decennio sono stati fatti molti progressi nella comprensione dei meccanismi molecolari e regolatori alla base del rimodellamento osseo associato all'OP postmenopausale, a quella secondaria e alle alterazioni strutturali tipiche di alcune malattie reumatiche.

Attualmente sono sufficientemente note quelle che sembrano essere le principali vie regolatrici, e i relativi mediatori, della differenziazione e della crescita dell'OC e dell'OB.

I numerosi sistemi di segnale, la possibile evoluzione di una cellula verso fenotipi multipli condizionati da specifici fattori di trascrizione, il network e il coordinamento funzionale di questi ultimi, sono alcuni degli elementi che rendono estremamente complesso il processo di rimodellamento osseo e il suo meccanismo di controllo.

Le interazioni funzionali tra processo di rimodellamento osseo e componenti del sistema immune appaiono oggi più chiare, così come appare più chiaro il legame tra malattie reumatiche infiammatorie e perdita ossea. Ciò contribuisce ad allargare l'orizzonte dell'osteoinmunologia, conferendole un'ancora più ampia prospettiva di applicazione.

Le evidenze oggi disponibili rappresentano la base per la ricerca di nuove opzioni terapeutiche sempre più efficaci, sicure e personalizzate.

BIBLIOGRAFIA

1. Aguirre JJ, Plotkin LI, Stewart SA, Weinstein RS, Parfitt AM, Manolagas SC, Bellido T. Osteocyte apoptosis is induced by weightlessness in mice and precedes osteoclast recruitment and bone loss. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 605-15.
2. Weinstein RS, Parfitt AM, Manolagas SC, Aronoff CR, Choi Y. Bone versus immune system. *Nature* 2000; 408: 535-6.
3. Lorenzo J, Horowitz M, Choi Y. Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system. *Endocr Rev* 2008; 29: 403-40.
4. Parfitt A. Bone-forming cells in clinical conditions. In: Hall BK, editor. *Bone, the osteoblast and osteocyte*. 1. Boca Raton, FL: Telford Press and CRC Press; 1990: 351-429.
5. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids: potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998; 102: 274-82.
6. Kong YY, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, Capparelli C, Li J, Elliott R, McCabe S, Wong T, Campagnuolo G, Moran E, Bogoch ER, Van G, Nguyen LT, Ohashi PS, Lacey DL, Fish E, Boyle WJ, Penninger JM. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999; 402: 304-9.
7. Poubelle PE, Chakravarti A, Fernandes MJ, Doiron K, Marceau AA. Differential expression of RANK, RANK-L, and osteoprotegerin by synovial fluid neutrophils from patients with rheumatoid arthritis and by healthy human blood neutrophils. *Arthritis Res Ther* 2007; 9 (2): R25.
8. Redlich K, Hayer S, Maier A, Dunstan CR, Tohidast-Akrad M, Lang S, Türk B, Pietschmann P, Woloszczuk W, Haralambous S, Kollias G, Steiner G, Smolen JS, Schett G. Tumor necrosis factor alpha-mediated joint destruction is inhibited by targeting osteoclasts with osteoprotegerin. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 785-92.
9. Romas E, Sims NA, Hards DK, Lindsay M, Quinn JW, Ryan PF, Dunstan CR, Martin TJ, Gillespie MT. Osteoprotegerin reduces osteoclast numbers and prevents bone erosion in collagen-induced arthritis. *Am J Pathol* 2002; 161: 1419-27.
10. Redlich K, Hayer S, Ricci R, David JP, Tohidast-Akrad M, Kollias G, Steiner G, Smolen JS, Schett G. Osteoclasts are essential for TNF-alpha-mediated joint destruction. *J Clin Invest* 2002; 110: 1419-27.
11. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 144-9.
12. van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 129-37.
13. Di Munno O, Delle Sedie A. Osteoporosi da glucocorticoidi e malattie reumatiche. Patogenesi, prevenzione e trattamento. *Reumatismo* 2006; 58: 11-21.
14. Piters E, Boudin E, van Hul W. Wnt signalling: a win for bone. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473: 112-6.
15. Schett G, Landewé R, van der Heijde D. Tumor necrosis factor blockers and structural remodelling in ankylosing spondylitis: what is reality and what is fiction. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 709-11.

16. Pasquale EB. Eph-ephrin bidirectional signaling in physiology and disease. *Cell* 2008; 133: 38-52.
17. Zhao C, Irie N, Takada Y, Shimoda K, Miyamoto T, Nishiwaki T, Suda T, Matsuo K. Bidirectional ephrin B2-EphB4 signaling controls bone homeostasis. *Cell Met* 2006; 4: 111-21.
18. Irie N, Takada Y, Watanabe Y, et al. Bidirectional signaling through ephrinA2-EphA2 enhances osteoclastogenesis and suppresses osteoblastogenesis. *J Biol Biochem* 2009; 284: 14637-44.
19. Weitzman MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest* 2006; 116: 1186-94.
20. Zwerina J, Hayer S, Tohidast-Akrad M, Bergmeister H, Redlich K, Feige U, Dunstan C, Kollias G, Steiner G, Smolen J, Schett G. Single and combined inhibition of tumor necrosis factor, interleukin-1, and RANKL pathways in tumor necrosis factor-induced arthritis: effects on synovial inflammation, bone erosion, and cartilage destruction. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 277-90.
21. Schett G, Redlich K, Hayer S, Zwerina J, Bolon B, Dunstan CR, Görtz B, Schulz A, Bergmeister H, Kollias G, Steiner G, Smolen JS. Osteoprotegerin protects from generalized bone loss in TNF-transgenic mice. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2042-51.
22. Li P, Schwarz EM, O'Keefe RJ, Ma L, Boyce BF, Xing L. RANK signalling is not required for TNF α -mediated increase in CD11 (hi) osteoclast precursors but is essential for mature osteoclast formation in TNF α -mediated inflammatory arthritis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 207-13.
23. Redlich K, Görtz B, Hayer S, Zwerina J, Doerr N, Kostelnuik P, Bergmeister H, Kollias G, Steiner G, Smolen JS, Schett G. Repair of local bone erosions and reversal of systemic bone loss upon therapy with anti-tumor necrosis factor in combination with osteoprotegerin or parathyroid hormone in tumor necrosis factor-mediated arthritis. *Am J Pathol* 2004; 164: 543-55.
24. Serio B, Paolino S, Sulli A, Ferretti V, Cutolo M. Bone metabolism changes during anti-TNF- α therapy in active rheumatoid arthritis patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1069: 420-7
25. Jacquin C, Gran DE, Lee SK, Lorenzo JA, Aquila HL. Identification of multiple osteoclast precursor populations in murine bone marrow. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 67-77.
26. Lee SK, Gardner AE, Kalinowski JF, Jastrzebski SL, Lorenzo JA. RANKL-stimulated osteoclast-like cell formation in vitro is partially dependent on endogenous interleukin-1 production. *Bone* 2006; 38: 678-85.
27. Wei S, Wang MW, Teitelbaum SL, Ross FP. Interleukin-4 reversibly inhibits osteoclastogenesis via inhibition of NF-(kappa)B and MAP kinase signalling. *J Biol Chem* 2001; 277: 361-5.
28. Jilka RL, Hangok G, Girasole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS, Boyce B, Broxmeyer H, Manolagas SC. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science* 1992; 257: 88-91.
29. Ryan MR, Shepherd R, Leavey JK, Gao Y, Grassi F, Schnell FJ, Qian WP, Kersh GJ, Weitzmann MN, Pacifici R. An IL-7-dependent rebound in thymic T cell output contributes to the bone loss induced by estrogen deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 16735-40.
30. Van Vlasselaer P, Borremans B, Van Der Heuvel R, Van Gorp U, de Waal Malefyt R. Interleukin-10 inhibits the osteogenic activity of mouse bone marrow. *Blood* 1993; 82: 2361-70.
31. Girasole G, Passeri G, Jilka RL, Manolagas SC. Interleukin-11: a new cytokine critical for osteoclast development. *J Clin Invest* 1994; 93: 1516-24.
32. Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, Chiba T, Murata S, Sato K, Takoaka A, Yokochi T, Oda H, Tanaka K, Nakamura K, Taniguchi T. T-cell mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN- receptors. *Nature* 2000; 408: 600-5.
33. Li X, Zhang Y, Kang H, Liu W, Liu P, Zhang J, Harris SE, Wu D, Hang H. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem* 2005; 280: 19883-7.
34. Vasilijeva O, Reinheckel T, Peters C, Turk D, Turk V, Turk B. Emergent roles of cysteine cathepsins in disease and their potential as drug targets. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 387-403.
35. Deal C. Future therapeutic targets in osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 380-5.

LE CALCIFICAZIONI ECTOPICHE

G. GIRASOLE

U.O. Reumatologia, Ospedale "La Colletta", ASL 3 Genovese, Arenzano, Genova

Le calcificazioni e ossificazioni extrascheletriche possono depositarsi con un pattern localizzato o diffuso in qualsiasi tessuto molle, periarticolare, muscolare, tendineo, cutaneo, vascolare, o organi viscerali. Spesso si accompagnano a patologie reumatiche in tessuti danneggiati da preesistenti processi infiammatori, da ridotta vascolarizzazione e/o ipossia tissutale.

Numerose sono le condizioni associate a calcificazioni e ossificazioni extra-scheletriche (1, 2). In linea generale è possibile distinguere due importan-

ti categorie di calcificazioni eterotopiche (Tabella I):

- 1) *le calcificazioni distrofiche* che, come sopra-mentzionato, rappresentano il risultato di un sottostante processo infiammatorio, con un quadro biochimico del metabolismo fosfo-calcico nella norma;
- 2) *le calcificazioni metaboliche o metastatiche*, espressione di una diffusa deposizione del minerale, comprendente gli stessi organi viscerali, ed è associata ad alterazioni dei livelli sierici del calcio e/o del fosforo.

Le più importanti cause di calcificazioni distrofiche riguardano le Calcinosi nelle Malattie del Connettivo (dermatomiosite giovanile, sclerodermia, lupus eritematoso sistemico), le Calcificazioni post-traumatiche, le Ossificazioni ectopiche (miositi ossificanti post-traumatiche e progressive), le Malattie Neoplastiche (condrosarcoma e osteosarcoma) e le Malattie Degenerative (tendiniti e borsiti calcifiche). Le più importanti cause di calcificazioni metastatiche/metaboliche sono le Ipercalcemie (ipervitaminosi D, sarcoidosi, iperparatiroidismo primitivo, insufficienza renale) e le Iperfosforemie (calcinosi tumorale, ipoparatiroidismo, citolisi post-chemioterapica, insufficienza renale). Occorre segnalare infine la frequente associazione fra osteoporosi e calcificazioni vascolari del sistema arterioso con la recente proposta di un unico modello fisiopatologico in grado di chiarire lo stretto rapporto fra perdita di massa ossea e deposizione del minerale nelle pareti delle grandi arterie nelle pazienti affette da osteoporosi (3).

Le calcificazioni distrofiche

La deposizione di calcio avviene in tessuti danneggiati da un preesistente processo infiammatorio cronico. Fra i fattori più coinvolti nel promuovere le calcificazioni tissutali, una persistente ipossiemia, la ridotta vascolarizzazione, i difetti strutturali con predisposizione genetica e modificazioni legate all'invecchiamento sono quelli più studiati. L'attività macrofagica, l'aumentata attività del

Tabella 1 - Condizioni associate a calcificazioni e ossificazioni ectopiche.

<p>Le calcificazioni distrofiche</p> <ul style="list-style-type: none">• Calcinosi<ul style="list-style-type: none">- Dermatomiosite giovanile- Sclerodermia- Lupus Eritematoso Sistemico- Calcificazioni post-traumatiche• Ossificazioni ectopiche<ul style="list-style-type: none">- Miosite ossificante post-traumatica- Ustioni- Interventi chirurgici- Lesioni neurologiche- Miosite ossificante progressiva• Malattie neoplastiche<ul style="list-style-type: none">- Osteosarcoma e condrosarcoma• Patologie degenerative<ul style="list-style-type: none">- Tendiniti e borsiti calcifiche
<p>Le calcificazioni metastatiche/metaboliche</p> <ul style="list-style-type: none">• Ipercalcemie<ul style="list-style-type: none">- Milk-alkali syndrome- Ipervitaminosi D- Sarcoidosi- Iperparatiroidismo- Insufficienza renale• Iperfosforemie<ul style="list-style-type: none">- Calcinosi tumorale- Ipoparatiroidismo- Pseudoipoparatiroidismo- Insufficienza renale

network citochinico infiammatorio (IL-1, IL-6 e TNF) e l'incremento dell'apoptosi cellulare giocherebbero un ruolo essenziale nello sviluppo di calcinosi nei tessuti danneggiati soprattutto nella patologie del connettivo (2). La calcinosi può essere limitata e coinvolgere aree localizzate di tessuto cutaneo o sottocutaneo, soprattutto a livello delle superfici estensorie delle estremità delle dita oppure estendersi diffusamente anche nei tessuti periarticolari e in aree soggette a traumi ripetuti. Le calcificazioni possono formare noduli di piccola o media grandezza in grado di determinare atrofia e contrattura muscolare con casi di lesioni calcifiche che possono ulcerare la cute.

Nella Sclerosi Sistemica (SSc) e, soprattutto nei soggetti con Sclerosi sistemica limitata (CREST) la calcinosi sottocutanea è caratterizzata da depositi di cristalli di idrossiapatite di calcio a livello di localizzazioni soggette a microtraumi (avambraccio, gomito, dita) (4). Se superficiali queste calcificazioni possono ulcerare la cute e provocare infezioni secondarie, se sottocutanee a livello delle dita, possono essere particolarmente dolorose e associate a ischemia e neuropatia periferica.

La calcinosi coinvolge il 40-70% dei casi nella Dermato-Polimiosite giovanile, più raramente nella forma adulta, e colpisce la cute, il tessuto sottocutaneo, fasciale, muscolare ed i siti sottoposti a microtraumi (gomiti, ginocchia, superfici flessorie e glutei) (5, 6). Complicazioni più frequenti includono ulcerazioni cutanee, infezioni secondarie e contratture muscolo-articolari che interferiscono con la motilità. Le calcinosi si presentano in differenti forme: noduli o placche sparse alle estremità senza interferire sulla funzione motoria, tumefazioni nel tessuto muscolare che influenzano la funzionalità articolare se localizzati in vicinanza delle articolazioni oppure depositi lungo piani miofasciali in grado di determinare intenso dolore ed impotenza funzionale.

Le calcificazioni che coinvolgono il sistema muscolo-scheletrico nel Lupus Eritematoso Sistemico (SLE) possono colpire i tessuti molli periarticolari ed avere lo stesso quadro clinico precedentemente riferito nella SSc e nella DM giovanile per quanto riguarda le calcificazioni sottocutanee e muscolari con ulcerazioni, infezioni locali e contratture muscolari come complicanze. È stato riportato un'alta prevalenza di calcificazioni ectopiche nel 40% dei soggetti con SLE di cui il 7% nelle arterie periferiche, il 33% nelle regioni periarticolari, ed il 17% nelle restanti aree di tessuto molle (7).

La miosite ossificante (Heterotopic Ossification, HO) è una formazione di tessuto osseo e cartilagineo localizzato principalmente nel muscolo scheletrico ma che può interessare anche legamenti, tendini, fascie aponeurotiche e capsule articolari. Sono formazioni ossificanti di natura benigna, solitamente secondarie a traumi, ad eventi cerebrovascolari o estese ustioni che colpiscono soggetti di età fra i 20 e 30 anni (8). La neoformazione è caratterizzata da un peculiare pattern di mineralizzazione che da un punto di vista radiologico presenta un bordo periferico di osso lamellare che progredisce verso una distinta organizzazione di tessuto osseo neoformato con una corticale ed uno spazio midollare (1). La sintomatologia clinica è aspecifica con tumefazione, aumento della temperatura, dolore e arrossamento nella regione colpita. I muscoli della coscia ed i glutei sono le aree più coinvolte.

Condizioni che predispongono alla HO sono un trauma muscolare, interventi di artroprotesi all'anca o al ginocchio, traumi vertebrali con lesioni del midollo spinale, traumi cranici, ventilazione meccanica e la spondilite anchilosante. Anche se i meccanismi patogenetici sono sconosciuti la mancata ossigenazione e la condizione in anaerobiosi in cui si viene a trovare il tessuto muscolare comporta modificazioni locali del PH e della pressione parziale di O₂ che si traducono in un'umentata espressione delle bone morphogenetic proteins (BMPs) che stimolerebbero le cellule totipotenti mesenchimali a differenziarsi in osteoblasti (9). Le lesioni della miosite ossificante si distinguono da quelle dalla calcinosi tumorale per la loro rapida evoluzione (da deboli calcificazioni nelle prime 2 settimane ad una vera e propria organizzazione di tessuto osseo già alla sesta settimana e oltre) e dalla mancata morfologia lobulare (tipica della calcinosi tumorale) (1).

Calcificazioni possono essere presenti nell'osteosarcoma (OS) che rappresenta un tumore ad elevata malignità costituito da cellule mesenchimali maligne che producono matrice osteoide ed ossea e, fra quelli maligni primitivi dell'apparato scheletrico, è il più frequente in età pediatrica e giovanile adulta. La correlazione con l'età adolescenziale e la comparsa del tumore, nella maggior parte dei pazienti, in coincidenza con il periodo di massimo accrescimento osseo individuano nell'umentata attività osteoblastica ed osteogenetica un fattore predisponente all'insorgenza della neoplasia. Il tumore si accresce con rapidità, invade le parti molle, e metastatizza precocemente. Una variante di

osteosarcoma (paraosteale) che deriva dalla corticale e si espande agli adiacenti tessuti molli come una densa massa calcificata può simulare una calcinosi tumorale (1). Le radiografie mirate e la storia clinica facilitano la diagnosi differenziale fra le due patologie. Anche gli osteosarcomi extrascheletrici (per esempio quelli della mammella) possono manifestarsi come masse di tessuto molle calcificato ed in questi casi è necessaria la biopsia per una corretta diagnosi (10).

Le tendiniti calcifiche vengono definite come una deposizione di idrossiapatite calcica nei tendini e nelle guaine tendinee. Colpiscono circa il 3% dei soggetti e rappresentano per il 40% la causa principale delle sindromi della spalla dolorosa (11). Oltre ai tendini della cuffia dei rotatori le localizzazioni più frequenti sono il femore prossimale, i gomiti, i polsi e le ginocchia. La teoria patogenetica più accreditata riguarda la degenerazione tendinea con un'abnorme risposta riparativa che si traduce in una deposizione in situ di cristalli di idrossiapatite (11).

Le calcificazioni metaboliche

Nell'Iperparatiroidismo Primitivo (PHPT) l'eccesso di calcio circolante può provocare deposizione di sali del minerale nei tessuti molli quando il prodotto di solubilità $Ca \times P$ supera i limiti fisiologici (circa 40). Particolarmente colpiti i tendini (tendiniti calcifiche), le cartilagini articolari (condrocalcinosi), il parenchima renale (nefrocalcinosi), il pancreas (12). Per quanto riguarda la condrocalcinosi è stata osservata in numerosi studi su pazienti con PHPT, con maggiore frequenza nei soggetti più anziani (12).

Le manifestazioni radiologiche da deposizione di cristalli di pirofosfato di calcio possono essere rilevate con una frequenza fino al 40% (13). L'intervento chirurgico di paratiroidectomia non sembra in grado di far regredire tali manifestazioni. Occorre comunque sottolineare che la disponibilità e la frequenza delle indagini ematochimiche di laboratorio ha permesso la diagnosi precoce di PHPT asintomatici ("mild") riducendo pertanto significativamente il numero dei soggetti con elevate ipercalcemie che giungono allo specialista tardivamente (14). Per esempio, sono state dimostrate calcificazioni valvolari e miocardiche in pazienti con PHPT in presenza di marcata ipercalcemia anche se studi recenti in soggetti con modesti aumenti di calcio sierico (11.1 mg/dl) non sono stati evidenziati aumenti in calcificazioni in tali sedi, ad indicare che il fenomeno è molto meno frequente nei

soggetti con fenotipo "mild" più frequentemente osservati attualmente (14).

Nell'Insufficienza Renale Cronica l'iperparatiroidismo secondario è una risposta adattativa e diventa sempre più severa con la progressione del danno renale. Il cattivo controllo del fosforo, calcio e della vitamina D sierica che caratterizza l'iperparatiroidismo secondario è associato a conseguenze cliniche gravi per i pazienti. I soggetti con un iperparatiroidismo secondario non controllato sono infatti a più alto rischio di osteodistrofia renale, calcificazioni vascolari, calcificazioni dei tessuti molli, morbilità e mortalità cardiovascolare rispetto ai pazienti in cui il metabolismo minerale e i livelli di PTH sono ben controllati (15). Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario non controllato si possono riscontrare delle calcificazioni in diverse regioni del corpo. Diversi studi dimostrano che soggetti sottoposti a trattamento dialitico mostrano calcificazioni estese a livello cardiaco, del torace, calcificazioni viscerali e dei tessuti molli periarticolari a carico sia degli arti superiori che inferiori.

Un'altra patologia caratteristica dei pazienti uremici è la calcifilassi che è caratterizzata da estese calcificazioni microvascolari localizzate nella parete media dei piccoli vasi e intermedi con ipertrofia dell'intima (16). Il quadro è associato con ischemia cutanea ed ulcerazioni. La calcifilassi si presenta molto comunemente nei pazienti con insufficienza renale cronica in stadio terminale che stanno per iniziare il trattamento dialitico o che stanno per essere sottoposti a trapianto renale o che hanno sviluppato un iperparatiroidismo secondario o terziario.

Vari studi evidenziano come elevati livelli di paratormone, di fosforemia e del prodotto calcio x fosforo, in pazienti con iperparatiroidismo secondario, sono associati con la calcificassi e pazienti con insufficienza renale cronica terminale sono a rischio di calcificazioni cardiovascolari. L'estensione delle calcificazioni è in rapporto all'età avanzata, al sesso femminile, alla razza bianca, al diabete mellito, all'età dialitica elevata e alle più alte concentrazioni sieriche di calcio e fosforo. È stato dimostrato che l'iperfosfatemia determina la differenziazione delle cellule muscolari lisce delle pareti arteriose verso il fenotipo osteoblastico: queste ultime produrrebbero proteine (collagene di tipo I, osteocalcina, osteopontina e fosfatasi alcalina) in grado di favorire le calcificazioni a livello delle arterie. Le calcificazioni vascolari (soprattutto a livello coronarico) sono predittive di un'au-

mentato rischio di mortalità cardiovascolare, che si aggira intorno al 50% delle morti dei pazienti in dialisi (15, 16). Sebbene la causa principale dell'insorgenza delle calcificazioni nel paziente con grave insufficienza renale cronica sia frequentemente attribuita all'iperparatiroidismo, non tutti i pazienti con insufficienza renale terminale sviluppano la calcificassi. Inoltre alcuni pazienti che non hanno patologie renali sviluppano tale patologia.

La calcinosi tumorale è una rara malattia ereditaria familiare a carattere autosomico dominante che colpisce i soggetti delle prime 2 decadi di età ed è caratterizzata dalla presenza di masse calcificate singole o multiple, periarticolari localizzate soprattutto a livello femorale, ai gomiti, alle spalle, ai piedi ed ai polsi (1).

Radiologicamente la classica lesione si presenta come una massa lobulata densamente calcificata, con un aspetto cistico, all'interno dei tessuti molli, distribuita sulle superfici estensorie delle articolazioni (1). Recentemente è stato evidenziato che i pazienti, per lo più maschi, con calcinosi tumorale presentano una mutazione genetica nel gene GALNT3 e FGF23 (17, 18). Tali mutazioni provocano un incremento dei livelli di fosfato nel sangue che, insieme con il calcio, si deposita nelle suddette lesioni periarticolari.

La malattia è simile in molti aspetti alle disfunzioni renali acquisite, dove livelli elevati di fosfato provocano depositi di calcio. In effetti simili lesioni possono essere presenti nell'insufficienza renale cronica, nell'iperparatiroidismo, nell'ipervitaminosi D, nella sarcoidosi ed in altri disordini metabolici e verrebbero classificate impropriamente come calcinosi tumorali secondarie.

Altrettanto impropriamente il termine calcinosi tumorale è routinariamente utilizzato per descrivere qualsiasi tipo di calcificazione periarticolare, indipendentemente dalla patologia di base (connettiviti, forme degenerative, traumatiche, metaboliche, neoplastiche).

Tali lesioni possono simulare calcinosi tumorali e pertanto diagnosticate erroneamente come tali ma, in realtà, nella quasi totalità dei casi, si tratterebbero semplicemente di calcificazioni periarticolari secondarie a differenti patologie. Nella calcinosi tumorale familiare gli esami ematochimici indicano spesso un aumento della fosfatemia (meno frequentemente i livelli sono normali), una normocalcemia, livelli elevati o ai limiti superiori della norma di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, con PTH plasmatico e funzionalità renale normali e anticorpi Anti-ANA e Anti-ENA negativi.

Trattamento farmacologico delle calcificazioni ectopiche

Al di là dell'intervento chirurgico di escissione di masse calcifiche extrascheletriche, a tutt'oggi non è generalmente accettata nessuna terapia farmacologica in grado di prevenire o ridurre le calcificazioni ectopiche sia distrofiche che metastatiche. Soprattutto il trattamento di questo tipo di patologia "soffre" in qualche modo della mancanza di trials clinici controllati. Terapie con basse dosi di anticoagulanti (warfarin), o colchicina, probenecid, bisfosfonati, diltiazem, idrossido di alluminio e minociclina sono state impegnate con alterna fortuna (1, 2).

Osteoporosi e calcificazioni vascolari

In accordo con l'esperienza clinica in cui spesso si rileva come soggetti affetti da osteoporosi postmenopausale e fratture presentano frequentemente calcificazioni vascolari, studi epidemiologici prospettici hanno evidenziato un'associazione fra perdita di massa ossea corticale e progressione di calcificazioni di natura aterosclerotica a livello aortico (19). Queste calcificazioni si dimostravano importanti predittori di bassa massa ossea e fratture da fragilità (20).

Numerosi sono i meccanismi etiologici comuni in grado di giocare un ruolo nella patogenesi dell'osteoporosi e delle calcificazioni arteriose: invecchiamento, infiammazione (es artrite reumatoide), fumo, diabete mellito, deficienza estrogenica, ipovitaminosi D, C e K, stress ossidativo e radicali liberi, insufficienza renale (3). Recentemente studi di biologia molecolare hanno dimostrato come una serie di fattori locali e proteine (Smad6-BMP, OPG-RANK-L) che si modificano in seguito a deficienza estrogenica e con l'invecchiamento possono interferire sul network delle cellule muscolari lisce-cellule mesenchimali che acquisirebbero un fenotipo osteoblastico con proprietà osteogenica (alterato rapporto SMAD6-BMP) in grado di depositare matrice ossea (review in 3). La calcificazione vascolare a livello arterioso sarebbe favorito dal rilascio di calcio dal tessuto osseo in seguito all'aumentato riassorbimento osteoclastico per lo squilibrio del rapporto RANK-L/OPG a favore del RANK-L.

La dimostrazione che topi knockout per il gene dell'OPG presentano osteoporosi, fratture e calcificazioni vascolari a livello delle arterie renali e dell'aorta (21) conferma l'ipotesi di un coinvolgimento di questi fattori locali sia nella genesi degli eventi scheletrici sia in quelli a livello vascolare.

BIBLIOGRAFIA

1. Olsen KM, Chew FS. Tumoral calcinosis: pearls, polemics, and alternatives. *Radiographics* 2006; 26: 871-85.
2. Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum, M, Rosner, I. Calcinosis in Rheumatic Diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 805-12.
3. Hofbauer LC, Brueck CC, Shanahan CM, Schoppet M, Dobnig H. Vascular calcification and osteoporosis-from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporos Int* 2007; 18: 251-9.
4. Robertson LP, Marshall RW, Hickling P. Treatment of cutaneous calcinosis in limited systemic sclerosis with minocycline. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 267-9.
5. Oddis CV, Medsger TA. Inflammatory muscle disease: clinical features. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al. *Rheumatology*. 3rd ed. Edinburgh, London, New York, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto. Mosby 2003; 1537-54.
6. Bowyer SL, Blane CE, Sullivan DB, et al. Childhood dermatomyositis: factors predicting functional outcome and development of dystrophic calcification. *J Pediatr* 1983; 103, 882-8.
7. Sugimoto H, Hyodoh K, Kikuno M, Furuse M. Periarticular calcification in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26: 574-9.
8. Kransdorf MJ, Meis JM. Extraskeletal osseous and cartilaginous tumors of the extremities. *Radio-Graphics* 1993; 13: 853-84.
9. Botzoris VG, Argyropoulou MI, Voulgari PV, Zikou AK, Drosos AA. Heterotopic ossification in systemic sclerosis. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2009; April, 1-4.
10. Murakami S, Isozaki H, Shou T, Sakai K, Yamamoto Y, Oomori Toyoda H. Primary osteosarcoma of the breast. *Pathology International* 2009; 59, 111-5.
11. Flemming DJ, Murphey MD, Shekitka KM, Temple HT, Jelinek JJ, Kransdorf MJ. Osseous involvement in calcific tendonitis: a retrospective review of 50 cases. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 965-72.
12. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2000; 1: 237-45.
13. Khan A, Bilezikian J. Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone. *CMAJ*. 2000; 163: 184-7.
14. Khan AA, Bilezikian JP, Potts JT Jr; Guest Editors for the Third International Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism revisited. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 333-4.
15. Coen C. Calcimimetics, parathyroid hormone, and vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney International* 2008; 74, 1229-31.
16. Rogers NM, Coates PT. Calcific uraemic arteriopathy: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008; 17: 629-34.
17. Topaz O, Shurman DL, Bergman R, et al. Mutations in GALNT3, encoding a protein involved in O-linked glycosylation, cause familial tumoral calcinosis. *Nat Genet* 2004; 36: 579-81.
18. Benet-Pages A, Orlik P, Strom TM, Lorenz-Depiereux B. An FGF23 missense mutation causes familial tumoral calcinosis with hyperphosphatemia. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 385-90.
19. Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, Hannan MT, O'Donnell CJ, Wilson PW. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25-year period: the Framingham heart study. *Calcif Tissue Int* 2001; 68: 271-6.
20. Schulz E, Arfai K, Liu X, Sayre J, Gilsanz V. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4246-53.
21. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12: 1260-8.

LE OSTEOPOROSI REGIONALI

L. SINIGAGLIA, M. VARENNA

Unità Operativa Complessa Reumatologia DH, Dipartimento di Reumatologia, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano

Il capitolo delle sindromi da osteoporosi regionale comprende affezioni di carattere fortemente interdisciplinare, in cui sono coinvolti più specialisti quali l'Ortopedico, il Reumatologo, il Radiodiagnosta, il Fisiatra e l'Algologo. Nonostante questa polivalenza di approccio, in generale le sindromi da osteoporosi regionale soffrono di un notevole ritardo diagnostico che finisce spesso per compromettere i risultati delle terapie più efficaci di cui oggi disponiamo. La seconda notazione è relativa alla variabile patomorfofisiologica di queste sindromi e alla concomitante difficoltà in termini di diagnostica differenziale sia in quanto le sindromi da osteoporosi regionale possono avere una presentazione "simil-reumatica" in grado di mimare una patologia articolare, sia perché il procedimento diagnostico deve necessariamente escludere altre patologie demineralizzanti a carattere locale di varia estrazione ortopedica, oncologica, ematologica o più in generale internistica.

A questa complessità clinica, e unitamente alle perduranti incertezze eziopatogenetiche, fa riscontro una nebulosa collocazione nosografica di queste sindromi che sono nel tempo passate attraverso sistematizzazioni basate ora su criteri topografici, ora su parametri clinici o addirittura neurofisiologici. Appare oggi fondamentale ribadire per queste sindromi la centralità del coinvolgimento del tessuto osseo, qualunque ne sia la causa, nel determinismo della loro emergenza clinica. Emblematico a questo riguardo appare il percorso della sindrome algodistrofica, identificata originariamente da Sudeck come una patologia dell'osso e successivamente trasportata tra le sindromi a mediazione simpatica fino all'approdo finale ma certamente non definitivo alle Sindromi Dolorose Regionali Complesse nei confronti delle quali nessuna menzione viene riservata all'interessamento scheletrico regionale.

Per un clinico dell'apparato locomotore, sia esso Ortopedico, Reumatologo o Fisiatra, il coinvolgimento osseo rappresenta la componente determi-

nante di queste patologie e diviene il comune denominatore in base al quale il paziente chiede l'aiuto del medico per la soluzione di una condizione clinica nella maggior parte dei casi altamente invalidante. Questa concezione, oltre a sottolineare l'esistenza di una connessione almeno anatomica tra queste patologie, ha probabilmente il merito di fare giustizia dell'estrema disomogeneità delle casistiche in relazione ai diversi ambiti clinici di provenienza così che spesso i risultati degli studi pubblicati appaiono di difficile comparazione e interpretazione.

Nel contesto di una visione unitaria che privilegia il coinvolgimento osseo come *primum movens* e come scenario patogenetico prioritario nella dinamica delle Osteoporosi Regionali, certamente le tecniche di imaging e soprattutto la Risonanza Magnetica Nucleare hanno svolto un ruolo fondamentale permettendoci di riconoscere l'edema midollare quale momento patogenetico comune a queste sindromi. Molto si discute ancora sull'esatto significato fisiopatologico di questo reperto e soprattutto sulle cause che contribuiscono a determinarlo. I pochi studi di correlazione istologica hanno dimostrato che le zone di edema midollare in realtà non corrispondono unicamente ad un accumulo di liquido interstiziale, ma che sono anche contrassegnate da necrosi midollare e trabecolare, fibrosi e, solo marginalmente, da un aumento del riassorbimento osseo locale mediato da osteoclasti. Questi aspetti, lungi dall'essere esclusivi di queste sindromi, rappresentano in realtà una via finale comune di risposta del tessuto osseo ad insulti del tutto eterogenei non solo di natura vascolare ma anche di natura traumatica e microtraumatica, neoplastica e infiammatoria. L'evento finale che conduce all'edema, rappresentato dallo stravasamento capillare, è verosimilmente l'esito di un disturbo locale del microcircolo che in prima istanza comporta una sofferenza cellulare fino alla necrosi degli elementi più sensibili. Il disturbo del microcircolo sarebbe altresì l'evento che scatena la liberazione di

mediatori pro-flogistici in gran parte responsabili della componente infiammatoria che ha larga parte nel determinismo della sintomatologia soggettiva ed obbiettiva di queste sindromi. Pur con le note peculiarità cliniche, anamnestiche e prognostiche in questo contesto le Osteoporosi Regionali potrebbero essere accomunate da una patogenesi unitaria che individua nel disturbo del microcircolo e nella successiva ischemia locale, indipendentemente dai meccanismi attraverso cui esso si instaura, il momento patogenetico fondamentale nonché la principale causa della sintomatologia dolorosa. I meccanismi di flogosi locale unitamente al disturbo vascolare sarebbero inoltre in grado di spiegare il rapido instaurarsi di una severa osteoporosi regionale indipendente da una attivazione del riassorbimento osteoclastico.

Un'altra conferma a questa ipotesi viene dai riscontri terapeutici e dai progressi compiuti in questo campo cui anche il nostro gruppo ha concretamente contribuito (1-3). È ormai nozione clinica comune che i bisfosfonati somministrati per via endovenosa sono altamente efficaci in tutte le sindromi da osteoporosi regionale e che questa efficacia è tanto maggiore quanto più precoce è l'intervento terapeutico.

L'effetto di questi farmaci poggia su una certezza farmacodinamica e su alcune ipotesi in relazione al meccanismo d'azione. Dal punto di vista farmacodinamico il riscontro scintigrafico ci insegna che questi farmaci sono in grado di concentrarsi a dosi estremamente elevate nel microambiente osseo in cui l'insulto del microcircolo e il conseguente edema abbiano determinato per necrosi delle cellule di superficie una esposizione dell'idrossiapatite nei confronti della quale questi agenti mostrano la massima affinità, secondo un meccanismo che spiega in parte anche l'effetto in tutte le condizioni caratterizzate da un aumentato turn-over osseo.

D'altra parte le ipotesi sul meccanismo d'azione si basano principalmente sulla convinzione, derivata da modelli sperimentali, che a dosi elevate i bisfosfonati posseggano effetti anti-infiammatori per interferenza con la sintesi locale di alcuni mediatori in grado di spiegare gli effetti analgesici a breve termine di queste sostanze in tutte le sindromi da osteoporosi regionale. Gli effetti terapeutici sono del resto ben documentati quando si pensi che la regressione clinica, solitamente rapida e completa, va di pari passo alla riduzione fino alla scomparsa dei segni di edema midollare alla Risonanza Magnetica.

La sindrome algodistrofica

Anche la sindrome algodistrofica (SA) non sfugge a quella che sembra essere una legge generale in Medicina: le patologie per le quali sono state coniate più appellativi sono quelle le cui effettive conoscenze in termini eziopatogenetici risultano essere meno complete. In tal senso il tentativo compiuto nel 1995 dall'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore di uniformare gli oltre trenta appellativi della letteratura medica Francese e i circa ottanta di quella Anglosassone sotto la nuova dizione di "*complex regional pain syndrome*" di tipo I (4), non ha sortito l'effetto sperato poiché a tutt'oggi i termini correntemente usati rimangono *Sindrome Algodistrofica* nella letteratura Europea e *Distrofia simpatico-riflessa* (Reflex Sympathetic Dystrophy) in quella d'oltreoceano. Al di là dei problemi di nomenclatura, la SA può essere definita come "un'affezione dolorosa regionale a topografia non metamerica che nel suo decorso può associarsi ad una serie di manifestazioni locali quali l'edema, le alterazioni vasomotorie e sudomotorie, la rigidità articolare e l'osteoporosi, con un possibile esito verso manifestazioni distrofiche e atrofiche". L'impossibilità di definire meno genericamente tale affezione è legata all'estrema variabilità patomorfologica, oscillando tra forme con un corteo di alterazioni locali così imponente da essere definite "pseudoflemmonose", a forme in cui il dolore costituisce l'unica manifestazione clinica. Le localizzazioni più frequenti sono rappresentate da un intero segmento distale (mano, piede); sono tuttavia di non raro riscontro localizzazioni a carico di articolazioni più prossimali (ginocchio, spalla), mentre certamente meno comuni sono le cosiddette "forme parcellari" dove ad esempio vengono ad essere interessati uno o più raggi metacarpali anziché tutta la mano, oppure solo uno dei condili femorali del ginocchio. Il corrispettivo radiologico è rappresentato da un'osteoporosi disomogenea (maculata) più frequentemente osservabile durante le prime fasi di malattia, che nelle fasi più tardive solitamente lascia il posto ad una diffusa e omogenea riduzione del tenore calcico.

Epidemiologia

La SA sembra essere più frequente negli adulti tra i 40 e i 60 anni con un'incidenza sovrapponibile nei due sessi e senza differenze sostanziali tra le diverse razze. Alcune segnalazioni riportano un modesto eccesso di casi nel sesso femminile osservabile in particolare nei soggetti al di sotto dei 40 an-

ni. Nessuna fascia d'età sembra tuttavia essere esente, ivi compresa l'età pediatrica dove le manifestazioni cliniche e i dati strumentali mostrano frequentemente alcune differenze rispetto al tipico quadro osservabile nell'adulto (forme "fredde", ipocaptanti all'indagine scintigrafica). Una maggior incidenza durante i mesi invernali benché segnalata, non viene condivisa da tutti gli Autori. L'esatta incidenza della SA nella popolazione generale non è conosciuta anche in relazione al fatto che verosimilmente le forme meno gravi non vengono diagnosticate con la dovuta accuratezza. Un evento traumatico, a prescindere dalla gravità (dalle fratture scomposte ai microtraumatismi ripetuti), che interessa strutture scheletriche, articolari, rami nervosi o semplicemente i tessuti molli, sembra costituire l'evento predisponente in circa il 50% dei casi, il che significa che una SA compare nello 0.01% dei casi a seguito di un qualunque evento traumatico, come i pochi studi epidemiologici sembrano dimostrare.

Resta ancora da identificare il motivo per cui lo stesso evento traumatico della medesima gravità sia seguito da una SA solo in alcuni casi, senza la possibilità di individuare a priori quelli che possono essere i fattori predisponenti. Ulteriore motivo d'incertezza è rappresentato dall'estrema variabilità con cui tale affezione viene segnalata nelle diverse casistiche come conseguenza di eventi traumatici ben codificati: a seguito della frattura dell'estremità distale del radio, ad esempio, la comparsa di una SA è stata riportata con un'incidenza che varia dal 2 al 35% dei casi. Va segnalato che in una percentuale variabile da circa un quarto alla metà dei casi a seconda delle diverse casistiche, la comparsa di una SA non consente di identificare alcun evento o patologia ad essa correlabile. La valenza di fattore predisponente segnalata per il diabete e l'ipertrigliceridemia non trova conferme in tutti gli studi epidemiologici.

Patogenesi

La costruzione di un modello patogenetico in grado di rendere conto di come la SA possa essere l'esito di situazioni predisponenti così disparate (e a volte non identificabili) ha determinato il susseguirsi di una serie di ipotesi, nessuna delle quali a tutt'oggi viene universalmente accettata. Il coinvolgimento del sistema nervoso simpatico, a livello periferico e/o centrale, insito nella nosografia Anglosassone di tale affezione, è stato negli ultimi anni sottoposto a revisione critica a favore di un meccanismo periferico a carattere infiammatorio.

A contrastare le ipotesi che prevedono in prima istanza un coinvolgimento del sistema nervoso simpatico, peraltro solo occasionalmente suffragato da studi neurofisiologici, è stata proposta la cosiddetta "teoria flogistica" che definisce la SA "un'esagerata risposta flogistica regionale". Tale teoria si basa sull'osservazione che manifestazioni cliniche tipiche della SA, così come la sintomatologia dolorosa, possono essere determinate dalla sensibilizzazione diretta dei nocicettori e dei meccano-cettori a bassa soglia da parte di sostanze vasoattive rilasciate a livello di tali terminazioni periferiche, in grado esse stesse di determinare un'aumentata permeabilità del microcircolo, presupposto fondamentale sia dell'edema sottocutaneo clinicamente apprezzabile, sia dell'edema midollare, osservabile talvolta tramite risonanza magnetica nelle prime fasi di malattia.

La sostanza P ed il *Calcitonin gene-related peptide* sono le sostanze ritenute coinvolte sia nella genesi della percezione dolorosa, sia nel determinismo del disturbo del microcircolo per il quale è possibile ipotizzare anche una compartecipazione secondaria simpatico-mediata, responsabile quest'ultima della vasocostrizione arteriolare e della stasi capillare che, insieme all'edema midollare, costituiscono alterazioni frequentemente apprezzabili all'indagine istologica. I fenomeni iposici locali sarebbero responsabili della liberazione da parte della popolazione monocito-macrofagica midollare di alcuni mediatori locali quali la Prostaglandina E₂, la Bradichinina, il Nitrossido e l'Interleuchina 1 a loro volta in grado di mantenere sia le alterazioni del microcircolo, sia la produzione locale della sostanza P e del *Calcitonin gene-related peptide*, perpetuando quindi lo stimolo nocicettivo. Tale interpretazione potrebbe in via ipotetica rendere conto anche di uno degli aspetti più tipici della SA e cioè la precoce comparsa di un'osteoporosi regionale, la quale sia per la rapidità con la quale compare, sia per le caratteristiche istologiche, non può essere spiegata unicamente con un'iperattivazione osteoclastica, peraltro possibile e secondaria al rilascio locale di mediatori quali la Prostaglandina E₂ e l'Interleuchina 1. I fenomeni iposici locali e la diminuzione del pH che ne consegue sarebbero responsabili di un riassorbimento "extraosteoclastico", mediato dalla dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite dovuta al microambiente acido e dalla dissoluzione della componente ossea organica a seguito dell'attivazione delle collagenasi interstiziali mediata dall'insulto ischemico (5-7).

Caratteristiche cliniche

Le diverse manifestazioni cliniche della SA possono presentarsi con variabile evidenza e con una dinamica temporale che modifica sostanzialmente il quadro clinico a seconda del periodo di osservazione. A fronte della forma "classica" o "completa" di seguito descritta il cui quadro clinico è altamente indicativo, va tenuto conto di come le sindromi "incomplete" rappresentino frequentemente affezioni la cui diagnosi necessita di un conforto proveniente dalle indagini strumentali. La malattia nella sua patomorfosi più tipica presenta segni clinici più facilmente apprezzabili quando interessa un segmento distale quale la mano o il piede ed è caratterizzata da dolore e tumefazione con notevole impotenza funzionale associati ad alterazioni del trofismo cutaneo e degli annessi e a segni di instabilità vasomotoria. Il dolore spesso definito come trafittivo o urente, esordisce d'improvviso o più spesso progressivamente; solitamente continuo, viene aggravato dal carico o dalla mobilitazione ed è presente anche durante il riposo notturno, spesso esacerbato dal contatto con le lenzuola, e quindi in grado di disturbare notevolmente la qualità del sonno. Tipico è il modesto controllo esercitato da farmaci analgesici o anti-infiammatori. In una discreta percentuale di pazienti sono presenti alcuni segni tipici di un'alterata percezione dolorosa quali l'*alloginia* cioè la percezione dolorosa per stimoli normalmente non algogeni e l'*iperpatia* cioè la sensazione dolorosa che tende ad aumentare al ripetersi della stimolazione e che persiste anche dopo la cessazione dello stimolo stesso. La sensibilità tattile e termica è spesso diminuita con topografia non metamerica ("a calza" o "a guanto"). La tumefazione e i disturbi vasomotori intesi come un'alterazione del colorito cutaneo (pallore, eritrosi, subcianosi), a volte così imponenti da entrare in diagnosi differenziale con forme flemmonose, tendono a modificarsi nel tempo durante il decorso della malattia. L'edema sottocutaneo, solitamente più evidente durante le fasi iniziali di malattia, può presentare o meno il segno della fovea e tende ad essere più intenso in sede periarticolare; solitamente anche le dita vengono coinvolte e la cute si presenta tesa, ispessita e lucida con la scomparsa delle pliche cutanee e del disegno dei tendini. L'interessamento degli annessi cutanei è testimoniato dalle alterazioni strutturali delle unghie che, divenendo fragili, tendono a sfaldarsi e, nelle fasi avanzate di malattia, mostrano in qualche caso alterazioni di forma con aumento delle curvature (unghie "a vetrino d'orologio"). Gli annessi pi-

liferi possono diradarsi sino a scomparire o, al contrario, viene descritta in qualche caso un'ipertricosi. In poco meno della metà dei pazienti è presente un'iperidrosi.

Nella classica stadiazione della malattia proposta da Steinbrocker (8), a questa fase iniziale fa seguito, dopo un periodo variabile dai 3 ai 6 mesi, un secondo stadio nel quale la maggior parte delle manifestazioni cliniche riportate precedentemente tende a regredire in modo spontaneo per lasciare il posto ad alterazioni definite "distrofiche". L'edema tende progressivamente a recedere e la cute si presenta fredda e lucida con perdita della normale elasticità. Si rende evidente un deficit funzionale articolare legato ad un ispessimento e ad una perdita di elasticità delle capsule articolari e delle guaine tendinee. L'ipertonica muscolare spesso evidenziabile nella prima fase, lascia gradualmente il posto ad una contrattura e ad un'ipotrofia. Non raramente la fascia palmare o plantare si presenta ispessita ed anelastica con aspetti che possono evocare l'esito di fenomeni fascitici o a tipo malattia di Dupuytren. In un tempo variabile da qualche settimana a qualche mese lo stadio II (distrofico) evolve, secondo la classica descrizione, verso lo stadio III (atrofico) nel quale gli aspetti atrofici della cute e del tessuto sottocutaneo, la contrattura fasciale, muscolare e capsulare progrediscono ulteriormente, rendendo tale condizione irreversibile.

Al di là del valore didattico della suddivisione della malattia in tre stadi successivi (9), nella pratica clinica è di frequente riscontro una fluttuazione tra il primo ed il secondo stadio, con forme "fredde" sin dall'esordio e con un progressivo e graduale passaggio verso la fase dell'atrofia e delle contratture nella quale raramente è dato di osservare un sostanziale beneficio terapeutico, qualunque sia il trattamento attuato. Se si esclude la sintomatologia dolorosa, le manifestazioni cliniche sin qui descritte tendono ad essere più sfumate e a volte quasi totalmente assenti in caso di interessamento di segmenti più prossimali, quali il ginocchio e la spalla, dove il dolore e la limitazione funzionale costituiscono spesso gli unici segni clinici in grado di indirizzare la diagnosi che nella maggior parte dei casi richiede l'ausilio degli accertamenti strumentali.

L'osteoporosi transitoria dell'anca

Tale affezione che secondo alcuni Autori di scuola Francese va assimilata alla SA costituendo una sorte di variante "benigna" a decorso autolimitato e con restitutio ad integrum (10), mentre secondo

altri andrebbe interpretata come un'osteonecrosi asettica della testa femorale dove tuttavia i processi patogenetici si interrompono prima della comparsa irreversibile dei fenomeni necrotici (11), possiede oltre ad un inquadramento nosografico dibattuto, una serie di aspetti clinici peculiari da meritare una breve trattazione separata. Si tratta di una patologia relativamente rara che interessa quasi esclusivamente maschi di età media (30-50 anni) e femmine durante il terzo trimestre di gravidanza con un rapporto di circa 3/1 a favore del sesso maschile. Nella grande maggioranza dei casi non sono riconoscibili eventi scatenanti anche se alcuni studi riportano "uno sforzo insolito" (ad esempio una lunga camminata) in circa il 10% dei casi. Tale affezione solitamente esordisce con una sintomatologia dolorosa aspecifica che il paziente riferisce alla piega dell'inguine e che si irradia frequentemente lungo la coscia, esacerbata dal carico al punto da impedire in molti casi la deambulazione. Nell'arco di qualche settimana si instaura un'intensa osteoporosi regionale solitamente omogenea che interessa la testa femorale, il collo ed il gran trocantere. Il corrispettivo scintigrafico è rappresentato da un'intensa e uniforme ipercaptazione localizzata nelle medesime sedi e dove la risonanza magnetica mostra gli aspetti tipici dell'edema midollare con una riduzione dell'intensità del segnale nelle immagini in T_1 e un incremento di segnale nelle acquisizioni in T_2 , a testimoniare un aumento del contenuto idrico locale. L'indagine densitometrica costituisce un utile complemento per monitorare il decorso di tale affezione. Anche se la letteratura riporta un'occasionale progressione verso quadri a tipo osteonecrosi asettica, l'esito pressoché costante è la guarigione spontanea nell'arco di 4-24 mesi, con una durata media di malattia di circa 6 mesi. Il trattamento per via venosa con alcuni farmaci appartenenti alla famiglia dei Bisfosfonati sembra abbreviare notevolmente la durata di malattia.

Diagnosi

Se le forme "classiche" o "complete" non pongono solitamente dubbi diagnostici, soprattutto quando sia individuabile un evento o una patologia predisponente, diverso è il caso di una SA che non si presenta con il tipico corteo clinico e sintomatologico (forme incomplete) e dove le indagini strumentali costituiscono un elemento di importanza fondamentale. In questi casi l'impiego di criteri diagnostici può costituire un primo strumento verso una corretta diagnosi differenziale (9). I dati di

laboratorio non offrono solitamente informazioni utili alla diagnosi. Gli indici di flogosi sono costantemente nella norma e solo occasionalmente sono segnalati incrementi di alcuni marcatori del riassorbimento osseo quali l'idrossiprolina, le piridinoline urinarie ed il peptide N-terminale del collagene di tipo I. L'indagine radiologica, viceversa, rappresenta spesso la chiave diagnostica fondamentale anche se la comparsa dei segni radiologici richiede una latenza di qualche settimana rispetto all'esordio clinico e in alcuni casi, in particolare nelle forme pediatriche, può essere totalmente assente. Il quadro più tipico è costituito da un'osteoporosi "maculata", d'aspetto cioè disomogeneo per la presenza di aree dove il riassorbimento osseo e quindi l'ipertrasparenza è più evidente. Tali alterazioni sono più facilmente apprezzabili a livello dell'osso subcondrale e delle epifisi dove in alcuni casi il disegno del tessuto osseo scompare totalmente, facendo sì che si evidenzino in maniera anomala la linea corrispondente alla lamina subcondrale. Quando vi sia un interessamento delle diafisi delle ossa lunghe, anche il tessuto osseo corticale appare assottigliato con segni di riassorbimento periostale, endostale ed intracorticale.

L'immagine di un riassorbimento osseo disomogeneo, seppur molto suggestiva, non può essere considerata patognomonica di una SA, potendosi riscontrare anche in alcune forme da disuso secondarie ad esempio ad immobilizzazione o a emiplegia. Con il progredire del quadro clinico diviene più frequente il riscontro di osteoporosi omogenea che nei casi meno evidenti richiede, per essere individuata, il confronto con l'arto controlaterale. La riduzione della densità ossea che alcuni studi densitometrici quantificano in circa un 30%, tende a risolversi più lentamente rispetto al quadro clinico, con un riscontro radiologico che persiste anche dopo l'avvenuta guarigione e, secondo alcuni Autori, irreversibile.

La scintigrafia ossea con bisfosfonati marcati con Tecnezio costituisce a tutt'oggi la metodica diagnostica in grado di fornire con maggior precocità le informazioni utili alla diagnosi, soprattutto quando l'indagine radiologica convenzionale non sia ancora in grado di evidenziare le tipiche alterazioni della SA. Secondo alcuni studi la sensibilità di tale metodica consente di evidenziare con certezza aspetti diagnostici per la SA in oltre l'85% dei casi. I soggetti che presentano una captazione del radiotracciante normale (o più frequentemente un deficit di captazione) sono il più delle volte i casi inveterati (stadio atrofico) o i pazienti in età pe-

diatrice. Nella metodica a tre fasi è apprezzabile un aumento dell'uptake rispetto all'arto controlaterale sia nella prima fase (vascolare), come nella seconda (pool ematico), che nella terza (fase ossea). Alcuni Autori sottolineano tuttavia come solamente una diffusa ed estesa ipercaptazione durante la fase ossea posseda gli adatti requisiti di specificità, mentre un'ipercaptazione nelle fasi iniziali sia osservabile anche in corso di patologie artritiche e infettive.

Analogamente a quanto riportato per l'Osteoporosi Transitoria dell'Anca e limitatamente alle fasi precoci di malattia, la Risonanza Magnetica consente di osservare quadri riferibili ad un edema midollare, soprattutto quando vengano presi in esame alcuni distretti quali le grosse articolazioni (spalla, ginocchio), mentre tali riscontri sono più raramente osservabili a livello di localizzazioni distali (mano, piede). Nella pratica clinica la Risonanza Magnetica trova un'indicazione soprattutto al fine di porre una corretta diagnosi differenziale con alterazioni osteonecrotiche.

In termini di diagnosi differenziale vanno tenuti in conto oltre alle fratture da stress e le patologie vascolari arteriose e venose, le forme artritiche soprattutto a genesi infettiva o microcristallina, così come le localizzazioni settiche delle guaine tendinee e delle fasce; tutte queste affezioni sono, infatti, in grado di determinare imponenti quadri di flogosi locale o alterazioni vascolari con caratteristiche cliniche relativamente simili alla SA in fase florida. Negli stadi avanzati devono essere escluse altre patologie quali la sclerodermia e la malattia di Dupuytren.

Terapia

Le attuali incertezze circa un'univoca interpretazione patogenetica della SA si riflettono inevitabilmente sull'impostazione di quello che può essere considerato il miglior approccio terapeutico. Altre difficoltà si assommano a far sì che a tutt'oggi non esista nella letteratura medica un'uniformità di giudizio circa il trattamento ottimale della SA: la variabilità di durata e di gravità della malattia, la relativa rarità della stessa e quindi la necessità di utilizzare casistiche che per essere sufficientemente numerose sono inevitabilmente eterogenee per i fattori predisponenti e lo stadio della malattia stessa, ed infine le difficoltà nel quantificare esattamente i diversi parametri clinici al fine di obiettare una loro oggettiva variazione nel tempo. Tali problematiche trovano un corrispettivo nell'elevatissimo numero di trattamenti proposti (circa 60) e

nell'assoluta mancanza di uniformità di giudizio circa la loro reale efficacia. Gli unici dati unanimemente condivisi sono quelli relativi alla prevenzione che consiste nella rapida mobilizzazione e in un'efficace terapia analgesica da attuarsi in corso di situazioni cliniche predisponenti. Un'altra caratteristica comune ai diversi studi terapeutici consiste nella maggior probabilità di successo quanto più precoce sia l'inizio del trattamento rispetto all'esordio clinico. Molto modesti e di esclusiva pertinenza fisioterapica sono i risultati ottenibili dal trattamento delle forme evolute, una volta cioè che si siano instaurate le retrazioni tendinee e fasciali e la rigidità articolare. Anche nelle fasi più iniziali di malattia il trattamento fisioterapico viene raccomandato dalla quasi totalità degli Autori. Tale approccio, associato il più delle volte ad un'adeguata copertura della sintomatologia dolorosa ottenibile eventualmente con gli analgesici maggiori, ha lo scopo di ridurre l'edema locale e di migliorare la limitazione funzionale.

Sulla base dell'ipotesi che il momento patogenetico cardinale sia riferibile all'instaurazione di un arco riflesso anomalo a mediazione simpatica, il deprimere l'attività del sistema nervoso simpatico costituisce senza dubbio l'approccio più razionale. A prescindere dalle diverse metodiche impiegate, mediche o chirurgiche, dalla sede (pregangliare, gangliare o periferica) e dai farmaci utilizzati, la pochezza di studi randomizzati contro placebo e con un follow up adeguatamente prolungato, non consente a tutt'oggi un giudizio definitivo circa l'effettiva utilità di tale strategia. Un'inibizione del simpatico può essere ottenuta sia chirurgicamente (simpaticectomia), sia tramite la somministrazione di farmaci per via sistemica (Fenossibenzamina, Bretilio, Reserpina, Guanetidina), sia attraverso i cosiddetti "blocchi simpatici". Quest'ultima metodica prevede la somministrazione a vari livelli di farmaci in grado di inibire l'attività del simpatico tramite l'infusione epidurale di anestetici (lidocaina o bupivacaina), blocchi gangliari (alcolizzazione, fenolizzazione o ganglioplegici) a livello del ganglio stellato e della catena gangliare lombare o, infine, tramite infusione venosa regionale (tecnica di Bier) con agenti simpaticolitici quali la Guanetidina o la Reserpina. Tutte queste metodiche non sono esenti da effetti collaterali e globalmente mostrano una modesta efficacia, soprattutto nella valutazione a lungo termine, con un miglioramento dell'intensità della sintomatologia dolorosa di almeno il 50% ottenibile in una percentuale di pazienti che non supera il 25% dei casi (9).

Il trattamento con corticosteroidi per via sistemica ha riscoperto un proprio razionale alla luce dell'ipotesi "flogistica" quale meccanismo fisiopatologico responsabile della SA. L'efficacia di tale misura terapeutica sembra più di altre condizionata dalla durata di malattia (più elevata nelle prime fasi) e dai riscontri scintigrafici (più efficace nelle forme ipercaptanti). Gli schemi terapeutici impiegati prevedono la somministrazione di dosaggi iniziali compresi tra i 20 e gli 80 mg giornalieri di equivalente prednisonico, con un progressivo tapering fino alla sospensione nell'arco di 4-8 settimane. Non sono rare le recidive segnalate alla sospensione del trattamento (12).

L'assunzione di Calcitonina di salmone al dosaggio di 100 U a giorni alterni per via sottocutanea rappresenta secondo alcuni Autori un efficace schema terapeutico attivo nelle prime fasi di malattia. In alternativa ad un'azione diretta sulla popolazione osteoclastica, si ipotizza un meccanismo analgesico centrale e una riduzione della permeabilità capillare periferica in grado di contrastare l'edema regionale.

Studi randomizzati verso altri trattamenti non hanno tuttavia dimostrato significativi vantaggi derivanti da tale trattamento, con una percentuale di successo di poco superiore al 50% dei casi (13). Tra i farmaci somministrati per via sistemica, i Bisfosfonati rappresentano una classe farmacologica il cui impiego era inizialmente finalizzato a contrastare la comparsa dell'osteoporosi regionale. Il Pamidronato, la molecola più frequentemente impiegata, ha fornito risultati contrastanti: da ottimi (14), a sovrapponibili al placebo (15). Altre molecole appartenenti a questa famiglia quali l'Alendronato e il Clodronato sembrano promettere risultati migliori. In particolare, in un recente studio controllato in doppio cieco condotto su 32 pazienti con SA di recente insorgenza, il Clodronato ha dimostrato una significativa e rapida efficacia nel contrastare sia la sintomatologia dolorosa che le manifestazioni cliniche locali (2). Tale farmaco sembra quindi rappresentare un valido approccio terapeutico probabilmente per il diverso meccanismo d'azione rispetto ai bisfosfonati aminoderivati. Come diversi modelli sperimentali dimostrano, la proprietà del Clodronato di esercitare un effetto antiflogistico pare in grado di contrastare i meccanismi patogenetici legati alla produzione locale dei mediatori a loro volta responsabili della sensibilizzazione dei nocicettori periferici e delle alterazioni del microcircolo.

I farmaci antidepressivi e gli ansiolitici, così come

la stimolazione elettrica transcutanea (TENS) sono stati proposti soprattutto in associazione ad altri regimi terapeutici senza fornire a tutt'oggi risultati conclusivi circa la loro efficacia.

BIBLIOGRAFIA

1. Varenna M, Sinigaglia L, Binelli L, Beltrametti P, Gallazzi M. Transient osteoporosis of the hip: a densitometric study *Clinical Rheumatology* 1996; 2: 169-73.
2. Varenna M, Zucchi F, Ghiringhelli D, Binelli L, Bevilacqua M, Bettica P, Sinigaglia L. Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomised, double-blind, placebo controlled study *J Rheumatol* 2000; 27: 1477-83.
3. Varenna M, Zucchi F, Binelli L, Failoni S, Gallazzi M, Sinigaglia L. Intravenous Pamidronate in the treatment of transient osteoporosis of the hip *Bone* 2002; 31: 96-101.
4. Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S, Haddox JD, Boas R, Wilson P. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* 1995; 63: 127-33.
5. Roberts WJ. A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pain. *Pain* 1986; 24: 297-311.
6. Schott GD. An unsympathetic view of pain. *Lancet* 1995; 345: 634-6.
7. Arlet J, Ficat CCJ. Vascular explorations and pathology of reflex sympathetic dystrophy. *Bailliere's Clin Orthop* 1996; 2: 273-90.
8. Steinbrocker O, Argyros TG. The shoulder-hand syndrome: present status as a diagnostic and therapeutic entity. *Med Clin North Am* 1958; 42: 1538-53.
9. Kozin F. Reflex sympathetic dystrophy syndrome: a review. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 401-9.
10. Lequesne M, Maugey B. Cent algodystrophies décalcifiantes de la hanche chez 74 malades. *Rev Rhum* 1972; 49: 787-92.
11. Radke S, Kenn W, Eulert J. Transient bone marrow edema syndrome progressing to avascular necrosis of the hip- a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 83-8.
12. Christensen K, Jensen EM, Noer I. The reflex dystrophy syndrome. Response to treatment with systemic corticosteroids. *Acta Chir Scand* 1982; 148: 653-5.
13. Cherot A, Amor B. Thérapeutique des algodystrophies. Etude randomisée sur 95 cas de trois traitements: Cal-syn 100, Visken, Grisefuline et Penthonium. *Rev Rhum* 1983; 50: 95-7.
14. Devogelaer JP, Dall'Armellina S, Huaux JP, Nagant de Deuxchaisnes C. Dramatic improvement of intractable reflex sympathetic dystrophy syndrome by intravenous infusion of the second generation bisphosphonate APD. *J Bone Miner Res* 1988; 3: 213.
15. Liens D, Lavoignat D, Meunier PJ, Delmas PD. Bisphosphonate et algodystrophie réflexe. In: Simon L, Pélissier J, Hérisson C, editors. *Actualités en rééducation fonctionnelle et réadaptation*. Paris, Masson, 1995.

DEMOGRAPHIC AND CLINICAL FEATURES RELATED TO A SYMPTOMATIC ONSET OF PAGET'S DISEASE OF BONE

M. Manara, M. Varena, F. Zucchi, G. De Marco, L. Sinigaglia
Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano

Introduction: Paget's Disease of Bone (PDB) is a focal disorder of skeletal remodeling that can lead to bone pain, deformity, and fractures, but it can often be asymptomatic for a long time before clinical symptoms become evident. The aim of this study was to investigate which factors may distinguish patients with clinical manifestations from asymptomatic ones.

Methods: The study group consisted of 224 patients with PDB referred for the first time to our Bone Disease Unit. For all patients data were collected about clinical and demographic variables and diagnostic procedures. Logistic regression analyses were used to assess the role of recorded variables on the odds of being diagnosed clinically rather than by chance.

Results: Among the 124 symptomatic patients (55.4%), 36 subjects complained bone pain, 32 articular pain, 42 back pain, two headache, nine fractures in pagetic bone, and three bone deformity. In 100 patients (44.6%) PDB was diagnosed by chance. By comparing patients diagnosed clinically and by chance there were no differences with regard to age at diagnosis, gender, place of birth, educational level, familial history for PDB, prevalence of monostotic disease, and serum Alkaline Phosphatase mean values. At the multivariate analysis only the number of bones involved (OR for 1 site increment = 1.18, 95% CI: 1.007-1.402; $p=0.04$) acted as an independent predictor for a clinical diagnosis. Some skeletal localizations were associated with an increased odd to be clinically diagno-

sed: the involvement of lumbar spine (OR=2.085, 95% CI: 1.024-4.224; $p=0.043$) was more likely in symptomatic patients; pelvis and tibia showed a borderline statistical significance. Skull was predictive for asymptomatic PDB.

Conclusions: Because pain is the most common symptom and a systematic radiological evaluation of any older subject complaining bone pain, articular pain, or back pain could be unwarranted, a routine laboratory screening including serum Alkaline Phosphatase is the sole strategy to improve the diagnostic sensitivity for PDB at the population level.

Keywords: *Paget's disease of bone, Clinical features, Diagnosis.*

EFFETTO METABOLICO DOSE-DIPENDENTE DELLO ZOLEDRONATO IN COLTURE PRIMARIE DI OSTEOBLASTI UMANI

A. Corrado, A. Neve, N. Maruotti, F.P. Cantatore
Clinica Reumatologica M. Carrozzo, Università degli Studi di Foggia

Scopo dello Studio: I bisfosfonati sono analoghi del pirofosfato inorganico utilizzati per il trattamento di patologie caratterizzate dall'aumento del riassorbimento osseo in quanto riducono reclutamento, proliferazione, durata di vita ed attività degli osteoclasti.

Numerose evidenze cliniche e sperimentali suggeriscono tuttavia che gli effetti scheletrici dei bisfosfonati possano essere determinati anche dalla loro azione sugli osteoblasti. Scopo dello studio è quello di valutare gli effetti dello Zoledronato, un potente aminobisfosfonato, sul metabolismo e sull'attività proliferativa di colture primarie di osteoblasti umani.

Materiali e Metodi: Colture primarie di osteoblasti umani ottenute da frammenti di osso trabecolare provenienti da soggetti sani sottoposti ad intervento di riduzione di fratture traumatiche sono state trattate con concentrazioni crescenti di Zoledronato (range 10-10M e 10-3M), in presenza ed assenza di Vitamina D3.

Nelle differenti condizioni sperimentali sono state valutate vitalità e proliferazione cellulare mediante test colorimetrico MTT (3-dimethylthiazol-2,5-diphenyltetrazolium bromide) e conta diretta delle cellule vitali. L'attività metabolica cellulare è stata valutata mediante la determinazione della produzione di fosfatasi alcalina e osteocalcina.

Risultati: Concentrazioni elevate di Zoledronato (10-3M e 10-4M) inibiscono l'attività metabolica e proliferativa degli osteoblasti e riducono l'azione anabolica che la Vitamina D3 eser-

cita su tali cellule. A concentrazioni progressivamente decrescenti lo Zoledronato incrementa sia l'attività metabolica che l'attività proliferativa degli osteoblasti e agisce in maniera sinergica con la Vitamina D3 nello stimolare la sintesi di osteocalcina e fosfatasi alcalina, con un effetto massimo osservato a concentrazioni comprese tra 10-5M e 10-6M, corrispondenti a quelle raggiunte in vivo nel microambiente osseo al dosaggio e con le modalità di somministrazione con cui tale farmaco viene utilizzato nella pratica clinica.

Conclusioni: I risultati di questo studio confermano la molteplicità dei bersagli cellulari e degli effetti biochimici degli aminobisfosfonati e supportano l'ipotesi che l'effetto positivo indotto dallo Zoledronato sulla densità minerale ossea non sia dovuto solo alla potente riduzione dei processi di riassorbimento osseo mediata dall'inibizione dell'attività osteoclastica, ma che almeno in parte possa essere attribuito ad un effetto anabolico sulle cellule osteoformatrici.

Keywords: *Osteoblasti, Bisfosfonati, Vitamina D.*

COMUNICAZIONI SULLA SCLEROSI SISTEMICA 2

Moderatori: F. Cozzi (Padova), V. Ricciari (Roma)

- Association of CR2/CD21 polymorphisms with systemic sclerosis
C. Bonino, M. Zorzetto, S. Ottaviani, L. Cavagna, E. Paracchini, E. Pozzi, A. De Silvestri, C. Montecucco, M. Luisetti
- Studio dei livelli delle adipochine visfatina e adiponectina nel liquido di broncolavaggio di pazienti con sclerosi sistemica
M. Vasile, E. Neumann, K.W. Frommer, V. Ricciari, V. Macrì, G. Valesini, U. Mueller-Ladner
- La gravidanza in pazienti con sclerosi sistemica: report di uno studio collaborativo italiano promosso dal gruppo di studio sulla gravidanza della SIR
M. Taraborelli, V. Ramoni
- La terapia con ilprost incrementa la perfusione digitale nei pazienti con sclerosi sistemica
C. Ferrone, A. Sulli, M.E. Secchi, S. Paolino, C. Pizzorni, R. Brizzolara, M. Parodi, B. Serio, M. Cutolo
- Oral sildenafil in skin ulcers secondary to systemic sclerosis
M. Doveri, A. Della Rossa, A. d'Ascanio, L. Bazzichi, R. Neri, A. Tavoni, S. Bombardieri
- Efficacia e tollerabilità del micofenolato mofetile (MMF) nel trattamento dell'interstiziopatia polmonare in pazienti con sclerosi sistemica
G. Cuomo, G. Abignano, M. Iudici, A. Petrillo, G. Valentini
- Efficacia del trattamento con pulse di ciclofosfamide nella interstiziopatia polmonare sclerodermica
G. Abignano, A. Petrillo, M. Iudici, G. Cuomo, G. Valentini
- Effetto sullo sviluppo di neoplasie dei boli di ciclofosfamide a basse dosi nel trattamento della sclerosi sistemica
G. Abignano, M. Iudici, A. Petrillo, G. Cuomo, G. Valentini

ASSOCIATION OF CR2/CD21 POLYMORPHISMS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

C. Bonino¹, M. Zorzetto², S. Ottaviani², L. Cavagna¹, E. Paracchini², E. Pozzi², A. De Silvestri², C. Montecucco¹, M. Luisetti²

¹Divisione di Reumatologia, Università degli studi di Pavia, Fondazione IRCCS S. Matteo, Pavia;

²Laboratorio di Biochimica e Genetica, Clinica Malattie dell'Apparato Respiratorio, Pavia

Aim of the Study: An association among CR1 exon 33 and both sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) have been reported. Complement receptor type I and II (CR1/CD35 and CR2/CD21) are the receptors for C3d fragments on immune complexes. The aim of the present study is to analyze the role of the CR1/CD35 and CR2/CD21 genes in the susceptibility to Systemic Sclerosis (SSc) by comparing the frequencies of six polymorphisms (CR1 A/G exon 22 [rs2274567], CR1 H/L intron 27, CR1 C/G exon 33 [rs3811381], CR2 C/T promoter [rs12135588], CR2 C/T intron 1 [rs3767933] and CR2 A/C exon 17 [rs6540433]) and the association between these polymorphisms, the autoantibody profile and the development of pulmonary fibrosis.

Methods: This is a case control analysis based on 150 SSc subjects, which underwent a detailed clinical phenotyping, followed up for 24 months, and 3 groups of controls (120 new IPF patients, 117 new sarcoidosis patients and 386 healthy subjects) matched for gender, age and smoking habit

Results: In our study we found that CC genotype of CR2 exon 17 (rs6540433) polymorphism, associated with aminoacidic change (Glu/Ala 1003) was significantly more frequent in SSc patients with negative anti-Scl 70 antibodies than in both

healthy control subjects (p=0.0189) and in SSc with positive anti-Scl 70 antibodies (p=0.0334). These patients also did not show presence of fibrosis or pulmonary hypertension. After 24 months the patients with CC genotype for CR2 exon 17 did not change their clinical characteristics. We also confirmed the positive association between CR1 exon 33 GG genotype (rs3811381) and IPF and sarcoidosis patients.

Conclusions: Since CR2 is expressed on a variety of cells but is characteristic of B cells and is involved in B cells activations, these findings are consistent with a newly described, possible genetic impairment of CR2-mediated B cell function affecting a fraction of patients with SSc.

Keywords: Sclerosi sistemica, Polimorfismo genetico, Recettore CR2 del complemento.

STUDIO DEI LIVELLI DELLE ADIPOCHINE VISFATINA E ADIPONECTINA NEL LIQUIDO DI BRONCOLAVAGGIO DI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

M. Vasile¹, E. Neumann², K.W. Frommer², V. Ricciari¹, V. Macri¹, G. Valesini¹, U. Mueller-Ladner²

¹Dipartimento di Clinica e Terapia Medica, Reumatologia Sapienza Università di Roma;

²Dipartimento di Medicina Interna e Reumatologia, Università Justus-Liebig di Giessen, Clinica Kerckhoff, Bad-Nauheim, Germany

Scopo del Lavoro: La Sclerosi Sistemica (ScS) è caratterizzata da una progressiva fibrosi cutanea e dal rimodellamento della microvascolatura. L'incrementata deposizione di matrice extracellulare interessa non solo la cute ma anche molti organi interni, e la fibrosi polmonare rappresenta la causa più comune di morte nella ScS. La Visfatina e l'Adiponectina sono due adipochine a prevalente azione proinfiammatoria ed esercitano diversi effetti sull'immunità innata e acquisita, inducendo la produzione di citochine. La prima sembra che sia sovraespressa nella sepsi e nel danno polmonare acuto, la seconda risulta coinvolta nella degradazione della matrice extracellulare. Abbiamo voluto indagare la presenza di Visfatina e di Adipochina nel liquido di broncolavaggio alveolare (BAL) di un gruppo di pazienti affetti da ScS.

Materiali e Metodi: Sono stati esaminati 37 campioni congelati di BAL di pazienti affetti da ScS (22 campioni), Fibrosi Polmonare Idiopatica (6 campioni) e controlli di pazienti senza patologia infiammatoria (9 campioni). La presenza e la concentrazione di Adiponectina e di Visfatina sono state ricercate mediante tecnica immunoenzimatica (ELISA) (Biovendor/Adiponectina e Adipogen/Visfatina).

Risultati: I test ELISA per la Visfatina e l'Adiponectina hanno evidenziato la presenza di entrambe le proteine in tutti i campioni patologici esaminati (Fig. 1).

Livelli più elevati di entrambe le adipochine sono stati riscontrati nei pazienti con ScS rispetto ai controlli sani e rispetto ai soggetti con fibrosi polmonare idiopatica, pur non raggiungendo la significatività statistica.

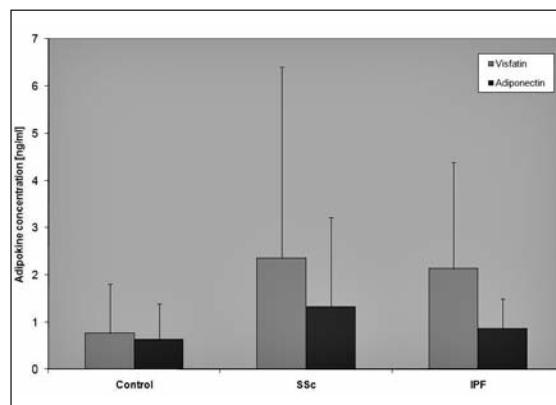


Figura 1

Conclusioni: I nostri risultati preliminari ci hanno consentito di dimostrare la presenza di due adipochine nel BAL di pazienti con ScS.

Il ruolo di Visfatina e Adiponectina nelle patologie autoimmuni necessita di ulteriori approfondimenti, per chiarire se, a seconda del contesto biologico, abbiano funzioni infiammatorie o antinfiammatorie, profibrotiche o antifibrotiche.

Keywords: Visfatina, Adiponectina, Sclerosi sistemica.

LA GRAVIDANZA IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: REPORT DI UNO STUDIO COLLABORATIVO ITALIANO PROMOSSO DAL GRUPPO DI STUDIO SULLA GRAVIDANZA DELLA SIR

M. Taraborelli¹, V. Ramoni²

¹U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili, Brescia; ²U.O. Medicina Interna, Ospedali Riuniti, Bergamo

Scopo del Lavoro: Valutare nelle pazienti con Sclerosi Sistemica (SSc) il decorso, l'esito e gli effetti della gravidanza sulla malattia.

Materiali e Metodi: 3.922 pazienti italiani affetti da SSc, di cui 967 donne in età fertile, sono stati seguiti dal 1990 al 2009 in 19 centri: Spedali Civili Brescia, Ospedali Riuniti Bergamo, Policlinico S. Matteo Pavia, Ospedale Civile Legnano, Auxologico Milano, S. Raffaele Milano, Policlinico Milano, Gaetano Pini Milano, Niguarda Milano, Ospedale Mauriziano Umberto I Torino, Ospedale Careggi Firenze, Università La Sapienza Roma, Università Cattolica Roma, Seconda Università Napoli, Arcispedale S. Anna Ferrara, Università Pisa, Azienda Ospedaliera Universitaria Siena, Università Padova, Ospedale S. Martino Genova. In caso di gravidanza le pazienti sono state monitorate da un'equipe multidisciplinare.

Risultati: Nel periodo considerato si sono verificate 79 gravidanze, tra le quali 44 (avvenute in 41 donne) sono attualmente valutabili. In 1 caso è stata eseguita un'interruzione volontaria di gravidanza, in 2 si è verificato un aborto spontaneo e 41 hanno avuto buon esito. Al momento del concepimento l'età media era di 31 anni (± 5 DS) e la mediana della durata di malattia 67 mesi (range: 2-264). In queste pazienti le comuni complicanze ostetriche non sono risultate più frequenti che nella popolazione italiana sana ad eccezione del parto pretermine (24% nel nostro campione rispetto al 9% descritto nelle

donne sane). Non abbiamo osservato alcun caso di crisi renale sclerodermica. La frequenza di neonati piccoli per età gestazionale (7%) è risultata simile a quella descritta in bambini nati da madri sane. Non sono emerse differenze statisticamente significative di età, durata/sottotipo/attività/gravità di malattia, profilo anticorpale e trattamento durante la gravidanza tra le donne che hanno avuto aborto spontaneo, parto pretermine o a termine e tra le madri di neonati piccoli o adeguati per età gestazionale. Nella maggior parte dei casi la malattia non è stata influenzata dalla gravidanza, ma nel 64% dei casi il fenomeno di Raynaud è migliorato a partire dal secondo o terzo trimestre. Una paziente ha sviluppato un'ipertensione polmonare durante la gravidanza e in 6 donne la diffusione polmonare e/o la capacità vitale forzata sono apparse significativamente ridotte dopo la gravidanza. In una donna si è verificato nel post-partum un episodio di tachicardia ventricolare.

Conclusioni: Sebbene in questo studio sia stato osservato un aumento relativo di parti pretermine, con un monitoraggio adeguato e una gestione accurata della terapia le pazienti con SSc conducono le proprie gravidanze con successo. Si rendono necessari ulteriori studi per verificare se la progressione della malattia osservata in alcuni casi sia realmente associata alla gravidanza.

Keywords: *Gravidanza, Sclerosi sistemica, Parto pretermine.*

LA TERAPIA CON ILOPROST INCREMENTA LA PERFUSIONE DIGITALE NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

C. Ferrone, A. Sulli, M.E. Secchi, S. Paolino, C. Pizzorni, R. Brizzolara, M. Parodi, B. Serio, M. Cutolo

U.O.C. Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova

Scopo del Lavoro: La microangiopatia e l'ipoperfusione periferica sono importanti caratteristiche della sclerosi sistemica (SSc). La flussimetria Laser-Doppler (FLD) è una tecnica per valutare quantitativamente la perfusione ematica a livello periferico (1). Scopo di questo studio è stato quello di valutare la perfusione digitale (PD) mediante FLD prima e dopo trattamento con prostaciclina in pazienti affetti da SSc.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati in questo studio 39 pazienti affetti da SSc (età media 66 ± 12 anni; durata media di malattia 8 ± 8 anni). La FLD è stata eseguita al basale e dopo 7 giorni di infusione endovenosa continua con iloprost (4 mcg/ora). La FLD è stata effettuata analizzando la perfusione ematica a livello del II, III, IV, V polpastrello delle dita delle mani (area centrale) sia alla temperatura cutanea, sia dopo riscaldamento della sonda a 36°C per valutare anche la reattività del microcircolo al calore; i risultati sono espressi in unità di perfusione (PU) e riportati come mediana (2). Anche la videocapillaroscopia periungueale (VCP) è stata eseguita a livello del II, III, IV, V dito delle mani, attribuendo uno score semi-quantitativo (0-3) alle anomalie capillaroscopiche osservate e classificando la microangiopatia nei tre pattern microangiopatici "early", "active" e "late" (3). L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando test non parametrici.

Risultati: Confrontando i valori di PD dei pazienti sclerodermici al basale e dopo 7 giorni di infusione continua di iloprost, è stato osservato un significativo aumento della PD sia a tem-

peratura basale (mediana 29 e 53 PU, rispettivamente), sia dopo riscaldamento della sonda a 36°C (mediana 70 e 104 PU, rispettivamente) ($p=0.05$). Le stesse significatività statistiche sono state osservate analizzando l'integrazione della PD (area sotto la curva). La variazione della perfusione è risultata maggiore nei pazienti con il pattern capillaroscopico di tipo "late", rispetto a quelli con pattern "active" (mediana 21 e 6 PU, rispettivamente a temperatura basale; 24 e 3 PU, rispettivamente, a 36°C), ma ai limiti della significatività statistica ($p=0.08$). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata riguardo allo scoring delle anomalie capillaroscopiche dopo 7 giorni di infusione continua con iloprost. Nessun evento avverso serio si è verificato durante il trattamento con iloprost.

Conclusioni: Il trattamento con iloprost sembra migliorare la PD nei pazienti affetti da SSc, confermando dunque la sua efficacia clinica. L'incremento della PD sembra più elevato nei pazienti con pattern VCP di tipo "late". Nel breve periodo, tale trattamento non determina invece una significativa variazione nella morfologia dei capillari periungueali.

Bibliografia

1. Murray AK, et al. *Arthritis Rheum* 2006; 5: 1952-60.
2. Ahn H, et al. *Med Biol Eng Comput* 1987; 25: 207-11.
3. Sulli A, et al. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 885-7.

Keywords: *Prostaciclina, Sclerosi sistemica, Laser Doppler.*

ORAL SILDENAFIL IN SKIN ULCERS SECONDARY TO SYSTEMIC SCLEROSIS

M. Doveri¹, A. Della Rossa¹, A. d'Ascanio¹, L. Bazzichi¹, R. Neri¹, A. Tavoni², S. Bombardieri¹

¹U.O. Reumatologia, Dipartimento Medicina Interna, Università di Pisa;

²U.O. Immunologia, Dipartimento Medicina Interna, Università di Pisa

Systemic sclerosis (SSc) is a chronic autoimmune disorder that affects skin and internal organs. Raynaud's phenomenon is a hallmark of the disease, causing in a significant number of patients the appearance of skin ulcers. The management of these complications needs the use of vasoactive medications and has a strong impact in terms of quality of life. Apart from the use of prostanoids and the new indication of Tracleer for the prevention of new ulcerations, there is no novel approach. Sildenafil is an inhibitor of phosphodiesterase-5 with vasodilator properties through the increase of availability of NO.

Objectives: The aim of the present study was to evaluate the tolerability of oral Sildenafil (alone or in combination with Iloprost) and its effectiveness in the healing of wound in patients with SSc, failed treatments with intravenous prostanoids. Methods 13 SSc patients (11 females, 2 male, 10 LcSSc, 2 D SSc, 1 MCTD), ACA: 7/13, Scl-70: 3/13, RNP: 1/13, Disease duration: 14 years from Raynaud's phenomenon, 2 years from the 1st non RP symptom, mean age 55 (range 32-77) were enrolled. Statistical analysis was performed by Wilcoxon signed rank test and descriptive statistics, using Stat View software. The starting dose of oral Sildenafil was between 12,5 to 60 mg in single or divided doses.

3 patients continued to perform monthly Iloprost infusions and Sildenafil was added for the failure of Iloprost in healing the ulcers. The mean number of ulcers was 3,3, range 10/13 patients continued the medication for a mean period of 9 months

(range 4261). The drug was well tolerated 1-10 (12 patients upper limbs, 4 lower limbs).

Results: 10/13 patients continued the medication for a mean period of 9 months (range 4261). The drug was well tolerated, side effects (2/13) claimed were: myalgias in 1 patients, diarrhoea in 1 patient. In 4/13 patients the ulcers healed completely after a mean of 2,6 months (range 2-3), in 5/13 the ulcers improved for reduction of the number or of the size. 1 patients stopped the medication after 4 months for lack of efficacy. The remaining patients continued the medication and although their ulcers did not change, they claimed no new ulcerations. Between enrolment and the end of follow-up there was a statistically significant improvement of mean pain VAS (before treatment 73,1, range 30-100, after 45,4, range 10-80, $p=0,0163$) and of mean HAQ (before 1,15, range 0-2,75, after 1,14, con range 0-2,5, $p=0,0256$).

Conclusion: Sildenafil is well tolerated in skin ulcers secondary to systemic sclerosis. Its administration resulted in a beneficial effect in a significant number of patients (54%) who previously failed treatments with intravenous prostanoids. Combination of Iloprost and Sildenafil was well tolerated. Sildenafil might represent a rescue therapy in patients not responsive to prostanoids or alternatively the first choice in subjects in which these medications are contraindicated or difficult to access.

Keywords: Sildenafil, Systemic sclerosis, Skin ulcers.

EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DEL MICOFENOLATO MOFETILE (MMF) NEL TRATTAMENTO DELL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

G. Cuomo, G. Abignano, M. Iudici, A. Petrillo, G. Valentini

Unità Operativa Reumatologia, Seconda Università di Napoli

Introduzione: Il micofenolato mofetile (MMF), inibitore de novo della sintesi delle purine, presenta una spiccata attività immunosoppressiva sui linfociti B e T ed è ampiamente utilizzato nella profilassi del rigetto di trapianti e nella terapia della nefrite lupica. La capacità del farmaco di inibire la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari e dei fibroblasti ne suggerisce l'uso nella sclerosi sistemica (SSc).

Obiettivo: Valutare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con MMF in pazienti con interstiziopatia polmonare non responsivi alla ciclofosamide (CYC) in boli a basse dosi.

Metodi: Sono stati arruolati nello studio 18 pazienti affetti da SSc (16 femmine, 2 maschi; età media 46 anni: range 18-68; durata di malattia 7 anni: mediana 1-25) con interstiziopatia polmonare che non hanno risposto alla terapia in boli di CYC (i.e. riduzione della capacità funzionale vitale-FVC e/o della diffusione alveolo-capillare del CO-DLCO >10% dopo trattamento con almeno 10 grammi di CYC). La dose giornaliera di MMF fu 2000 mg.

Furono valutati al momento dell'arruolamento e dopo 6 e 12 mesi di trattamento i seguenti parametri: FVC, DLCO, score di sclerosi cutanea di Rodnan modificato (mRSS), disabilità mediante l'Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ), l'indice di attività (European Scleroderma activity Index) e la ipertensione arteriosa polmonare stimata mediante

ecocardiogramma. Sono stati, infine, registrati gli eventi avversi al farmaco.

Risultati: Il trattamento con MMF è durato 4-24 mesi. Dei 18 pazienti arruolati 16 sono stati trattati per almeno 6 mesi, in essi la DLCO presentò un incremento significativo (47.56 ± 8.77 vs 49.45 ± 9.46 ; $p < 0.05$). 10 pazienti sono stati trattati per almeno 12 mesi, in essi non è stata rilevata alcune differenze significative nei parametri valutati. Otto dei 18 riportarono eventi avversi, causa di interruzione temporanea del trattamento e/o di riduzione del dosaggio: 1 incremento delle transaminasi, 1 otite media catarrale, 1 infezione virale da Herpes Zoster, 1 processo bronco-pneumonico di Pseudomonas Aeruginosa, 1 neutropenia transitoria, 1 artromialgia. Due pazienti svilupparono ipertensione arteriosa polmonare nel corso del trattamento, il rapporto con il farmaco non è definito.

Conclusioni: In precedenti studi è stato segnalato che il MMF è efficace e tollerato. Noi non siamo in grado di confermare questi risultati almeno in pazienti che hanno fallito il precedente trattamento con CYC.

Keywords: Micofenolato mofetile, Sclerosi sistemica, Interstiziopatia polmonare.

EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON PULSE DI CICLOFOSFAMIDE NELLA INTERSTIZIOPATIA POLMONARE SCLERODERMICA

G. Abignano, A. Petrillo, M. Iudici, G. Cuomo, G. Valentini
U.O. Reumatologia, Seconda Università di Napoli

Scopo dello Studio: La ciclofosfamide (CYC) è un farmaco correntemente utilizzato nel trattamento della interstiziopatia polmonare secondaria a sclerosi sistemica (SSc) (1). Scopo del nostro studio è stato quello di valutare la risposta alla terapia con basse dosi di CYC e.v. di pazienti di SSc con un recente decremento funzionale polmonare.

Metodi: Sono stati valutati 62 pazienti affetti da SSc, tutti soddisfacenti i criteri classificativi ACR, con recente (<6 mesi) decremento (pari o >10% del valore predetto) della Capacità Vitale Forzata (FVC) o della Capacità di Diffusione alveolo-capillare del CO (DLCO). Tutti erano stati trattati con CYC e.v. ad una dose di 500 mg/settimana e con prednisone per os (10 mg/die). La dose totale di CYC era compresa tra 4.5 e 11.5 gr. (mediana 7.5). Un incremento del 10% di FVC e/o DLCO è stato considerato indicativo di miglioramento; un cambiamento tra <10% e >10% di stabilità; un decremento pari o >10% di peggioramento.

Risultati: 25 dei 62 pazienti (40.32%) sono risultati migliorati al termine del trattamento; 21 (33.87%) sono rimasti stabili; 16 (25.81%) sono peggiorati. Nessun paziente ha interrotto il trattamento per eventi avversi.

Conclusioni: I nostri dati mettono in luce un miglioramento superiore a quello registrato in altri studi in pazienti arruolati

con differenti criteri di selezione (2) e supportano l'efficacia di un regime (boli a basse dosi sec. Martinez et al.) (3) gravato da un minor numero di effetti collaterali nella terapia della interstiziopatia polmonare secondaria a SSc.

Bibliografia

1. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, Clements P, Denton C, Farge D, Fligelstone K, Földvari I, Furst DE, Miller-Ladner U, Seibold J, Silver RM, Takehara K, Toth BG, Tyndall A, Valentini G, van de Hoogen F, Wigley F, Zulian F, Matucci-Cerinic M; EULAR Co-Authors. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 620-8.
2. Tashkin DP et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655-66.
3. Martinez FJ, McCune WJ. Cyclophosphamide for scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2707-9.

Keywords: Sclerosi sistemica, Interstiziopatia polmonare, Ciclofosfamide.

EFFETTO SULLO SVILUPPO DI NEOPLASIE DEI BOLI DI CICLOFOSFAMIDE A BASSE DOSI NEL TRATTAMENTO DELLA SCLEROSI SISTEMICA

G. Abignano, M. Iudici, A. Petrillo, G. Cuomo, G. Valentini
U.O. Reumatologia, Seconda Università di Napoli

Scopo dello Studio: La ciclofosfamide (CYC) è un farmaco correntemente utilizzato nel trattamento della sclerosi sistemica (SSc) (1). Precedenti studi controllati di follow-up a lungo termine, in pazienti affetti da malattie autoimmuni sistemiche trattati con CYC per os (2-4), hanno dimostrato un'umentata incidenza di neoplasie rispetto ai controlli, che appare evidente a partire da 6-7 anni dall'inizio del trattamento. Il rischio di cancro aumenta con la dose cumulativa ed è maggiore quando il farmaco è somministrato quotidianamente rispetto a boli intermittenti mensili (5). Obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare l'incidenza di neoplasie nei pazienti affetti da SSc, trattati con CYC e.v. a basse dosi.

Metodi: Sono stati valutati 91 pazienti affetti da SSc, tutti soddisfacenti i criteri classificativi ACR, trattati con CYC e.v. a basse dosi (500 mg/dose). La durata media del follow-up è stata di 3,97 anni dall'inizio del trattamento. Dei 91 pazienti 23 sono stati seguiti per un periodo <2 anni; 38 per un periodo di 2-5 anni; i restanti 30 per un periodo >5 anni. In questi ultimi (follow-up medio: 6.68 anni) la dose totale di CYC era compresa tra 4.5 e 17.5 grammi (mediana 7.5). I pazienti sono stati seguiti nel tempo con controlli semestrali. Dei 30 pazienti è stata valutata retrospettivamente l'incidenza di neoplasie.

Risultati: Dopo un follow-up medio di 6.68 anni (mediana: 6.16; range: 5.25-11.08) dall'inizio del trattamento, non si è registrata l'insorgenza di alcuna neoplasia nei 30 pazienti esaminati.

Conclusioni: Non ci sono, in letteratura, dati relativi all'insorgenza di neoplasie in pazienti affetti da SSc e trattati con boli di CYC a basse dosi con follow-up di lunga durata. I dati

presentati suggeriscono che tale regime di trattamento è relativamente sicuro; sono, tuttavia, necessari studi di follow-up di maggiore durata e su una casistica più ampia.

Bibliografia

1. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, Clements P, Denton C, Farge D, Fligelstone K, Földvari I, Furst DE, Miller-Ladner U, Seibold J, Silver RM, Takehara K, Toth BG, Tyndall A, Valentini G, van de Hoogen F, Wigley F, Zulian F, Matucci-Cerinic M; EULAR Co-Authors. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 620-8.
2. Baltus JAM et al. The occurrence of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with cyclophosphamide: a controlled retrospective follow-up. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 368-73.
3. Baker GL, et al. Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide. Long-term case-control follow-up study. *Am J Med* 1987; 83: 1-9.
4. Radis CD, et al. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1995; 38: 1120-27.
5. Martinez FJ, McCune WJ. Cyclophosphamide for scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2707-9.

Keywords: Sclerosi Sistemica, Ciclofosfamide, Neoplasie.

COMUNICAZIONI MISCELLANEA 1

Moderatori: M. Brogгинi (Varese), M. Mascia (Modena)

- Combined action of immunological and inflammatory factors in the induction of functional impairment of arterial wall in primary Sjögren's syndrome
E. Bartoloni Bocci, G. Vaudo, S. Marchesi, A. Alunno, F. Luccioli, G. Schillaci, Y. Shoenfeld, R. Gerli
- Studio preliminare sulla relazione tra linfociti T regolatori e leptina nella sindrome di Sjögren
D. Margiotta, M. Vadacca, L. Arcarese, A. Vernuccio, D. Sambataro, A. Amoroso, A. Afeltra
- Microscopia confocale nella valutazione dell'efficacia della ciclosporina topica all'1,2% nella sindrome di Sjögren's primitiva
N. Luciano, C. Baldini, G. Gabbriellini, L. Cinelli, S. Grossi, A. Tavoni, M. Nardi, S. Bombardieri
- Proteomic analysis of whole saliva in primary Sjögren's syndrome
C. Baldini, L. Giusti, C. Giacomelli, F. Ciregia, L. Bazzichi, R. Talarico, M. Mosca, F. Serenissi, G. Giannaccini, A. Lucacchini, S. Bombardieri
- Salivary proteomic alterations in patients with primary fibromyalgia syndrome
C. Giacomelli, L. Bazzichi, C. Baldini, F. Ciregia, L. Giusti, A. Consensi, F. Sernissi, F. De Feo, A. Rossi, G. Giannaccini, A. Lucacchini, S. Bombardieri
- Prevalenza della sindrome metabolica nella fibromialgia
A. Mutti, M. Antivalle, M. Battellino, A. Batticciotto, L. Bertani, F. Montalbano, F. Atzeni, P. Sarzi-Puttini
- Correlation between FAS and FIQ results from the Italian Fibromyalgia Registry
P. Sarzi Puttini, F. Salaffi, R. Girolimetti, M. Di Franco, C. Iannuccelli, M. Cazzola, L. Bazzicchi, C. Imperio, F. Atzeni
- Modello di analisi automatica per la determinazione di anticorpi anti-DNA a doppia elica in immunofluorescenza indiretta
A. Rigon, P. Soda, L. Onofri, F. Buzzulini, A. Vernuccio, A. Taccone, D. Sambataro, G. Iannello, A. Afeltra

COMBINED ACTION OF IMMUNOLOGICAL AND INFLAMMATORY FACTORS IN THE INDUCTION OF FUNCTIONAL IMPAIRMENT OF ARTERIAL WALL IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME

E. Bartoloni Bocci¹, G. Vaudo², S. Marchesi², A. Alunno¹, F. Luccioli¹, G. Schillaci², Y. Shoenfeld³, R. Gerli¹

¹Struttura di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Perugia;

²Sezione di Medicina Interna e Angiologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Perugia;

³Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel

Objective: We previously demonstrated that young Sjögren's syndrome (SS) patients display signs of precocious atherosclerosis (ATS) characterized by increased intima-media thickness of large arterial vessels with respect to normal controls (NC) (Arthritis Rheum 2005; 52: 3890). Although subclinical ATS was associated with leukopenia and circulating anti-SSA antibodies in our patients, the exact pathogenetic mechanism of early atherosclerotic arterial damage in this disorder remains unclear. We evaluated the contribution of a possible dysfunction of the arterial wall and analyzed the role played by disease-related factors and some soluble (s) adhesion molecules, indicators of abnormal endothelial function, in the induction of atherosclerotic damage in SS.

Methods: Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation (FMV) and endothelium-independent nitrate-mediated vasodilation (NMV) were evaluated in 30 women with SS and 28 age-matched control female. Clinical and laboratory findings of disease-related factors, included erythrocyte sedimentation rate, high sensitive C-reactive protein, rheumatoid factor (RF), antinuclear antibodies (ANA) and anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies, were evaluated. In addition, serum soluble (s)ICAM and sVCAM and nitrotyrosine, indicator of protein oxidation and oxidative stress, were detected.

Results: Brachial NMV was significantly lower in SS patients than in NC (8.4 ± 4.0 vs 10.4 ± 2.2 , $P < 0.02$). No significant differences were detected in brachial FMV values. Patient NMV was inversely correlated with sVCAM levels ($r = -0.46$; $p = 0.01$) and directly correlated with leukocyte count ($r = 0.63$; $p = 0.001$). A NMV decrease was demonstrated in SS patient subsets with leukopenia, RF, anti-SSB antibodies and joint involvement. Patients with joint involvement or parotid enlargement, two of the sites mainly affected by chronic inflammation in SS, had a FMV lower than NC and patients without these clinical features.

Conclusions: Early atherosclerotic damage in SS may be sustained by functional impairment of arterial wall characterized by a prevalent involvement of the media layer smooth muscle component. Disease-related chronic inflammatory and immunological factors, reflecting different immunopathogenic components of the disease, may be involved in the pathogenetic mechanism of accelerated ATS in SS patients.

Keywords: Subclinical atherosclerosis, Sjogren's syndrome, Endothelial dysfunction.

STUDIO PRELIMINARE SULLA RELAZIONE TRA LINFOCITI T REGOLATORI E LEPTINA NELLA SINDROME DI SJÖGREN

D. Margiotta¹, M. Vadacca¹, L. Arcarese¹, A. Vernuccio¹, D. Sambataro¹, A. Amoroso², A. Afeltra¹

¹Università Campus Bio Medico, Roma; ²Università Sapienza, Roma

Background: Numerosi lavori evidenziano una ridotta funzione dei linfociti T regolatori (Tregs) nella Sindrome di Sjögren. Dalla sua scoperta nel 1991, è andato crescendo l'interesse della comunità scientifica per il ruolo immunologico della leptina. È ormai evidente, da modelli in vitro e in vivo, che la leptina svolge un'azione immunostimolante e che possa essere coinvolta nell'immunopatogenesi di numerose malattie autoimmuni. Dai risultati di alcuni studi è stato ipotizzato che la leptina inibisca funzionalmente i Tregs agendo sull'espressione del FoxP3. Ad oggi non esistono dati sul ruolo immunologico della leptina nella Sindrome di Sjögren.

Obiettivi: Abbiamo progettato uno studio preliminare per valutare se esiste una relazione quantitativa tra Tregs, linfociti T e B e leptina. Tale studio prevede una continuazione in vitro per valutare la funzionalità dei Tregs.

Pazienti e Metodi: Abbiamo arruolato 18 pazienti di sesso femminile con Sindrome di Sjögren e 14 controlli sani. Nelle pazienti sono stati valutati gli indici clinimetrici SSDAI e SSDDI. I livelli di leptina sono stati dosati su siero con metodica ELISA (Invitrogen).

I PBMCs sono stati separati a fresco da sangue intero in EDTA e incubati con marcatori antiCD4 FITC e antiCD25 APC (BD), e con un pannello di monoclonali antiCD45, CD3, CD4, CD8, CD16/56, CD19, CD20 (BD). Si è proceduto alla fissazione e permeabilizzazione delle cellule e alla marcatura con anti-FoxP3 PE o isotipo di controllo PE (BD). Le cellule sono

state immediatamente acquisite al citofluorimetro (FacsCAN-T0 II, BD).

Risultati: Non abbiamo riscontrato differenza significativa tra pazienti e controlli nella percentuale di linfociti CD4+CD25highFoxP3+: 8.2% vs 9.9% rispetto al totale dei CD4+ ($p = ns$). I valori mediani di leptina sono maggiori nelle pazienti con Sjögren rispetto ai controlli: 321 vs 59 ($p = 0.0003$). Nelle pazienti la leptina correla positivamente con le percentuali di CD3+CD4+CD25- ($r = 0.4$, $p = 0.03$) e CD3+CD8+ ($r = 0.8$, $p = 0.01$) e negativamente con i linfociti CD20+ ($r = -0.5$, $p = 0.03$). Inoltre la leptina correla positivamente con la percentuale di CD4+CD25highFoxP3+ ($r = 0.5$, $p = 0.02$). È stata anche riscontrata una correlazione positiva della leptina con gli indici SSDAI ($r = 0.6$, $p = 0.04$) e SSDDI ($r = 0.5$, $p = 0.03$).

Conclusioni: Abbiamo documentato nelle pazienti con Sjögren aumentati livelli di leptina sierica e una correlazione tra questi ed i Tregs circolanti.

Il possibile coinvolgimento della leptina nella immunopatogenesi della Sindrome di Sjögren è inoltre suggerito dalla relazione con gli indici di attività di malattia e di danno. I dati della letteratura suggeriscono che i Tregs in presenza di elevati livelli di leptina sono quantitativamente aumentati ma disfunzionanti. Ci poniamo l'obiettivo di verificare tale ipotesi con la prosecuzione in vitro di questo studio.

Keywords: Leptina, T regolatori, Sindrome di Sjogren.

MICROSCOPIA CONFOCALE NELLA VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DELLA CICLOSPORINA TOPICA ALL'1,2% NELLA SINDROME DI SJÖGREN'S PRIMITIVA

N. Luciano¹, C. Baldini¹, G. Gabbriellini², L. Cinelli², S. Grossi¹, A. Tavoni³, M. Nardi², S. Bombardieri¹

¹U.O. Reumatologia, Pisa; ²U.O. Oculistica, Pisa; ³U.O. Immunologia Clinica, Pisa

Scopo del Lavoro: Valutare l'efficacia della ciclosporina topica all'1,2% nel trattamento della cheratocongiuntivite secca in pazienti con sindrome di Sjögren's primitiva (pSS) mediante utilizzo della microscopia confocale.

Metodi: 18 donne (età media 49,6±8,6 anni), con diagnosi di pSS formulata in accordo con i Criteri Americani ed Europei (AECC Criteria) sono state incluse nello studio e sottoposte a terapia anti-infiammatoria con ciclosporina topica 1.2%, in preparato galenico, per un anno.

Al tempo 0 e ogni tre mesi durante il trattamento la sintomatologia soggettiva delle pazienti è stata valutata mediante scale visuo-analogiche (VAS) per la registrazione di: senso di secchezza oculare, grado di bruciore, grado di dolore oculare ed effetti sulla visione. Sono stati inoltre contestualmente eseguiti test di Schirmer senza anestetico, verde lissamina e test di rottura del film lacrimale (BUT). Infine è stato utilizzato il microscopio confocale per la valutazione quantitativa e morfologica dell'epitelio, delle fibre nervose sub-basali, dello stroma e dell'endotelio.

Risultati: 3 pazienti hanno sospeso il trattamento entro il primo mese per sensazione di bruciore oculare. Dopo 3 mesi di trattamento, le altre 15 pazienti, riferivano un netto miglioramento della sintomatologia soggettiva ma non erano evidenziate variazioni statisticamente significative nei test oggettivi di valutazione del film lacrimale. A distanza di un periodo

medio di 8,07±1,4 mesi dall'inizio del trattamento 13 su 15 pazienti hanno presentato negativizzazione del test al verde lissamina in assenza di alterazioni statisticamente significative del test di Schirmer. Dopo 12 mesi di terapia, 9 delle 15 pazienti trattate erano totalmente libere dai sintomi soggettivi della cheratocongiuntivite secca con test di Schirmer e verde lissamina nella norma e miglioramento del quadro morfologico alla microscopia confocale.

Conclusioni: Il trattamento con ciclosporina topica all'1.2% sembra essere efficace nel controllo dei sintomi e nel miglioramento dei test di valutazione del film lacrimale in un sottogruppo di pazienti con pSS trattati per almeno 1 anno. In un altro sottogruppo ha garantito, invece, un netto miglioramento soggettivo ma un quadro obiettivo pressoché invariato. Questi risultati preliminari suggeriscono che, in alcuni pazienti con pSS, il trattamento con ciclosporina topica può essere efficace nel controllare la sintomatologia e la progressione del danno anatomico nell'occhio secco cronico. È da sottolineare che la microscopia confocale sembra essere un valido strumento per valutare il danno anatomico correlato alla xerofthalmia e potenzialmente in grado di integrare i test di valutazione del film lacrimale nel monitoraggio dei pazienti con pSS.

Keywords: *Sindrome di Sjogren, Microscopia confocale, Ciclosporina.*

PROTEOMIC ANALYSIS OF WHOLE SALIVA IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME

C. Baldini¹, L. Giusti², C. Giacomelli¹, F. Ciregia², L. Bazzichi¹, R. Talarico¹, M. Mosca¹, F. Serenissi¹, G. Giannaccini², A. Lucacchini², S. Bombardieri¹

¹Rheumatology Unit, Pisa; ²Department of Psychiatry, Neurobiology, Pharmacology and Biotechnology, Pisa

Background: Primary Sjögren's syndrome (pSS) is a chronic autoimmune disease that mainly affects the exocrine glands and usually presents as persistent dryness of the mouth and eyes due to functional impairment of the salivary and lacrimal glands. At the moment no gold standard diagnostic test no validated outcome measures are available for the disease. Therefore, a growing interest has arisen in the application of proteomic analysis of whole saliva for the search of candidate salivary biomarkers for the disease.

Aim of the Study: To characterise the salivary proteomic profile of pSS patients by means of proteomics in order to identify specific diagnostic biomarkers for the disease.

Patients and Methods: Forty female (50.8 ± 9.4 yrs, mean age ±SD) with a diagnosis of pSS made accordingly to the AECG criteria and 40 healthy female (48.45 ± 7.56 years, mean age ±SD) were included in the study. Patients' clinical and serological data were recorded and participants' xerostomia was assessed by a visual analogic scale at the time of sample collections. Salivary samples were analysed combining two-dimensional electrophoresis (2DE) and matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF-MS). In addition the same samples were also analysed by surface-enhanced desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry (SELDI-TOF-MS). Statistical analysis was performed by using Mann-Whitney U-test and multivariate analysis.

Results: In comparison with healthy subjects the salivary profile

of pSS patients was characterised by a significant decrease of many secretory proteins including: salivary alpha-amylase, carbonic anhydrase VI, Poly-Ig receptor, cystatin SN, prolactin-inhibitor prolactin precursor. At the same time, other proteins such as: calgranulin A and B, beta-2-microglobulin, Zn-alpha-2-glycoprotein, IGC, Rheumatoid factor D5 light chain, alpha-enolase and E-FABP were increased. Finally, a number of spots exclusively expressed in pSS patients resulted to be fragments of serum albumin, salivary amylase and PLUNC2. By using SELDI-TOF-MS, 57 differently expressed were identified and, among those, five increased peaks (m/z 11734, 10869, 13470, 33614, 67027), due to their m/z ratio, apparently seem to validate the results obtained with 2DE plus MALDI-TOF-MS reflecting respectively the molecular weight of beta-2-microglobulin, calgranulin A and B, Zn-alpha-2-glycoprotein and serum albumin fragments. Two other peaks (m/z 16637 and 16521) were decreased and could also be related to cystatin SN and lysozyme C.

Conclusions: This study identified a combination pattern of several candidate biomarkers, rather than a single one, which might mirror the different histopathological aspects of glandular involvement in pSS. These results outline the potentiality of saliva for the detection of diagnostic biomarkers both in primary and secondary SS.

Keywords: *Sindrome di Sjogren, Analisi proteomica, Biomarkers diagnostici.*

SALIVARY PROTEOMIC ALTERATIONS IN PATIENTS WITH PRIMARY FIBROMYALGIA SYNDROME

C. Giacomelli¹, L. Bazzichi¹, C. Baldini¹, F. Ciregia², L. Giusti², A. Consensi¹, F. Sernissi², F. De Feo¹, A. Rossi², G. Giannaccini², A. Lucacchini², S. Bombardieri²

¹Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, University of Pisa;

²Department of Psychiatry, Neurobiology, Pharmacology, Biotechnology, University of Pisa

Background: Fibromyalgia (FM) is a chronic non-inflammatory musculoskeletal disorder which can occur as a primary disease or in association with other autoimmune diseases. On the wave of the encouraging results obtained by using proteomic analysis in the discovery of biomarkers for many other rheumatic diseases, we purposed to evaluate the global changes of the protein profiles which occur in the disease and to search for any eventual diagnostic or prognostic salivary biomarkers which could be used routinely, in the future, for the management of FM patients.

Methods: 22 women with a diagnosis of FM (mean age 43.38±13.23 years, M., bSD), fulfilling the ACR criteria, were consecutively enrolled in the study. 26 healthy women with similar mean age (38.75±11.46) were included as controls.

Proteomic analysis was performed by combining two-dimensional electrophoresis (2DE) and matrix-assisted laser/desorption ionisation time-of-flight (MALDI-TOF-MS). Briefly, after 2DE analysis, gels were stained with ammoniacal silver nitrate and images were analysed with Image-Master2D Platinum. Protein spots of interest were identified by MALDI-TOF. Statistical analysis was calculated using Mann-Whitney test and Spearman Correlation for non parametric variables. The sensitivity and specificity of the potential disease biomarkers was assessed by Receiving Operator Curves (ROC). Candidate biomarkers were validated by Western Blot (WB).

Results: A good overlapping of representative salivary protein within the two groups has been observed from the data analysis. In particular, α -amylase, albumin, actin, carbonate anhy-

draz VI, keratin 6-L, were not differentially expressed in FM patients with respect to healthy volunteers.

The most relevant observation was the significant and exclusive over expression of transaldolase and phosphoglycerate mutase 1, two enzymes involved in the pentose shunt and in the glycolysis, respectively, and calgranulins A and C. Five further salivary proteins, resulted differentially expressed, namely: cyclophilin A (CyPA), profilin 1, proteasome subunit alpha type-2, haptoglobin-related protein precursor and Rho GDP-dissociation inhibitor 2.

Conclusion: The over expression of transaldolase and phosphoglycerate mutase 1 could be justified considering that patients with fibromyalgia are exposed to oxidative stress, which may play a role in the etiopathogenesis of the disease. In this context, a similar role could be suggested for cyclophilin A and for calgranulins A and C. A recent study showed that CyPA is secreted from smooth muscle cells and macrophages in response to oxidative stress. Calgranulins are implicated in a variety of intracellular activities, included protection from oxidative cell damage. The role of the remaining over expressed proteins in FM patients need to be clarified. These preliminary results demonstrated the alterations of salivary proteins, according to some of the pathogenetic aspects of the disease. Ongoing studies are evaluating the potential therapeutic implication of these preliminary results in the different subsets of FM patients.

Keywords: Fibromyalgia, Salivary proteins, Proteomic.

PREVALENZA DELLA SINDROME METABOLICA NELLA FIBROMIALGIA

A. Mutti, M. Antivalle, M. Battellino, A. Batticciotto, L. Bertani, F. Montalbano, F. Atzeni, P. Sarzi Puttini

U.O. Reumatologia, Ospedale L. Sacco, Polo Universitario, Milano

Scopo del Lavoro: Dati recenti sembrano indicare un aumentato rischio cardiovascolare nella fibromialgia (1). Tuttavia, le cause di questo fenomeno non sono ancora state chiarite.

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati dati dello studio METRHE (METabolic syndrome in RHEumatic diseases) in corso nel nostro istituto.

La prevalenza della sindrome metabolica (SMET), definita secondo i criteri della International Diabetes Federation (IDF) (2), è stata valutata in 81 pazienti affetti da fibromialgia (FIBRO), confrontati con 1.139 pazienti affetti da altre patologie reumatologiche (REUMA) del nostro database, e con una popolazione di riferimento della letteratura (RIF) (3).

Per la definizione della SMET vengono utilizzati i valori di circonferenza addominale (CA), colesterolo HDL (HDL), trigliceridi (TGC), pressione arteriosa (PA), e glicemia a digiuno (GLI).

L'analisi dei dati è stata effettuata con il software statistico SPSS, utilizzando il test del chi-quadro, l'analisi della varianza e la regressione logistica, come appropriato.

Risultati: L'età media (48.4 vs 56.5 anni, $p < 0.01$) e la percentuale di femmine (95.1% vs 78.4%, $p < 0.01$), è risultata significativamente differente nel gruppo FIBRO rispetto al gruppo REUMA.

La prevalenza della sindrome metabolica è risultata significativamente inferiore ($p = 0.032$) nel gruppo FIBRO (16.9%) rispetto al gruppo REUMA (27.4%), che a sua volta ha evidenziato una prevalenza molto simile alla popolazione di riferimento (29.7%) (Fig. 1). Tra le componenti della sindrome

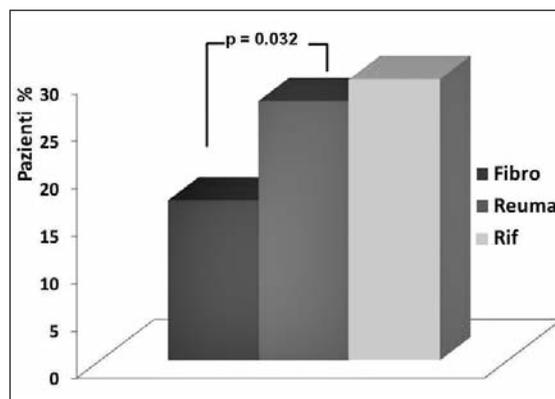


Figura 1 - Prevalenza della Sindrome Metabolica nella popolazione.

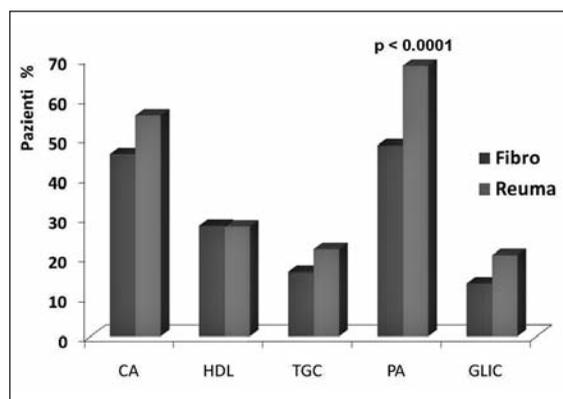


Figura 2 - Prevalenza delle componenti della Sindrome Metabolica.

metabolica (Fig. 2), nel gruppo FIBRO si è evidenziata una prevalenza significativamente inferiore di pressione arteriosa elevata (48.1% vs 68.2%, $p < 0.001$). Alla regressione logistica, l'unica variabile predittiva di sindrome metabolica è risultata l'età ($p < 0.001$), mentre la presenza di fibromialgia ($p = 0.415$) e il sesso ($p = 0.182$) non sono risultate avere un impatto significativo.

Conclusioni: I risultati del nostro studio non supportano l'ipotesi di una prevalenza particolarmente elevata della sindrome metabolica nei pazienti affetti da fibromialgia. L'aumentato rischio cardiovascolare in questa popolazione, qualora confermato, è verosimilmente legato ad altri fattori.

Bibliografia

1. McBeth J, et al. Musculoskeletal pain is associated with a long-term increased risk of cancer and cardiovascular-related mortality. *Rheumatology* 2009; 48: 74-7.
2. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf
3. Mannucci E, et al. National Cholesterol Educational Program and International Diabetes Federation diagnostic criteria for metabolic syndrome in an Italian cohort: results from the FIBAR Study. *J Endocrinol Invest.* 2007; 30 (11): 925-30.

Keywords: *Fibromialgia, Sindrome metabolica, Rischio cardiovascolare.*

CORRELATION BETWEEN FAS AND FIQ RESULTS FROM THE ITALIAN FIBROMYALGIA REGISTRY

P. Sarzi Puttini¹, F. Salaffi², R. Girolimetti², M. Di Franco³, C. Iannuccelli³, M. Cazzola⁴, L. Bazzicchi⁵, C. Imperio¹, F. Atzeni¹

¹Rheumatology Unit, L. Sacco University Hospital, Milan; ²Department of Rheumatology, Polytechnic University of the Marche Region, Ancona; ³Chair of Rheumatology, University La Sapienza, Rome; ⁴Unit of Rehabilitative, Medicine Hospital of Circolo, Saronno (VA); ⁵Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, S. Chiara Hospital, University of Pisa

Fibromyalgia syndrome (FM) is a chronic multi-symptom disease and pain represents the most important symptom. It affects approximately 2-3% of the general population and more than 90% of patients are female. Chronic widespread pain is the defining feature of FM but patients may also present a range of other symptoms, including sleep disturbance, fatigue, irritable bowel syndrome, headache and mood disorders. Consequently, the study presents a wide variety of outcome measures and assessment instruments.

Objectives: Estimate characteristics and co-morbidities in patients with FM was the main purpose of this observational study recorded in the Italian registry. It is a national population-based registry that includes all FM patients visited in five major Rheumatology Units in Italy since November 2008. The second purpose was to find out a correlation between the different questionnaire used.

Methods: The registry collects detailed data of patients affected by FM according to the American College Rheumatoid (ACR) criteria. From November 2008 they were visited at least once and a follow up visit were done every 6 month. The patients filled a questionnaire regarding socio-demographic data, disease-related variables and quality of life such as a new disease-specific index (Fibromyalgia Assessment Status, FAS) a simple self-administered index, which analyse the patient fatigue, sleep disturbances and pain, evaluated according to 16

non-articular sites list of the self-assessment Pain Scale (SAPS) into a single measure (range 0-10), the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) and Health Assessment Questionnaire (HAQ) at the baseline and at 6 months.

Results: 247 FM patients [F (229, 92.7%); M 18, 7.3%] were recorded in the registry. The mean age was 56.9 ± 11.82 yrs, disease duration 6.7 ± 6.4 yrs, 63.2% was married, 49.2% have senior high school, 32% junior high school and only 10% had academic degree. The mean number of co-morbidities (2.49 ± 2.40), the mean number of tender points (13.49 ± 5.58), patient global assessment and clinician global assessment (73.4 ± 20.64 ; 59.5 ± 19.3), FIQ value (62.1 ± 18), FAS value (6.9 ± 2.09) and HAQ (0.83 ± 0.73) were reported.

A statistical significant correlation between FIQ and FAS ($R=0.53$; $P < 0.000$) was found.

Conclusion: The study represents the FM patients visited in the Rheumatology Centre. The results indicate that registry might be an interesting approach to study this cohort of patients.

Keywords: *Fibromyalgia, FAS index, Italian registry.*

MODELLO DI ANALISI AUTOMATICA PER LA DETERMINAZIONE DI ANTICORPI ANTI-DNA A DOPPIA ELICA IN IMMUNOFLOURESCENZA INDIRETTA

A. Rigon¹, P. Soda², L. Onofri², F. Buzzolini¹, A. Vernuccio¹, A. Taccone¹, D. Sambataro¹, G. Iannello², A. Afeltra¹

¹U.O.C. di Medicina Clinica e Reumatologia, Università Campus Biomedico, Roma;

²Facoltà di Ingegneria Biomedica, Università Campus Biomedico, Roma

Scopo del Lavoro: Gli anticorpi anti-DNA a doppia elica (anti-ds-DNA) svolgono un ruolo fondamentale nella diagnosi e prognosi del Lupus Eritematoso Sistemico (LES). Per questo sono state sviluppate diverse tecniche di rilevazione. La metodica FARR è più sensibile rispetto all'immunofluorescenza Indiretta (IFI) su *Crithidia luciliae* (CL), tuttavia presenta diverse difficoltà tecniche. L'IFI invece presenta una maggiore specificità per il LES (83-92%) ed è una metodica precisa che permette di evidenziare anticorpi ad alta e intermedia affinità e di individuare le varie classi di autoanticorpi. Recentemente si sta cercando di sviluppare tecnologie di Diagnosi Assistita al Classificatore (CAD) come supporto alle analisi in IFI. In letteratura sono descritti solo pochi modelli di analisi di immagini utilizzando substrati HEP-2(1-2), tra cui un sistema precedentemente proposto dal nostro gruppo (3-4). Proponiamo un sistema in grado di classificare immagini IFI ottenute da substrati di *Crithidia Luciliae*. **Materiali e Metodi:** Abbiamo costruito un database di immagini in IFI utilizzando substrati di CL ad una diluizione 1:10 secondo linee guida. Le immagini sono state acquisite in cieco da due operatori utilizzando un'unità di acquisizione costituita da un microscopio a fluorescenza (con lampada al mercurio 50 W) ed una fotocamera digitale (1388x1038 pixels, colour depth 24 bits, formato bitmap). Abbiamo acquisito 342 immagini ottenute da 63 sieri (15 positivi; 48 negativi): 74 positive (21.6%) e 268 negative (78.4%). Abbiamo quindi ottenuto ed analizzato un data set di 1487 cellule così classificate: 928 (62.4%) positive e 559 (37.6%) negative. Abbiamo quindi testato un nuovo data set di immagini "random" per validare la

stabilità del sistema. Le performance del sistema sono state testate utilizzando una 10-fold cross validation.

Risultati: Il sistema CAD ha correttamente classificato 340/342 (99,4%) immagini presentando elevate Sensibilità (98,6%) e specificità (99,6%). Per testare la stabilità del classificatore abbiamo successivamente testato un secondo data set ottenuto da 25 sieri (20% positivi; 80% negativi) costituito da 67 immagini (14,9% positive 85,1% negative). Il nostro sistema ha classificato correttamente 66/67 (98,51%) immagini

Conclusioni: Proponiamo il primo modello di sistema automatizzato di supporto alla diagnosi di immagini IFI ottenute da *Crithidia Luciliae*. Il sistema proposto potrebbe essere utilizzato per effettuare una preselezione dei pazienti positivi o dubbi o essere utilizzato come secondo operatore. I nostri dati preliminari, in linea con quelli ottenuti su cell HEP-2, indicano la fattibilità di un sistema CAD nel settore IFI, ed ovviamente necessitano di una validazione su larga scala. L'automazione in questo campo comporterebbe una maggiore standardizzazione ed una riduzione dei costi.

Bibliografia

1. Hiemann R, et al. Ann N Y Acad Sci. 2007; 1109: 358-71.
2. R. Hiemann R, et al. Autoimmun Rev. 2009; 24 in press.
3. Rigon A, et al. Cytometry 72(6) (2007) 472-7.
4. Rigon A, et al. XLV congresso SIR- Reumatismo 2008.

Keywords: Anti-DNA a doppia elica, Immunofluorescenza indiretta, Analisi automatica.

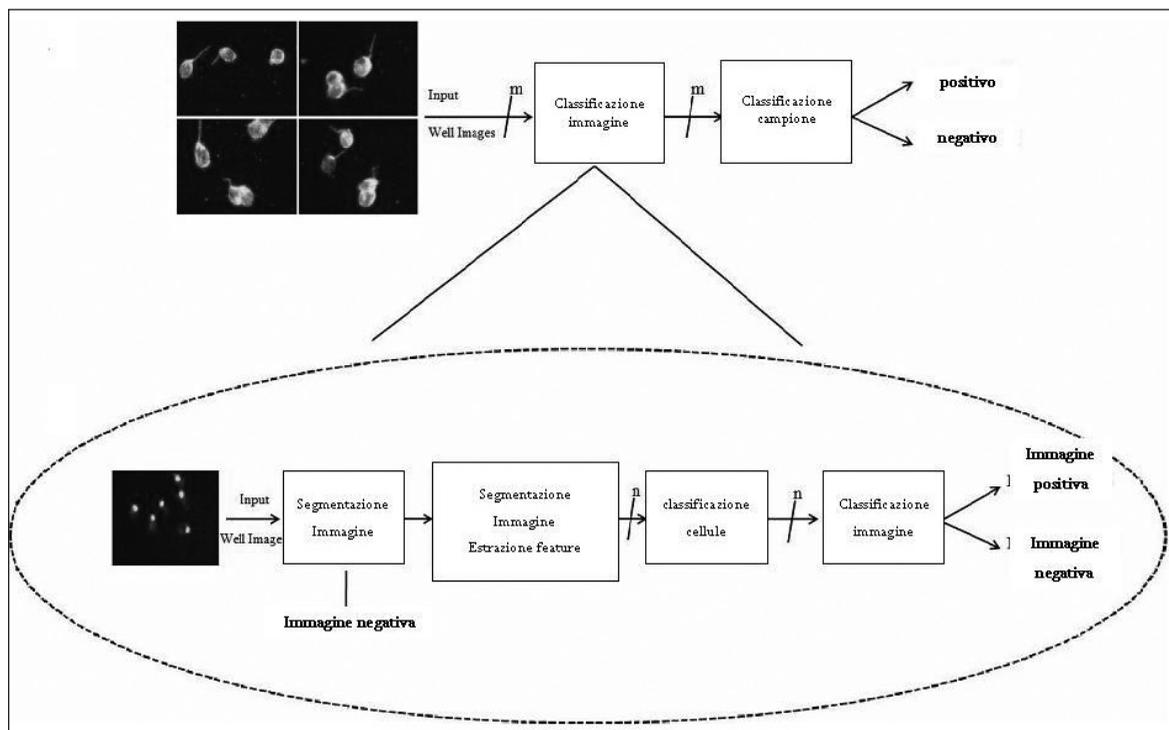


Figura 1

LETTURA

Moderatore: M. Cutolo (Genova)

- La diagnosi precoce nell'artrite reumatoide
R. Caporali (Pavia)

LA DIAGNOSI PRECOCE NELL'ARTRITE REUMATOIDE

R. CAPORALI, C.A. SCIRÈ

Centro per la diagnosi precoce delle Artriti, IRCCS Fondazione S. Matteo, U.O.C. Reumatologia, Università di Pavia

INTRODUZIONE

Nell'ultimo decennio l'introduzione delle terapie biologiche ha avuto un impatto decisivo nella cura dei pazienti con artrite reumatoide (AR) refrattaria al trattamento con DMARDs convenzionali. Di conseguenza è stato profuso un'enorme interesse scientifico nello studio degli effetti di tali farmaci dando impulso alla definizione di linee guida nazionali ed internazionali, alla istituzione di registri dei pazienti in trattamento con biologici, allo studio di nuovi target terapeutici e allo sviluppo di nuovi farmaci (1).

D'altra parte l'identificazione, la diagnosi e il trattamento ottimale della AR precoce è ancora un'area di studio clinico in fase di evoluzione. Un approccio generale alla terapia delle malattie croniche, inclusa l'AR, suggerisce di intraprendere una terapia efficace prima dell'instaurarsi di un danno irreversibile. Lo studio della AR fin dal suo esordio ha fornito elementi nuovi sulla storia naturale della malattia e la terapia precoce della AR ha forn-

to evidenze a supporto della cosiddetta finestra di opportunità di intervento, intesa come l'intervallo temporale in cui l'intervento terapeutico tempestivo è in grado di modificare stabilmente il corso della malattia (Fig. 1).

Diagnosi precoce: modificare la storia naturale

Il principio generale attraverso cui la diagnosi precoce sia in grado di modificare la storia naturale della AR si fonda sul paradigma che il danno articolare sia il risultato integrato nel tempo della infiammazione. Prime prove di efficacia dell'intervento precoce derivano dalla evidenza di un migliore *outcome* clinico, funzionale e strutturale oltre che di una minore mortalità a favore dei pazienti trattati più precocemente (2).

Alcuni trial clinici controllati hanno specificamente investigato l'efficacia di una terapia precoce rispetto ad una terapia tardiva in pazienti con AR precoce (3).

Questi studi arruolavano pazienti con AR con durata di malattia compresa tra 8 e 24 mesi asse-

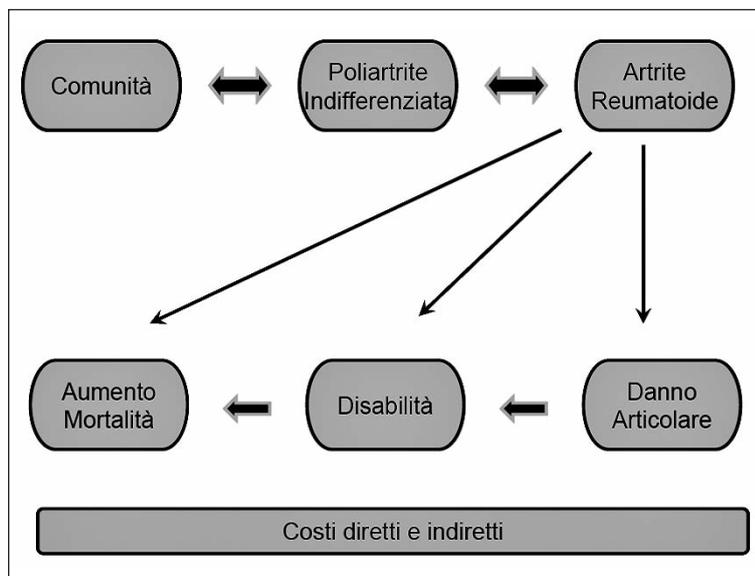


Figura 1 - Schema indicativo dell'esordio e dell'evoluzione clinica dell'artrite reumatoide.

gnandoli ad una terapia precoce o ritardata con DMARDs tradizionali e misurando l'*outcome* clinico, funzionale o radiologico dopo un periodo variabile tra 12-60 mesi (3). In alcuni studi il gruppo dei trattati precocemente presentava al termine del periodo di osservazione un migliore *outcome* clinico, anche se in quelli con maggiore numerosità non si osservava un differenza significativa. I dati relativi all'*outcome* funzionale risultavano invece più concordanti nell'indicare un vantaggio per i pazienti trattati precocemente. D'altra parte l'estensione osservazionale di uno di questi studi ha evidenziato che il beneficio osservato dopo 24 mesi veniva progressivamente perso nel corso del tempo quando i pazienti venivano seguiti per 5 anni, suggerendo che l'effetto dei DMARDs fosse limitato nel tempo.

I risultati relativi all'*outcome* radiologico evidenziavano invece una differenza sistematica a favore del gruppo dei trattati precocemente.

Oltre agli studi specificamente disegnati attraverso l'allocazione ad un trattamento precoce o tardivo, analoghe indicazioni possono essere derivate dalla analisi dei *follow-up* di studi clinici randomizzati controllati contro placebo (inteso anche come farmaco attivo di riferimento) identificando come gruppo trattato precocemente quello che durante il *trial* assumeva farmaco attivo e come gruppo della terapia tardiva quello del placebo che alla uscita dallo studio inizia il farmaco attivo. Seguendo questo approccio Finckh et al. hanno combinato i risultati di diversi trial clinici e studi osservazionali dimostrando attraverso una meta-analisi che un ritardo medio di 9 mesi nell'instaurare una terapia efficace si associava ad una progressione radiologica del 33% superiore su un periodo medio di 3 anni (4).

Numerosi studi supportano inoltre che una strategia precoce ed intensiva si associ a migliore *outcome* di malattia. Tra i numerosi studi condotti su pazienti con AR precoce, i risultati più incoraggianti sono stati ottenuti attraverso l'impiego di strategie terapeutiche intensive di rapido incremento della terapia (*step-up*) finalizzato ad ottenere un basso livello di attività di malattia (*disease activity driven*) o tramite terapie di combinazione con farmaci anti-TNFalfa o con steroidi (3).

Lo studio paradigmatico in tal senso è rappresentato dallo studio BeST, che ha arruolato 508 pazienti con AR (durata di malattia <24 mesi) e ha confrontato 4 diverse strategie terapeutiche (monoterapia sequenziale, combinazione sequenziale, combinazione iniziale con prednisone e combina-

zione iniziale con infliximab) misurando l'*outcome* funzionale, clinico e radiologico nel corso di 24 mesi di terapia (5).

I dati principali dello studio evidenziavano: un'iniziale differenza dell'*outcome* funzionale nei primi mesi di studio che non si manteneva al termine del *follow-up*, assenza di differenza nella attività di malattia e una differenza nella progressione radiologica tra la strategia sequenziale e le strategie intensive di combinazione e, all'interno delle strategie intensive, tra combinazione sequenziale e combinazioni iniziali, sia con prednisone sia con infliximab. Da subanalisi ulteriori veniva anche dimostrato che i pazienti trattati precocemente con strategia intensiva arrivavano a bassi livelli di attività di malattia o a remissione di malattia durante il *follow-up* in una elevata percentuale di casi (95% e 71% rispettivamente), che si manteneva tale in una altrettanto elevata quota di pazienti e che un migliore *outcome* funzionale veniva ottenuto nei pazienti che avevano iniziato anti-TNF dall'inizio rispetto a quelli che entravano in anti-TNF successivamente nel corso dello studio (6, 7).

Dalla estensione osservazionale a 4 anni dello studio BeST si riscontrava inoltre una persistenza di effetto differenziale rispetto all'*outcome* radiologico. Parallelamente si osservava un'elevata prevalenza generale di remissione clinica dopo 4 anni (42%) e una di remissione in assenza di terapia del 13%, senza differenze tra i gruppi (8). I risultati di questo studio indicano come un trattamento tempestivo sia in grado di per sé di indurre elevati tassi di remissione e di inibire stabilmente la progressione del danno strutturale.

L'applicazione di una strategia terapeutica *step-up* che prevedeva l'introduzione methotrexate, rapidamente titolato fino ad introduzione di terapia di combinazione con anti-TNF in assenza di raggiungimento di attività di malattia almeno lieve ha permesso di ottenere su una popolazione non selezionata di AR osservata nel contesto di una *early arthritis clinic* (EAC) elevati tassi di remissione clinica dopo 12 mesi (39%). L'associazione con glucocorticoidi a basso dosaggio fin dall'inizio ha consentito nello stesso gruppo di pazienti di ottenere una remissione più precoce e più duratura nel tempo. Sebbene la terapia precoce si associ ad elevati tassi di remissione clinica, una certa quota di pazienti che vengono trattati dalle primissime fasi di malattia possono avere forme di sinovite similreumatoide autolimitanti, il che comporterebbe l'over-trattamento dei pazienti e una sovrastima del tasso di remissione. Date queste limitazioni risul-

ta fondamentale in primo luogo un accurato approccio diagnostico e in secondo luogo una precisa definizione della prognosi di malattia al fine di avere i migliori strumenti per poter applicare il miglior approccio terapeutico alle diverse forme di sinovite e alle sinoviti a diversa progressione.

Diagnosi precoce: dalla diagnosi alla prognosi

Un primo problema pratico della diagnosi precoce deriva da un difetto di invio dei pazienti alla valutazione specialistica. Il ritardo è dovuto solo in parte dal passaggio dalle cure primarie a quelle secondarie, ma appare dovuto principalmente ad un ritardo di accesso alle cure primarie da parte del paziente, che è portato a sottostimare la gravità della sintomatologia articolare (9, 10).

Dal punto di vista più strettamente clinico le difficoltà legate alla diagnosi precoce dell'AR sono in gran parte dovute al fatto che la caratteristica clinica saliente della malattia rappresentata dalla cronicità richiede per definizione tempo per essere evidenziata. Data l'assenza di caratteristiche patognomiche la diagnosi di AR risulta dalla integrazione di caratteristiche cliniche, laboratoristiche e strumentali. I criteri classificativi ACR per l'AR furono sviluppati sulla base della loro accuratezza (elevata sensibilità e specificità) nel distinguere tra pazienti con AR con una durata media di malattia di circa 8 anni rispetto ad altre malattie reumatiche. Un recente studio di meta-analisi della *performance* diagnostica dei criteri ACR ha stimato che la loro sensibilità e specificità nelle artriti di recente insorgenza sia rispettivamente del 77% (68-84%) e del 77% (68-84%). Viceversa la loro sensibilità e specificità nei pazienti con durata di malattia prolungata risultava rispettivamente del 79% (71-85%) e del 90% (84-94%) (11). Le ragioni alla base di questa bassa specificità e della limitata sensibilità sono da ricondurre da una parte all'esistenza di forme simil-reumatoidi autolimitanti (es. artriti post-virali) che possono essere distinte dalla AR solo attraverso il criterio temporale e alla frequente negatività dei criteri radiologici e del fattore reumatoide, e dall'altra alla buona risposta a terapie sintomatiche (FANS e steroidi) delle forme precoci che possono essere quindi difficili da valutare clinicamente nelle prime fasi. Sulla scorta di queste considerazioni sono in fase di studio nuovi criteri classificativi per AR specificamente sviluppati su pazienti con malattia precoce.

Parallelamente il problema diagnostico è stato riformulato in termini prognostici sviluppando modelli capaci di identificare le forme di sinovite ad

elevata probabilità di persistere e di evolvere in senso erosivo (12).

Sulla base di tali considerazioni l'approccio al paziente con artrite all'esordio si deve basare sulla dimostrazione della flogosi articolare, sulla identificazione dei pazienti a rischio di malattia cronica e sulla stratificazione della severità di malattia (13). Tale prospettiva è stata ulteriormente ampliata dalla introduzione delle nuove metodiche di *imaging*: ecografia e risonanza magnetica nucleare. Queste metodiche hanno esteso le potenzialità diagnostiche sulle artriti precoci dal momento che sono in grado di dimostrare la presenza di infiammazione articolare in maniera più sensibile della clinica (14). Recentemente è stato inoltre proposto l'impiego combinato di parametri clinici ed ecografici nell'identificare pazienti con artropatia infiammatoria all'esordio ad evoluzione verso AR (15). Caratteristiche radiologiche (sinovite, power Doppler, edema osseo) sono inoltre risultate essere dei fattori prognostici di malattia più aggressiva in pazienti con AR. Risulta evidente quindi che la struttura organizzativa in grado di garantire un accesso precoce ad uno screening diagnostico, una valutazione clinica-laboratoristica-radiologica integrata, una strategia terapeutica basata sulla stratificazione prognostica ed un attento monitoraggio clinico dell'*outcome* clinico, funzionale e del danno articolare rappresenta uno strumento fondamentale per poter modificare la storia naturale dell'AR, per cercare di modificare gli effetti sulla salute individuale e pubblica legati alla malattia.

Il modello delle *early arthritis clinics*

Il modello delle EAC si propone appunto di fornire un supporto organizzativo per l'invio rapido e la corretta gestione diagnostica e terapeutica dei pazienti con artropatia infiammatoria all'esordio (Fig. 2).

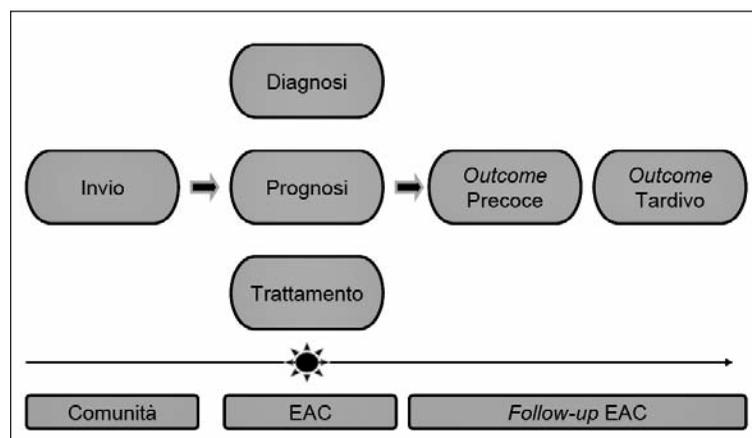
Nel caso della clinica per la diagnosi e la cura delle artriti precoci di Pavia la prima fase del processo organizzativo prevede l'invio dei pazienti da parte dei medici di medicina generale attraverso numero telefonico, fax o e-mail. Al fine di garantire un invio appropriato e continuo dei pazienti vengono effettuati incontri educazionali periodici.

I criteri di invio applicati sono:

- 1) rigidità mattutina superiore a 30 minuti;
- 2) segno della gronda a metacarpofalangee e metatarsofalangee;
- 3) tumefazione articolare.

Nel contesto della EAC i pazienti vengono valutati dal punto di vista diagnostico attraverso indagini cliniche (clinimetria), sierologiche (FR, ACPA,

Figura 2 - Flow chart della gestione del paziente all'interno di una Early Arthritis Clinic.



ANA test, sierologie infettive), genetiche (*shared epitope*), strumentali (RX ed ecografia) e patologiche (in casi selezionati).

Dalla analisi dei primi 545 pazienti sono stati classificati come AR secondo i criteri ACR 224 pazienti, 117 pazienti sono stati definiti come poliartrite indifferenziata (UPA). Questi ultimi sono stati stratificati attraverso il modello prognostico di Visser in artriti potenzialmente persistenti o erosive. I pazienti con diagnosi di AR o UPA sono stati trattati secondo una strategia terapeutica iniziale con DMARD in monoterapia (MTX o HCQ), modificati con strategia *step-up* con titolazione-combinazione sequenziale (con anti-TNF) in caso di mancato raggiungimento di una attività di malattia almeno lieve (misurata con DAS).

I pazienti sono stati monitorizzati clinicamente ogni 2 mesi per i primi sei mesi e poi ogni 3 mesi fino a 36 mesi, ecograficamente ogni sei mesi e radiologicamente ogni 12 mesi. Seguendo questo approccio è stato possibile raggiungere un elevato tasso di remissione a 12 mesi nei pazienti con AR, iniziando una terapia mediamente entro i 4 mesi di durata dei sintomi. Analizzando prospetticamente questi pazienti è stato anche possibile valutare il potenziale prognostico dell'ecografia nell'identificare i pazienti con una remissione più stabile nel tempo. Analizzando 43 pazienti con AR in remissione clinica da 3-6 mesi è stato riscontrato che la presenza di una sinovite power Doppler si associava ad un rischio di circa 10 volte superiore di non persistere in uno stato di remissione clinica, indicando che la remissione power Doppler negativa possa essere indicativa di uno stato più profondo di soppressione della infiammazione (16).

Il modello della EAC garantisce una tempestiva valutazione diagnostica, che in circa terzo dei casi rimane temporaneamente aleatoria, che consente

di instaurare da subito una terapia efficace adatta sul potenziale prognostico della malattia del singolo paziente e di monitorizzare da vicino l'andamento clinico, funzionale e strutturale nel tempo.

CONCLUSIONI

La diagnosi precoce della AR rappresenta il momento fondamentale per poter accedere precocemente al trattamento con DMARDs. Le cure precoci si associano ad un miglior *outcome* di malattia, in particolare riguardo al danno strutturale. I benefici della terapia precoce si possono osservare anche a lungo termine su complicanze tardive come la mortalità per eventi cardiovascolari. Le difficoltà di una diagnosi precoce vengono oggi superate attraverso il modello organizzativo della EAC e attraverso la stratificazione prognostica del potenziale evolutivo della sinovite. Questi approcci portano ad un trattamento precoce e quindi ad un migliore *outcome* di malattia.

In parallelo ad una gestione ottimale del paziente con sinovite all'esordio, l'EAC costruisce una coorte prospettica di pazienti con AR in cui poter investigare nuovi aspetti della storia naturale della malattia, identificare e verificare nuovi fattori eziopatogenetici, studiare nuovi fattori di prognostici e testare nuove strategie terapeutiche, al fine di ottimizzare e personalizzare sempre di più la gestione dei pazienti con AR.

BIBLIOGRAFIA

1. Caporali R, Pallavicini FB, Filippini M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anti-TNF-alpha agents: a reappraisal. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 274-80.

2. Quinn MA, Cox S. The evidence for early intervention. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 575-89.
3. Scott DL. What have we learnt about the development and progression of early RA from RCTs? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23: 13-24.
4. Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, de Pablo P. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 864-72.
5. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3381-90.
6. Klarenbeek NB, Allaart CF, Kerstens PJ, Huizinga TW, Dijkmans BA. The BeSt story: on strategy trials in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 291-8.
7. van der Kooij SM, le Cessie S, Goekoop-Ruiterman YP, et al. Clinical and radiological efficacy of initial vs delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1153-8.
8. van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 914-21.
9. Kumar K, Daley E, Carruthers DM, et al. Delay in presentation to primary care physicians is the main reason why patients with rheumatoid arthritis are seen late by rheumatologists. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1438-40.
10. Sheppard J, Kumar K, Buckley CD, Shaw KL, Raza K. 'I just thought it was normal aches and pains': a qualitative study of decision-making processes in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1577-82.
11. Banal F, Dougados M, Combescure C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1184-91.
12. Raza K, Filer A. Predicting the development of RA in patients with early undifferentiated arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23 (1): 25-36.
13. Quinn MA, Green MJ, Conaghan P, Emery P. How do you diagnose rheumatoid arthritis early? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001; 15: 49-66.
14. Scirè CA, Meenagh G, Filippucci E, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XXI. Role of ultrasound imaging in early arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 391-4.
15. Freeston JE, Wakefield RJ, Conaghan PG, Hensor EM, Stewart SP, Emery P. A diagnostic algorithm for persistence of very early inflammatory arthritis: the utility of power doppler ultrasound when added to conventional assessment tools. *Ann Rheum Dis* 2009 (In press).
16. Scirè CA, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todorci M, Caporali R. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1092-7.

MISURA DELLA DISABILITÀ

Presidente: C. Montecucco (Pavia)

Moderatori: P. Delvino (Vercelli), D. Uliano (Campobasso)

- HAQ 30 anni... e li dimostra?
F. Salaffi (Ancona)
- Misure della disabilità e approccio multidisciplinare nella spondilite anchilosante
S. D'Angelo (Potenza)
- La misura della disabilità nell'artrosi
A. Mannoni (Firenze)
- Il recupero della funzione
M. Cazzola (Milano)

HAQ 30 ANNI... E LI DIMOSTRA?

F. SALAFFI

Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Ancona

INTRODUZIONE

La disabilità funzionale nell'artrite reumatoide (AR) è considerata elemento fondamentale in chiave prognostica, in quanto capace di condizionare le richieste assistenziali dei pazienti e determinare la compliance ed il grado di soddisfazione nei confronti del trattamento (1-3).

In studi precedenti al 1980, la determinazione del grado di disabilità nell'AR veniva effettuata, principalmente, impiegando le classi funzionali di Steinbrocker (4). In particolare, si registrava il numero di pazienti che presentavano un grado di disabilità da moderato a severo (III e IV classe funzionale). Con tale tipo di approccio, Ragan e Farrington (5), in una casistica di 409 pazienti con AR, hanno documentato una percentuale di pazienti in classe funzionale III/IV pari al 15% e 48%, rispettivamente in pazienti con durata di malattia inferiore a 5 anni e superiore a 15 anni. Nello studio di Duthie et al. (6), su una casistica di 282 pazienti, le percentuali documentate nei due gruppi sono risultate, rispettivamente, del 25% e 38%, mentre nella coorte di pazienti di Rasker e Cosh (7)

i tassi registrati sono stati del 5% e del 33%. Pertanto, complessivamente, il valore medio delle percentuali di pazienti con classe funzionale III/IV può essere stimato nell'ordine del 15% nei pazienti con durata di malattia fino ai 5 anni e del 40% in quelli con durata di malattia superiore ai 15 anni. Negli anni successivi al 1980, il grado di disabilità è stato valutato semiquantitativamente, adottando scale e questionari orientati alla patologia specifica. Fra i numerosi indici di disabilità proposti in letteratura, quello maggiormente impiegato nell'AR è stato l'Health Assessment Questionnaire (HAQ) (8). Tale strumento è tuttora raccomandato dall'*American College of Rheumatology* (ACR), dall'*European League Against Rheumatism* (EULAR) e dalle più recenti conferenze internazionali "Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials" (OMERACT) come principale misura di valutazione della disabilità nell'AR. L'HAQ, nella sua versione completa (*full-HAQ*) (Tab. I) è costituito da differenti sezioni, orientate ad esplorare le cinque principali dimensioni dello stato generale di salute (*the "5 D's"*): la disabilità fisica, il dolore, la *drug side effect*, i costi sociali, diretti

Tabella I - Dimensioni strutturali della versione estesa dell'HAQ (*full-HAQ*) (8).

1. Disabilità: queste 8 categorie costituiscono "l'indice di disabilità HAQ" (HAQ-DI):	Lavarsi e vestirsi	Igiene	
	Alzarsi	Raggiungere oggetti	
	Mangiare	Afferrare	
	Camminare	Altre attività	
2. Dolore	HAQ VAS pain scale		Patient Global VAS
3. Drug Side Effects	Medica	Indice di Tossicità	Chirurgica
4. Costi	Costi diretti: Medici/chirurgici	Farmaci Test di laboratorio Indagini strumentali Visite specialistiche	Visite paramediche Ausili Ospedalizzazione Costi chirurgici
	Costi indiretti: Perdita di produttività		
5. Morte	Data di morte Cause di morte		

ed indiretti e la morte (8). Tale versione è stata estensivamente impiegata in numerosi studi epidemiologici ed in un'ampia varietà di condizioni cliniche reumatologiche (quali, l'artrosi, l'artrite reumatoide giovanile, il lupus eritematoso sistemico, la spondilite anchilosante, l'artrite psoriasica e la fibromialgia) e non reumatologiche (es. HIV-AIDS).

L'Health Assessment Questionnaire e le versioni ridotte

L'HAQ che, solitamente, trova impiego in ambito clinico e di ricerca e che esplora unicamente la disabilità fisica (*short-HAQ*), comprende 20 quesiti riguardanti altrettanti atti della vita quotidiana, suddivisi in 8 differenti categorie: lavarsi e vestirsi, alzarsi, mangiare, camminare, igiene, raggiungere oggetti, afferrare, e altre attività (8). Ogni singolo quesito consente 4 risposte, in relazione al grado di difficoltà che comporta l'azione richiesta: 0 = senza difficoltà; 1 = con qualche difficoltà; 2 = con molta difficoltà; 3 = non possibile. Per ogni singola categoria viene considerato il punteggio più elevato; la somma dei punteggi (compreso fra 0 e 24) diviso 8 (che rappresenta il numero delle categorie) fornisce il punteggio finale dell'HAQ, che può variare, quindi, da un minimo di 0 a un massimo di 3 (8). Un punteggio superiore ad 1 definisce un grado lieve di disabilità fisica, un punteggio com-

preso fra 1 e 2 definisce un grado moderato di disabilità ed un punteggio superiore a 2 un grado severo. Il questionario viene, di solito, completato in 5-8 minuti, senza alcuna difficoltà di comprensione. È disponibile anche la versione italiana validata del questionario (9). Nel tentativo di operare una semplificazione della scala, consentendone un impiego anche nella routine clinica, sono state proposte due versioni ridotte dell'HAQ originale, costituiti ognuno da 8 quesiti: l'HAQ modificato da Pincus (*MHAQ*) (10, 11) e l'HAQ derivato da una complessa procedura di analisi statistica (*Rasch analyses*) su un ampio campione di pazienti reumatoidi (*RA-HAQ*) (12). In tabella II vengono riportati i quesiti relativi alle versioni ridotte ed all'HAQ originale. Più di recente è stata proposta e validata un'ulteriore versione, denominata HAQ II, costituita da 10 quesiti derivati in parte (5 quesiti) dall'HAQ originale ed in parte (5 quesiti) di nuova formulazione (13). Mediante una tecnica analoga, denominata della "ricostruzione", abbiamo, recentemente, sviluppato uno strumento di valutazione della disabilità denominato *Recent-Onset Arthritis Disability (ROAD) questionnaire* (14, 15). Il ROAD è composto da 12 quesiti (alcuni dei quali previsti anche dall'HAQ originale) concernenti la funzione degli arti superiori (5 quesiti), la funzione degli arti inferiori (4 quesiti) e le attività della vita quotidiana e lavorativa (3 quesiti). Ogni que-

Tabella II - Set di quesiti (items) costituenti il questionario HAQ e le sue modificazioni (MHAQ, RA-HAQ).

MHAQ	RA-HAQ	HAQ	Quesito	Scala o dimensione
*	*	*	Vestirsi da solo, allacciarsi le scarpe e abbottonarsi gli abiti?	Lavarsi e vestirsi
		*	Lavarsi i capelli?	
*	*	*	Alzarsi da una sedia senza braccioli?	Alzarsi
		*	Salire e scendere dal letto?	
		*	Tagliare la carne?	Mangiare
*	*	*	Portare alla bocca un bicchiere o una tazza piena?	
		*	Aprire una confezione di latte?	Camminare
	*	*	Passeggiare su un terreno in piano?	
	*	*	Salire cinque gradini?	Igiene
*	*	*	Lavare ed asciugare tutto il corpo?	
		*	Farsi un bagno nella vasca?	Raggiungere oggetti
		*	Utilizzare i servizi igienici da solo?	
		*	Raggiungere e prendere un oggetto del peso di circa due chili (per esempio un sacchetto di zucchero posto sopra la Sua testa)?	Raggiungere oggetti
*	*	*	Chinarsi per raccogliere un indumento caduto a terra?	
	*	*	Aprire la portiera della macchina?	Afferrare
		*	Aprire un barattolo già aperto in precedenza?	
*		*	Aprire e chiudere un rubinetto?	Altre attività
*	*	*	Fare delle commissioni e fare spesa?	
*		*	Salire e scendere dalla macchina?	Altre attività
		*	Svolgere lavori quali passare l'aspirapolvere o pulire un cortile?	

sito consente 5 possibili risposte, in relazione al grado di difficoltà che comporta l'azione richiesta: 0 = nessuna difficoltà; 1 = lieve difficoltà; 2 = moderata difficoltà; 3 = marcata difficoltà; 4 = totale incapacità. Il punteggio finale del questionario è compreso fra 0 (assenza di disabilità funzionale) e 10 (massima disabilità funzionale) ed è calcolato come somma complessiva dei punteggi ottenuti, normalizzati a 10, mediante un semplice regolo matematico. La compilazione del questionario da parte del paziente richiede, di norma, circa 3-4 minuti. Il ROAD si è dimostrato valido, affidabile e sensibile ai cambiamenti dello stato di salute dei pazienti con "early arthritis".

La valutazione dell'impatto delle malattie croniche sullo stato di salute ed il loro effetto disabilitante ha condotto vari autori ad operare variazioni

sull'HAQ originale, allo scopo di consentirne un impiego "specifico" e più orientato alla patologia in esame. In tal modo, sia per la sclerosi sistemica che per le spondiloentesoartriti, sono stati previsti cinque quesiti addizionali, orientati ad esplorare i possibili problemi associati alla malattia sistemica (fenomeno di Raynaud, ulcere digitali, disturbi gastrointestinali o respiratori ed abituali attività) (Fig. 1) ed alla funzione del rachide.

Caratteristiche psicometriche dell'HAQ

Sebbene nell'AR l'HAQ si sia dimostrato affidabile, valido ed in grado di rispondere ai mutamenti dello stato di malattia nel tempo, confermando il suo valore predittivo in termini di disabilità al lavoro, del grado di utilizzo dei presidi sanitari, del rischio di gastrotossicità del trattamento antin-

Cognome : _____	Nome: _____	Data della valutazione:
Data di nascita: _ _ / _ _ / _ _ _ _		_ _ / _ _ / _ _ _ _
<p>Nel corso DELL'ULTIMA SETTIMANA quanta difficoltà ha riscontrato nello svolgimento delle Sue abituali attività (a casa, sul lavoro, nel tempo libero) a causa del FENOMENO DI RAYNAUD? (Metta una crocetta nella casella che meglio descrive il grado di difficoltà)</p>		Punteggio _ / 3 _ / 3 _ / 3 _ / 3 _ / 3
<p>NESSUNA DIFFICOLTA' <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 <input type="checkbox"/> 11 <input type="checkbox"/> 12 <input type="checkbox"/> 13 <input type="checkbox"/> 14 <input type="checkbox"/> 15 ESTREMA DIFFICOLTA'</p> <p style="font-size: small;">0 0.2 0.4 0.6 0.8 1 1.2 1.4 1.6 1.8 2 2.2 2.4 2.6 2.8 3</p>		
<p>Nel corso DELL'ULTIMA SETTIMANA quanta difficoltà ha riscontrato nello svolgimento delle Sue abituali attività (a casa, sul lavoro, nel tempo libero) a causa delle ULCERE DIGITALI? (Metta una crocetta nella casella che meglio descrive il grado di difficoltà)</p>		
<p>NESSUNA DIFFICOLTA' <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 <input type="checkbox"/> 11 <input type="checkbox"/> 12 <input type="checkbox"/> 13 <input type="checkbox"/> 14 <input type="checkbox"/> 15 ESTREMA DIFFICOLTA'</p> <p style="font-size: small;">0 0.2 0.4 0.6 0.8 1 1.2 1.4 1.6 1.8 2 2.2 2.4 2.6 2.8 3</p>		
<p>Nel corso DELL'ULTIMA SETTIMANA quanta difficoltà ha riscontrato nello svolgimento delle Sue abituali attività (a casa, sul lavoro, nel tempo libero) a causa dei PROBLEMI GASTROINTESTINALI? (Metta una crocetta nella casella che meglio descrive il grado di difficoltà)</p>		
<p>NESSUNA DIFFICOLTA' <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 <input type="checkbox"/> 11 <input type="checkbox"/> 12 <input type="checkbox"/> 13 <input type="checkbox"/> 14 <input type="checkbox"/> 15 ESTREMA DIFFICOLTA'</p> <p style="font-size: small;">0 0.2 0.4 0.6 0.8 1 1.2 1.4 1.6 1.8 2 2.2 2.4 2.6 2.8 3</p>		
<p>Nel corso DELL'ULTIMA SETTIMANA quanta difficoltà ha riscontrato nello svolgimento delle Sue abituali attività (a casa, sul lavoro, nel tempo libero) a causa dei PROBLEMI RESPIRATORI? (Metta una crocetta nella casella che meglio descrive il grado di difficoltà)</p>		
<p>NESSUNA DIFFICOLTA' <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 <input type="checkbox"/> 11 <input type="checkbox"/> 12 <input type="checkbox"/> 13 <input type="checkbox"/> 14 <input type="checkbox"/> 15 ESTREMA DIFFICOLTA'</p> <p style="font-size: small;">0 0.2 0.4 0.6 0.8 1 1.2 1.4 1.6 1.8 2 2.2 2.4 2.6 2.8 3</p>		
<p>Nel corso DELL'ULTIMA SETTIMANA quanta difficoltà ha riscontrato nello svolgimento delle Sue abituali attività (a casa, sul lavoro, nel tempo libero) a causa della SUA MALATTIA IN GENERALE? (Metta una crocetta nella casella che meglio descrive il grado di difficoltà)</p>		
<p>NESSUNA DIFFICOLTA' <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 <input type="checkbox"/> 11 <input type="checkbox"/> 12 <input type="checkbox"/> 13 <input type="checkbox"/> 14 <input type="checkbox"/> 15 ESTREMA DIFFICOLTA'</p> <p style="font-size: small;">0 0.2 0.4 0.6 0.8 1 1.2 1.4 1.6 1.8 2 2.2 2.4 2.6 2.8 3</p>		

Figura 1 - Health Assessment Questionnaire modificato per la sclerosi sistemica (HAQ-S).

fiammatorio e dell'incidenza di mortalità, esso ha manifestato, nel corso degli anni, numerosi problemi e limitazioni. In primo luogo, l'HAQ esplora elettivamente la disabilità funzionale e, pertanto, la sua applicazione deve, necessariamente, essere integrata da altri strumenti multidimensionali, quali i questionari generici (in particolare l'SF-36) o le scale di valutazione dell'impatto psico-affettivo (ad esempio le scale della depressione, dell'ansia e delle attività sociali dell'AIMS2). In secondo luogo, i quesiti del questionario sono eccessivamente sbilanciati sul versante della valutazione dell'impegno delle grosse articolazioni (anche, ginocchia e spalle) e risultano relativamente poco sensibili a monitorare, per esempio, la funzione della mano, spesso interessata nelle fasi di esordio dell'AR. Ciò rende ragione delle evidenti discrepanze, rilevate in letteratura, in merito all'interrelazione fra disabilità fisica valutata con l'HAQ (che enfatizza, come detto, l'impegno delle grandi articolazioni) e la progressione del danno radiologico (valutato, invece, a carico di mani e polsi con metodi di *scoring* semiquantitativo) e sottolinea la necessità di affiancare, per tali finalità, scale specifiche di valutazione della compromissione funzionale di singoli distretti articolari (es. il DASH o l'indice di Dreiser) (16).

Metodi di valutazione della progressione della disabilità

I punteggi assoluti dell'indice di disabilità HAQ nei gruppi di pazienti con AR incrementano, inva-

riabilmente, in rapporto alla durata di malattia. Tale evidenza è stata dimostrata in differenti modi. Quello più semplice ed intuitivo è stato lo studio delle matrici di correlazione tra la durata di malattia e l'HAQ. Pincus et al. (17) e Houssein et al. (18) su casistiche, rispettivamente, di 200 e 259 pazienti reumatoidi il cui range di durata di malattia era assai ampio, hanno rilevato una correlazione di poco superiore a 0,30. In uno studio di metanalisi di 725 casi condotto da Scott et al. (19) sono stati documentati coefficienti di correlazione compresi fra 0,27 e 0,30. Sebbene siano disponibili numerosi contributi, derivanti da studi trasversali, sull'andamento nel tempo dei punteggi dell'HAQ, sono invece scarsi gli studi longitudinali al riguardo. L'analisi dei dati relativi a quattro studi (12,19-21), condotti su un numero variabile di pazienti, la cui durata di malattia era compresa fra 1 anno e più di 25 anni, ha rilevato punteggi medi dell'HAQ pari a 1, 1,25 e 1,50 in pazienti con durata di malattia rispettivamente di 7, 12 e 18 anni. Tali risultati sono sostanzialmente comparabili a quelli ottenuti nella nostra esperienza. Analoghe conclusioni sono derivate anche impiegando la tecnica della regressione del quantile e delle relative curve di riferimento dei centili per i punteggi di HAQ (22). Tali curve mostrano una mediana dei punteggi di HAQ di circa 0,9 a 9 anni, con progressivi incrementi fino a 1,4 a 18 anni. Un approccio alternativo allo studio della progressione della disabilità nell'AR è rappresentato dal calcolo dell'incremento annuo dei punteggi di HAQ. Leigh et al.

Tabella III - Progressione Annuale Dell'indice Di Disabilità HAQ In Pazienti Con Artrite Reumatoide.

Autore	Pazienti	Disegno dello studio	Durata di malattia	Incremento annuale unità/HAQ
Sherrer et al	681	Trasversale/longitudinale	Variabile	0.072
Wolfe et al	561	Trasversale/longitudinale	Variabile	0.020
Leigh et al	209	Prospettico a 8 anni	Variabile	0.018
Ward et al	282	Prospettico a 10 anni	Variabile	0.008
Gardiner et al	175	Prospettico a 5 anni	Variabile	0.030
Guillemin et al	337	Prospettico a 2 anni	<5 anni	0.016
Eberhardt et al	63	Prospettico a 5 anni	Recente esordio	0.020
Lassere et al	353	Trasversale	Variabile	0.045
Callahan et al	100	Prospettico a 5 anni	Variabile	- 0.006
Leymarie et al	370	Prospettico a 2 anni	<5 anni	0.018
Ward et al	182	Prospettico a 10 anni	Variabile	0.015
Munro et al	440	Prospettico a 5 anni	Variabile	0.119
Truro (dati non pubblicati)	33	Prospettico a 5 anni	Recente esordio	0.006
Whipps (dati non pubblicati)	46	Prospettico a 4 anni	Variabile	0.023
Salaffi et al (casistica personale)	92	Prospettico a 8 anni	Variabile	0.028
Valore medio di progressione per anno			0.028	

(23), in uno studio su 209 pazienti seguiti tra il 1981 e il 1989, hanno riscontrato un incremento annuo dell'HAQ pari a 0.018 unità. Questa metodica può essere applicata alla trasformazione dei dati provenienti, sia da studi trasversali che longitudinali. L'analisi degli studi pubblicati su questo argomento (26, 41, 43, 44, 47-60) e la nostra personale esperienza inducono a prospettare un incremento medio del grado di disabilità compreso fra 0,028 -0,030 unità HAQ/anno (Tab. III). Ciò induce a ritenere che in 25 anni il punteggio dell'HAQ aumenti meno di una unità. È, inoltre, documentabile una forte variabilità inter-individuale nei punteggi dell'indice di disabilità, specie nelle prime fasi della malattia. Eberhardt e Fex (24), in uno studio prospettico a 5 anni su 63 pazienti con AR in fase "early", hanno documentato una mediana dei punteggi di HAQ assestata, a 5 anni, su valori di 0,7 nei maschi e 1,1 nelle femmine, con un "rate di progressione" annuo complessivo pari a 0.020. Tuttavia, la variazione inter-individuale è risultata particolarmente elevata. Risultati sovrapponibili sono emersi dallo studio di Wiles et al (25), su una casistica di 433 pazienti con AR, in cui il valore dell'HAQ, della maggior parte dei pazienti, devia rispetto alla curva dei centili ottenuta dallo studio di Lassere (21,22). A 5 anni, solo il 19% dei pazienti rimaneva nello stesso quartile. Dal quinto anno in poi, la percentuale aumentava al 65% dei casi (25).

In ultima analisi, i numerosi contributi della letteratura dimostrano come il "rate di progressione" della disabilità resti relativamente costante nel tempo e come tale percentuale corrisponda a un valore inferiore all'1% della massima disabilità possibile (19). Questa tendenza al graduale incremento della disabilità si sovrappone, nei singoli pazienti, a brusche e transitorie modifiche dello stato funzionale, che possono determinare variazioni medie anche superiori al 30% nell'indice di disabilità (26). Ciò rende di difficile lettura il dato relativo alla progressione della disabilità nel breve termine, specie se essa viene considerata una misura di *outcome* funzionale. A tale scopo vengono utilizzate due metodologie di approccio che consentono, in definitiva, di trasformare un end-point parziale (come il punteggio di un indice di disabilità) in una misura di *outcome*: il metodo delle aree sottese alla curva (*Area Under the Curve*) e il metodo del livello mantenuto (*Sustained Level Method*) (19). Poiché l'*outcome* rappresenta essenzialmente il risultato di ciò che avviene nel corso della malattia, teoricamente il calcolo dell'area sottesa alla curva

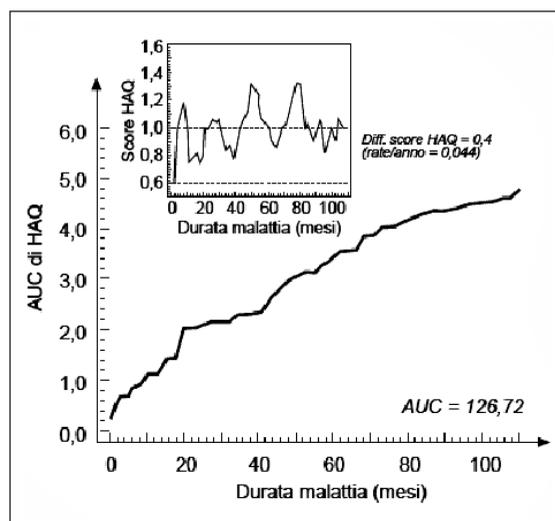


Figura 2 - Grafico esemplificativo di trasformazione di misure seriali mediante il calcolo dell'area sottesa alla curva (*Area under the Curve*). Nel riquadro si noti l'ampia variazione (>30%) dell'indice di disabilità Health Assessment Questionnaire, nel breve periodo (da Salaffi F, Stancati A. *Reumatismo*, 2004; 56 - N. 1 (Suppl. 1): 87-106).

rappresentativa dell'andamento delle misure di processo nel tempo dovrebbe soddisfare la necessità di un'appropriata misura di *outcome*. In tal modo, la trasformazione delle misure seriali rende possibile l'utilizzo di misure "surrogate", quali gli "end points parziali" per la valutazione degli "outcomes" di malattia. Questa metodologia di analisi delle misure seriali, come proposto da Matthews (27), rappresenta un metodo efficace sia per valutare la risposta al trattamento in un trial clinico, sia per monitorare la malattia nel tempo. Nella figura 2 viene rappresentato un esempio di trasformazione di misure seriali dell'HAQ in un paziente con AR seguito in follow-up di oltre 10 anni. Il metodo del livello mantenuto, meno impiegato del precedente, consiste, invece nello stabilire un punteggio minimo di HAQ che debba necessariamente essere mantenuto per tutta la durata dell'osservazione: in sostanza, si stabilisce per il gruppo o il paziente in esame una soglia di disabilità (ad esempio un HAQ = 2 per almeno due anni) (19).

BIBLIOGRAFIA

- Salaffi F, Carotti M, Gasparini S, Intorcchia M, Grassi W. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7: 25.
- Salaffi F, De Angelis R, Stancati A, Grassi W; MArche Pain; Prevalence INvestigation Group (MAPPING)

- study. Health-related quality of life in multiple musculoskeletal conditions: a cross-sectional population based epidemiological study. II. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 829-39.
3. Pietrapertosa D, Salaffi F, Peluso G et al. Residual minimal disease activity in rheumatoid arthritis: a simple definition through an in-depth statistical analysis of the major outcome. *Rheumatology* 2009; doi:10.1093/rheumatology/kep217.
 4. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949; 140: 659-62.
 5. Ragan C, Farrington E. The clinical features of rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc* 1962; 181: 663-7.
 6. Duthie JJR, Brown PE, Truelove LH, Baragar FD, Lawrie AJ. Course and prognosis in rheumatoid arthritis. A further report. *Ann Rheum Dis* 1964; 23: 193-202.
 7. Rasker JJ, Cosh JA. The natural history of rheumatoid arthritis: a fifteen year follow up study. *Clin Rheumatol* 1984; 3: 11-20.
 8. Fries JF, Spitz PW, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137-45.
 9. Ranza R, Marchesoni A, Calori G et al. The Italian version of the functional disability index of the Health Assessment Questionnaire. A reliable instrument for multicenter studies on rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 123-8.
 10. Pincus T, Callahan LF, Brooks RH, Fuchs HA, Olsen NJ, Kaye JI. Self-report questionnaire scores in rheumatoid arthritis compared with traditional physical, radiographic and laboratory measures. *Ann Intern Med* 1989; 110: 259-66.
 11. Pincus T, Yazici Y, Bergman M. Development of a multi-dimensional health assessment questionnaire (MDHAQ) for the infrastructure of standard clinical care. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (5 Suppl 39): S19-28.
 12. Wolfe F, Kleinheksel SM, Cathay MA, Hawley D, Spitz PW, Fries JF. The clinical value of the Stanford Health Assessment Questionnaire Functional Disability Index in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988; 15: 1480-8.
 13. Wolfe F, Michaud K, Pincus T. Development and Validation of the Health Assessment Questionnaire II. A Revised Version of the Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3296-305
 14. Salaffi F, Bazzichi L, Stancati A et al. Development of a functional disability measurement tool to assess early arthritis: the Recent-Onset Arthritis Disability (ROAD) questionnaire. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 628-36.
 15. Salaffi F, Stancati A, Neri R, Grassi W, Bombardieri S. Measuring functional disability in early rheumatoid arthritis: the validity, reliability and responsiveness of the Recent-Onset Arthritis Disability (ROAD) index. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (5 Suppl 39): S31-42.
 16. Salaffi F, Carotti M. *Clinimetria delle malattie muscoloscheletriche. Scale e punteggi.* Ed. Mattioli 1885. Un volume di 469 pg., 2007.
 17. Pincus T, Callahan LF, Brooks RH, Fuchs HA, Olsen NJ, Kaye JI. Self-report questionnaire scores in rheumatoid arthritis compared with traditional physical, radiographic and laboratory measures. *Ann Intern Med* 1989; 110: 259-66.
 18. Houssein DA, McKenna SP, Scott DL. The Nottingham Health Profile as a measure of disease activity and outcome in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 69-73.
 19. Scott DL, Pugner K, Kaarela K, Doyle DV, Woolf A, Holmes J, et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39: 122-32.
 20. Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM, Young DY, Fries JF. The development of disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 494-500.
 21. Lassere M, Wells G, Tugwell P, Edmonds J. Percentile curve reference charts of physical function: rheumatoid arthritis population. *J Rheumatol* 1995; 22: 1241-6.
 22. Lassere M, Houssein D, Scott D, Edmonds J. Reference curves of radiographic damage in patients with RA: application of quantile regression and fractional polynomials. *J Rheumatol* 1997; 24: 1288-94.
 23. Leigh JP, Fries JF, Parikh N. Severity of disability and duration of disease in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19: 1906-11.
 24. Eberhardt KB, Fex E. Functional impairment and disability in early rheumatoid arthritis. Development over 5 years. *J Rheumatol* 1995; 22: 1037-42.
 25. Wiles NJ, Symmons DPM, Barrett EM, Silman AJ. Is it possible to construct percentile reference charts of disability for patients with early inflammatory polyarthritis? *Br J Rheumatol* 1998; 37: 136.
 26. Greenwood MC, Doyle DV, Ensor M. Does the Stanford Health Assessment Questionnaire have potential as a monitoring tool for subjects with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 344-8.
 27. Matthews JNS, Altman DG, Campbell MJ, Royston P. Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ* 1990; 300: 230-5.

MISURE DELLA DISABILITÀ E APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE NELLA SPONDILITE ANCHILOSANTE

S. D'ANGELO, P. LECCESE, I. OLIVIERI

Dipartimento Regionale di Reumatologia, Ospedale San Carlo di Potenza e Ospedale Madonna delle Grazie di Matera

La spondilite anchilosante (SA) è una malattia infiammatoria cronica ad eziologia sconosciuta che colpisce prevalentemente lo scheletro assiale (articolazioni sacro-iliache e colonna vertebrale) ma che può coinvolgere anche le articolazioni e le entesi periferiche (1).

Il decorso della malattia è molto variabile, spesso caratterizzato da fasi di acuzie alternate a fasi di remissione. La limitazione della funzione (legata all'ossificazione progressiva della colonna e/o ad un impegno articolare periferico, specie delle grosse articolazioni come le anche) aumenta con la durata di malattia e può compromettere severamente le capacità funzionali e la qualità di vita. Numerosi studi hanno dimostrato che l'impatto socio-economico della malattia non è inferiore a quello dell'artrite reumatoide (2, 3).

Gli scopi della terapia della SA sono: ridurre l'intensità del dolore e della rigidità, migliorare la funzione, contrastare la progressione del danno radiologico e prevenire la disabilità. L'approccio terapeutico è multidisciplinare e varia da semplici interventi di tipo educativo fino alla chirurgia, talora necessaria per la correzione delle deformità (4, 5). Recentemente sono state proposte, da esperti dei gruppi internazionali ASAS/EULAR, delle raccomandazioni per la gestione del paziente con SA (Tab. I) (5). L'iniziale trattamento della SA consiste nel programma di riabilitazione e nella somministrazione di farmaci antinfiammatori non-steroidi (FANS) tradizionali o inibitori selettivi della COX-2 (COXIBs) che risultano efficaci nel ridurre l'intensità della sintomatologia dolorosa e la limitazione funzionale.

In caso di inefficacia di tali farmaci, non essendovi evidenze a supporto dell'uso di corticosteroidi e DMARDs (disease modifying anti-rheumatic drugs - farmaci modificanti l'evoluzione della malattia) tradizionali (sulfasalazina, metotressato, leflunomide o ciclosporina), è giustificato un trattamento con farmaci con un'azione anti Tumor Necrosis Factor α (anti-TNF α) (5-7).

I farmaci biologici anti-TNF α (infliximab, adalimumab, etanercept) hanno modificato radicalmente lo scenario terapeutico della SA considerata prima del loro avvento una malattia sostanzialmente "non curabile". Ciononostante, una costante e specifica chinesiterapia, il rispetto di corrette abitudini posturali ed un'adeguata terapia occupazionale sono parte integrante nella gestione terapeutica del dolore e della rigidità nella SA (8, 9). L'esercizio, svolto quotidianamente, sia nelle fasi iniziali che nelle fasi tardive, sia nei pazienti che assumono solo FANS sia in quelli in trattamento con anti-TNF α (10), aiuta a mantenere una postura corretta, migliora la funzione e contribuisce a ridurre il dolore. È fondamentale, dunque, una stretta collaborazione tra reumatologo e fisiatra al fine di ottenere un'ottimale gestione multidisciplinare del paziente (4, 5, 11).

Uno dei maggiori problemi, ancora oggi in gran parte irrisolto, è in che modo è possibile misurare l'efficacia di un trattamento medico e/o riabilitativo (12) nei pazienti con SA (13). Diverse misure di outcome vengono attualmente utilizzate allo scopo di valutare i vari aspetti inerenti la funzione articolare, i parametri di infiammazione, l'attività di malattia, il livello di disabilità e la qualità della vita. L'assessment del paziente con SA dovrebbe includere, in aggiunta all'anamnesi e all'esame obiettivo, una serie di strumenti, di facile uso nella pratica clinica quotidiana, con lo scopo di:

- stabilire lo stato attuale della malattia;
- seguire la progressione della malattia;
- misurare l'effetto di un intervento terapeutico (farmacologico e/o riabilitativo) sia sullo stato attuale che sulla progressione della malattia.

Il gruppo ASAS (Assessments in Ankylosing Spondylitis) ha definito, sulla base delle opinioni di esperti internazionali e su una revisione critica della letteratura, un numero minimo di valutazioni (core set) da eseguire nella pratica clinica quotidiana (Tab. II) (13, 14). In particolare, sono inclusi nell'ASAS core set: valutazione globale di ma-

Tabella I - Raccomandazioni ASAS/EULAR per la gestione del paziente con spondilite anchilosante.

Raccomandazione 1
Il trattamento della SA dovrebbe essere individualizzato in base a: <ul style="list-style-type: none"> • Manifestazioni attualmente presenti della malattia (sintomi e segni assiali, periferici, entesitici, extra-articolari) • Livello dei sintomi, delle caratteristiche cliniche e degli indicatori prognostici attualmente presenti: <ul style="list-style-type: none"> - Attività della malattia/infiammazione - Dolore - Funzione, inabilità, handicap - Danno strutturale, interessamento delle anche, deformità spinali • Stato clinico generale (età, sesso, co-morbidità, farmaci concomitanti) • Speranze e aspettative del paziente
Raccomandazione 2
Il monitoraggio della malattia dei pazienti con SA dovrebbe comprendere: l'anamnesi (es. questionari), i parametri clinici, gli esami di laboratorio e le metodiche di imaging, in accordo alla presentazione clinica ed alle misure di valutazione del core set ASAS. La frequenza del monitoraggio dovrebbe essere decisa su base individuale a seconda dei sintomi, della gravità e del trattamento farmacologico.
Raccomandazione 3
La gestione ottimale della SA richiede una combinazione di trattamenti non-farmacologici e farmacologici.
Raccomandazione 4
Il trattamento non-farmacologico della SA dovrebbe comprendere l'educazione del paziente e un regolare esercizio motorio. Dovrebbe essere presa in considerazione la terapia fisica individuale e di gruppo e possono risultare utili le associazioni di pazienti e i gruppi di auto-aiuto.
Raccomandazione 5
I farmaci anti-infiammatori non-steroidi (FANS) sono raccomandati come trattamento di prima linea per i pazienti con SA che presentano dolore e rigidità. In quelli con aumentato rischio gastrointestinale, potrebbero essere usati i FANS non-selettivi in associazione ad un agente gastroprotettivo, o potrebbe essere usato un inibitore selettivo della COX-2.
Raccomandazione 6
Gli analgesici, come il paracetamolo e gli oppioidi, possono essere presi in considerazione per il controllo del dolore nei pazienti in cui i FANS non sono sufficienti, controindicati e/o scarsamente tollerati.
Raccomandazione 7
Possono essere prese in considerazione le infiltrazioni locali di corticosteroidi direttamente nella sede della lesione infiammatoria muscolo-scheletrica. L'uso di corticosteroidi per via sistemica non è supportato da evidenze scientifiche.
Raccomandazioni 8
Per il trattamento della malattia assiale non esistono evidenze scientifiche sull'efficacia dei DMARDs, compresi la sulfasalazina e il metotrexate. La sulfasalazina può essere presa in considerazione nei pazienti con artrite periferica.
Raccomandazioni 9
Il trattamento con farmaci anti-TNF dovrebbe essere somministrato ai pazienti che presentano un'attività di malattia persistentemente elevata, nonostante i trattamenti convenzionali effettuati in accordo alle raccomandazioni ASAS. Nei pazienti con malattia assiale, non esistono evidenze scientifiche a supporto dell'uso obbligatorio dei DMARDs prima o in concomitanza con il trattamento con farmaci anti-TNF.
Raccomandazioni 10
L'artroplastica totale dell'anca dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con dolore refrattario o inabilità, e con evidenza radiografica di danno strutturale, indipendentemente dall'età. La chirurgia spinale (es. osteotomia correttiva e procedure di stabilizzazione) può risultare valida in pazienti selezionati.

lattia da parte del paziente, dolore vertebrale, rigidità mattutina del rachide, mobilità del rachide (espansione toracica, test di Schober modificato, distanza occipite muro, flessione lombare laterale, rotazione cervicale), scale di valutazione della funzione, numero di articolazioni tumefatte, score per la valutazione dell'entesite, grado di faticabilità, indici di flogosi. Ciascuno di questi strumenti andrebbe, quindi, valutato ogniqualevolta si visita un paziente con SA.

La valorizzazione del ruolo dell'autovalutazione degli effetti del trattamento ha favorito lo sviluppo di scale e di questionari tesi a valutare le capacità funzionali e la disabilità.

Per quanto riguarda gli indici di funzione/disabilità specifici per la SA, i più utilizzati sono: il BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), il DFI (Dougados Functional Index) ed il RLDQ (Revised Leeds Disability Questionnaire).

Il BASFI è un questionario che prevede 10 quesiti,

Tabella II - Misure proposte dal gruppo ASAS per l'assessment del paziente con spondilite anchilosante nella pratica clinica quotidiana.

<i>Dominio</i>	<i>Strumenti</i>
Valutazione globale da parte del paziente	- VAS (settimana precedente)
Dolore vertebrale	- VAS dolore dovuto alla SA (settimana precedente) e - VAS dolore notturno dovuto alla SA (settimana precedente)
Rigidità del rachide	- VAS rigidità mattutina del rachide (settimana precedente)
Mobilità vertebrale	- Espansione toracica, test di Schober modificato, distanza occipite-muro e flessione laterale del rachide lombare oppure - BASMI
Capacità funzionali	- BASFI oppure - Dougados Functional Index
Articolazioni periferiche	- Numero di articolazioni tumefatte (44 articolazioni: sterno-claveari, acromio-claveari, spalle, gomiti, polsi, ginocchia, caviglie, metacarpofalangee, metatarso falangee, interfalangee prossimali delle mani)
Entesi periferiche	- Scores validati per l'entesite (MEI, MASES, o BEI)
Faticabilità	- Domanda riguardante la faticabilità inclusa nel BASDAI
Reattanti di fase acuta	- VES
<p>VAS = scala analogica visiva. BASMI = Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index. È un indice composito che comprende: rotazione cervicale, distanza trago-muro, test di Schober modificato, flessione laterale del rachide lombare, distanza intermalleolare. BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. MEI = Mander Enthesitis Index (66 entesi, score 0-3 per ogni sede, totale 0-90). MASES = Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Scale (13 entesi, score sì/no per ogni sede, totale 0-13). BEI = Berlin Enthesitis Index (12 entesi, score sì/no per ogni sede, totale 0-12). BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.</p>	

presentati su scale analogiche visive (VAS) con range 0-100 mm, esploranti alcune attività della vita quotidiana. Il valore minimo (lo zero della scala) rappresenta l'assenza di difficoltà ad eseguire dette attività, mentre il valore massimo (100 della scala) rappresenta la totale impossibilità a farlo. Il punteggio complessivo (range 0-100) viene calcolato come media dei punteggi delle singole 10 VAS (15, 16). Il DFI è un questionario che prevede 20 quesiti esploranti alcune attività della vita quotidiana.

A seconda che il paziente riesca a eseguire dette attività, per ciascuna domanda sono previste 3 possibili risposte con i seguenti punteggi: 0 - Sì, senza difficoltà; 1 - Sì, con qualche difficoltà; 2 - No, impossibile farlo. Il punteggio complessivo, dato dalla somma dei singoli 20 scores, varia da 0 a 40 (16, 17).

Il RLDQ è un questionario che prevede 16 quesiti, esploranti le abilità motorie, raggruppati in 4 categorie: la motilità attiva, la capacità di piegarsi in avanti, i movimenti del collo e la postura. A seconda che il paziente riesca a eseguire dette attività, per ciascuna domanda sono previste 4 possibili risposte con i seguenti punteggi: 0 - Sì, senza difficoltà; 1 - Sì, con qualche difficoltà; 2 - Sì, con molta difficoltà e con l'aiuto di movimenti atipici e/o con uso di ausili; 3 - No, impossibile farlo. Il punteggio complessivo, calcolato in maniera analoga all'HAQ come media dei 4 valori più alti ottenuti per ciascuna categoria, varia da 0 a 3 (18, 19).

In conclusione, la gestione terapeutica più appropriata della SA prevede un approccio multidisciplinare incentrato sull'integrazione tra le nuove frontiere terapeutiche (farmaci anti-TNF α) e la riabilitazione, utilizzando metodi rigorosi di valutazione di outcome.

BIBLIOGRAFIA

1. Sieper J, Braun J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007; 369: 1379-90.
2. Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis - results from the German rheumatological database. *German Collaborative Arthritis Centers. J Rheumatol* 2000; 27: 613-22.
3. Boonen A, van der Linden SM. The burden of ankylosing spondylitis *J Rheumatol* 2006; (Suppl) 78: 4-11.
4. D'Angelo S, Padula A, Nigro A, Cantini F, Matucci-Cerinic M, Modena V, et al. Italian evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: the 3E Initiative in Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 1005-11.
5. 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.
6. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, Punzi L, Matucci-Cerinic M. Recommendations for starting anti TNF-alpha in patients with ankylosing spondylitis [Italian]. *Reumatismo* 2003; 55: 220-3.
7. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Lin-

- den S, van der Heijde D, for the ASAS Working Group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 316-20.
8. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 423-32.
 9. Dagfinrud H, Hagen KB, Kvien TK. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD002822. DOI: 10.1002/14651858.CD002822.pub3.
 10. Lubrano E, D'Angelo S, Parsons WJ, Serino F, Tanzillo AT, Olivieri I, et al. Effects of a combination treatment of an intensive rehabilitation program and etanercept in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. *J Rheumatol* 2006; 33: 2029-34.
 11. D'Angelo S, Arioli G, Lubrano E, Cazzola M, Cantini F, Checchia GA, et al. Dissemination and evaluation of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis among Italian physiatrists: preliminary report by Ankylosing Spondylitis Physiatry & Rheumatology Italian Group (ASPRIG). *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (Suppl 3): 648.
 12. Lubrano E, D'Angelo S, Parsons WJ, Corbi G, Ferrara N, Rengo F, et al. Effectiveness of rehabilitation in active ankylosing spondylitis assessed by the ASAS response criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1672-5.
 13. Zochling J, Braun J. Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 699-712.
 14. van der Heijde D, van der Linden S, Dougados M, Bellamy N, Russell AS, Edmonds J. Ankylosing spondylitis: plenary discussion and results of voting on selection of domains and some specific instruments. *J Rheumatol* 1999; 26: 1003-5.
 15. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2281-5.
 16. Salaffi F, Stancati A, Silvestri A, Carotti M, Grassi W. Validation of the Italian versions of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) and the Dougados Functional Index (DFI) in patients with ankylosing spondylitis [Italian]. *Reumatismo* 2005; 57: 163-75.
 17. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Nguyen M, Mery C, Amor B. Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1988; 15: 302-7.
 19. Abbott CA, Helliwell PS, Chamberlain MA. Functional assessment in ankylosing spondylitis: evaluation of a new self-administered questionnaire and correlation with anthropometric variables. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 1060-6.
 20. Lubrano E, Sarzi Puttini P, Parsons WJ, D'Angelo S, Cimmino MA, F. Serino, et al. Validity and reliability of an Italian version of the revised Leeds disability questionnaire for patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol* 2005; 44: 666-9.

LA MISURA DELLA DISABILITÀ NELL'ARTROSI

A. MANNONI

Servizio di Reumatologia, Ospedali S.Maria Nuova e Piero Palagi, Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Sanitaria di Firenze

L'artrosi è la più frequente patologia delle articolazioni periferiche ed è considerata fra le principali cause di disabilità, specie nella popolazione anziana. Nel 1990 è stato calcolato l'impatto dell'artrosi sulla salute pubblica nei paesi industrializzati in 4.68×10^6 *disability adjusted life years* (DALYs) (1). Dato l'invecchiamento progressivo della popolazione nel mondo occidentale si stima che nel 2020 l'impatto dell'artrosi raggiungerà i 5.6×10^6 DALYs (2). Il dolore sembra avere un ruolo centrale nella perdita della funzione nell'artrosi del ginocchio (3-5). In studi longitudinali i fattori che sembrano predire maggiormente lo sviluppo di disabilità in soggetti con gonartrosi comprendono fattori biologici (obesità, comorbidità associate, basso livello di attività fisica) e psicosociali (sintomi depressivi, scarsa autoefficacia e supporto sociale). In particolare la scarsa autoefficacia definita da Bandura (6) come "convincimento nelle proprie capacità di organizzare e realizzare il corso di azioni necessario a gestire adeguatamente le situazioni in modo da raggiungere i risultati prefissati" predice outcome funzionali sfavorevoli in soggetti adulti che riferiscono dolore al ginocchio (7). Fattori locali quali il malallineamento dell'asse anca-ginocchio-caviglia, l'instabilità laterale del ginocchio, l'ipostenia del quadricipite ed alterazioni della propriocezione possono influenzare negativamente la funzione articolare del ginocchio (8-10). Sorprendentemente le alterazioni anatomiche tipiche dell'artrosi che ne determinano il grado di gravità radiologica non sembrano essere particolarmente rilevanti nella compromissione funzionale (4, 11, 12).

Gli strumenti di valutazione della disabilità possono essere soggettivi ed oggettivi. Le scale di valutazione dello stato di salute, esplorano le dimensioni fisica, psicologica e sociale e fra queste si distinguono strumenti generici e specifici per la condizione patologica studiata. Fra le numerose scale di valutazione validate per l'artrosi dell'anca e del ginocchio quelle di più comune impiego in trials

clinici ed in studi epidemiologici sono la WOMAC (13) che valuta presenza ed intensità di dolore, rigidità articolare e compromissione della funzione nelle attività quotidiane e l'indice di Lequesne (14). Anche per l'artrosi della mano esistono scale validate e raccomandate all'utilizzo nei trials clinici da parte di una consensus dell'Osteoarthritis Research Society International quali l'indice algofunzionale di Dreiser e l'AUSCAN (15). Il primo è un semplice strumento che valuta in 10 domande l'abilità nel compiere gesti quotidiani, mentre l'Australian Canadian index ha una strutturazione simile alla WOMAC ed esplora le dimensioni dolore, rigidità articolare e funzione della mano nelle attività quotidiane. La valutazione funzionale "diretta" intesa come misura della capacità fisica attraverso test di performance ha assunto importanza molto rilevante negli studi epidemiologici sull'invecchiamento della popolazione, come misura della capacità della persona anziana di vivere autonomamente nella società. I test di performance fisica, inoltre, si sono rivelati importanti fattori predittivi di disabilità anche in soggetti che, con le tradizionali scale di autovalutazione, verrebbero classificati come autosufficienti (16). In alcuni trials clinici è stato utilizzato l'indice di protesizzazione, come misura di outcome a lungo termine per valutare l'effetto di farmaci "di fondo" per l'artrosi (17, 18).

BIBLIOGRAFIA

1. Murray CJ, Lopez AD. Global health statistics. Global Burden of Disease and Injury Series Vol II. Harvard School of Public Health, World Bank, and World Health Organization. Geneva, 1996.
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-504.
3. Briganti MP, Di Bari M, Mannoni A, Ferrucci L, Serni U, Masotti G, Marchionni N. Determinants of disability in community-dwelling older persons with knee os-

- teoarthritis: the ICARe Dicomano study. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59 (Suppl. 1): 66-67.
4. Creamer P, Lethbridge-Cejku M, Hochberg MC. Factors associated with functional impairment in symptomatic knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 490-6.
 5. McAlindon TE, Cooper C, Kirwan JR, Dieppe PA. Determinants of disability in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 258-62.
 6. Bandura A. Self-efficacy mechanism in physiological activation and health-promoting behavior. In: Madden J, editor. *Neurobiology of learning, emotion, and affect.* New York: Raven Press; 1991; 229.
 7. Rejeski WJ, Miller ME, Foy C, Messier S, Rapp S. Self-efficacy and the progression of functional limitations and self-reported disability in older adults with knee pain. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2001; 56: S261-5.
 8. Sharma L, Hayes KW, Felson DT, Buchanan TS, Kirwan-Mellis G, Lou C, et al. Does laxity alter the relationship between strength and physical function in knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 1999; 42: 25-32.
 9. Sharma L, Song J, Felson DT, Cahue S, Shamiyeh E, Dunlop DD. The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. *JAMA* 2001; 286: 188-95.
 10. Slemenda C, Brandt KD, Heilman DK, Mazzuca S, Braunstein EM, Katz BP, Wolinsky FD. Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med* 1997; 127: 97-104.
 11. Salaffi F, Cavalieri F, Nolli M, Ferraccioli G. Analysis of disability in knee osteoarthritis. Relationship with age and psychological variables but not with radiographic score. *J Rheumatol.* 1991; 18: 1581-86.
 12. Bedson J, Croft PR. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008; 9: 116.
 13. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol.* 1988; 15 (12): 1833-40.
 14. Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation - value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol* 1987; 65: 85-9.
 15. Maheu E, Altman RD, Bloch DA, Doherty M, Hochberg M, Mannoni A, Punzi L, Spector T, Verbruggen G; the other members of the OARSI Hand OA Task Force Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis of the hand: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society International. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006; 14 (4): 303-22.
 16. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med* 1995; 332: 556-61.
 17. Altman MD, Abadie MD, Avouac MD, et al. Total joint replacement of hip or knee as an outcome measure for structure modifying trials in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2005; 13: 13-19.
 18. Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, Gatterova J, Giacomelli G, Olejarova M et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomized, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16 (2): 254-60.

IL RECUPERO DELLA FUNZIONE

M. CAZZOLA

Unità Operativa di Medicina Riabilitativa, Azienda Ospedaliera "Ospedale di Circolo" di Busto Arsizio, Presidio di Saronno (Varese)

INTRODUZIONE

Il recupero funzionale è definito come "il ritorno ad un'attività fisiologica normale di un organo o di un apparato dopo una malattia o un trauma". La grande maggioranza delle patologie reumatiche induce alterazioni funzionali a carico dell'apparato locomotore che possono determinare, talora, una limitazione più o meno severa nella "partecipazione" dell'individuo ad una vita sociale normale. Il danno primario a carico delle strutture articolari, riducendo l'attività fisica, induce nel tempo una serie di conseguenze negative (danni secondari) che coinvolgono indirettamente pressoché tutti gli apparati (1). Data questa premessa risulta evidente come, nel programma terapeutico per i malati reumatici, debbano essere inserite tutte le strategie utili ad interrompere il circolo vizioso dolore-inattività-deficit funzionale. L'esercizio fisico, inteso come sottocategoria dell'attività fisica che è pianificata, strutturata, ripetitiva e che determina il miglioramento o il mantenimento di uno o più aspetti della forma fisica, rappresenta la metodica che si è dimostrata più efficace nel migliorare non solo la funzione deficitaria ma anche molti sintomi di accompagnamento a diverse patologie reumatiche. Numerose altre strategie non farmacologiche di più o meno comune utilizzo, pur rivestendo una certa utilità in condizioni cliniche selezionate e quando utilizzate nell'ambito di un programma terapeutico multimodale, non hanno fornito risultati significativi nel migliorare il processo di recupero funzionale dei pazienti reumatici. Ci limiteremo pertanto a valutare l'efficacia delle diverse tipologie di esercizio fisico nelle malattie reumatiche in cui questo tipo di approccio terapeutico è stato studiato in modo estensivo: l'artrite reumatoide (AR), la spondilite anchilosante (SA) e l'osteoartrosi (OA).

Artrite reumatoide

Numerose evidenze cliniche hanno documentato che i pazienti artritici sono in scarsa forma fisica

con un deficit della capacità aerobica, in termini di consumo massimo d'ossigeno (VO₂ max), del 40% o più rispetto ai controlli sani (2-4). L'esecuzione di un'attività fisica a basso impatto, come la danza, è in grado di determinare un miglioramento in diverse aree dello stato di salute dei pazienti artritici (affaticabilità, deambulazione, tensione, ansia, depressione, dolore), ma con questo tipo di approccio non vengono influenzati in modo significativo altri parametri, quali la forza muscolare ed il grado di articularità, la cui riduzione è alla base della limitazione funzionale nelle attività di vita quotidiana (ADL) (5-8). Un'attività aerobica più intensa, basata su un programma di esercizi dinamici o sul training al cicloergometro, migliora sia la forma fisica (VO₂ max) che la forza muscolare nei pazienti artritici (9-14).

In una recente meta-analisi sono stati inclusi otto studi randomizzati e controllati (RCTs); in sei di questi è stata valutata l'efficacia dell'esercizio fisico a terra ed in due di quello in acqua nel trattamento dei pazienti artritici (Tab. I). Dei sei studi che hanno valutato l'esercizio fisico a terra in due è stato utilizzato l'esercizio aerobico come unica metodica di trattamento, in uno si è utilizzato solo l'esercizio anaerobico mentre negli altri tre studi il programma terapeutico prevedeva la combinazione di esercizi aerobici e non aerobici (15).

Le performance funzionali e la qualità della vita sono generalmente migliorate nei pazienti trattati, rispetto ai controlli, con tutte le metodiche di esercizio utilizzate. Nello studio di Neuberger e Coll il test del cammino, la forza di presa e la sintomatologia soggettiva sono migliorate in modo statisticamente significativo, rispetto al basale, nei pazienti che hanno completato il programma di esercizi aerobici della durata di 12 settimane (16). De Jong et al., in uno studio RCT della durata di 24 mesi (the Rheumatoid Arthritis Patients In Training - RAPIT - study), hanno confrontato gli effetti di un programma di esercizi ad alta intensità, rispetto ad un trattamento conservativo, in 309 pa-

Tabella I - Studi randomizzati e controllati sull'efficacia dell'esercizio fisico nel trattamento dell'artrite reumatoide.

Autore - anno (Rif.)	Trattamento (nr.)	Durata	Controlli (nr.)	Endpoint(s) primari	Risultati
Neuberger et al. 2007 (16)	Gruppo A: Esercizio aerobico con supervisione [60-80% FCM - 1h x 3 vv/sett.] (68) Gruppo B: Esercizio domiciliare [60-80% FCM - 1h x 3 vv/sett.] (79)	12 sett.	Attività fisica abituale (73)	Scores per fatica*, dolore** e depressione***, attività di malattia, funzione fisica (forza di presa e test del cammino)	Miglioramento significativo degli scores per fatica, dolore e depressione nel gruppo A vs controlli (p<0.04). Differenze non significative gruppo B vs controlli. Test del cammino e forza di presa sono migliorate in entrambi i gruppi vs controlli (p≤0.005). Attività di malattia invariata a 12 settimane in tutti i pazienti.
Yang et al. 2005 (9)	Treadmill [60-80% FCM - 30 min. x 4 vv/sett.] (85)	12 sett.	Attività fisica abituale (41)	HRQL	Miglioramento significativo dello score globale HRQL nel gruppo trattato vs controlli (p<0.05)
O'Brien et al. 2006 (22)	Gruppo A: Economia articolare + esercizi di potenziamento [5-20 ripetizioni due volte/die] (21). Gruppo B: Economia articolare + esercizi di mobilizzazione articolare [5-20 ripetizioni due volte/die] (24)	6 mesi	Economia articolare (22)	AIMS II (sottoscale per arti superiori)	Miglioramento significativo nel gruppo A vs gruppo B e controlli (p=0.007)
De Jong et al. 2003 (17)	Cicloergometro [70-90% FCM - 20 min x 2 vv/sett.] + esercizi di potenziamento [20 min. x 2 vv/sett.] + sport ad alto impatto [20 min. x 2 vv/sett.] (150)	2 anni	Terapia fisica abituale prescritta dal medico (150)	Funzione fisica (MACTAR, HAQ)	Miglioramento significativo nel gruppo trattato rispetto ai controlli per lo score MACTAR ad 1 e 2 anni di follow-up e nello score HAQ a 2 anni.
Van den Ende et al. 2000 (10)	Esercizi dinamici ed isometrici di potenziamento [70% CVM 5 vv./sett.] + cicloergometro [60% FCM - 15 min. x 3 vv./sett.] (34)	24 sett.	Esercizi isotonici per mantenimento ROM [4 vv./sett.] (30)	Nr. Articolazioni tumefatte dopo 3 settimane.	Differenze non significative tra i gruppi
Westby et al. 2000 (11)	Esercizio aerobico a basso impatto (danza) [60-75% FCM - 15-20 min x 3 vv./sett.] + esercizi dinamici di potenziamento [10-15 min x 3 vv./sett.] (14)	1 anno	Terapia abituale (16)	Attività di malattia (nr. Articolazioni tumefatte e dolenti alla pressione)	Differenze non significative tra i gruppi
Billberg et al. 2005 (24)	Esercizio in acqua di intensità moderata [45 min x 2 vv./sett.] (20)	12 sett.	Esercizi a terra al domicilio (23)	SF-36 (funzione fisica), capacità aerobica	Differenze non significative tra i gruppi
Suomi et al. 2003 (25)	Gruppo A: Esercizi in acqua [45 min. x 2 vv./sett.] (10) Gruppo B: esercizi a terra [45 min. x 2 vv./sett.] (10)	8 sett.	Attività abituali (10)	Forza di presa, ADL, forma fisica	Miglioramenti significativi in entrambi i gruppi vs controlli. Differenze non significative tra gruppo A e B.

* La fatica è stata valutata con il 14-item Global Fatigue Index del Multidimensional Assessment of Fatigue Questionnaire. ** Il dolore è stato valutato la short form del McGill Pain Questionnaire. *** La depressione è stata valutata con il Center for Epidemiological Studies Depression Scale. FCM: frequenza cardiaca massima attesa; AIMS II: Arthritis Impact Measurement Scales II; HAQ: Health Assessment Questionnaire; HRQL: Health-related Quality of Life; MACTAR: McMaster Toronto Arthritis Patient Preference Disability Questionnaire; CVM: Contrazione Volontaria Massimale; ROM: range of motion; ADL: Activities of Daily Living; SF-36: Short Form HRQL Questionnaire.

zienti affetti da AR in classe funzionale I-III secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) (17). I controlli clinici a 6-12-18 e 24 mesi hanno evidenziato, nel gruppo trattato rispetto ai controlli, miglioramenti statisticamente significativi nei punteggi dell'Health Assessment Questionnaire (HAQ) e del McMaster Toronto Arthritis Patient Preference Disability Questionnaire (MACTAR) mentre l'attività di malattia, valutata con il Disease Activity Score (DAS4), è diminuita, nel corso del follow-up, senza differenze statisticamente significative tra i gruppi e rispetto ai valori basali. Gli stessi Autori hanno recentemente pubblicato i dati relativi a 71 pazienti che hanno raggiunto il 18° mese di follow-up; i risultati raggiunti al termine dello studio sono stati sostanzialmente mantenuti e, soprattutto, non è stata riscontrata, nei soggetti che avevano effettuato il training intensivo rispetto ai controlli, un'evoluzione radiologica sfavorevole a carico delle grandi articolazioni portanti degli arti inferiori (18). I risultati preliminari pubblicati da De Jong e Coll sono stati successivamente confermati da diversi altri Autori (19-21).

Gli esercizi di potenziamento e la mobilizzazione articolare hanno determinato un miglioramento significativo della funzione delle mani nei pazienti artritici (22-23).

I miglioramenti funzionali ottenuti con l'idroterapia non differiscono in modo significativo da quanto riportato per un programma di esercizio fisico a terra (24-25).

L'esercizio aerobico di intensità moderata e di durata di 30-60 minuti, effettuato almeno 3 volte alla settimana oppure 2 sedute settimanali di potenziamento muscolare, in base ai dati emersi dalla revisione della letteratura attuale, rappresentano metodiche utili per migliorare la funzione e la qualità della vita dei pazienti affetti da AR.

Spondilite anchilosante

L'esercizio fisico, nelle sue diverse forme, è la modalità terapeutica più studiata nel trattamento non farmacologico della SA (26-28). Nella review sistematica Cochrane più recente, su 43 studi analizzati, solo 6 sono stati considerati validi, dal punto di vista metodologico, per entrare nell'analisi statistica (29). Le conclusioni dei meta-analisti sono così riassumibili:

- un programma di esercizi effettuati al domicilio si è dimostrato efficace, rispetto al gruppo di pazienti che non effettuava alcun trattamento, nel migliorare la funzione nel breve periodo;

- l'esercizio terapeutico di gruppo, effettuato sotto la supervisione di un fisioterapista, non è risultato più efficace, quando comparato con un programma di esercizi domiciliari, nella riduzione del dolore e nel miglioramento della funzione ma il giudizio globale espresso dai pazienti era migliore con la prima metodica di trattamento;
- diverse tipologie di attività fisica (esercizio aerobico, potenziamento, stretching) possono essere efficaci nel migliorare gli indici di outcome della SA; ciò giustificherebbe l'assenza di differenze significative tra due o più braccia di trattamento negli studi comparativi tra metodiche differenti.

In due studi pubblicati successivamente, tuttavia, la rieducazione posturale globale (RPG) è risultata più efficace, rispetto ad un programma convenzionale di esercizi terapeutici, nel migliorare, rispettivamente, diversi indici antropometrici e di funzione (test di Schober, distanza dita suolo, distanza intermalleolare, Bath Anchylosing Spondylitis Functional Index - BASFI) (30) ed i parametri di funzionalità respiratoria (31). Interessante è anche lo studio di Lubrano e Coll., in cui è stata dimostrata un'azione sinergica della terapia con etanercept e del programma riabilitativo nel migliorare i diversi indici di outcome della malattia (32).

L'esercizio in acqua, in alcuni studi in aperto (livello di evidenza IV), ha determinato effetti variabili. In uno studio RCT è stata comparata l'efficacia di tre settimane di terapia termale, seguita da sedute settimanali di rieducazione, verso il solo trattamento riabilitativo; la differenza nel miglioramento dei parametri funzionali è stata statisticamente significativa, a favore della balneoterapia, dopo 4 e 12 settimane ma non al termine delle 40 settimane di follow-up (33). Anche Altan e Coll non hanno riscontrato una maggiore efficacia della balneoterapia, quando confrontata con un programma di esercizi fisici a terra, nel trattamento della SA (34). Il rapporto costo-efficacia in termini di miglioramento della qualità della vita, espressa in QALYs (qualità adjusted life years), passa da 7465 euro per QALY del gruppo trattato con la sola riabilitazione a 18575 euro per QALY del gruppo che aveva effettuato anche la terapia termale, rendendo negativo il rapporto costo-efficacia di questa metodica (35).

Osteoartriosi

Il ginocchio rappresenta indubbiamente la localizzazione artrosica in cui l'approccio riabilitativo è stato maggiormente studiato. In una panoramica delle reviews sistematiche che hanno valutato l'ef-

ficacia dell'esercizio terapeutico nel trattamento della gonartrosi, pubblicata nel 2008, sono state incluse 9 reviews che hanno analizzato, globalmente, 113 studi RCTs (36). In tutte le reviews considerate gli Autori hanno concluso che l'esercizio fisico, sia aerobico che di potenziamento, riduce il dolore e migliora la funzione (37-45) (Tab.

II). Più recentemente Fransen e McConnel hanno confermato gli stessi risultati (46). Il consenso circa l'efficacia dell'esercizio fisico nei pazienti affetti da gonartrosi è condiviso da tutte le principali società scientifiche e compare in tutte le raccomandazioni (47-52).

Il ruolo dell'esercizio terapeutico nel trattamento

Tabella II - Reviews sull'efficacia dell'esercizio fisico nel trattamento della gonartrosi.

Autore - anno (Rif.)	Nr. studi inclusi	Nr. pz.	Conclusioni degli Autori
Focht 2006 (37)	18 RCTs	2.320	Il training aerobico, l'esercizio di potenziamento e l'associazione delle due metodiche riducono significativamente il dolore
Marks & Allegrante 2002 (45)	7 RCTs	2.165	I programmi terapeutici basati sull'esercizio fisico migliorano la funzione e riducono il dolore. L'aderenza ai programmi proposti è influenzata dal supporto sociale, dal grado di autoefficacia e dal monitoraggio periodico dei pz.
Devos-Comby et al. 2005 (41)	16 RCTs	2.154	L'esercizio ha un effetto da piccolo a moderato nel migliorare: <ul style="list-style-type: none"> • La funzione (12 RCTs, 808 pz.) [ES=0.29 (95% IC: da 0.23 a 0.36)] • La disabilità (11 RCTs, 740 pz.) [ES=0.15, range=0.03-0.55 (95% IC: da 0.08 a 0.23)] • L'impatto globale della malattia (13 RCTs, 824 pz.) [ES=0.20, range=0.04-0.88 (95% IC: da 0.13 a 0.27)] L'esercizio non migliora gli outcomes psicologici (4 RCTs, 530 pazienti) [ES=0.04, range -0.11 - 0.13 (95% IC: da -0.04 a - 0.13)]
Roddy et al. 2005 (42)	13 RCTs	2.304	L'esercizio aerobico riduce: <ul style="list-style-type: none"> • Il dolore (4 RCTs, 449 pazienti) [ES=0.46 (95%IC: da 0.34 a 0.70)] • La disabilità (2 RCTs, 385 pazienti) [ES=0.46 (95%IC: da 0.25 a 0.67)] L'esercizio di potenziamento del quadricipite riduce: <ul style="list-style-type: none"> • Il dolore (11 RCTs, 2.004 pz.) [ES=0.32 (95% IC: da 0.23 a 0.42)] • La disabilità (11 RCTs, 2.004 pz.) [ES=0.32 (95% IC: da 0.23 a 0.41)]
Pelland et al. 2004 (39)	21 RCTs	2.325	L'esercizio di potenziamento riduce il dolore e migliora la forza, la funzione e la qualità della vita. Non ci sono differenze significative nell'outcome in relazione al tipo di esercizi effettuati
Brosseau et al. 2004 (43)	12 RCTs	1.363	L'esercizio aerobico riduce il dolore e migliora la funzione e la capacità aerobica.
Brosseau et al. 2003 (44)	1 RCT	39	Gli esercizi al cicloergometro ad alta e bassa intensità sono egualmente efficaci nel ridurre il dolore e nel migliorare la funzione
Fransen et al 2001 (38)	17 RCTs	2.562	Il dolore è ridotto in modo significativo rispetto ai controlli nei pz. che effettuano: <ul style="list-style-type: none"> • esercizi a terra (17 RCTs, 2.394 pz.) [ES= -0.39 (95% IC: da -0.47 a - 0.30)] • esercizi individuali (5 RCTs) [ES= -0.52 (95% IC: da - 0.72 a - 0.32)] • esercizi in gruppo (9 RCTs) [ES=-0.47 (95% IC: da - 0.60 a - 0.34)] • esercizi domiciliari (4 RCTs) [ES= - 0.28 (95% IC: da - 0.40 a - 0.16)] La funzione è migliorata in modo significativo rispetto ai controlli nei pz. che effettuano: <ul style="list-style-type: none"> • esercizi a terra (17 RCTs, 2.562 pz.) [ES= - 0.31 (95% IC: da - 0.39 a - 0.23)] • esercizi individuali (5 RCTs) [ES= - 0.32 (95% IC: da -0.52 a -0.12)] • esercizi in gruppo (9 RCTs) [ES= -0.39 (95% IC: da -0.52 a -0.25)] • esercizi domiciliari (5 RCTs) [ES= -0.32 (95% IC: da -0.40 a -0.24)]
Petrella 2000 (40)	17 RCTs		L'esercizio ha un effetto da piccolo a moderato: <ul style="list-style-type: none"> • nel ridurre il dolore (4 RCTs) • nel ridurre la disabilità (6 RCTs) • nell'aumentare la velocità del cammino (8 RCTs)
RCTs: studi randomizzati e controllati; ES: Effect Size; pz: pazienti; IC: intervallo di confidenza.			

della coxartrosi, al contrario, è più controverso; secondo l'European League Against Rheumatism (EULAR) il livello di evidenza, infatti, è di grado 4 (opinione degli esperti) (52), mentre nelle linee guida dell'ACR il consulto di un fisioterapista viene considerato parte integrante dell'approccio globale alla malattia ma non vengono fornite ulteriori raccomandazioni circa l'utilità dell'esercizio (47). I motivi della scarsa evidenza scientifica circa l'utilità dell'esercizio nella coxartrosi sono da ricercare nei limiti metodologici degli studi comparati in letteratura; spesso, infatti, sono stati inclusi pazienti con localizzazioni artrosiche non solo alle coxofemorali ma anche alle ginocchia, oppure non sono state dettagliate sufficientemente le modalità dell'esercizio proposto. Hernandez-Molina e Coll., in una meta-analisi in cui sono stati inclusi 9 studi RCTs per un totale di 1.234 pazienti arruolati, hanno differenziato gli studi considerati in relazione al tipo trattamento: l'esercizio terapeutico è quello che richiede, per essere effettuato, le indicazioni e/o l'aiuto di un fisioterapista ed è stato tenuto distinto dall'esercizio fisico in senso lato, che può essere effettuato in autonomia oppure in gruppo sotto la supervisione di un istruttore (53). L'esercizio terapeutico ha determinato una riduzione significativa del dolore, soprattutto quando associato ad esercizi di potenziamento muscolare, con un effect size rispetto ai controlli di -0.46 (95% IC -0.64, -0.28; $p < 0,0001$). In due studi meta-analitici più recenti, tuttavia, gli Autori concludono che i dati disponibili non permettono di esprimere giudizi definitivi sull'efficacia dell'esercizio fisico o terapeutico nel ridurre il dolore e nel migliorare la funzione dei pazienti affetti da coxartrosi (54-55).

CONCLUSIONI

L'attività fisica ma, soprattutto, l'esercizio terapeutico, secondo l'opinione degli esperti, rivestono un ruolo essenziale nel piano di trattamento dei pazienti affetti da AR, SA ed OA. I dati della letteratura forniscono il miglior livello di evidenza (1B) per quanto concerne la gonartrosi, patologia nella quale è stato documentato non solo un miglioramento della sintomatologia ma anche della funzione articolare. Maggiormente controversi sono i risultati ottenuti in altre localizzazioni del processo artrosico.

Per quanto riguarda l'AR deve essere sottolineato come l'end-point primario, in diversi studi, sia sta-

to l'attività di malattia e non l'outcome funzionale; vi è comunque consenso sul fatto che un programma di esercizio fisico, anche di potenziamento, sia in grado di ridurre il dolore, migliorare la funzione e, in ultima analisi, la qualità della vita dei pazienti, non solo nei casi di recente insorgenza, ma anche in quelli con più elevata anzianità di malattia. Nel management dei pazienti affetti da SA deve sempre essere incluso, indipendentemente dalla fase della malattia, un programma di esercizio fisico finalizzato a migliorare la motilità del rachide. È riconosciuta l'utilità sia del trattamento intensivo, in regime di ricovero o in ambulatorio e con l'intervento diretto del fisioterapista, che dell'autotrattamento domiciliare; in quest'ultimo caso la compliance può essere migliorata tramite contatti periodici, anche telefonici, con i pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Hakkinen A, Arkela-Kautiainen M, Sokka T et al. Self-report functioning according to the ICF-model in elderly patients with rheumatoid arthritis and in population controls using the multidimensional health assessment questionnaire. *J Rheumatol* 2009; 36: 246-53.
2. Galloway MT, Jokl P. The role of exercise in the treatment of inflammatory arthritis. *Bull Rheum Dis* 1993; 42: 1-4.
3. Minor MA. Physical activity and management of arthritis. *Ann Behav Med* 1991; 13: 117-24.
4. Cimen OB, Deviren SD and Yorgancioglu ZR. Pulmonary function tests, aerobic capacity, respiratory muscle strength and endurance of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 168-73.
5. Anderson RB, Needleman RD, Gatter RA et al. Patient outcome following inpatient vs outpatient treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988; 15: 556-60.
6. Nied RJ. Promoting and prescribing exercise for the elderly. *Am Fam Physician* 2002; 65: 419-26.
7. Semble EL, Loser RF and Wise CM. Therapeutic exercise for rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20: 32-40.
8. Nueberger GB, Press AN, Lindsley HB et al. Effects of exercise on fatigue, aerobic fitness, and disease activity measures in persons with rheumatoid arthritis. *Res Nurs Health* 1997; 20: 195-204.
9. Yang DJ, Xu FY, Gan JH. Assessment of curative effect of aerobic exercise with quality of life questionnaire for patients with rheumatoid arthritis. *Chinese J Clin Rehab* 2005; 44: 502-8.
10. Van Den Ende CH, Breedveld FC, Le Cessie S et al. Effect of intensive exercise on patients with active rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 615-21.
11. Westby MD, Wade JP, Rangno KK, Berkowitz J. A randomised controlled trial to evaluate the effectiveness of

- an exercise program in women with rheumatoid arthritis taking low dose prednisone. *J Rheumatol* 2000; 27: 1674-80.
12. Hakkinen A, Sokka T., Kotaniemi A. et al. Dynamic strength training in patients with early rheumatoid arthritis increase muscle strength but not bone mineral density. *J Rheumatol* 1999; 26(6): 1257-63.
 13. Hakkinen A, Sokka Y and Hannonen P. A home-based two-year strength training period in early rheumatoid arthritis led to good long-term compliance: a five-year followup. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 56-62.
 14. Hakkinen A, Hannonen P, Nyman K et al. Effects of concurrent strength and endurance training in women with early or longstanding rheumatoid arthritis: comparison with healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 789-97.
 15. Oldfield V and Felson T. Exercise therapy and orthotic devices in rheumatoid arthritis: evidence-based review. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 353-59.
 16. Neuberger GB, Aaronson LS, Gajewski B et al. Predictors of exercise and effects of exercise on symptoms, function, aerobic fitness, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 943-52.
 17. De Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, Kroon HM, Jansen A, Runday KH et al. Is a long-term high-intensity exercise program effective and safe in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2415-24.
 18. De Jong Z, Munneke M, Kroon HM et al. Long-term follow-up of a high-intensity program in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 663-71.
 19. Baillet A, Payraud E, Niderprim VA et al. A dynamic exercise programme to improve patient's disability in rheumatoid arthritis : a prospective randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 410-5.
 20. Flint-Wagner HG, Lisse J, Lohman TG et al. Assessment of a sixteen-week training program on strength, pain, and function in rheumatoid arthritis patients. *J Clin Rheumatol* 2009; 15: 165-71.
 21. Hsieh LF, Chen SC, Chuang CC et al. Supervised aerobic exercise is more effective than home aerobic exercise in female chinese patients with rheumatoid arthritis. *J Rehabil Med* 2009; 41: 332-7.
 22. O'Brien AV, Jones P, Mullis R et al. Conservative Hand Therapy treatments in rheumatoid arthritis – a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 577-83.
 23. Brorsson S, Illiges M, Sollerman C, Nilsson A. A six-week exercise programme improves strength and hand function in patients with rheumatoid arthritis. *J Rehabil Med* 2009; 41: 338-42.
 24. Bilberg A, Ahlmén M, Mannerkorpi K. Moderately intensive exercise in a temperate pool for patients with rheumatoid arthritis: a randomised controlled study. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 502-8.
 25. Suomi R, Collier D. Effects of arthritis exercise programs on functional fitness and perceived activities of daily living measures in older adults with arthritis. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 1589-94.
 26. van der Linden S., Van Tubergen A., Hidding A.: Physiotherapy in ankylosing spondylitis: what is the evidence? *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (suppl. 28): S60-S64.
 27. Nghien FT and Donohue JP. Rehabilitation in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 203-7.
 28. Elyan M and Khan MA. Does physical therapy still have a place in the treatment of ankylosing spondylitis? *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 2826.
 29. Dagfinrud H, Hagen K, Kvien TK. Physiotherapy interventions for Ankylosing Spondylitis. *Cochrane database of systematic reviews* 2004, issue 4, CD002822.
 30. Fernandez-de-Las-Penas C, Alonso-Blanco C, Norales Cabezas M, Miangolarra-Page JC. Two exercise intervention for the management of patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2005; 84: 407-9.
 31. Durmus D, Alayli G, Uzun U et al. Effects of two exercise interventions on pulmonary functions in the patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 150-5.
 32. Lubrano E, D'Angelo S, Parsons WJ et al. Effects of a combination treatment of an intensive rehabilitation program and etanercept in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. *J Rheumatol* 2006; 33: 2029-34.
 33. Van Tubergen A, Landewe R, van der Heijde D et al. Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 430-8.
 34. Altan L, Bingol U, Aslan M, Yurtkuran M. The effect of balneotherapy on patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 283-9.
 35. Van Tubergen A, Boonen A, Landewe R et al. Cost effectiveness of combined SPA-exercise in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 457-69.
 36. Jamtvedt G, Dahm KT, Christie A et al. Physical therapy interventions for patients with osteoarthritis of the knee: an overview of systematic reviews. *Phys Ther* 2008; 88: 123-36.
 37. Focht B. Effectiveness of exercise interventions in reducing pain symptoms among older adults with knee osteoarthritis: a review. *J Aging Phys Act* 2006; 14: 212-35.
 38. Fransen M, McConnel S, Bell M. Exercise for osteoarthritis of the hip or knee. *Cochrane database of systematic reviews* 2001, issue 2, CD004376.
 39. Pelland L, Brosseau L, Wells G et al. Efficacy of strengthening exercise for osteoarthritis, part I: a meta-analysis. *Phys Ther Rev* 2004; 9: 77-108.
 40. Petrella RJ. Is exercise effective treatment for osteoarthritis of the knee? *Br J Sports Med* 2000; 34: 326-31.
 41. Devos-Comby L, Cronan T, Roesch S. Do exercise and self-management interventions benefit patients with osteoarthritis of the knee? A meta-analytic review. *J Rheumatol* 2005; 33: 744-56.
 42. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Aerobic walking or

- strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 544-48.
43. Brosseau L, Pelland L, Wells G et al. Efficacy of aerobic exercise for osteoarthritis, part 2: a meta-analysis. *Phys Ther Rev* 2004; 9: 125-45.
 44. Brosseau L, McLeay L, Robinson VA et al. Intensity of exercise for the treatment of osteoarthritis. *Cochrane database of systematic reviews* 2003, issue 2, CD004259.
 45. Marks R, Allegrante J. Effectiveness of psychoeducational interventions in osteoarthritis. *Crit Rev Phys Rehabil Med* 2002; 14: 173-95.
 46. Fransen M, McConnel S. Land-based exercise for osteoarthritis of the knee: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2009; 36: 1109-17.
 47. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1905-15.
 48. Vignon E, Valat JP, Rossignol M et al. Osteoarthritis of the knee and hip and activity: a systematic international review and synthesis (OASIS). *Joint Bone Spine* 2006; 73: 442-55.
 49. Roddy E, Zhang W, Doherty M et al. Evidence-based recommendations for the role of exercise in the management of osteoarthritis of the hip and knee: the MOVE consensus. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 67-73.
 50. Jordan KM, Arden NK, Doherty M et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145-55.
 51. Punzi L, Canesi B, Carrabba M et al. Italian consensus on Eular 2003 recommendations for the treatment of knee osteoarthritis. *Reumatismo*. 2004; 56: 190-201.
 52. Zhang W, Doherty M, Arden N et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 669-81.
 53. Hernandez-Molina G, Reichenbach S, Zhang B et al. Effect of therapeutic exercise for hip osteoarthritis pain: results of a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1221-8.
 54. McNair PJ, Simmonds MA, Boocock MG and Larmer PJ. Exercise therapy for the management of osteoarthritis of the hip joint: a systematic review. *Arthritis Reserarch & Therapy* 2009; 11: R98 (doi:10.1186/ar2743).
 55. Fransen M, McConnel S, Hernandez-Molina G, Reichenbach S. Exercise for osteoarthritis of the hip. *Cochrane database of systematic reviews* 2009, Issue 3, CD007912.

VERSO EULAR 2010: COMUNICAZIONI

Moderatori: G. Bajocchi (Reggio Emilia), F. Conti (Roma)

- Valutazione densitometrica ossea di pazienti affetti da mastocitosi sistemica
L. Idolazzi, L. Rizzardi, A. Artuso, M. Bonifacio, P. Bonadonna, D. Schena, D. Vecchiato, O. Perbellini, G. Senna, R. Zanotti, M. Rossini, F. Frattini, G. Pizzolo, M. Chilosi, S. Adami
- Association between osteoporosis and hypertension: pathogenetic role of a low dietary calcium intake
M. Manara, M. Varenna, L. Binelli, F. Zucchi, L. Sinigaglia
- The IL-33/ST2 pathway in systemic sclerosis
P. Cipriani, M. Manetti, V. Liakouli, G. Benelli, S. Guiducci, A.F. Milla, A. Marrelli, I. Miniati, M.L. Conforti, M. Matucci-Cerinic, L. Ibba-Manneschi, R. Giacomelli
- La miosite associata ad anticorpi anti-SRP: prevalenza, quadro clinico ed aspetti istopatologici
A. Ghirardello, G. Vattermi, I. Lundberg, E. Pegoraro, M.E. Rampudda, E. Tarricone, N. Bassi, S. Arienti, M.G. Canova, L. Ekholm, G. Tomelleri, P. Tonin, C. Angelini, L. Punzi, A. Doria
- Cisti delle teste metacarpali come precursori di erosioni in pazienti con artrite reumatoide: uno studio con RMN dedicata
F. Barbieri, M. Parodi, G. Zampogna, F. Paparo, G. Garlaschi, M.A. Cimmino
- Peripheral and intestinal CD4+CD25 high regulatory T cells are expanded in ankylosing spondylitis patients: a putative role for IL-10 in preventing TH17 response
F. Ciccia, A. Accardo Palumbo, S. Drago, M. Bombardieri, A.R. Giardina, A. Principato, S. Peralta, P. Di Maggio, A. Ferrante, C. Pitzalis, G. Triolo
- Salivary proteomic analysis: a new tool to identify candidate biomarkers for primary and secondary Sjögren's syndrome
C. Baldini, L. Giusti, C. Giacomelli, F. Ciregia, L. Bazzichi, R. Talarico, F. Serenissi, M. Mosca, G. Giannaccini, A. Lucacchini, S. Bombardieri
- Health-related quality of life in fibromyalgia patients: a comparison with rheumatoid arthritis patients and healthy controls using the SF-36 health survey
A. Ciapetti, F. Salaffi, P. Sarzi Puttini, R. Girolimetti, F. Atzeni, S. Gasparini, W. Grassi
- Development and validation of the self-administered fibromyalgia assessment status: a disease-specific composite measure for evaluating treatment effect
F. Atzeni, F. Salaffi, P. Sarzi Puttini, R. Girolimetti, S. Gasparini, W. Grassi
- Anti-inflammatory anti-fibrotic effect of angiotensin AT2 receptor stimulation or AT1 receptor blockade in scleroderma
F. Santi, K. Ströder, F. Rompe, A. Wieland, M. Artuc, C. Thöne-Reineke, N. Malavolta, C. Borghi, T. Unger, U.M. Steckelings
- Synovial mononuclear cell infiltrate in early rheumatoid arthritis: clinical and radiographic correlates
S. Bugatti, A. Manzo, B. Vitolo, C. Fusetti, R. Caporali, C. Montecucco

VALUTAZIONE DENSITOMETRICA OSSEA DI PAZIENTI AFFETTI DA MASTOCITOSI SISTEMICA

L. Idolazzi¹, L. Rizzardi¹, A. Artuso², M. Bonifacio³, P. Bonadonna³, D. Schena⁴, D. Vecchiato¹, O. Perbellini², G. Senna³, R. Zanotti², M. Rossini¹, F. Frattini², G. Pizzolo², M. Chilosi⁵, S. Adami¹

¹Reumatologia Università Azienda Ospedaliera, Verona; ²Ematologia Università Azienda Ospedaliera, Verona; ³Allergologia Università Azienda Ospedaliera, Verona; ⁴Dermatologia Università Azienda Ospedaliera, Verona; ⁵Patologia Università, Verona

Scopo dello Studio: L'interessamento scheletrico nei pazienti affetti da Mastocitosi Sistemica (MS) si caratterizza per diversi aspetti clinici, radiologici e istologici che riflettono probabilmente tanto l'entità dell'infiltrazione cellulare neoplastica quanto l'attività di molteplici mediatori secreti dai mastociti e capaci di influenzare il rimodellamento osseo. Le alterazioni scheletriche, descritte in letteratura come case reports o comunque su casistiche estremamente ridotte, sono generalmente di tipo osteoporotico od osteolitico e più raramente di tipo osteoaddensante, ma mancano a tutt'oggi informazioni epidemiologiche adeguate sulla prevalenza del coinvolgimento scheletrico nella mastocitosi sistemica. Inoltre l'approccio diagnostico prevalentemente sin qui utilizzato è stato quello istologico o radiologico tradizionale, mentre solo in pochi casi si è ricorsi a quello densitometrico con tecnica Dual energy X-ray Absorptiometry (DXA).

Materiali e Metodi: Qui si riportano i risultati preliminari relativi alla valutazione densitometrica DXA della colonna lombare (L1-L4) e del femore (epifisi prossimale totale e collo) di 53 pazienti (17 femmine e 36 maschi), tra i 19 e i 77 anni di età (media anni 46 ± 13 DS), affetti da MS ed afferenti al nostro ambulatorio integrato dedicato. 5 esami densitometrici della colonna sono stati esclusi dall'analisi perchè inaccurati a causa di addensamenti focali di natura artrosica.

Risultati: Lo Z-score densitometrico, espressione del numero di DS rispetto al valore densitometrico medio di soggetti sani dello stesso sesso ed età, risulta mediamente pari a -1 a livello della colonna lombare ($-0,965 \pm 1,108$ DS), mentre non appare significativamente ridotto a livello del femore. È inoltre evidente la notevole dispersione del risultato densitometrico, con un range che, ad esempio nella colonna, va da -3 a +1,9. La prevalenza di osteoporosi (T-score < -2,5, WHO 1994) risulta del 15% a livello della colonna lombare (12% e 18% rispettivamente sotto o sopra i 45 anni di età) e del 7% considerando il collo femorale. I pazienti con osteoporosi alla colonna presentano uno Z-score medio pari a -2,4 (range tra -3 e -1,5), ad indicare in questi soggetti un deficit minerale significativamente maggiore di quanto previsto per l'età.

Conclusioni: Questi risultati consentono di stimare il rischio di osteoporosi di pazienti affetti da MS ed evidenziano che questo rischio riguarda in particolare la colonna. Si stanno indagando le variabili cliniche e laboratoristiche che si associano alla complicità osteoporotica in un sottogruppo di pazienti affetti da MS.

Keywords: Mastocitosi, Densità minerale ossea, Osteoporosi.

ASSOCIATION BETWEEN OSTEOPOROSIS AND HYPERTENSION: PATHOGENETIC ROLE OF A LOW DIETARY CALCIUM INTAKE

M. Manara, M. Varenna, L. Binelli, F. Zucchi, L. Sinigaglia
Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano

Aims: Epidemiological studies report an association between Hypertension (HP) and related diseases (cardiovascular diseases and stroke) and a low bone mass. The main pathogenetic hypothesis points to an increased PTH level depending on the urinary calcium leakage reported in subjects with HP. Recently, a low dietary calcium intake has been demonstrated to be related to an increased peripheral vascular resistance mediated by a higher Ca²⁺ influx in vascular smooth muscle cells dependent on elevated PTH and 1,25OH₂D₃ levels. Aim of this study was to investigate if a low dietary calcium intake could play a role as a pathogenetic link between HP and Osteoporosis (OP).

Methods: Cases were recruited from 9898 postmenopausal women referred to the Osteometabolic Unit of our hospital in the last 10 years. From this sample, 826 subjects with HP never treated with diuretics or other drugs known to affect bone metabolism and without other diseases, were selected. For each case three controls were randomly selected matching for age (± 1 year) among healthy postmenopausal women.

Results: Univariate analysis showed that HP subjects had a significant higher body mass index, a higher prevalence of overweight and obesity, a significant lower dietary calcium intake and a higher prevalence of OP (33.2% vs 23.3%; $p < 0.001$). Multiple logistic analyses demonstrated an inverse correlation between the levels of calcium intake and HP risk. Further logistic regression analyses were performed on the sample cate-

gorized according to quartiles of daily calcium intake. After adjusting for confounder variables, the variable OP was included in the models. OP acted as an independent predictive variable toward HP risk in the upper quartiles of calcium intake. Nevertheless, OP was no longer predictive for HP risk when the analysis was performed on women belonging to the lowest quartile (<400 mg/day of calcium intake), showing that a low dietary calcium intake acts as a variable linking OP and HP. The same results were observed when HP was considered as a predictive variable toward OP risk.

Conclusions: Low calcium intake can be viewed as a possible pathogenetic factor linking HP and OP.

Keywords: Osteoporosis, Hypertension, Calcium intake.

THE IL-33/ST2 PATHWAY IN SYSTEMIC SCLEROSIS

P. Cipriani¹, M. Manetti^{2,3}, V. Liakouli¹, G. Benelli², S. Guiducci³, A.F. Milia^{2,3}, A. Marrelli¹, I. Miniati³, M.L. Conforti³, M. Matucci-Cerinic³, L. Ibba-Manneschi², R. Giacomelli¹

¹Dept. Internal Medicine and Public Health, Div. Rheumatology, University of L'Aquila; ²Dept. Anatomy, Histology and Forensic Medicine, University of Florence; ³Dept. Biomedicine, Div. Rheumatology, University of Florence

Background: Systemic sclerosis (SSc) is characterised by diffuse microangiopathy and immunological abnormalities evolving into widespread fibrosis of the skin and internal organs. Increasing evidence suggests that early endothelial cell (EC) injury and pro-fibrotic Th2-associated cytokines play a pivotal role in SSc pathogenesis.

The recently discovered interleukin-33 (IL-33) is a member of the IL-1 family of pro-inflammatory cytokines that promotes Th2 responses in lymphocytes as well as the activation of mast cells and eosinophils via the ST2 receptor (IL-1R4). Additionally, IL-33 has been proposed to act as a chromatin-associated transcriptional regulator involved in the control of EC activation.

Objectives: The aim of the present study was to investigate the possible role of the IL-33/ST2 pathway in the pathogenesis of SSc.

Methods: Skin biopsy samples were taken from the clinically involved skin of 30 SSc patients (15 early and 15 advanced disease stage) and from 6 healthy controls. Full-thickness surgical gastric biopsies were obtained from 4 SSc patients with severe gastroesophageal involvement and from 3 controls. Placenta biopsies were obtained from 3 SSc women after delivery and from 4 healthy uncomplicated pregnancies matched to SSc cases for gestational age. Serial tissue sections were stained with a mouse monoclonal antibody (mAb) against human IL-33 or a rabbit polyclonal antibody for human ST2 using the avidin-biotin immunoperoxidase complex method. Double immunostainings were performed by immunofluores-

cence and confocal microscopy. Myofibroblasts were detected with a mAb anti-alpha-SMA.

Results: In control skin, constitutive nuclear expression of IL-33 was found in ECs and keratinocytes, while ST2 was expressed on the cell surface of ECs and dermal fibroblasts. In early SSc skin, IL-33 expression was down-regulated or absent in the nuclei of most ECs and in the epidermis. ST2 was overexpressed in ECs and dermal fibroblasts in early SSc skin compared to controls.

Furthermore, in early SSc perivascular infiltrating inflammatory cells and alpha-SMA-positive myofibroblasts exhibited strong ST2 expression.

In advanced SSc skin, nuclear IL-33 was constitutively found in EC nuclei, while ST2 immunostaining was weaker in ECs and fibroblasts compared to early SSc. Gastric wall specimens from SSc patients showed a strong ST2 expression in inflammatory infiltrates.

In addition, ST2 immunopositivity was more intense in the trophoblast, stromal cells and vessels within the chorionic villi of SSc placentas compared to healthy placentas.

Conclusions: The IL-33/ST2 pathway is dysregulated in SSc organs. In early SSc, our findings suggest that after EC damage, IL-33 may be mobilised from activated EC nuclei to signal through ST2 in key pro-fibrotic players, such as inflammatory cells and myofibroblasts. IL-33/ST2 axis could be regarded as a novel therapeutic target in SSc.

Keywords Systemic sclerosis, IL-33, Fibrosis.

LA MIOSITE ASSOCIATA AD ANTICORPI ANTI-SRP: PREVALENZA, QUADRO CLINICO ED ASPETTI ISTOPATOLOGICI

A. Ghirardello¹, G. Vattemi², I. Lundberg³, E. Pegoraro¹, M.E. Rampudda¹, E. Tarricone¹, N. Bassi¹, S. Arienti¹, M.G. Canova¹, L. Ekholm³, G. Tomelleri¹, P. Tonin², C. Angelini¹, L. Punzi¹, A. Doria¹

¹Università degli Studi di Padova; ²Università di Verona; ³Karolinska University Hospital, Solna, Sweden

Gli autoanticorpi anti-Signal Recognition Particle (SRP) sono annoverati tra gli anticorpi specifici di miosite autoimmune, ma scarsi sono i dati di letteratura sul loro significato clinico.

Scopo dello Studio: Descrivere la prevalenza, il quadro clinico e la prognosi della miopatia associata agli anticorpi anti-SRP.

Pazienti e Metodi: Lo studio è stato condotto su una casistica multicentrica di 279 pazienti con diagnosi definita o probabile di poli/dermatomiosite (PM/DM) secondo i criteri di Bohan e Peter, comprendente 111 PM, 87 DM, 63 miositi overlap e 18 miositi paraneoplastiche.

Come controlli sono stati testati i sieri di 50 soggetti sani e 21 pazienti con connettivite, 36 con distrofia muscolare e 9 con miopatia non infiammatoria. Gli anticorpi anti-SRP (Signal Recognition Particle) sono stati determinati con l'immunoprecipitazione per RNA da lisato di cellule Jurkat (linea continua T linfoide umana) dove i sieri anti-SRP positivi immunoprecipitano il 7SLRNA, cioè la frazione ribonucleica specifica della ribonucleoproteina SRP. Gli altri anticorpi miosite-specifici (anti-Mi-2, anti-tRNA sintetasi) e miosite-associati (-RoRNP, -UsnRNP, -Ku, -PM/Scl) sono stati ricercati con l'im-

munoblotting o l'immunoprecipitazione per RNA. L'analisi statistica è stata condotta con i test chi-quadrato e Mann-Whitney.

Risultati: Anticorpi anti-SRP sono stati trovati in 17/279 pazienti con PM/DM (6,1%) e in nessun soggetto sano o paziente di controllo.

Si trattava di 12 donne e 5 uomini (F:M 2,4:1), età media (\pm ds) all'esordio 47 (\pm 19) anni (range 14-79), età media (\pm ds) alla diagnosi 48 (\pm 19) anni e durata mediana di malattia dalla diagnosi al prelievo 9 mesi (range 0-78). Tutti i pazienti anti-SRP positivi soddisfacevano i criteri per PM.

La prevalenza dei principali segni e sintomi all'esordio era: astenia muscolare prossimale agli arti 100%, aumento degli enzimi muscolari 100%, artromialgie 50%, disfagia 36%, fenomeno di Raynaud 31%, interstiziopatia polmonare 18%. La creatinfosfochinasi mediana era 3480 U/L (range 1460-13080) nei pazienti con anti-SRP vs 1700 U/L nelle altre PM/DM ($p=0,002$).

Alterazioni elettromiografiche di natura miogena erano presenti nel 91% dei casi e l'istopatologia muscolare eseguita su 14 pazienti evidenziava: necrosi delle miocellule 67% (vs 6% nelle

altre PM/DM, $p < 0,0001$), infiltrati infiammatori 43% (vs 60%), atrofia perifascicolare 14% (vs 17%). In 3/17 casi (18%) gli anticorpi anti-SRP erano associati agli anti-Ro/SSA, e in 1/17 (6%) agli anti-Jo-1; assenti in tutti i casi gli anticorpi antinucleo.

In 3/17 (18%) pazienti è stata diagnosticata una miosite paraneoplastica: in 2 casi per carcinoma della mammella, in 1 per carcinoma del retto.

Nel corso del follow-up si sono verificati tre decessi: 2 entro 3 mesi dall'esordio della miosite per insufficienza cardiorespiratoria, 1 per miocardiopatia ischemica dopo 12 anni di malattia.

Conclusioni: L'anticorpo anti-SRP è raro nei pazienti con miosite autoimmune e si associa ad un subset di malattia caratterizzato da PM ad esordio acuto, potenzialmente fatale, con alterazioni istopatologiche necrotizzanti.

Keywords: Miositi autoimmuni, Autoanticorpi, Anti-SRP.

CISTI DELLE TESTE METACARPALI COME PRECURSORI DI EROSIONI IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: UNO STUDIO CON RMN DEDICATA

F. Barbieri¹, M. Parodi¹, G. Zampogna¹, F. Paparo², G. Garlaschi², M.A. Cimmino¹

¹Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova;

²Sezione di Diagnostica per Immagini, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova

Scopo del Lavoro: valutare frequenza e localizzazione di erosioni e cisti delle articolazioni metacarpofalangee (MCP) mediante risonanza magnetica dedicata (RM) in pazienti con artrite reumatoide (AR) e artrite di recente insorgenza (EA).

Materiali e Metodi: È stata studiata la mano dominante di 54 pazienti, dei quali 33 con AR (criteri ACR) [22 donne, età mediana 57,1 (range 34-82 anni), durata di malattia 36 mesi (12-240 mesi)] e 21 pazienti con EA [15 donne, età mediana 62,6 (28-87 anni), durata di malattia 3 mesi (3-6 mesi)]. La RM è stata eseguita con un apparecchio dedicato da 0.2 T (Artoscan, Esaote, Genova). Sono state valutate le MCP 2-5. La sequenza utilizzata è stata una Turbo 3D T1-pesata con TR/TE/NEX 35/16/1 e spessore della fetta 0.6-0.9 mm. Il piano di scansione ottenuto è quello coronale con possibilità di ricostruire i piani sagittali ed assiali. L'erosione, in accordo con i criteri OMERACT, è stata diagnosticata in presenza di una lesione ossea con perdita della bassa intensità di segnale caratteristica della corticale normale. Per essere giudicata tale, l'erosione doveva essere vista nei piani coronale ed assiale con interruzione della corticale. Nei casi dubbi, è stata valutata anche la proiezione sagittale ed una TC.

Risultati: 21 pazienti con AR e 11 pazienti con EA presentavano lesioni ossee delle MCP. Nei pazienti con AR sono state evidenziate 46 erosioni, con interessamento di 30/84 (35,7%) MCP. Presentavano erosioni 6 MCP II, 11 MCP III, 6 MCP IV,

e 7 MCP V. Nei pazienti con EA sono state evidenziate 5 erosioni, con interessamento di 5/44 (11,4%) MCP ($p=0,002$ a confronto con l'AR). Presentavano erosioni 2 MCP II, 1 MCP III, e 2 MCP V. Nell'AR, le erosioni erano più frequenti sul lato radiale (25/43 o 58,1%) rispetto a quello ulnare (18/43 o 41,9%). Nei pazienti con EA, 4 erosioni erano radiali e una sola ulnare. La posizione radiale dell'erosione era più frequente in tutte le MCP ad eccezione della V dove prevalevano quelle ulnari. Nell'AR sono state osservate 7/84 (8,3%) cisti delle MCP, nell'EA 10/44 (22,7%) ($p=0,03$). Le cisti erano sempre nelle teste metacarpali ed erano più frequentemente radiali. La diagnosi differenziale tra cisti ed erosioni era talvolta difficile ed è stata possibile in 2 casi solo con l'aiuto della TC.

Conclusioni: Sia erosioni che cisti MCP sono più frequenti sul versante radiale, un dato che può essere associato alla maggiore tensione del legamento collaterale radiale. Le cisti sono più frequenti nell'EA mentre le erosioni sono più frequenti nell'AR. È quindi possibile che alcune cisti possano evolvere nel tempo trasformandosi in erosione, in quanto area di minore resistenza dell'osso. Questa trasformazione è stata osservata in uno dei 9 pazienti che sono stati seguiti nel tempo.

Keywords: RMN, Artrite reumatoide, Metacarpofalangee.

PERIPHERAL AND INTESTINAL CD4+CD25HIGH REGULATORY T CELLS ARE EXPANDED IN ANKYLOSING SPONDYLITIS PATIENTS: A PUTATIVE ROLE FOR IL-10 IN PREVENTING TH17 RESPONSE

F. Ciccia¹, A. Accardo Palumbo¹, S. Drago², M. Bombardieri³, A.R. Giardina¹, A. Principato¹, S. Peralta⁴, P. Di Maggio², A. Ferrante¹, C. Pitzalis³, G. Triolo¹

¹Rheumatologia, Università degli Studi di Palermo; ²BIONAT SRL, Palermo; ³William Harvey Research Institute, Centre for Experimental Medicine and Rheumatology, London, United Kingdom; ⁴Gastroenterologia, Università degli Studi di Palermo

Aim of the Study: Subclinical gut inflammation demonstrated in patients with ankylosing spondylitis (AS) has been proposed as a model of early immune alterations related to Crohn's disease (CD). CD is believed to be T-cell-driven process, resulting from inappropriate cytokine production by subsets of CD4+ T-helper cells, with a defective T-cell-mediated regulatory response. Recently we have demonstrated that subclinical gut inflammation of AS patients is characterized by the over-expression of IL-23 without a Th17 polarization, in the presence of high levels of the Treg-related cytokine TGF- β .

Aim of this study was to determine the frequency of regulatory CD4+CD25 high T cells (Treg) and their distribution, and to evaluate Treg-related cytokines (IL-10, TGF- β) and Treg transcription factors (FOXP3 and STAT5) in the intestinal mucosa of AS and CD patients.

Methods: Quantitative gene expression analysis, by real time reverse polymerase reaction (rt-PCR), of Treg-related cytokines (TGF- β , IL-10) and transcription factor (STAT-5 and FOXP3) was performed on ileal biopsy specimens of 18 AS and 15 active CD patients, and 15 healthy subjects (NHS). Treg cells were also analyzed by flow cytometry. FOXP3 tissue distribution and identification of FOXP3 producing cells were finally evaluated by immunohistochemistry.

Results: A significant up-regulation of TGF- β , FOXP3, STAT-5 and IL-10 transcripts in the terminal ileum of AS and CD was observed, especially in those patients with AS and chronic gut inflammation.

Flow cytometric analysis of Treg cells showed significant peripheral expansion in both AS and CD patients ($1.08\pm 0.4\%$ and $1.05\pm 0.3\%$ respectively; $p < 0.05$), compared to NHS (0.25 ± 0.12).

Interestingly a five-fold increase in the number of Treg cells was observed in the gut of AS patients ($5\pm 3\%$; $p < 0.001$) compared to NHS ($1\pm 0.4\%$), with 70 to 80% of these cells also expressing IL-10.

Similar to published data we found that a moderate increased of Treg cells occurred in the gut of active CD patients ($1.4\pm 0.12\%$). IHC analysis confirmed the increased number of Treg cells occurring in the gut AS patients.

Conclusions: Here we provide the first evidence that an active CD4+CD25high T cell response, mainly dominated by IL-10 production, occurred in the gut of AS patients.

Since that a reciprocal relationship between Treg and Th17 cells has been recently proposed, with pro-inflammatory cytokines such as IL6 or IL-1 playing a pivotal role in dictating whether the immune response is dominated by pathogenic Th17 cells or protective T-reg cells, here we propose that the up-regulation of Treg response observed in the gut of AS patients, keeping autoreactive Th17 cells under check, is probably responsible for the absence of a clear TH17 polarization despite the high levels of IL-23 observed in the gut of AS patients.

Keywords: Ankylosing spondylitis, Regulatory T cells, Interleukin 10.

SALIVARY PROTEOMIC ANALYSIS: A NEW TOOL TO IDENTIFY CANDIDATE BIOMARKERS FOR PRIMARY AND SECONDARY SJÖGREN'S SYNDROME

C. Baldini¹, L. Giusti², C. Giacomelli¹, F. Ciregia², L. Bazzichi¹, R. Talarico¹, F. Serenissi¹, M. Mosca¹, G. Giannaccini², A. Lucacchini², S. Bombardieri¹

¹Rheumatology Unit, Pisa; ²Department of Psychiatry, Neurobiology, Pharmacology and Biotechnology, Pisa

Background: Sjögren's syndrome (SS) is a chronic autoimmune disease which may occur alone (primary SS, pSS) or in association with other autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis and systemic sclerosis (secondary SS, sSS). The hallmark of both pSS and sSS is a chronic lymphocytic infiltration of the salivary glands.

Therefore, a growing interest has arisen in the application of proteomic analysis to the search for candidate salivary biomarkers for the disease.

Encouraging preliminary results have been achieved in pSS while, so far, only a limited number of studies have been performed in sSS.

Aim of the study: to characterise the salivary proteomic profile of patients with sSS in comparison with both healthy subjects and pSS in order to verify the ability of proteomic analysis in distinguishing pSS from sSS.

Patients and Methods: Forty patients (50.8 ± 9.4 yrs, mean age \pm SD) with a diagnosis of pSS and 14 patients with a diagnosis of biopsy proven sSS made accordingly to the AECC for the disease were enrolled in the study. The sSS subgroup in-

cluded 6 patients affected by ACA-positive SSc and sSS (59.8 yrs \pm 8.2, mean age \pm SD) and 8 patients affected by Rheumatoid arthritis and sSS (59.9 ± 11.7 yrs, mean age \pm SD). Forty healthy subjects (48.45 ± 7.56 years, mean age \pm SD) were included as controls.

Patients' clinical and serological data were recorded and participants' xerostomia was assessed by a visual analogic scale at the time of sample collections.

Aliquots from the individual salivary samples were pooled into the four subgroups: pSS, RA-sSS, SSc-sSS and healthy subjects. Salivary samples were then analysed combining two-dimensional electrophoresis (2DE) and matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF-MS). Statistical analysis was performed by using Mann-Whitney U-test.

Results: In comparison to healthy volunteers both pSS and sSS salivary protein profiles were characterised by a reduction of some typical acinary proteins such as salivary alpha-amylase and carbonic anhydrase VI and by an increase of inflammatory proteins such as calgranulin B and calgranulin A. Pa-

tients with pSS in comparison to sSS presented an increased expression of beta-2 microglobulin, IGC protein, E-FABP, Zn-alpha2-glycoprotein and salivary amylase and serum albumin fragments.

Lipocalin was overexpressed in patients with RA-sSS when compared to SSc-sSS.

Conclusions: This study identified a combination pattern of several candidate biomarkers, rather than a single one, which might mirror the different aspects of glandular involvement in pSS and in sSS.

These results outline the potentiality of saliva for the detection of diagnostic biomarkers both in pSS and sSS.

Keywords: *Secondary Sjogren's syndrome, Sjogren's syndrome, Salivary proteomic analysis.*

HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN FIBROMYALGIA PATIENTS: A COMPARISON WITH RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS AND HEALTHY CONTROLS USING THE SF-36 HEALTH SURVEY

A. Ciapetti¹, F. Salaffi¹, P. Sarzi-Puttini², R. Girolimetti¹, F. Atzeni², S. Gasparini¹, W. Grassi¹

¹Department of Molecular Pathology and Innovative Therapies, Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Ancona;

²Rheumatology Unit, L. Sacco Hospital, Milan

Objective: To compare health-related quality of life (HRQL) in patients with fibromyalgia (FM) or rheumatoid arthritis (RA) and healthy subjects, and investigate the factors are associated with the greater impact of FM.

Methods: In this cross-sectional study of 380 patients with FM, 693 with RA, and 1579 healthy controls, HRQL was evaluated using the Medical Outcome Study Short-Form 36 (SF-36); the other measures included disease-related characteristics, demographic variables and comorbidities. S-scores were calculated for comparisons with the norm, and multivariate analyses were used to assess the relationships between HRQL and the clinical and demographic variables.

Results: In comparison with the healthy controls, the FM patients showed significant impairment on all eight scales of the SF-36 ($p < 0.0001$), and the physical and mental component summary scores (PCS and MCS) ($p < 0.0001$). The mean PCS and MCS of the FM patients were respectively 38.5 (SD=6.9) and 32.8 (SD=10.9); those of the RA patients were 33.5 (SD=6.4) ($p < 0.01$) and 40.2 (SD=11.9) ($p < 0.001$). The dimensions usually affected by FM were vitality (s-score -1.61), mental health (s-score -1.46) and general health (s-score -1.47), whereas the RA patients were more impaired in terms of physical functioning (s-score -1.63) and role limitations due to physical function (s-score -0.94); bodily pain scores were similar in the two groups. The PCS was lower than the MCS in the RA

patients (s-scores -1.80 vs -0.62), but the two scores were similar in the FM patients (s-scores -1.20 vs -1.08). Multiple regression models showed that the physical component of the SF-36 was associated with widespread pain (the SAPS score) ($p < 0.0001$), education ($p = 0.0017$), and body mass index ($p = 0.007$), and the mental component was associated with widespread pain (the SAPS score) ($p = 0.0005$), sleep abnormalities ($p = 0.0033$), physical function ($p = 0.015$), fatigue ($p = 0.029$), gender ($p = 0.014$) and a low educational level ($p = 0.0007$).

Conclusion: Patients with FM see the disease as having a considerable impact on their HRQL, and their perceived disability seems to be influenced by their mental health.

Keywords: *Health-related quality of life, Mental health, Fibromyalgia.*

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE SELF-ADMINISTERED FIBROMYALGIA ASSESSMENT STATUS: A DISEASE-SPECIFIC COMPOSITE MEASURE FOR EVALUATING TREATMENT EFFECT

F. Atzeni¹, F. Salaffi², P. Sarzi-Puttini¹, R. Girolimetti², S. Gasparini², W. Grassi²

¹Rheumatology Unit, L. Sacco University Hospital, Milan; ²Department of Rheumatology, Polytechnic University of Marche Medical School, Ancona

Objective: To develop and analyse the psychometric properties of a new disease-specific composite index, the FAS (Fibromyalgia Assessment Status), for evaluating patients with fibromyalgia (FM) that includes domains/items that are considered relevant by patients and doctors.

Methods: Using a traditional development strategy, we have constructed the FAS. The psychometric properties of FAS were tested in 226 FM patients (209 women, 17 men) with a mean age of 52.1 ± 10.8 years, and a mean duration of symptoms of 10.5 ± 9.7 years (range 1-28 years), whose disease-related characteristics were assessed by means of patient 11-numbered circle VAS for pain, fatigue, sleep disturbance, and general health (GH), the tender point score (TPS), the Self-Assessment Pain Scale (SAPS), the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), and the Medical Outcomes Study SF-36 Health Survey (SF-36). A group of 226 patients satisfying the ACR criteria for rheumatoid arthritis was used for comparative purposes. Of the 179 FM patients who entered the follow-up study, 152 completed the 3-month period and were included in the responsiveness analyses. One hundred and fifty-four patients repeated the FAS questionnaire after an interval of one week, and its test/retest reliability was calculated using concordance correlation coefficients (CCCs) and Bland and Altman's method. Construct validity was assessed using factor analysis, Cronbach's alpha, Kruskal-Wallis test, Wilcoxon's test, Spearman's correlations, and receiver operating characteristic (ROC) curves. Responsiveness was evaluated on the basis of effect size and the standardised response mean.

Results: The FAS fulfilled the established criteria for validity, reliability and responsiveness. Factor analysis revealed that the FAS constitutes a monocomponent measure in FM. SAPS and fatigue contribute most and respectively explained 47.46% and 31.23% % of the variance explained; sleep explained 21.29%. In testing for internal consistency reliability we found that Cronbach's alpha for the FAS was 0.781, indicating high reliability.

As expected, higher significant correlations were found when comparing FAS with total FIQ ($\rho=0.347$; $p<0.0001$) and the FIQ subscales, particularly job ability, tiredness, fatigue and pain (all at $p<0.0001$), but the correlation between the FAS and the mental component summary scale score (MCS) of the SF-36 ($\rho=-0.531$; $p<0.0001$) was particularly interesting. Test-retest reliability was satisfactory, with CCCs of 0.853 confirmed by Bland-Altman plots. The magnitude of the responsiveness measures was statistically different between the FAS (0.889) and the FIQ (0.781) ($p = 0.038$), and between the SF-36 MCS (0.434) and the SF-36 physical component summary scale score (PCS) (0.321) ($p<0.01$).

Conclusion: Our data suggest that the self-administered FAS is a reliable, valid and responsive disease-specific composite measure for assessing treatment effect in patients with FM, and is suitable for use in clinical trials and everyday clinical practice.

Keywords: Fibromyalgia assessment status, Validity, Fibromyalgia.

ANTI-INFLAMMATORY ANTI-FIBROTIC EFFECT OF ANGIOTENSIN AT2 RECEPTOR STIMULATION OR AT1 RECEPTOR BLOCKADE IN SCLERODERMA

F. Santi¹, K. Ströder², F. Rompe², A. Wieland², M. Artuc³, C. Thöne-Reineke², N. Malavolta¹, C. Borghi¹, T. Unger², U.M. Steckelings²

¹Università di Bologna, Azienda Ospedaliera S. Orsola-Malpighi, Bologna;

²CCR, Center for Cardiovascular Disease, Berlin, Germany; ³Dermatology Dpt La Charité Hospital, Berlin, Germany

Aim of the Study: Skin harbours a complete renin-angiotensin-system (RAS). There is evidence for an upregulation of RAS in Scleroderma lesions. Our project aimed at investigating whether pharmacological interference with the RAS (angiotensin AT1 receptor blockade or AT2 receptor stimulation) may be effective in reducing inflammation and fibrosis in a scleroderma murine model.

Material and Methods: Female C3/H mice were treated with bleomycin injection (100 µl of a 100 µg/ml solution s.c.) every second day over a period of 4 weeks. Animals were randomised in 4 treatment groups (n=6 each):

- 1) control group (not treated);
- 2) Bleomycin;
- 3) Bleomycin+ AT1R blocker, Candesartan (0,1 mg/kg bw, s.c. every day);
- 4) Bleomycin + AT2R agonist, Compound21 (0,3 mg/kg bw, s.c. every day). Subsequently, tissue samples were collected and analysed for markers of inflammation and fibrosis by real time RT-PCR, Western Blotting and conventional histological staining (HE).

Results: After 4 weeks of Bleomycin injection, histological analysis showed an increased in extracellular matrix primarily within the subdermal layers. This fibrotic reaction was ameliorated both by Compound21 and Candesartan treatment. Histological reduction of fibrosis as a results of Compound21 or Candesartan treatment coincided with a reduced expression of precollagen II and TGF β as estimated by Western Blot. Furthermore, Bleomycin elicited an increase in IL-6 and MCP-1 mRNA expression, which could be significantly reduced by Compound21 and Candesartan.

Experiments in vitro on human fibroblasts both from healthy donors and from patients affected by scleroderma show results similar to our murine model.

Conclusions: Our data indicate that pharmacological interference with the cutaneous RAS by AT1R blockade or by AT2R stimulation could be a potential therapeutic approach to reduce inflammation and fibrosis in scleroderma and, potentially, in other pathological settings with similar pathomechanism.

Keywords: Renin angiotensin system, New drugs, Fibrosis.

SYNOVIAL MONONUCLEAR CELL INFILTRATE IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS: CLINICAL AND RADIOGRAPHIC CORRELATES

S. Bugatti, A. Manzo, B. Vitolo, C. Fusetti, R. Caporali, C. Montecucco

Cattedra ed Unità Operativa di Reumatologia, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Purpose: To investigate the pattern of the synovial mononuclear cell infiltrate in early rheumatoid arthritis (RA) in comparison with long-standing RA and analyze the clinical correlates of some relevant synovial cellular and molecular biomarkers.

Methods: Bioptic synovial samples were collected from 25 RA patients with disease duration of less than 12 months. Complete clinical, laboratory and radiographic data were recorded. Synovial samples were also obtained from 20 RA patients with disease duration >5 years undergoing synovial biopsy (10 patients) and joint replacement (10 patients). Each tissue was evaluated through a semi-quantitative score for both the aggregational and the diffuse tendency of the mononuclear cell infiltrate according to the following criteria: 1) aggregational score: 0 = no aggregates/grade (G) 1 aggregates; 1 = G2 aggregates; 2 = rare G3 aggregates; 3 = dense G3 aggregates; 2) diffuse score: 0 = absent; 1 = minimal; 2 = moderate; 3 = high. All the analyses were performed both in haematoxylin-eosin and with specific markers for lymphocytes and macrophages. Quantitative RT-PCR was performed to assess tissue levels of inflammatory/anti-inflammatory and osteoclastogenic/osteoblastic factors.

Results: The mean disease duration of our study population was 6.8 months (SD \pm 4.1). None of the patients was under disease-modifying treatment, whilst 11/25 patients were taking glucocorticoids (prednisone <7.5 mg/day). Twelve patients (48%) were seropositive for IgM rheumatoid factor (RF) and 9 (36%) for anti-citrullinated peptide antibodies (ACPA). Ero-

sions were detected in 7/25 (28%) patients. Synovial samples from patients with early RA were comparable to those from patients with long-standing RA in terms of lining layer thickness, total degree of inflammatory cell infiltration, frequency of lymphoid aggregates and tissue levels of TNF, IL-1 and RANKL. High CD3+ T cell and CD68+ macrophage diffuse scores were associated with features of inflammation, such as lining hyperplasia (p=0.01), higher levels of pro-inflammatory cytokines, high erythrocyte sedimentation rate (p=0.01) and C-reactive protein (p = 0.02) and number of swollen joints (p = 0.03). Large CD20+ B cell aggregates showed an independent association with erosive disease in a multivariate logistic regression model (OR 5.3, 95% CI 1.4-19.5, p=0.01) including RF and ACPA. No association was found between serum autoantibodies and the B cell aggregational score or the presence of CD21+ germinal centres.

Conclusions: Synovitis in early RA may exhibit inflammatory features indistinguishable from long-standing RA both qualitatively and quantitatively, indicating that the clinical definition of early RA actually reflects a chronic pathologic process. In early RA, large synovial lymphoid aggregates, best evaluated by B cell analysis, are found in the most aggressive forms with radiographic erosions.

Larger prospective studies are needed to clarify the potential prognostic value of different synovial immuno-histologic patterns in early RA.

Keywords: *Early rheumatoid arthritis, Sinovite, Linfociti B.*

COMUNICAZIONI MISCELLANEA 2

Moderatori: A. Corvetta (Rimini), R. Meliconi (Bologna)

- Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): four cases treated with aminobisphosphonate (Pamidronate)
B. Teruzzi, A. Salmaso, I. Pontikaki, M. Gattinara, V. Gerloni, F. Fantini
- Le HDL inibiscono la produzione di chemochine nel modello murino di infiammazione da microcristalli
A. Scanu, R. Luisetto, F. Oliviero, P. Sfriso, D. Burger, L. Punzi
- Miopatia subclinica in pazienti affetti da neoplasia del colon-retto: ipotesi sulla patogenesi delle miositi paraneoplastiche
S. Zampieri, N. Adami, U. Carraro, A. Ghirardello, E. Tarricone, N. Bassi, M.E. Rampudda, M. Vecchiato, S. Savastano, S. Merigliano, L. Punzi, A. Doria
- Morbo di De Quervain: valutazione ecografica
A. Volpe, A. Marchetta, M. Pavoni, P. Caramaschi, L.M. Bambara, D. Biasi, C. Zorzi, G. Arcaro
- Indagine sui fattori di rischio per osteoporosi e calcolo del rischio fratturativo con l'algoritmo di Black a 5 anni e l'algoritmo SIOMMMS a 10 anni: analisi da un database interregionale Abruzzo, Marche e Molise
F. Silveri, F. Paoletti, M. Ranieri, A. Di Felice, A. Spinelli, M. Sfrappini, A. Passerini, N. Franchi, L. Del Forno, M. Pozzone, N. La Penna, G. Cenci, G. Mancini, F. Zura, L. Ceccoli, L. Di Matteo, C.M. Frencucci
- Infezioni da Chikungunya in Emilia-Romagna: persistenza della sintomatologia e fattori associati
M.L. Moro, A. Corvetta, G. Silvi, R. Angelini, F. Mascella, F. Miserocchi, P. Sambo, A.C. Finarelli, V. Sambri, C. Gagliotti, E. Massimiliani, A. Mattivi, E. Grilli, A.M. Pierro, P. Macini
- L'artropatia emofilica (HA) è caratterizzata da aumentati livelli di FAS circolante
S. Guiducci, D. Melchiorre, E. Romano, V. Rogai, C. Ceccarelli, S. Linari, I. Miniati, M. Innocenti, M. Morfini, M. Matucci Cerinic
- Accuracy of single versus composite provocative clinical tests in the assessment of painful shoulder
A. Ciapetti, F. Salaffi, M. Carotti, S. Gasparini, E. Filippucci, W. Grassi
- Real-time fusion imaging tra risonanza magnetica nucleare ed ecografia muscolo-scheletrica nell'osteoartrosi della mano
A. Iagnocco, C. Perella, M. Modesti, E. Sabatini, S. Takanen, C. Vavala, G. Valesini
- Google™ and his brothers: who is informing our patients? A preliminary survey on the quality of rheumatology-related searches on internet
F. De Leonardis, F. Trotta, G. Ciancio, M. Govoni
- Gastrite cronica atrofica e malattie reumatiche
G. Minenna, M.M. Massimo, M. Amoruso, C. Vitale, D. Pizzolato

CHRONIC RECURRENT MULTIFOCAL OSTEOMYELITIS (CRMO): FOUR CASES TREATED WITH AMINOBISPHOSPHONATE (PAMIDRONATE)

B. Teruzzi, A. Salmaso, I. Pontikaki, M. Gattinara, V. Gerloni, F. Fantini

Istituto G. Pini, Dipartimento di Reumatologia, U.O.S. di Reumatologia Infantile, Milano

CRMO is an autoinflammatory disease of children and young adults, characterized by the insidious onset of local pain and swelling in affected bone and fever. The bone lesions are radiologically characterized as multiple luciens surrounded by defined zones of patchy but dense sclerosis, cortical thickening from periosteal new bone formation, and increased bone size with different bones involved.

Diagnosis is based upon laboratory tests (elevated levels of CRP/ESR), bone scintigraphy and MRI findings and is proved by open bone biopsy. Recently bisphosphonate therapy, and particularly i.v. pamidronate, has been proposed as treatment for patients both CRMO who do not responder to NSAIDs therapy.

We report 4 cases of children affected by CRMO treated with a therapeutic cycle of aminobisphosphonate (pamidronate). In all pts. the diagnosis of CRMO was confirmed by bone scintigraphy, MRI and open bone biopsy. Pt.1. 12-years-old age (disease onset 10 yrs) presented with pain and swelling of right ankle, hip, knee and breastbone; CRP 2.4 mg/dl, ESR 100 mm/h. CRMO of right distal tibial epiphysis, right peroneal malleolus, breastbone and right hip. Pt.2. 5-years-old age presented with post-traumatic back pain in the past month and pathologic fracture of three thoracic vertebrae; normal values of CRP and ESR. CRMO of right iliac wing and thoracic spine (T8-

T9-T10). Pt.3. 8-years-old age presented lumbar pain and swelling in the past month associated with antalgic scoliosis; CRP <0.5 mg/dl, ESR 40 mm/h.

CRMO of left distal tibial epiphysis, thoracic spine (T7-T8), right iliac wing. Pt.4 17-years-old age (disease onset 11 yrs) presented with post-traumatic pain and swelling of right hip and heel; CRP 1.6 mg/dl, ESR 29 mm/h. CRMO of bilateral distal tibial epiphysis, left calcaneus and neck of right femur. All 4 pts. were treated with 3 infusions of pamidronate 0.5-1.3 mg/kg/day in 250 ml of saline solution i.v. infusion at day 1,3,5 and then monthly.

Severe adverse reaction was not found except for low-grade fever and lassitude on the day following administration.

In all pts a remarkable improvement of painful symptoms was quickly achieved.

MRI performed 1-3 months after treatment showed an important reduction of osteolytic, sclerotic and reactive bone lesions, and normalization of inflammatory values was observed. Our experience suggests that pamidronate maybe an efficacious alternative to conventional treatment in CRMO.

Keywords: *Crmo, Bisphosphonate, Pamidronate.*

LE HDL INIBISCONO LA PRODUZIONE DI CHEMOCINE NEL MODELLO MURINO DI INFIAMMAZIONE DA MICROCRISTALLI

A. Scanu¹, R. Luisetto¹, F. Oliviero¹, P. Sfriso¹, D. Burger², L. Punzi¹

¹Cattedra e U.O.C. di Reumatologia, Università di Padova;

²Clinical Immunology Unit, Department of Internal Medicine, University of Geneva, Switzerland

Scopo del Lavoro: Il modello murino della tasca d'aria rappresenta uno dei pochi modelli d'inflammatione locale che si prestano alla valutazione degli effetti dei microcristalli nell'animale. Si tratta di una procedura facilmente manipolabile e largamente utilizzata per lo studio di numerosi agenti antinfiammatori e antireumatici. In questo lavoro abbiamo deciso di utilizzare questo modello per verificare quanto ottenuto precedentemente in vitro sull'effetto antinfiammatorio delle lipoproteine ad alta densità (HDL) nell'inflammatione indotta dai cristalli di urato monosodico (UMS).

Metodi: I cristalli di UMS sono stati sintetizzati secondo metodica di Denko e sterilizzati per 2 h a 180°C. Le HDL sono state isolate mediante ultracentrifugazione dal sangue periferico di volontari sani. Le tasche d'aria sono state indotte mediante l'iniezione di 3,5 ml di aria sterile nel tessuto sottocutaneo del dorso di topi ceppo CD1 dopo anestesia con sevofane al 4%. La stessa operazione è stata ripetuta 3 giorni dopo la prima iniezione. Dopo 6 giorni, 2 mg di cristalli di UMS in 1 ml di PBS sono stati iniettati nelle tasche d'aria in presenza o in assenza di HDL alla concentrazione di 0,1 mg/ml. Dopo 24 h negli essudati, recuperati dalle tasche mediante lavaggio con 2 ml di PBS, è stato valutato il grado d'inflammatione mediante conta leucocitaria totale. La concentrazione di CCL2 è stata determinata negli essudati mediante ELISA dopo centrifugazione.

Risultati: L'iniezione della sospensione di cristalli di UMS induce una risposta infiammatoria caratterizzata dall'accumulo di leucociti e dall'aumento della concentrazione di CCL2 negli essudati raccolti dopo lavaggio delle tasche d'aria. Il trattamento con HDL riduce di circa 5,4 volte la conta leucocitaria e inibisce la produzione della chemochina di circa 5,8 volte rispetto al trattamento con i soli cristalli. L'iniezione di sole HDL non ha indotto alcun effetto infiammatorio.

Conclusioni: Con questo studio abbiamo dimostrato che il trattamento con HDL è in grado di limitare l'inflammatione indotta dai cristalli di UMS nel modello animale della tasca d'aria, riducendo il reclutamento dei leucociti e la produzione di fattori chemiotattici nel sito dell'inflammatione. I nostri risultati confermano la funzione antinfiammatoria delle HDL e suggeriscono un loro possibile ruolo nello spegnimento dell'attacco di gotta acuto.

Keywords: *HDL, Cristalli di urato, Inflammatione.*

MIOPATIA SUBCLINICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIA DEL COLON-RETTO: IPOTESI SULLA PATOGENESI DELLE MIOSITI PARANEOPLASTICHE

S. Zampieri¹, N. Adami¹, U. Carraro¹, A. Ghirardello¹, E. Tarricone², N. Bassi², M.E. Rampudda², M. Vecchiato³, S. Savastano³, S. Merigliano³, L. Punzi², A. Doria²

¹Lab. di Miologia Traslazionale, Dip. Scienze Biomediche e Sperimentali, Università di Padova; ²Cattera e U.O.C. di Reumatologia, Dip. di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Padova; ³3^a Clinica Chirurgica, Dip. di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Unità di Colonproctologia, Osp. S. Antonio, Padova

Scopo: La miosite autoimmune può essere associata a neoplasia manifestandosi precedentemente o successivamente ad essa. In particolare nelle forme paraneoplastiche, la rimozione chirurgica o il trattamento chemioterapico della neoplasia si associano a miglioramento dei sintomi e dei segni clinici della miosite.

L'obiettivo del nostro lavoro è quello di caratterizzare morfologicamente il muscolo scheletrico di pazienti affetti da neoplasia diagnosticata in fase precoce, prima della resezione del tumore e del trattamento chemioterapico, allo scopo di identificare eventuali alterazioni istopatologiche indicative di miopatia e/o miosite subclinica.

Materiali e Metodi: Analisi istologiche, istochimiche, ed immunoistochimiche sono state condotte su sezioni criostatiche di biopsie muscolari di pazienti affetti da neoplasia del colon-retto (n=10) sottoposti ad intervento chirurgico per la resezione del tumore, e di pazienti affetti da miosite autoimmune (n=10, di cui 3 forme paraneoplastiche). Sezioni criostatiche di biopsie di soggetti sani (n=10) sono state utilizzate come controlli.

Risultati: Nelle biopsie muscolari dei pazienti affetti da neoplasia e da miosite abbiamo osservato fenomeni di atrofia muscolare: le fibre muscolari avevano un diametro medio di $48,28 \pm 14,96$ (m±SD) nei pazienti neoplastici e di $48,17 \pm 16,80$ nei pazienti affetti da miosite, in entrambi i casi minore rispetto a quello riscontrato nei controlli pari a $59,64 \pm 19,47$ (pazienti vs controlli $p < 0,0001$). È stato inoltre osservato un aumento della percentuale di fibre muscolari con nuclei centrali sia nei pazienti affetti da neoplasia ($9,15 \pm 8,9$) che in quelli af-

fetti da miosite ($3 \pm 3,5$) rispetto ai controlli sani ($0,19 \pm 0,37$; pazienti vs controlli $p < 0,001$).

Nelle biopsie dei pazienti neoplastici abbiamo osservato un esiguo numero di cellule mononucleate positive per l'antigene leucocitario comune CD45 infiltranti la matrice extracellulare, mentre nelle biopsie dei pazienti con miosite, tale infiltrato era molto più esteso.

Fibre muscolari rigeneranti esprimono sia l'isoforma embrionale della miosina (embMHC), che la molecola di adesione neuronale (N-CAM) sono state identificate nel 30% e nel 50% dei pazienti neoplastici, mentre fibre embMHC e N-CAM positive sono state rinvenute nel 60% e nel 30% dei pazienti affetti da miosite.

Le biopsie di controllo sono risultate negative per la ricerca di tali marcatori.

Conclusioni: Il muscolo scheletrico dei pazienti affetti da neoplasia del colon-retto diagnosticata in fase precoce presenta segni iniziali di miopatia subclinica, caratterizzata da atrofia muscolare, fibre con nuclei centrali e rigeneranti, aspetti istopatologici simili a quelli osservati nelle biopsie dei pazienti con miosite. Tali osservazioni, per la prima volta riscontrate in muscoli di pazienti neoplastici all'esordio di malattia, suggeriscono che fattori di origine tumorale sono importanti nell'indurre miopatia, evento che potrebbe risultare determinante in soggetti con uno specifico background genetico, predisposti allo sviluppo di miositi autoimmuni.

Keywords: *Miosite idiopatica autoimmune, Neoplasia, Miopatia.*

MORBO DI DE QUERVAIN: VALUTAZIONE ECOGRAFICA

A. Volpe¹, A. Marchetta¹, M. Pavoni², P. Caramaschi³, L.M. Bambara³, D. Biasi³, C. Zorzi², G. Arcaro¹

¹Ospedale Sacro Cuore, Dipartimento di Medicina Generale, Verona; ²Ospedale Sacro Cuore, Dipartimento di Ortopedia, Verona;

³Università di Verona, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Verona

Scopo del Lavoro: Il Morbo di De Quervain è una tenosinovite stenotica del primo comparto degli estensori del polso e una delle cause più frequenti di dolore a carico di tale articolazione. Il primo comparto degli estensori è costituito da due tendini: l'estensore breve del pollice (EBP) e l'abducente lungo del pollice (ALP). I pochi studi ecografici finora pubblicati si sono soffermati in particolare sugli aspetti infiammatori a carico dei tendini.

Lo scopo del presente studio è di differenziare due aspetti ecograficamente identificabili: la patologia del retinacolo che avvolge il primo comparto e gli aspetti infiammatori a carico dei tendini.

Materiali e Metodi: Sono stati studiati 33 pazienti con diagnosi clinica di Morbo di De Quervain.

I criteri di inclusione erano:

- 1) dolore sul lato radiale del polso,
- 2) diagnosi di morbo di De Quervain formulata da un ortopedico esperto in chirurgia della mano,
- 3) positività del test di Finkelstein.

Tutte le valutazioni ecografiche venivano eseguite dal medesimo operatore con un ecografo Vivid 7 (General Electric, Milwaukee, WI), utilizzando una sonda lineare matrice di 12 MHz. Il gruppo di controllo consisteva di 24 soggetti sani paragonabili per sesso e per età.

Risultati: In tutti i pazienti si evidenziava un significativo ispessimento ipoecogeno del retinacolo rispetto ai controlli ($2,01 \pm 0,53$ mm vs. $0,43 \pm 0,11$ mm; $P < 0,0001$). I pazienti con Morbo di De Quervain potevano essere divisi in due gruppi sulla base dell'aspetto del retinacolo: un primo gruppo in cui il retinacolo ispessito avvolgeva comprimendo sia EBP che ALP (Morbo di De Quervain tipo I, 72,7% dei casi) e un secondo gruppo in cui il retinacolo presentava una sepimentazione tra i due tendini; in questi casi l'ispessimento e la compressione interessavano solo l'EBP (Morbo di De Quervain tipo II, 27,3%).

I pazienti con Morbo di De Quervain tipo I erano più anziani ($55,4$ anni vs. $40,1$, $P = 0,009$) e mostravano più frequentemente aspetti di tenosinovite essudativa ($91,7\%$ vs. $22,2\%$, P

<0.001) e ipervascolarizzazione al power doppler (75.0% vs. 11.1%, P=0.002).

Conclusioni: La caratteristica ecografica principale del Morbo di De Quervain, di cui esistono due tipi distinguibili ecograficamente, è rappresentata dall'ispessimento del retinacolo, che è stata osservata in tutti i casi.

La tenosinovite invece non è costante e risulta significativamente associata al tipo I.

La distinzione tra le due forme è di rilievo sul piano terapeutico, in quanto il trattamento infiltrativo, in assenza di guida ecografica, può presentare un maggiore tasso di fallimento in caso di morbo di De Quervain di tipo II in cui dovrebbe essere selettivamente infiltrato l'EBP.

Le informazioni di natura anatomica ottenibili con l'ecografia potrebbero essere un ausilio prezioso anche in caso di ricorso alla chirurgia.

Keywords: *Ecografia muscoloscheletrica, Morbo di De Quervain, Tenosinovite stenosante.*

INDAGINE SUI FATTORI DI RISCHIO PER OSTEOPOROSI E CALCOLO DEL RISCHIO FRATTURATIVO CON L'ALGORITMO DI BLACK A 5 ANNI E L'ALGORITMO SIOMMMS A 10 ANNI: ANALISI DA UN DATABASE INTERREGIONALE ABRUZZO, MARCHE E MOLISE

F. Silveri¹, F. Paoletti², M. Ranieri³, A. Di Felice⁴, A. Spinelli⁵, M. Sfrappini⁶, A. Passerini⁷, N. Franchi⁸, L. Del Forno⁹, M. Pozzone¹⁰, N. La Penna¹¹, G. Cenci¹², G. Mancini¹³, F. Zura¹⁴, L. Ceccoli¹⁵, L. Di Matteo¹⁶, C.M. Frencucci¹⁵

¹Clinica Reumatologica Università Politecnica delle Marche, Ancona; ²Servizio di Reumatologia Ospedale S. Francesco Caracciolo, Agnone (IS); ³Ambulatorio di Reumatologia U.O. Medicina Interna, Tagliacozzo (AQ); ⁴Medicina Nucleare e Radioterapia Metabolica Ospedale Renzetti, Lanciano; ⁵U.O. Medicina Nucleare A.O. SS. Salvatore, Pesaro; ⁶U.O.C. Geriatria Ospedale Madonna del Soccorso, S. Benedetto del Tronto (AP); ⁷Clinica Ortopedica Ospedale Policlinicizzato SS. Annunziata, Chieti; ⁸U.O.C. Ortopedia e Traumatologia, Ospedale Mazzini, Teramo; ⁹U.O. Medicina Interna P.O. S. Paolo, Vasto (CH); ¹⁰U.O.C. Geriatria P.O. S. Salvatore Coppito, L'Aquila; ¹¹Servizio Medicina Specialistica Ambulatoriale Ortopedia e Traumatologia ASREM Poliambulatorio Termoli (CB); ¹²U.O. Geriatria Ospedale "Santa Croce" Fano (PU); ¹³U.O. Geriatria Ospedale Macerata; ¹⁴Divisione di Ortopedia e Traumatologia Ospedale "Murri" Fermo; ¹⁵Clinica Di Endocrinologia Università Politecnica delle Marche Ancona; ¹⁶U. O. Reumatologia Ospedale S. Spirito Pescara

Come noto l'osteoporosi e le conseguenti fratture, particolarmente quelle femorali, determinano costi sociali elevati. È peraltro acquisito che la BMD non è da sola sufficiente ad identificare precocemente i soggetti a rischio di frattura. A questo punto risulta oggi indispensabile disporre di strumenti che valutando diversi fattori di rischio diano una risposta quanto più precoce e precisa possibile sul reale rischio fratturativo della paziente. Sia l'algoritmo di Black che quello della SIOMMMS si sono dimostrati strumenti utili a tal fine, per affidabilità e reperibilità delle informazioni. In questa indagine abbiamo raccolto informazioni sui fattori di rischio per 1750 donne: età, peso, storia familiare di fratture, pregresse fratture, fumo, fratture di polso, menopausa precoce, artrite reumatoide. I dati, raccolti attraverso un software creato ad hoc, sono afferiti ad un database centrale inter-regionale. Le caratteristiche medie della popolazione indagata sono: età 65.5 (SD 9.9), T-Score Hip -1.19 (SD 1.3) (nota in 1330 pazienti, 76%), BMI 25.3 (SD 4.1). La prevalenza dei fattori di rischio è: fratture dopo i 50 anni 26%, fumatrici (>10 sigarette/die) 10%(4%), peso inferiore ai 57Kg 24%, frattura femorale madre dopo 50 anni 10%, ausilio braccia per alzarsi dalla sedia 18%, familiarità per fratture d'anca 11%, presenza artrite reumatoide 3%, fratture di polso 9%, menopausa precoce 29%. Risultati: sia con il test di

Black comprensivo di BMD che con il test di Black senza BMD più del 20% delle pazienti ha un rischio di frattura femorale e non-vertebrale superiore alla soglia indicata come limite. Nel gruppo di età > 65 anni la percentuale di donne con valore oltre la soglia è del 39%.

Risultati algoritmo SIOMMMS: il 6% delle pazienti ha un rischio fratturativo femorale a 10 anni superiore al 10%. La stessa analisi è stata condotta nel sottogruppo di pazienti con età superiore ai 65 anni (n=763), particolarmente numeroso nel nostro campione e qui la percentuale di donne ad alto rischio di fratture sale al 10%.

Conclusioni: L'applicazione di differenti algoritmi per il calcolo del rischio fratturativo nella stessa popolazione studiata ci permette di stimare il rischio fratturativo nel medio periodo (5 anni) e nel lungo periodo (10 anni).

Disponendo di un database centrale e di un sistema standardizzato di raccolta, si intende incrementare la raccolta dati con altre informazioni cliniche da correlare con il rischio fratturativo come ad esempio numero delle fratture vertebrali e valutazione morfometrica.

Keywords: *Osteoporosi, Fattori di rischio, Fratture da osteoporosi.*

INFEZIONI DA CHIKUNGUNYA IN EMILIA-ROMAGNA: PERSISTENZA DELLA SINTOMATOLOGIA E FATTORI ASSOCIATI

M.L. Moro¹, A. Corvetta², G. Silvi³, R. Angelini³, F. Mascella², F. Miserocchi⁴, P. Sambo⁵, A.C. Finarelli⁶, V. Sambri⁷, C. Gagliotti¹, E. Massimiliani⁶, A. Mattivi⁶, E. Grilli¹, A.M. Pierro⁷, P. Macini⁶

¹Area Rischio Infettivo, Agenzia Sanitaria e Sociale Regione Emilia-Romagna, Bologna; ²Medicina Interna e Reumatologia - ASL di Rimini; ³Dipartimento di Sanità Pubblica, Azienda Usl di Ravenna; ⁴Medicina Interna, Azienda Usl di Ravenna; ⁵Medicina Interna e Reumatologia, Azienda Usl di Cesena; ⁶Servizio Sanità Pubblica, Assessorato alle Politiche per la Salute, Bologna; ⁷Centro di riferimento Regionale per le Emergenze Microbiologiche CRREM, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Bologna

Scopo: Descrivere, in un paese non tropicale, la storia naturale dell'infezione da virus Chikungunya e individuare i fattori associati ad una prognosi peggiore, in termini di permanenza a distanza della sintomatologia e della gravità del quadro clinico.

Materiali e Metodi: Studio di coorte prospettico: sono state incluse le persone residenti in Emilia-Romagna, identificate come possibili casi dal sistema di sorveglianza durante il periodo epidemico e casi aggiuntivi identificati da studi concomitanti. Con un totale di 200 casi (stima minima numerosità della coorte) e un valore ipotetico di casi con sintomatologia artralgica a sei mesi pari al 30% si ottiene una precisione assoluta della stima del 6% con livello di confidenza del 95%. Alle persone incluse nella coorte è stato proposto un questionario mirato a rilevare informazioni di carattere socio-demografico e sanitarie e la effettuazione di un prelievo di sangue per dosare gli anticorpi IgG anti-CHIK (al 4-5-12° mese). Alle persone che alla prima intervista ancora presentavano segni e/o sintomi è stata proposta una visita presso ambulatorio dedicato. È stata inoltre eseguita la ricerca degli anticorpi anti-Citrullina, anti-nucleo e la ricerca sierologica di HCV. L'analisi è stata condotta su tutti i casi confermati con esami di laboratorio.

Risultati: Delle 250 persone identificate, per 249 sono disponibili interviste eseguite al 4-5° mese dall'epidemia.

Tra i casi, 54% erano donne, età media di 58,2 anni (DS 20,4) (28% 40-59 anni, 55% >60 anni). 142 (57%) residenti a Castiglione di Cervia/Ravenna, frazioni più colpite dall'epide-

mia. 203 (81%) dichiaravano di presentare ancora uno o più sintomi riconducibili alla infezione (dolori articolari, dolori muscolari, astenia, equilibrio, alterazioni sensibilità, perdita capelli/peli, altri sintomi); 124 (50%) tre o più dei precedenti sintomi. 180 riferivano dolori articolari ancora presenti (72%), ma 79 tra questi soffrivano di dolori anche prima dell'epidemia. La prevalenza di dolori articolari aumenta con il progredire dell'età: da 20% sotto i 20 anni a 84% sopra i 59.

La localizzazione prevalente del dolore era alle mani (60%), piedi (58%), caviglie (58%) ginocchia (50%). Tra i siti interessati quello riferito più dolente era il piede (23% su 165 rispondenti). Da 0 a 10, il 76% riferiva dolore con intensità uguale o superiore a 5. 54 persone (22%) prendevano farmaci per dolore. 123 (68%) riferivano dolore articolare come presente continuativamente nel periodo tra infezione e intervista, 144 (80%) con localizzazione costante e 69 (38%) con medesima intensità. 102 casi riferivano dolore muscolare (41%), 105 astenia (42%) con limitazione dell'attività in 60 persone, 63 (25%) problemi di equilibrio, 59 (24%) alterazioni della sensibilità, 72 (29%) perdita di capelli/peli, 62 (25%) altri sintomi.

Conclusioni: L'impatto clinico, sulla base della sintomatologia riferita, sembra essere significativo, anche a distanza di 4-5 mesi dall'insorgenza della malattia.

Keywords: Infezione da chikungunya, Studio di coorte, Prognosi.

L'ARTROPATHIA EMOFILICA (HA) È CARATTERIZZATA DA AUMENTATI LIVELLI DI FAS CIRCOLANTE

S. Guiducci, D. Melchiorre, E. Romano, V. Rogai, C. Ceccarelli, S. Linari, I. Miniati, M. Innocenti, M. Morfini, M. Maticci Cerinic

Università degli Studi di Firenze

L'HA è caratterizzata da un rapido deterioramento delle articolazioni. La patogenesi dell'HA condivide alcune caratteristiche cliniche e biologiche con l'artrite reumatoide (AR), in particolare modo la sinovite e l'erosione ossea. Fas Ligand (FasL) è una proteina transmembrana di tipo II che appartiene alla famiglia del TNF; l'apoptosi mediata da FAS nelle cellule sinoviali dell'AR è coinvolta precocemente nel processo di regressione delle cellule sinoviali iperplastiche.

Obiettivi: Valutare i livelli circolanti di Fas e FasL e di altri fattori potenzialmente coinvolti nel rimodellamento osseo (TF, FVII, OPG, sRANKL), in pazienti con HA e correlare questi valori con l'attività della malattia e con scores ecografici ed ortopedici. **METODI:** I livelli circolanti dei vari fattori sono stati analizzati (tramite specifici ELISA Kits) in 35 pazienti emofilici (22 haemophilia A, 13 haemophilia B; età media: 38±14 anni) e confrontati con 30 pazienti con AR (30 uomini; età media 41±15 anni) e 30 soggetti sani comparabili per età e sesso (30 uomini; età media 37±11 anni). I livelli sono stati comparati con lo Student's t-test ed il Mann-Whitney Test. Per esaminare la relazione tra i livelli sierici e le caratteristiche cliniche dei soggetti sono stati utilizzati il test di correlazione di

Spearman ed il test di correlazione di Pearson. Le differenze sono considerate significative per valori di $p < 0.05$.

Risultati: I livelli di TF sono più elevati nell'AR rispetto all'HA (32.92±11.09 vs 3.86±0.6 pg/ml; $P < 0.0001$), mentre non c'è differenza tra i livelli di FVII dell'AR e dell'HA (172.6±26 vs 186.41±56.61 ng/ml). I livelli di Fas sono più alti nell'HA rispetto all'AR (8113.49±329.4 vs 5278.44±271.1 pg/ml; $P < 0.05$) ma non è stata trovata differenza nei livelli di FasL tra HA e AR (49.89±18.29 vs 56.72±20.32 pg/ml). I livelli di OPG e RANKL sono risultati più alti nell'AR rispetto all'HA (414.32±197.3 vs 115.87±96.17 pg/ml $P < 0.05$ per OPG; 14.2±1.16 vs 0.2±0.1 pg/ml $P < 0.05$ per RANKL). In particolare, i livelli di OPG sono risultati diversi nel caso di HA di tipo A e di tipo B (30.69±3.3 vs 286±23). I livelli di FasL correlano con lo score ecografico ed ortopedico ($r=0.346$, $P < 0.05$).

Conclusioni: Nell'HA i livelli di Fas sono elevati ed i livelli di FasL sono in correlazione con lo score ecografico ed ortopedico. Il sistema Fas/FasL potrebbe avere un ruolo nella progressione del danno articolare nell'HA.

Keywords: Emofilia, FAS, Apoptosi.

ACCURACY OF SINGLE VERSUS COMPOSITE PROVOCATIVE CLINICAL TESTS IN THE ASSESSMENT OF PAINFUL SHOULDER

A. Ciapetti¹, F. Salaffi¹, M. Carotti², S. Gasparini¹, E. Filippucci¹, W. Grassi¹

¹Clinica Reumatologica-Dipartimento di Patologia Molecolare e Terapie Innovative-Università Politecnica delle Marche, Ancona;

²Radiologia Clinica-Dipartimento di Scienze Radiologiche-Università Politecnica delle Marche, Ancona

Background: Painful shoulder has been found to be the second most frequent acute musculoskeletal complaint presenting in general practice and the third most common regional pain syndrome in the community.

Despite the physical examination (PE) is the first essential step in the assessment of patients with painful shoulder, anatomic complexity and wide spectrum of pathologic conditions reduce the accuracy of most clinical diagnostic tests.

Difficulties in clinical diagnosis of shoulder pathology is deduced from the fact that several diagnostic classifications have been proposed, but so far, no consensus of appropriate diagnostic criteria has been found.

Objectives: The aims of the present study were to investigate the accuracy of the main provocative clinical tests and to propose a new composite index for the assessment of painful shoulder using ultrasonography (US) as reference method.

Methods: Two-hundred and three patients with painful shoulder underwent both clinical and US evaluations. The PE was carried out performing the Hawkins', Jobe's, Patte's, Gerber's and Speed's tests.

Each clinical test was included in a composite index, namely SNAPSHOT (Simple Numeric Assessment of Pain by SHOulder Tests), to assess the overall elicited pain.

The US examination was performed by a rheumatologist experienced in US and blinded to clinical findings. Statistical analysis was applied to evaluate the sensitivity, specificity, positive (PPV) and negative (NPV) predictive values, positive and negative likelihood ratio (LR) and the overall accuracy of

each clinical test. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to assess the accuracy of the composite SNAPSHOT index.

Results: Sensitivity was generally low for the clinical diagnosis of all shoulder abnormalities.

The highest sensitivity and lowest LR- were found for the Hawkins' (63.95% and 0.51%) and Patte's (63.41% and 0.49%) tests, whereas Gerber's and Speed's tests had the lowest sensitivity (34.43% and 50.04%, respectively). Specificity was reasonably good for Speed's (78.71%), Gerber's (76.82%) and Patte's (75.30%) tests, but it was very low for the Jobe's manoeuvre (50.39%).

Patte's and Speed's tests had the highest value of LR+ (2.55 and 2.35, respectively). Hawkins' test had the best PPV (90.16%).

Patte's and Speed's tests were the most accurate (72.60% and 65.50%, respectively).

The calculated AUC-ROC curve related to the SNAPSHOT composite index was 0.872 ± 0.025 , with 95% confidence interval (CI) from 0.820 to 0.914. For the SNAPSHOT score a cut-off point higher than 3 was the value maximizing both sensitivity and specificity. With this optimal cut-off point sensitivity was 75% and specificity was 85%, with a LR+ of 5.

Conclusion: The results of the present study showed that SNAPSHOT composite index is more accurate than single clinical tests in the assessment of painful shoulder.

Keywords: Painful Shoulder, Clinical tests, Snapshot.

REAL-TIME FUSION IMAGING TRA RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE ED ECOGRAFIA MUSCOLO-SCHELETRICA NELL'OSTEOARTROSI DELLA MANO

A. Iagnocco, C. Perella, M. Modesti, E. Sabatini, S. Takanen, C. Vavala, G. Valesini

Cattedra di Reumatologia, Dipartimento di Clinica e Terapia Medica, Sapienza Università di Roma

Background: La recente implementazione di una nuova metodica di diagnostica per immagini, denominata Fusion imaging, consente di effettuare una sovrapposizione tra le immagini prodotte dall'ecografia in scala di grigi (US) e quelle relative ad un'altra tecnica utilizzata come riferimento, quale la tomografia computerizzata (TC) o la risonanza magnetica nucleare (RMN).

La fusione, in real-time, dei dati prodotti dalle 2 diverse metodiche consente la contemporanea visualizzazione dell'immagine ecografica e della relativa immagine TC/RMN.

Scopo del Lavoro: Lo scopo dello studio è stato quello di valutare la concordanza tra US e RMN nell'individuazione delle alterazioni a carico della superficie ossea e dei tessuti molli intra- e periarticolari in pazienti con osteoartrosi della mano (OA), utilizzando un'apparecchiatura ecografica fornita di un software dedicato, in grado di effettuare una fusione delle diverse immagini in real-time.

Materiali e Metodi: Pazienti consecutivi affetti da OA della mano, diagnosticata secondo i criteri ACR, sono stati inclusi nello studio.

Tutti hanno eseguito una valutazione clinica, una radiografia convenzionale della mano e test di laboratorio (VES e PCR).

Una RMN della mano dominante è stata eseguita utilizzando sequenze T1, T2 e STIR con apparecchiatura a basso campo (Artoscan, ESAOTE 0.2T).

Quindi le immagini RMN sono state registrate su un ecografo ESAOTE MyLab70XV munito del software "virtual navigator". La valutazione ecografica è stata effettuata nelle articolazioni MCF, IFP e IFD della mano dominante in tutti i pazienti utilizzando una sonda ad alta risoluzione da 18 MHz.

Quindi è stata applicata la US/MRI Fusion, che ha prodotto la sovrapposizione delle immagini prodotte dalle 2 metodiche, con conseguente contemporanea visualizzazione in real-time dell'immagine ecografica e della relativa immagine di risonanza.

Risultati: Sette pazienti (5 femmine, 2 maschi) sono stati studiati. La sovrapposizione tra RMN ed US ha mostrato una rilevante concordanza tra le due metodiche, particolarmente evidente a livello del profilo osseo.

Nei nostri pazienti, infatti, sia la RMN che l'US hanno evidenziato la presenza di pronunciate osteofiti anche a livello delle MCF, i quali non erano stati evidenziati tramite Rx convenzionale. L'impiego dell'US ha permesso una chiara visualizzazione delle strutture articolari, dei tessuti molli periarti-

colari ed in particolare del profilo osseo; la RMN, d'altro canto, ha consentito la visualizzazione prevalentemente delle componenti ossee.

L'immagine di fusione ha fornito una visualizzazione completa della regione in esame.

Conclusioni: La Fusion imaging tra RMN ed US fornisce un insieme di dati provenienti dalle due tecniche, offrendo una completezza di dati che non potrebbe essere ottenuta utilizzando ciascuna delle metodiche singolarmente.

La più promettente applicazione di tale metodica consiste probabilmente nella possibilità di eseguire un follow up della patologia ed un monitoraggio della risposta alla terapia identificando, ad ogni nuovo esame ecografico, gli stessi punti di reperire mantenendo come riferimento la RMN di base.

Keywords: Fusion imaging, Ecografia muscolo-scheletrica, Osteoartrosi.

GOOGLE™ AND HIS BROTHERS: WHO IS INFORMING OUR PATIENTS? A PRELIMINARY SURVEY ON THE QUALITY OF RHEUMATOLOGY-RELATED SEARCHES ON INTERNET

F. De Leonardis, F. Trotta, G. Ciancio, M. Govoni

Section of Rheumatology, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Ferrara

Objective: The rapid expansion of internet technology has created a forum where health information can be disseminated quickly and easily, with little oversight on the quality of the published sources. This explorative study was undertaken to investigate the sources and quality of information retrieved by searching for rheumatology-related terms in the world wide web.

Methods: A scan in the Italian language by Google™, MSN® and Yahoo!® search engines has been made with regard to the following terms: "rheumatoid arthritis", "psoriatic arthritis", "ankylosing spondylitis", "systemic lupus erythematosus", "Sjogren's syndrome", "systemic sclerosis", "undifferentiated connective tissue disease", "fibromyalgia", "osteoarthritis", "osteoporosis". The first page of results for these search-terms was examined. Information about the organization and differences in sponsorship of the websites were recorded.

Results: After removing duplicate links we finally retrieved a

total of 182 web sites (Fig. 1). Only in the 9.2% of the cases the websites were sponsored by rheumatologists/rheumatology associations; in the 12.8% of the cases the pages were created by patients associations. The 74.2% of the examined sites clearly showed banners or links to one or more commercial sponsors. Overall, the most frequent kind of banner, linked to reference sites of alternative therapies/integrators (40.3%).

Conclusion: To date, the quality of information about rheumatic diseases retrieved on the web is, in most cases, poor and/or "market-driven". As the Internet has become a frequently used source of health information by patients, the rheumatologists should be aware that this tool could represent a useful opportunity to disseminate more effectively educational information.

Keywords: Rheumatic disease, World Wide Web, Search engine.

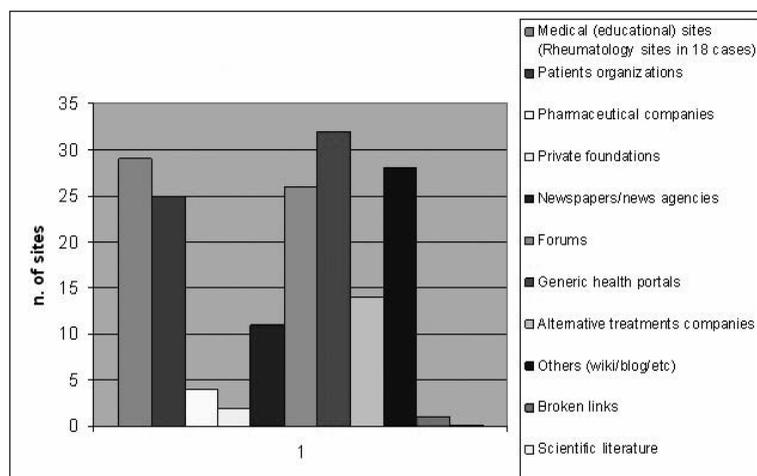


Figure 1 - Different categories of the retrieved sites.

GASTRITE CRONICA ATROFICA E MALATTIE REUMATICHE

G. Minenna, M.M. Massimo, M. Amoroso, C. Vitale, D. Pizzolato
U.O. Medicina Interna. Ospedale Paradiso, Gioia del Colle (BA)

Il termine gastrite si riferisce ad uno stato infiammatorio della mucosa gastrica a stimoli dannosi di varia natura. Non esiste attualmente una classificazione universalmente accettata delle gastriti. Il Sydney System Classifying Gastritis ha rappresentato un tentativo di unificare la terminologia e modifiche successive sono state apportate¹. Comunemente si distinguono le forme acute o erosive e le forme croniche. Le gastriti croniche possono essere non atrofiche o atrofiche. Le prime comprendono la gastrite antrale non atrofica e la pangastrite non atrofica. Le forme atrofiche comprendono la gastrite atrofica antrale, la gastrite atrofica del corpo e la gastrite atrofica multifocale. L'atrofia della mucosa gastrica è definita come la perdita della componente ghiandolare e la sua sostituzione con tessuto connettivo o con strutture ghiandolari alterate (metaplasia).

Scopo dello Studio: valutare l'incidenza della gastrite cronica atrofica nei pazienti affetti da malattie reumatiche all'esordio.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati consecutivamente 31 pazienti: 22 donne e 9 uomini con età media di 49 anni (25-55anni), sintomatici per gastropatia (dispepsia similmotoria), giunti per la prima volta alla nostra osservazione affetti da poliartralgie che non avevano assunto alcuna terapia con FANS, cortisonici e/o farmaci gastrolesivi per un periodo superiore ai 15 giorni. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esami strumentali e biomorali necessari per la diagnosi e ad esofago-gastroduodenoscopia con biopsia e ricerca di *helicobacter pylori*.

Risultati: 17 pazienti di cui 8 uomini sono risultati affetti da artropatia sieronegativa (9 da artrite psoriasica) e 14 donne da connettivite (3 con S. di Sjogren, 1 con LES, 2 con Scleroder-

mia e 8 da connettivite indifferenziata). Nei 17 pazienti affetti da artropatia sieronegativa, 16 presentavano diagnosi istologica di gastropatia iperemica dell'antro, HP negativa, mentre tutti i pazienti affetti da connettivite evidenziavano un quadro istologico compatibile con gastrite cronica atrofica dell'antro.

Conclusioni: La gastrite cronica atrofica dell'antro sembra avere maggiore incidenza nelle connettiviti.

Discussione: l'utilizzo del FANS e/o dello steroide che noi sappiamo essere gastrolesivi è indicato in tali patologie. La nota 1 AIFA prevede la prescrizione dell'inibitore di pompa protonica (IPP) a scopo preventivo nel trattamento cronico con FANS e/o steroide.

Gli IPP determinano il blocco dell'enzima H⁺/K⁺ATPasi via finale per la produzione dell'acido cloridrico da parte della cellula parietale gastrica. La continua assunzione dell'IPP può determinare un'atrofia ghiandolare². La domanda che gli autori si pongono è se può e deve essere utilizzato un IPP in paziente affetto da malattia reumatica che ha già diagnosi di gastrite cronica atrofica all'esordio, o se altro farmaco può essere indicato.

Bibliografia

1. Genta RM, Dixon MF. The Sydney System revisited: the Houston International Gastritis Workshop. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1039-41.
2. Masaoka T, Suzuki H, Hibi T. Gastric epithelial cell modality and proton pump inhibitor. *J Clin Biochem Nutr* 2008; 42 (3): 191-6.

Keywords: *Gastrite cronica atrofica, Fans, Inibitori di pompa protonica.*