

7 NOVEMBRE

LE CRIOGLOBULINEMIE

Moderatori: B. Canesi (Milano), C. Ferri (Modena)

- Le crioglobulinemie: quadro clinico
G. Monti (Saronno-VA)
- Crioglobulinemia mista: terapia
C. Ferri (Modena)
- Le crioglobulinemie: meccanismi di induzione e di evoluzione
S. De Vita (Udine)

LE CRIOGLOBULINEMIE: QUADRO CLINICO

G. MONTI, F. SACCARDO, L. CASTELNOVO

U.O. di Medicina, Ospedale di Saronno, Azienda Ospedaliera di Busto Arsizio (VA)

È definita *crioglobulinemia* la presenza nel siero di immunoglobuline che precipitano sul fondo di una provetta posta al freddo, alla temperatura di 4°C, per un periodo di tempo fino a 7 giorni,

Il crioprecipitato può essere formato da immunoglobuline IgG o IgA o IgM raramente presenti come crioglobulinemie singole o monoclonali, più frequentemente in due o più classi, a costituire una crioglobulinemia mista (CM) (1). La crioglobulinemia può accompagnarsi a manifestazioni cliniche - sindrome crioglobulinemica - o essere solo un fenomeno di laboratorio.

La vasculite crioglobulinemica è una forma sistemica che colpisce i vasi di medio e piccolo calibro; è causata dal deposito di immunocomplessi crioprecipitanti, prodotti da una proliferazione clonale benigna di cellule B linfocitiche (2, 3).

La classica triade sintomatologica (porpora, astenia, artralgie) caratterizzava la *crioglobulinemia mista essenziale*, cioè non associata a malattie linfoproliferative o autoimmuni, descritta da Meltzer e Franklin nel 1966 (4).

Nei primi anni '90 la scoperta di un'infezione attiva da HCV nella maggior parte dei pazienti affetti da CM consentì di attribuire un ruolo determinante al virus C nell'insorgenza della patologia (5) e di ridimensionare l'importanza di altri agenti infettivi come fattori eziologici. La vasculite crioglobulinemica è ora considerata la più comune manifestazione extraepatica dell'infezione da HCV ed è l'unica valicata (6).

Gli studi fin qui condotti portano a sostenere che:

- CM è di frequente riscontro (15-54%) in pazienti con epatite cronica da HCV (7);
- la corretta determinazione delle crioglobuline dipende (soprattutto se presenti in quantità modesta) dall'accuratezza del metodo, dal mantenimento della temperatura sopra i 37°C durante i processi di prelievo e dalla quantità di sangue analizzato;
- la percentuale di pazienti HCV positivi produttori crioglobuline è probabilmente sottostimata;

- i pazienti che sviluppano una franca sindrome crioglobulinemica sono solo l'1-3% dei pazienti HCV positivi (8);

- anche fattori addizionali alla infezione da HCV concorrono alla formazione e persistenza delle crioglobuline e alle conseguenti manifestazioni cliniche.

I pazienti affetti da CM sintomatica sono prevalentemente donne, con età media di 50 anni e anamnesi spesso negativa per i maggiori fattori di rischi di infezione da HCV. Esiste però una quota minore di pazienti HCV negativi affetti da vasculite crioglobulinemica: sono soprattutto donne con età attorno ai 50-55 anni, con un'associazione con virus dell'epatite B, LES e sindrome di Sjögren in alcuni casi. Il possibile ruolo di un'infezione latente da HCV in questo gruppo di pazienti è stata suggerita da Casato (9), che registrò la comparsa di HCV RNA nel siero di pazienti affetti da CM di tipo II precedentemente negativi e con anticorpi anti-HCV persistentemente negativi.

Determinazione laboratoristica delle crioglobuline nella pratica clinica

I pazienti devono essere acclimatati ad una temperatura ambiente di 20-25°C per circa 15-30 minuti, prima del prelievo di un campione di 15-20 ml di sangue poi trattato, per la determinazione, quantificazione e tipizzazione, come descritto da Invernizzi (10)..

L'immunofissazione è la tecnica di scelta per la tipizzazione del crioprecipitato; più sensibile dell'immunofluorescenza è l'immunoblotting, che si rende necessario per tipizzare basse entità di crioprecipitato.

Il quadro clinico

La triade sintomatologica classica (porpora, artralgie, astenia) in un grande studio multicentrico è stata riscontrata solo nel 27,5 % dei casi (11). Le artralgie e l'astenia sono sintomi meno specifici della porpora, che rappresenta il segno clinico ca-

ratteristico della sindrome, descritta nell'80-100% dei pazienti con CM.

Sono stati proposti una serie di *criteri* (12) per definire la sindrome crioglobulinemica:

- 1) criocrito >1% per almeno 6 mesi;
- 2) positività del Fattore Reumatoide nel siero (FR>11 UI/mL) e riduzione della proteina C4 del complemento (C4<8 mg/100 ml);
- 3) almeno due manifestazioni della triade.

Il tipo di crioglobuline circolanti pare avere rilevanza clinica: il tipo II ha una presentazione e un decorso più gravi del tipo III, con più alta percentuale di casi di ipocomplementemia (C4 <8 mg/100 ml), un livello medio di criocrito >3%, più alti livelli di FR, delle manifestazioni purpuriche estese/recidivanti ed un coinvolgimento renale di maggior gravità (11).

Porpora

La porpora è la manifestazione cutanea più evidente in corso di vasculite crioglobulinemica ed è determinata dalla precipitazione di immunocomplessi nei piccoli vasi del derma e meno frequentemente nel tessuto sottocutaneo. Le lesioni sono palpabili, infiltrate, polimorfe, intermitteni e localizzate prevalentemente alle gambe, ma possono estendersi anche alle cosce e al tronco. L'ortostatismo, l'esercizio fisico e la bassa temperatura possono facilitare la comparsa. Una pigmentazione color oca delle aree interessate (gambe, cosce, tronco) indica una porpora di lunga durata.

Ulcere cutanee

Le ulcere cutanee sono relativamente frequenti e spesso hanno un decorso cronico e disabilitante. Rappresentano un importante indicatore di attività di malattia. Si localizzano per lo più in sede perimalleolare, ma possono interessare anche dita e piedi.

Fenomeno di Raynaud

Il fenomeno di Raynaud, talvolta manifestazione d'esordio della malattia, è più frequente nel sesso femminile ed è osservabile in circa il 20% dei pazienti. È frequente nelle crioglobulinemie associate a malattie del connettivo (specie sclerodermia) dove è presente nel 37 % dei casi (11).

Artralgie

Le artralgie, con o senza artrite, sono generalmente intermitteni e migranti; presenti nel 10% dei casi, possono avere un decorso acuto o cronico, ma non determinano lesioni erosive (2, 7). In una minoranza di casi sono presenti mialgie, che coinvolgono

anche i cingoli e simulano la polimialgia. Spesso si associano manifestazioni fibromialgiche.

Neuropatia

La prevalenza della neuropatia è stata riportata con una variabilità dal 2 al 69% con un trend in crescita nelle segnalazioni recenti, probabilmente in relazione ad un miglioramento delle tecniche diagnostiche e ad una maggior sensibilità clinica (7, 13). La neuropatia periferica è distale e può manifestarsi in forma cronica o recidivante fin dall'inizio. I sintomi più frequenti sono le parestesie, le disestesie dolorose e le mialgie; in genere è presente una riduzione dei riflessi tendinei.

Di solito il quadro elettrofisiologico conferma la presenza di una polineuropatia sensitivo-motoria, che può avere un decorso clinico grave, con dolore e importante compromissione funzionale. I casi di mononeuropatia sono rari.

Le indagini strumentali rilevano un danno assonale attribuibile a una vasculite epineurale causata da immunocomplessi, con conseguente danno ischemico e possibili alterazioni emoreologiche (14).

È stato suggerito un possibile danno cellulomediato con infiltrazione monolitica (15). Questa ipotesi è stata confermata dalla dimostrazione di citochine Th1 e chemochine nelle lesioni vascolari infiammatorie (16). Non ci sono attualmente dimostrazioni di un coinvolgimento diretto di HCV nella genesi del danno assonale. La neuropatia periferica può essere associata a neuropatia autonoma, che raramente emerge utilizzando i test tradizionali (17).

Coinvolgimento epatico

Il rapporto tra epatopatia e crioglobulinemia rimane argomento molto dibattuto. Agnello ha ipotizzato che le IgM delle crioglobuline abbiano un ruolo protettivo sul fegato, favorendo la formazione di un legame tra le lipoproteine LDL e HCV, che blocca l'ingresso del virus negli epatociti (18). Di contro, altri Autori (19) riportano la presenza di un danno epatico maggiore in pazienti crioglobulinemici. Una recente meta-analisi di 19 studi (20) ha concluso che il rischio di cirrosi epatica è significativamente più alto in questi pazienti. In altre casistiche non è stata evidenziata una significativa differenza nel danno epatico e nella progressione della malattia tra pazienti con e senza crioglobuline (21). L'evoluzione da epatite cronica attiva a cirrosi epatica e l'insorgenza di epatocarcinoma sembra essere minore in pazienti con CM, ma è variamente descritta e dibattuta (7).

Nefropatia

La percentuale di pazienti con interessamento renale al momento della diagnosi varia dal 8% al 54% (16): 12% nei pazienti con crioglobulinemia di tipo III, 35% in quelli con il tipo II (11).

La forma istopatologica tipica della nefropatia crioglobulinemica è la glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) di tipo I, che è caratterizzata dalla deposizione di immunocomplessi nel mesangio e in sede sottoendoteliale. Più di 1/3 dei pazienti sottoposti a biopsia renale o ad autopsia presentano lesioni vasculitiche localizzate a livello delle arterie di piccolo e medio calibro, con necrosi fibrinoide ed infiltrazione monocitaria.

La microscopia elettronica ha dimostrato la presenza di depositi subendoteliali elettrondensi nella parete delle cellule capillari glomerulari, con caratteristiche fibrillari identiche a quelle osservate nei precipitati di crioglobuline in vitro (22). Il quadro clinico varia da una sindrome nefritica acuta con ematuria, proteinuria ed alterazione della funzione renale, spesso associata ad ipertensione arteriosa, ad una forma lieve con anomalie urinarie, ma senza una progressione verso l'insufficienza renale. Tuttavia, quando presenti all'inizio, la nefrite acuta o la sindrome nefrosica possono essere rapidamente progressive e, spesso, anche causa di morte (23), sebbene remissioni parziali o complete possano essere osservate nel 30% dei casi.

Disfunzioni renali recidivanti sono descritte nel 20% dei pazienti con crioglobulinemia sintomatica e sono generalmente associate a prognosi scadente (24).

Danno cardiaco

L'insufficienza cardiaca congestizia è la più frequente manifestazione cardiovascolare (25). Lesioni vasculitiche del miocardio sono state riscontrate post-mortem (26). Sono state recentemente descritte anche lesioni strutturali aortiche (dissezioni aortiche multiple, aneurismi e anomalie congenite dell'arco aortico) in pazienti HCV negativi deceduti per possibili complicanze correlate alla crioglobulinemia con un decorso rapidamente inaggravante (27).

L'ipertensione arteriosa, spesso refrattaria alle terapie convenzionali, è riportata nel 42% dei pazienti con CM di tipo II (2).

Il ruolo della *sindrome da iperviscosità* nell'incremento del rischio cardiovascolare in questi pazienti deve essere ancora provato, mentre è spesso riportata nelle crioglobulinemie di tipo I e sembra relativamente poco frequente nelle CM II e III.

Anormalità gastrointestinali

L'interessamento gastrointestinale, che può manifestarsi con dolore addominale importante, è poco frequente (25, 28, 29). Lesioni vasculitiche del tratto gastrointestinale sono variamente segnalate (28, 30).

Danno polmonare

Il coinvolgimento polmonare è stato descritto in maniera aneddotica in pazienti affetti da CM o HCV positivi con un pattern riferibile a malattia interstiziale polmonare (7, 31) o con alveolite polmonare (29). Tali condizioni possono predisporre a complicazioni infettive e portare anche ad evidente fibrosi polmonare (7).

Interessamento del sistema nervoso centrale

Sono riportati pochi casi ben documentati di interessamento del sistema nervoso centrale. Il coinvolgimento neurologico centrale può essere una presentazione clinica di crioglobulinemia HCV correlata. Possono presentarsi lesioni acute, subacute diffuse e lesioni focali (tipo attacco ischemico transitorio o ictus). Il principale meccanismo fisiopatologico di coinvolgimento cerebrale è l'ischemia dovuta a vasculite diffusa o segmentale (32-34).

Alterazioni endocrine

Alcuni disordini endocrinologici sono più frequenti in pazienti con CM rispetto alla popolazione generale: descritti patologia tiroidea (tiroidine autoimmuni, ipotiroidismo subclinico, neoplasie) o diabete mellito. Nei maschi HCV positivi, con o senza CM, è stata documentata disfunzione erettile (35).

Sindrome sicca

Xerostomia o xeroftalmia di grado variabile sono descritte in buona parte dei pazienti con CM (2, 11, 36); tuttavia pochi sono inquadrabili in una autentica Sindrome di Sjogren secondo i criteri classificativi correnti, ponendo a volte problemi di diagnosi differenziale (7).

Evoluzione clinica

Il decorso clinico della vasculite crioglobulinemica è solitamente lungo: circa il 70% dei pazienti è vivo a 10 anni dalla diagnosi (2).

In passato la nefropatia era la principale causa di morte; ora è considerata condizione predisponente ad alcune complicanze fatali quali infezioni, ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari e difficoltà ad utilizzare terapie a dosi efficaci.

Gli eventi cardiovascolari quali scompenso cardiaco, edema polmonare e ipertensione maligna, rappresentano circa il 15% delle cause di morte.

Negli ultimi anni si è osservato incremento degli epatocarcinomi nei soggetti con cirrosi.

I crioglobulinemici presentano un rischio circa 35 volte maggiore rispetto alla popolazione generale di sviluppare malattie linfoproliferative (36).

Il coinvolgimento del sistema nervoso sia centrale che periferico è estremamente invalidante, ma il suo ruolo nell'evoluzione della malattia non è ancora chiaro.

Le ulcere cutanee peggiorano la qualità di vita e costituiscono una porta d'ingresso per infezioni batteriche anche fatali.

L'aspettativa di vita dei pazienti affetti da vasculite crioglobulinemica è ridotta rispetto alla media generale della popolazione; il fattore che più correla con la sopravvivenza sembrerebbe essere l'età del paziente alla diagnosi; importanti fattori di rischio sono l'eventuale presenza di ulcere e di glomerulonefrite membranosa-proliferativa e la gravità della malattia epatica.

BIBLIOGRAFIA

- Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med*, 1974; 57: 775-88.
- Monteverde A, Invernizzi F, Pilieri S, Galli M, Monti G and Ballarè M. Le crioglobulinemie miste. In Atti dei Congressi della Società Italiana di Medicina Interna, 97° Congresso, Venezia, 1996; 15-19 ottobre, 1-80. There are No editors; Luigi Pozzi, Editore Rome.
- De Vita S, De Re V, Sansonno D, Gloghini A, Gasparotto D, Libra M, Sacco S, Carbone A, Ferraccioli G, Boiocchi M. Lack of HCV infection in malignant cells refutes the hypothesis of a direct transforming action of the virus in the pathogenesis of HCV-associated B-cell NHLs. *Tumori*. 2002; 88 (5): 400-6.
- Meltzer M, Franklin EC. Cryoglobulinemia-a study of twenty-nine patients. I. IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability. *Am J Med*, 1966; 40: 828-36.
- Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifferli JA. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis*, 1990; 162: 569-70.
- Agnello V, De Rosa FG. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection, some current issues. *J Hepatol.*, 2004; 40: 341-52.
- Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2008; 16; 3-25.
- Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease, an update. *Am J Kidney Dis*, 2003; 42:631-57.
- Casato M, Lilli D, Donato G, Granata M, Conti V, Del Giudice G, Rivanera D, Scagnolari C, Antonelli G, Fiorilli M. Occult hepatitis C virus infection in type II mixed cryoglobulinemia. *J Viral Hepat*, Nov 2003; 10 (6): 455-459.
- Invernizzi F, Galli M, Serino G, Monti G, Meroni PL, Granatieri C, Zanussi C. Secondary and essential cryoglobulinemias. Frequency, nosological classification, and long-term follow-up. *Acta Haematol* 1983; 70: 73-82.
- Monti G, Galli M, Invernizzi F, Pioltelli P, Saccardo F, Monteverde A, Pietrogrande M, Renoldi P, Bombardieri S, Bordin G, et al. Cryoglobulinaemias, a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias. *QJM*. 1995; 88: 115-26.
- Invernizzi F, Pietrogrande M, Sagrarnoso B. Classification of the cryoglobulinemic syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13 (Suppl 13): S123-8.
- Pioltelli P, Maldifassi P, Vacca A, Mazzaro C, Mussini C, Migliaresi S, Gabrielli A, Pietrogrande M, Monteverde A, Monti G. GISC protocol experience in the treatment of essential mixed cryoglobulinaemia. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13 (Suppl 13): S187-90.
- Ferri C, La Civita L, Cirafisi C, Siciliano G, Longombardo G, Bombardieri S, Rossi B. Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinemia, clinical and electrophysiologic investigations. *J Rheumatol* 1992; 19 (6): 889-95.
- Benetti B, Invernizzi F, Rizzuto N, Bonazzi ML, Zanusso GL, Chinaglia G, Monaco S. T-cell-mediated epineurial vasculitis and humoral-mediated microangiopathy in cryoglobulinemic neuropathy. *J Neuroimmunol* 1997; 73 (1-2): 145-54.
- Saadoun D, Bieche I, Maisonneuve T, Asselah T, Laurendeau I, Piette JC, Vidaud M, Cacoub P. Involvement of chemokines and type 1 cytokines in the pathogenesis of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis neuropathy. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (9): 917-25.
- Ammendola A, Sampaolo S, Migliaresi S, Ambrosone L, Ammendola E, Ciccone G, Di Iorio G. Autonomic neuropathy in mixed cryoglobulinemia.. *J Neurol.*, 2007; 254 (2): 215-9. Epub 2007 Mar 2.
- Agnello V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Springer Semin Immunopathol*, 1997; 19 (1): 111-29.
- Cacoub P, Fabiani FL, Musset L, Perrin M, Frangeul L, Leger JM, Hureau JM, Piette JC, Godeau P. Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *Am J Med* 1994; 96 (2): 124-32.
- Kayali Z, Buckwold VE, Zimmerman B, Schmidt WN. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis, a meta-analysis. *Hepatology*. 2002; 36 (4 Pt 1): 978-85.
- Monteverde A, Sabbatini E, Poggi S, Ballarè M, Bertocelli MC, De Vivo A, Briskomatis A, Roncador G, Falini B, Pilieri SA. Bone marrow findings further support the hypothesis that essential mixed cryoglobulinemia type II is characterized by a monoclonal B-cell proliferation. *Leuk Lymphoma*. 1995; 20 (1-2): 119-24.

22. Monga G, Mazzucco G, Coppo R, Piccoli G, Coda R. Glomerular findings in mixed IgG-IgM cryoglobulinemia. Light, electron microscopic, immunofluorescence and histochemical correlations. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1976; 29, 20 (3): 185-96.
23. Invernizzi F, Monti G, Zanussi C. The clinical spectrum of mixed cryoglobulinemic. In *Immunological aspects of malignant lymphomas and cryoglobulinemia*. 1990; (ed. F. Dammacco) 221-34 Edi-Ermes, Milano.
24. Tarantino A, Montagnino G, Baldassarri A, Barbiano di Belgioioso G, Colasanti A, Montoli A et al. Prognostic factors in essential mixed cryoglobulinemia nephropathy. Antiglobulins, cryoglobulins and glomerulonephritis. 1986; (ed. C. Ponticelli, L. Minetti, G. D'Amico) 219-32. Martinus Nijoff, Dordrecht.
25. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P, Franklin EC. Mixed cryoglobulinemia, clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med*. 1980; 69 (2): 287-308.
26. Saccardo F, Massaro P, Monti G, Angelopoulos N, Galli M. Causes of death in essential mixed cryoglobulinemia. *Ric Clin Lab*. 1986; 16 (2): 389-91.
27. Au WY, Kwok JS, Chu KM, Ma ES. Life-threatening cryoglobulinemia in HCV-negative Southern Chinese and a novel association with structural aortic abnormalities. *Ann Hematol* 2004 Oct 21; 84 (2): 95-8. Epub.
28. Montagnino G. Reappraisal of the clinical expression of mixed cryoglobulinemia. *Springer Semin Immunopathol*. 1988; 10 (1): 1-19.
29. Ramos-Casals M, Robles A, Brito-Zerón P, Nardi N, Nicolás JM, Forns X, Plaza J, Yagüe J, Sánchez-Tapias JM, Font J. Life-threatening cryoglobulinemia: clinical and immunological characterization of 29 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 200; 36 (3): 189-96. Epub 2006 Sep 22.
30. Robinson DR, Kirkham SE. A 33-year old woman with cutaneous vasculitis, arthralgia, and intermittent bloody diarrhea. *N Engl J Med*. 1984; 4; 311 (14): 904-11.
31. Bombardieri S, Paoletti P, Ferri C, Di Munno O, Fornal E, Giuntini C. Lung involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Am J Med*. 1979; 66 (5): 748-56.
32. Filippini D, Colombo F, Jann S, Cornero R, Canesi B. Central nervous system involvement in patients with HCV-related cryoglobulinemia: literature review and a case report. *Reumatismo*. 2002; 54 (2): 150-5.
33. Arena MG, Ferlazzo E, Bonanno D, Quattrocchi P, Ferlazzo B. Cerebral vasculitis in a patient with HCV-related type II mixed cryoglobulinemia. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2003; 13 (2): 135-6.
34. Cacoub P, Sbaï A, Hausfater P, Papo T, Gatel A, Piette JC. Central nervous system involvement in hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Clin Biol*. 1998; 22 (6-7): 631-3.
35. Ferri C, Bertozzi MA, Zignego AL. Erectile dysfunction and hepatitis C virus infection. *JAMA*. 2002; 14; 288 (6): 698-9.
36. Ferri C, Antonelli A, Mascia MT, Sebastiani M, Fallahi P, Ferrari D, Pileri SA, Zignego AL. Autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome. *Dig Liver Dis*. 2007; 39 (Suppl 1): S 13-21
37. Monti G, Pioltelli P, Saccardo F, Campanini M, Candela M, Cavallero G, De Vita S, Ferri C, Mazzaro C, Migliaresi S, Ossi E, Pietrogrande M, Gabrielli A, Galli M, Invernizzi F. Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias. *Arch Intern Med*. 2005; 10, 165 (1): 101-5.

CRIOGLOBULINEMIA MISTA: TERAPIA

C. FERRI, M. SEBASTIANI, M. COLACI, A. MANFREDI, M. GIUNTI, D. GIUGGIOLI

Cattedra ed U.O.C. Reumatologia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Policlinico di Modena, Modena

La terapia della crioglobulinemica mista (CM) è condizionata dall'andamento fluttuante della malattia, spesso caratterizzata da periodi di esacerbazione e remissione spontanei (1, 2).

Per un corretto approccio terapeutico devono essere considerati tre importanti fattori: l'infezione da HCV, la presenza di disordini autoimmuni e le possibili complicanze di carattere neoplastico (2-3).

Il trattamento della CM può pertanto intervenire a livello etiologico, patogenetico o sintomatico.

Infatti, poiché il virus C dell'epatite (HCV) rappresenta il principale agente etiologico della malattia (1, 2, 4), esercitando uno stimolo cronico sul sistema immunitario dell'ospite, un tentativo di eradicazione dell'HCV potrebbe teoricamente essere adottato in tutti i casi di CM HCV associata (2, 5).

Nella pratica però la decisione di trattare un paziente con farmaci antivirali deve tener conto di numerose variabili: l'età del paziente, la durata e la gravità della malattia, la probabilità di risposta e altre condizioni cliniche riguardanti l'aspettativa di vita o controindicazioni al trattamento. La terapia interferonica risulta efficace nel controllare i segni della CM in oltre il 50% dei pazienti, ma la sua interruzione è generalmente seguita da recidive viremiche e vasculitiche, cosicché meno del 25% dei pazienti rimane in remissione a lungo termine. Più recentemente, in considerazione della breve emivita dell'IFN-alfa (4-6 ore), sono state concepite nuove formulazioni di IFN, rappresentate principalmente dall'IFN-alfa peghilato, che permette di rallentare la dismissal del farmaco, prolungandone l'efficacia. Studi clinici controllati su ampie casistiche di pazienti HCV hanno dimostrato che la tollerabilità del PEG-IFN è simile a quella dell'IFN- α (in particolare l'incidenza di neutropenia e di piastrinopenia) e che la sua efficacia come primo trattamento è significativamente maggiore (2, 5). L'impiego dei corticosteroidi non influenza l'efficacia della terapia interferonica, che appare invece potenziata dalla Ribavirina, un analogo sintetico orale della guanosina, che oltre ad esercita-

re un'azione antivirale diretta svolge anche un'azione immunomodulante. Studi effettuati su pazienti con epatite cronica da virus C hanno dimostrato che la percentuale di remissioni viremiche durature è due volte più alta con l'associazione IFN- α + Ribavirina che con il solo IFN- α . Analogamente più del 60% dei pazienti con sindrome crioglobulinemica che non risponde all'IFN in monoterapia, risponde alla terapia combinata (2, 5).

La terapia con interferone può essere associata ad importanti complicanze a probabile patogenesi immunomediata, quali la polineuropatia sensitivo-motoria, la tiroidite e la poliartrite simil-reumatoide. Verosimilmente in soggetti predisposti l'IFN- α (che ha azione sia immunomodulante che antivirale) può scatenare o anche esacerbare condizioni subcliniche pre-esistenti (6).

Per tutte queste considerazioni al momento la terapia antivirale, dopo un'attenta valutazione clinica dei rischi e delle possibili controindicazioni, andrebbe riservata a quei pazienti in cui prevalgono i segni di un'epatite cronica attiva e in cui non siano presenti segni di neuropatia o di altre condizioni a rischio. Studi clinici controllati dovrebbero inoltre essere proposti per valutare l'effettivo ruolo della terapia antivirale nel trattamento della CM HCV correlata e per identificare gli eventuali marcatori predittivi della risposta terapeutica, tuttora in gran parte sconosciuti.

È anche auspicabile che i rapidi sviluppi della biologia molecolare possano condurre a breve termine allo sviluppo di un vaccino contro l'HCV, in grado di prevenire la progressione dell'infezione virale e possibilmente di interrompere il meccanismo autoimmune sottostante alla CM.

Prima che fosse dimostrata la stretta associazione tra CM e infezione da HCV, il trattamento della sindrome crioglobulinemica era soprattutto di tipo immunosoppressivo e a tal fine venivano utilizzati corticosteroidi e farmaci citotossici, quali il clorambucil, l'azatioprina e la ciclofosfamide, pur in mancanza di chiare evidenze di efficacia. Tale ap-

proccio rappresenta ancora oggi il trattamento di prima scelta in pazienti con vasculite crioglobulinemica "essenziale", con manifestazioni severe di tipo vasculitico. Nei pazienti con CM HCV-positiva tale scelta deve essere opportunamente valutata, in base al rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente (2, 4).

Il trattamento immunomodulante/immunosoppressivo include gli steroidi, la dieta ipo-antigenica, la plasmferesi e gli immunosoppressori. In particolare sia il plasma-exchange tradizionale che la plasmferesi a doppia filtrazione sono in grado di ridurre in maniera significativa i livelli di immunocomplessi circolanti. La ciclofosfamide per os (50-100 mg al giorno per 2-6 settimane), sin dall'inizio o nelle fasi di rarefazione delle sedute aferetiche, può incrementare l'efficacia della plasmferesi ed evitare fenomeni di rebound che si possono osservare all'interruzione dell'aferesi stessa. La plasmferesi sembrerebbe particolarmente efficace in alcune severe complicanze della CM, come la glomerulonefrite membranoproliferativa e in alcune forme di polineuropatia sensitivo-motoria (2). Rituximab (RTX) è un anticorpo monoclonale, derivato dalla combinazione chimerica della componente variabile delle catene leggere e pesanti di un anticorpo murino con il frammento costante di una IgG1k umana e diretto contro l'antigene CD20 specifico dei linfociti B (7). Il migliore schema di somministrazione del RTX nei pazienti con CM non è ancora stato definito. Inizialmente i pazienti sono stati trattati con uno schema terapeutico sovrapponibile a quello utilizzato nei linfomi non Hodgkin, con una somministrazione endovenosa di 375 mg/m² in monoterapia nei giorni +1, +8, +15, +22. Alcuni Autori hanno però adottato schemi diversi con più somministrazioni settimanali consecutive o 2 dosi da 1 grammo somministrate a distanza di 2 settimane, anche se al momento non sembra vi siano sostanziali differenze tra i risultati ottenuti con i diversi protocolli. Circa l'80% dei pazienti presenta una risposta clinica completa a distanza di 6 mesi dall'inizio della terapia, anche se il tasso di mantenimento tende a ridursi progressivamente a distanza di tempo, cosicché molti pazienti sono sottoposti a ritrattamento dopo un lasso di tempo medio che va da 6 a 48 mesi dal trattamento iniziale. RTX è generalmente ben tollerato ed i pochi eventi avversi registrati in corso di trattamento (sintomi simil-influenzali, crisi di broncospasmo, episodi ipotensivi, bradicardia, sindrome da rilascio di citochine) si risolvono solitamente con la riduzione della velocità di infusione o con l'impiego di steroidi (7).

La dieta ipoantigenica consiste in un particolare trattamento dietetico in grado di migliorare la clearance degli immunocomplessi circolanti da parte del sistema reticolo-endoteliale, sovraccaricato dalla grande quantità di crioglobuline circolanti. La dieta ipoantigenica è stata ideata per ridurre l'introito di macromolecole alimentari attraverso la barriera mucosa intestinale. Alcuni alimenti, in particolare latticini e uova, presentano una potenziale attività antigenica e potrebbero quindi essere coinvolti nella patogenesi di alcune malattie immuno-mediate nell'uomo. La riduzione dell'introito alimentare di macromolecole dirette al sistema monocito-macrofagico dovrebbe essere in grado di migliorare le sue funzioni in quelle condizioni caratterizzate da un'anormale produzione endogena di immunocomplessi, a loro volta responsabili di possibile danno d'organo, come nella crioglobulinemia mista (8). La dieta ipoantigenica è spesso in grado, in pazienti con malattia lieve, in associazione a bassi dosaggi di steroide, di migliorare alcune manifestazioni della CM, come le artralgie o la porpora intermittente. In questi pazienti inoltre anche piccole variazioni del dosaggio dello steroide (1-2 mg/die) possono essere sufficienti a controllare i sintomi (2, 8).

Nella pratica clinica la terapia della CM dovrebbe essere valutata nel singolo paziente in accordo alla severità delle manifestazioni cliniche. Pertanto pazienti con severe manifestazioni di tipo vasculitico dovrebbero essere rapidamente trattati con alte dosi di steroide e/o plasmferesi, in associazione o meno a rituximab o ciclofosfamide. Al contrario pazienti con forme asintomatiche di malattia non necessitano solitamente di alcun trattamento, anche in presenza di elevati livelli di criocrito. In ogni caso, a prescindere dall'entità delle manifestazioni della malattia, è essenziale uno stretto monitoraggio clinico, soprattutto nei confronti delle possibili complicanze neoplastiche.

Alcuni recenti studi suggeriscono che il trattamento sequenziale o combinato antivirale/immunosoppressivo possa rappresentare un'utile strategia terapeutica in pazienti con manifestazioni maggiori, in cui si sia ottenuta solo una risposta parziale o temporanea dopo terapia standard (2). Infine, studi ancora preliminari suggeriscono il possibile effetto sinergico di alcune terapie immunomodulanti in associazione al trattamento antivirale, come la ciclosporina A o l'etanercept, nei pazienti con HCV. Questi farmaci possono migliorare la clearance virale o migliorare le manifestazioni flogistiche immunomEDIATE epatiche ed extraepatiche. Per quanto riguarda le manifestazioni cliniche del-

la CM una fra le più temibili è rappresentata dalla glomerulonefrite, che può insorgere acutamente, condizionando pesantemente la prognosi dei pazienti con CM. Ad oggi non esistono strategie ottimali per il trattamento della glomerulonefrite crioglobulinemica HCV-associata, anche se l'utilizzo di schemi terapeutici basati sull'interferone è progressivamente aumentato negli ultimi anni, dopo la scoperta dell'associazione fra CM e HCV.

I risultati ottenuti con la terapia antivirale hanno condotto però a risultati discordanti, a causa delle frequenti recidive dopo l'interruzione della terapia, il possibile peggioramento delle ulcere crioglobulinemiche che si osserva occasionalmente in corso di terapia con IFN e la possibilità di un peggioramento della funzione renale stessa o della comparsa di una sindrome nefrosica. Molti studi hanno comunque dimostrato effetti benefici sul sedimento urinario e sulla funzione renale e in un caso è stato evidenziato anche un miglioramento delle lesioni istologiche dopo terapia combinata con IFN e ribavirina (9). Il miglioramento delle caratteristiche farmacocinetiche dell'IFN peghilato potrebbe ulteriormente migliorare i risultati ottenuti. In ogni caso la sola terapia antivirale è solitamente inefficace nel caso di severe riacutizzazioni della glomerulonefrite e può anzi determinare un peggioramento del quadro. In questi casi gli steroidi e gli immunosoppressori (solitamente la ciclofosfamide), eventualmente in associazione a plasmaferesi, rappresentano la terapia di prima scelta, anche se a loro volta possono determinare un rialzo della viremia e quindi un peggioramento dell'epatite. Il trattamento immunosoppressivo con RTX per il trattamento della nefrite dovrebbe essere oggetto di trial appositi, anche se i dati presenti ad oggi lasciano pensare che si tratti di una valida alternativa alla terapia immunosoppressiva classica con steroidi e citostatici (7). Lo schema terapeutico normalmente utilizzato in corso di malattia linfoproliferativa (375 mg/m²/settimana per 4 settimane), sebbene efficace, è caratterizzato da un alto numero di recidive a 6 mesi. L'aggiunta di 2 infusioni successive a distanza di un mese sembrerebbe migliorare i risultati a breve e lungo termine (10).

In conclusione, la terapia della vasculite crioglobulinemica è ancora fonte di ampio dibattito e il trattamento deve essere adattato nel singolo paziente in base alle caratteristiche della malattia e del paziente stesso. Una proposta di approccio terapeutico ritagliato sul singolo paziente in base alla gravità/attività di malattia è stata da noi formulata recentemente sulla base dell'esperienza clinica ac-

quisita sulla nostra ampia casistica di pazienti crioglobulinemici (Fig. 8, 9, 10, ref. No. 2). Lo sviluppo dei nuovi farmaci biologici (in primo luogo il rituximab) e di terapie antivirali più efficaci e tollerate potranno in futuro migliorare le possibilità terapeutiche di questi pazienti, anche se la prevenzione contro l'infezione da HCV (e in futuro lo sviluppo di vaccini) sono fondamentali per ridurre l'infezione e quindi il numero di soggetti potenzialmente a rischio di sviluppare una CM.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, Puccini R, Michelassi C, Zignego AL. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serological features, and survival in 231 patients. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2004; 33: 355-741.
2. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2008 (Sep 16); 3: 25.
3. Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, Caini P, Bianchi FB, for the Italian Association of the Study of Liver Commission on Extrahepatic Manifestations of HCV infection. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Digestive and liver*; 2007; 39: 2-17.
4. Sansonno D, Carbone A, De Re V, Dammacco F. Hepatitis C virus infection, cryoglobulinaemia, and beyond. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46: 572-8.
5. Zuckerman E, Keren D, Slobodin G, Rosner I, Rozenbaum M, Toubi E, Sabo E, Tsykounov I, Naschitz JE, Yeshurun D. Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon-alpha. *J Rheumatol* 2000; 27: 2172-8.
6. Di Lullo L, De Rosa FG, Coviello R, Sorgi ML, Coen G, Zorzini LR, Casato M. Interferon toxicity in hepatitis C virus-associated type II cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 506.
7. De Vita S, Quartuccio L, Fabris M. Rituximab in mixed cryoglobulinemia: increased experience and perspectives. *Dig Liver Dis*. 2007; 39: S122-8.
8. Ferri C, Pietrogrande M, Cecchetti C, Tavoni A, Cefalo A, Buzzetti G, Vitali C, Bombardieri S. Low-antigen content diet in the treatment of mixed cryoglobulinemia patients. *Am J Med* 1989; 87: 519-24.
9. Misiani R, Bellavita P, Baio P, Caldara R, Ferruzzi S, Rossi P, Tengattini F. Successful treatment of HCV-associated cryoglobulinaemic glomerulonephritis with a combination of interferon alpha and ribavirin. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1558-60.
10. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, Rossi D, Beltrame A, Banfi G, Confalonieri R, Tarantino A, Pasquali S, Amoroso A, Savoldi S, Colombo V, Manno C, Ponzetto A, Moriconi L, Pani A, Rustichelli R, Di Belgiojoso GB, Comotti C, Quarenghi MI. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2007; 49: 69-82.

LE CRIOGLOBULINEMIE: MECCANISMI DI INDUZIONE E DI EVOLUZIONE

S. DE VITA

Clinica di Reumatologia, Università degli Studi di Udine

La sindrome crioglobulinemica (MCsn) si associa in genere a crioglobulinemia mista di tipo II o meno spesso di tipo III, non neoplastica, mentre l'associazione con crioglobulinemia di tipo I, priva di attività di fattore reumatoide (FR) e non strettamente correlata a infezione da virus dell'epatite C (HCV) è molto più rara (1-3).

Esiste quindi un nesso patogenetico tra infezione da HCV, espansione B cellulare FR-positiva, crioglobulinemia mista (MC), MCsn e eventualmente sviluppo di linfoma non Hodgkin a cellule B indolente o aggressivo (4).

Il perché HCV stimoli preferenzialmente l'espansione di cellule B FR-positive trova una possibile spiegazione nella dimostrata doppia reattività di cloni B FR-positivi sia verso le IgG (attività appunto di FR), sia verso antigeni di HCV (es. NS3) (5). Il modello sperimentale murino Balb-c, in cui è stato inoculato specifico peptide di NS3/HCV ha in effetti sviluppato anticorpi con doppia reattività, sia contro NS3 di HCV, sia di FR. L'affinità di tale risposta potrebbe poi variare nel tempo, diventando via via maggiore verso le IgG e minore o nulla verso HCV (5). In tal modo un'espansione B primariamente stimolata dall'infezione virale potrebbe poi, nel tempo, risultare primariamente diretta verso un autoantigene (IgG). Ciò spiegherebbe il passaggio biologico da malattia cronica infettiva con reazione B autoimmune, a malattia autoimmune in cui l'infezione cronica gioca un ruolo importante nel sostenere autoimmunità e linfoproliferazione, fino alla malattia autoimmune dove l'infezione cronica virale diventa meno importante o irrilevante (4) (Figura). Sono stati in effetti descritti casi di MCsn peggiorati o addirittura esorditi (6) dopo terapia antivirale efficace, che aveva cioè negativizzato l'HCV-RNA sierico.

Altri meccanismi possono nel contempo favorire l'espansione B in generale, e quindi anche quella FR-positiva, in corso di infezione da HCV, quali ad esempio l'interazione tra virus e antigeni della superficie B linfocitaria (CD81), fattori genetici predisponenti (HLA, geni del complemento), sovrare-

golazione di BAFF/BLYS (7, 8). È stato dimostrato come BAFF sia incrementato anche nell'infezione da HCV in assenza di MC, e quindi ciò potrebbe rappresentare un evento patogenetico precoce che lega infezione virale ad espansione B cellulare (8). Infine i linfociti B FR-positivi possono internalizzare divesi immunocomplessi, formati in seguito a stimoli antigenici diversi, e quindi risultare stimolati, una volta espansi, anche da stimoli antigenici diversi da HCV. Le implicazioni terapeutiche dei concetti sopra esposti sono evidenti.

Sia la terapia monoterapia antivirale, quella immunosoppressiva o con rituximab (9), o una terapia di combinazione (es. antivirale + rituximab) (4) rappresentano possibili scelte razionali, ma vanno definiti i sottogruppi di pazienti in cui ogni diverso approccio è migliore. Questo può partire da esigenze cliniche (monoterapia iniziale, per meglio valutare efficacia e sicurezza rispetto a una terapia di combinazione, o per intolleranza a qualche terapia precedente), ma ogni caso, a seconda della clinica e della biologia della malattia, potrebbe giovare maggiormente di un approccio guidato da maggiori conoscenze biologiche. Anche in una fase di malattia mantenuta si dall'infezione cronica da HCV, sia da eventi autoimmuni, una monoterapia (antivirale o diretta su eventi patogenetici a valle) potrebbe essere sufficiente e conveniente.

Sono indispensabili studi controllati per definire l'uso dei divesi approcci. In una MCsn HCV-relata senza impegno d'organo maggiore, se una terapia è ritenuta necessaria (es. in paziente giovane, o con espansione B importante o con sbilanciamento kappa/lambda, o con espansione B monoclonale evidenziata dalla biologia molecolare, o con manifestazioni cliniche meno gravi), la terapia antivirale in prima battuta è senz'altro razionale. Per forme severe, bisogna pensare prima a controllare le diverse manifestazioni cliniche (es. nefrite importante, neuropatia più severa, ulcere cutanee, vasculite addominale) con terapie più rapide e più probabilmente efficaci. La terapia antivirale appare quindi meno rilevante ab inizio in tali forme, ed

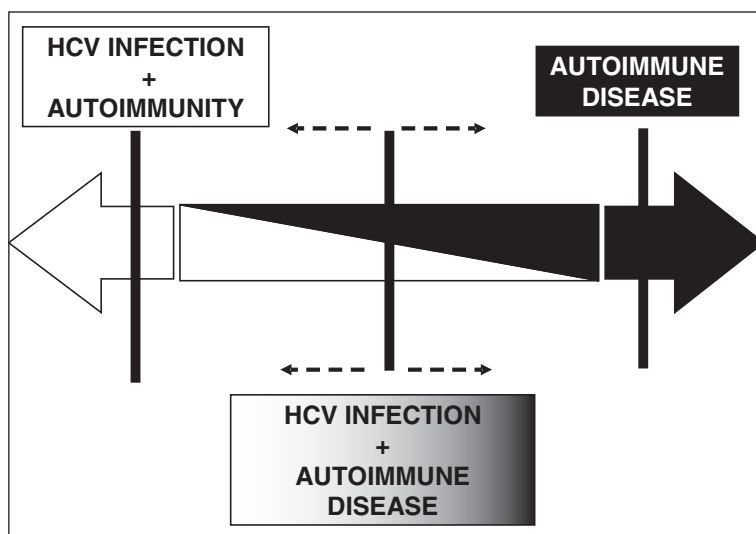


Figura 1 - Infezione ed autoreattività possono giocare un ruolo diverso in diverse fasi della MCSn. La monoterapia antivirale contro HCV o contro eventi biologici a valle dell'infezione virale, o una terapia di combinazione, possono avere tutti un razionale biologico. Una terapia sequenziale, piuttosto che di combinazione, permette di interpretare meglio efficacia ed effetti collaterali, facilitando la gestione a lungo termine.

è preferibile il rituximab o altro approccio a valle dell'evento infettivo. Una eventuale combinazione ab inizio antivirale + rituximab deve essere considerata al momento solo sperimentale, e non è detto che sia più conveniente, tenendo conto non solo dell'efficacia ma anche degli effetti collaterali e soprattutto dei problemi di interpretazione dei risultati per la gestione più a lungo termine, rispetto a una monoterapia con rituximab (10, 11). Al momento utilizziamo l'antivirale non simultaneamente, ma circa 6 mesi dopo il rituximab. Riguardo la monoterapia con rituximab si è appena concluso un trial controllato, randomizzato, multicentrico e a lungo termine (durata dello studio: 2 anni) i cui risultati sono in corso di valutazione per una definitiva dimostrazione dell'utilità del rituximab in monoterapia nella MCSn con nefrite, neuropatia o ulcere cutanee. Verranno correlati alla biologia della MCSn gli statements di una recente consensus conference italiana (settembre 2009) del GISC (Gruppo Italiano per lo Studio della Crioglobulinemia) sulla terapia della MCSn stessa.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 355-74.
2. Della Rossa A, Marchi F, Catarsi E, Tavoni A, Bombardieri S. Mixed cryoglobulinemia and mortality: a review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26 (5 Suppl 51): S105-8.
3. De Vita S, De Re V, Gasparotto D, Ballarè M, Pivetta B, Ferraccioli GF, Pileri S, Baiocchi M, Monteverde A.

Oligoclonal non-neoplastic B cell expansion is the key feature of type II mixed cryoglobulinemia. Clinical and molecular findings do not support a bone marrow pathologic diagnosis of indolent B cell lymphoma. *Arthritis and Rheumatism* 2000; 43: 94-102.

4. De Vita S, Quartuccio L, Fabris M. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia and BLYS upregulation: targeting the infectious trigger, the autoimmune process, or both? *Autoimmun Rev* 2008; 8: 95-9.
5. De Re V, Sansonno D, Simula MP, Caggiari L, Gasparotto D, Fabris M, Tucci FA, Racanelli V, Talamini R, Campagnolo M, Geremia S, Dammacco F, De Vita S: HCV-NS3 and IgG-Fc crossreactive IgM in patients with type II mixed cryoglobulinemia and B-cell clonal proliferations. *Leukemia* 2006; 20: 1145-54.
6. Quartuccio L, De Marchi G, Fabris M, De Vita S. Development of type II mixed cryoglobulinaemic syndrome after effective and persistent hepatitis C virus eradication. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 4: 367-368.
7. Machida K, Cheng KT, Pavio N, Sung VM, Lai MM. Hepatitis C virus E2-CD81 interaction induces hypermutation of the immunoglobulin gene in B cells. *J Virol.* 2005; 79: 8079-89.
8. Fabris M, et al. B-Lymphocyte stimulator (BLYS) upregulation in mixed cryoglobulinaemia syndrome and hepatitis-C virus infection. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 37-43.
9. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, Damiani D, De Marchi G, Michelutti A, Baccarani M, Fanin R, Ferraccioli G. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2003; 101: 3827-34.
10. Terrier B, Saadoun D, Sène D, Sellam J, Pérard L, Copéré B, et al. Efficacy and tolerability of rituximab with or without PEGylated interferon alfa-2b plus ribavirin in severe hepatitis C virus-related vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2531-40.
11. De Vita S, Quartuccio L. Rituximab monotherapy, rather than rituximab plus antiviral drugs, for initial treatment of severe HCV-related mixed cryoglobulinemia syndrome. *Arthritis Rheum* (in press).

LETTURA

Moderatore: I. Olivieri (Potenza)

- Diagnosi precoce nella spondilite anchilosante
A. Spadaro (Roma)

DIAGNOSI PRECOCE NELLA SPONDILITE ANCHILOSANTE

A. SPADARO

Cattedra di Reumatologia, Sapienza, Università di Roma

La spondilite anchilosante (SA), malattia infiammatoria sistemica cronica, è una spondiloartrite (SpA), che interessa lo scheletro assiale (rachide e articolazioni sacroiliache), con possibile impegno articolare periferico e manifestazioni extra-articolari, fortemente associata con l'antigene di istocompatibilità HLA-B27 (1).

Le principali caratteristiche cliniche, laboratoristiche e di imaging delle SpA possono essere utilizzate sia a scopo diagnostico che classificativo, sebbene vi siano delle differenze importanti nelle modalità di applicazione. Infatti i criteri diagnostici si applicano al singolo paziente, dipendono dalla prevalenza (probabilità pre-test) della malattia e devono avere un'alta sensibilità, mentre quelli classificativi si applicano a un gruppo di pazienti, in cui la diagnosi è stata già effettuata, per confrontare le differenti casistiche utilizzando un linguaggio comune e omogeneo, non dipendono dalla prevalenza della malattia, devono avere un'alta specificità e la loro presenza è definita in modo dicotomico (si/no).

In presenza di almeno un criterio clinico, la sacroileite radiologica, di grado 2 bilaterale o di grado 3-4 monolaterale, è la caratteristica imprescindibile dei criteri modificati di New York per la diagnosi e la classificazione della SA (2). Tuttavia questi criteri non permettono di diagnosticare precocemente la malattia in quanto, fra l'esordio del dolore infiammatorio rachideo e l'evidenza di una sacroileite radiologica, esiste un intervallo di tempo considerevole, che nella maggior parte dei pazienti può oscillare dai 5 ai 10 anni (3).

Pertanto è stato proposto di considerare tutte le SpA con impegno predominante assiale in un'unica entità e di sviluppare criteri che possano permettere di identificare precocemente queste forme sia in presenza che in assenza di una sacroileite radiologica.

A tal fine, recentemente, il gruppo ASAS (Assessment in SpondyloArthritis international Society) ha focalizzato l'attenzione da un lato sulla nuova

definizione del dolore infiammatorio a livello del rachide o "inflammatory back pain" (IBP) e dall'altro sulla risonanza magnetica nucleare (RMN) come strumento diagnostico in grado di evidenziare un'inflammazione attiva a livello delle articolazioni sacroiliache (4).

L'IBP, anche se può essere presente in altre SpA con interessamento assiale, è il sintomo cardine nella diagnosi della SA e pertanto necessita di essere adeguatamente distinto da altre cause di dolore cronico che possono interessare il rachide.

I primi criteri per la definizione di IBP sono stati elaborati da Calin (5) e comprendevano: presenza o anamnesi positiva di dolore a livello del rachide (lombare, dorsale o cervicale) con almeno quattro delle seguenti caratteristiche:

- 1) durata di almeno tre mesi;
- 2) esordio prima dei 40 anni;
- 3) esordio graduale;
- 4) miglioramento con l'esercizio;
- 5) associato a rigidità mattutina.

Questa definizione di IBP è stata utilizzata nei criteri dell'European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) (6), così come, con alcune modifiche, nei criteri di Amor per le SpA (7) e nei criteri modificati di New York per la SA (2). Successivamente i criteri di Berlino (8) hanno definito l'IBP come un dolore cronico a carico del rachide in giovani adulti (<50 anni) in presenza di almeno due delle seguenti condizioni:

- 1) rigidità mattutina >30 minuti;
- 2) miglioramento con l'esercizio e non con il riposo;
- 3) dolore gluteo alternante;
- 4) risveglio per il dolore solo nella seconda metà della notte.

Più recentemente sono stati elaborati cinque parametri che indipendentemente contribuiscono, in accordo con gli esperti ASAS, alla definizione di IBP:

- 1) età all'esordio minore dei 40 anni;
- 2) inizio insidioso;
- 3) miglioramento con l'esercizio;

- 4) nessun miglioramento con il riposo;
- 5) dolore notturno (9).

Altri parametri, come la durata del dolore superiore a tre mesi, la sciatica mozza e la rigidità mattutina, non contribuiscono in maniera indipendente alla definizione di IBP e non sono stati inseriti nel nuovo set di criteri per la definizione di IBP. Questi nuovi criteri, validati in uno studio internazionale ASAS sui nuovi criteri classificativi per le SpA assiali (10), se presenti 4 su 5, hanno una sensibilità del 79.6% e una specificità del 72.4% per la presenza di un IBP. Nello stesso studio i criteri di Calin avevano una sensibilità del 89.9% e una specificità del 52.5%, mentre adottando i criteri di Berlino la sensibilità era del 70.0% e la specificità del 81.4%. Pertanto i nuovi criteri per "IBP in accordo con gli esperti" sembrano avere la migliore performance considerando sia la sensibilità che la specificità.

La definizione di IBP acquista ulteriore importanza anche in considerazione di un invio precoce del paziente con sospetta SpA allo specialista reumatologo. Infatti sicuramente l'IBP rappresenta il parametro clinico, che per la maggiore sensibilità, è adatto come screening per individuare una SpA assiale (11).

A questo proposito, è importante considerare anche il likelihood ratio (LR) che combina insieme sensibilità e specificità ed è espresso dal rapporto sensibilità/1-specificità. Tanto più il LR è elevato, tanto più aumenta la probabilità post-test che la malattia sia presente e diminuisce il numero dei soggetti che devono essere esaminati per arrivare alla diagnosi di un singolo paziente.

In presenza di un dolore rachideo cronico, con una probabilità pre-test del 5%, la presenza di IBP (LR= 3.1) permette di raggiungere una probabilità post-test del 14% per una SpA assiale (12). Affinché si possano raggiungere probabilità più alte, è ovviamente necessario che siano presenti altre caratteristiche cliniche, laboratoristiche o di imaging delle SpA assiali, ognuna (p.es. entesite calcaneale, familiarità, HLA-B27, sacroileite evidenziata con Rx o RMN, ecc.) con un peso differente in rapporto al proprio LR (11).

Pertanto, sarà necessario che siano presenti almeno 3 o 4 parametri, che diano un prodotto di LR di circa 200, per raggiungere una probabilità del 90% di una SpA assiale (3).

A tal proposito è opportuno sottolineare che una sacroileite documentata mediante una RMN è caratterizzata da un LR=9 (3), superiore a quello di altre singole manifestazioni di SpA.

Tabella I - Variabili selezionate per la costruzione dei criteri per le SpA assiali (13).

Criteri clinici

1. IBP in accordo con gli esperti
2. Manifestazioni extraspinali (presenti o passate)
 - a) artrite
 - b) entesite (calcagno)
 - c) uveite
 - d) dattilite
 - e) psoriasi
 - f) malattia di Crohn/colite ulcerativa
3. Buona risposta del dolore rachideo ai FANS
4. VES o PCR elevata
5. Anamnesi familiare positiva per SpA
6. HLA-B27

Sacroileite

1. Sacroileite attiva alla RMN (lesioni infiammatorie acute)
2. Sacroileite all'Rx (almeno grado 2 bilaterale o grado 3 unilaterale)

Pertanto è apparsa chiara la necessità di sviluppare criteri che fossero applicabili alle SpA assiali sia in presenza che in assenza di una sacroileite radiologica e che considerassero tecniche di imaging come la RMN (10, 13).

A tal fine sono state identificate delle variabili selezionate per la costruzione di due set di criteri per le SpA assiali (Tab. I), utilizzando come gold standard per la diagnosi l'opinione degli esperti ASAS (13).

Successivamente questi due set di criteri sono stati validati e ridefiniti in uno studio multicentrico ASAS in cui sono stati esaminati pazienti con dolore rachideo cronico (≥ 3 mesi) di origine sconosciuta insorto prima dei 45 anni.

In questo studio, i diversi set di criteri candidati per le SpA assiali sono stati confrontati con i criteri ESSG (6) e di Amor (7) da soli o considerando la presenza di una sacroileite attiva alla RMN. La selezione finale dei nuovi criteri classificativi è riportata nella tabella II.

Questi criteri sono caratterizzati da una sensibilità dell'82.9% e una specificità dell'84.4%. Nel caso in cui vengano soddisfatti i criteri del braccio che comprende i parametri di imaging, la specificità (97.3%) è superiore a quella dei criteri ESSG (65.1%) e di Amor (77.5%) modificati per la presenza di una sacroileite attiva alla RMN. Considerando una probabilità pre-test di SpA del 60.2% (corrispondente a quella dei centri in cui è stato effettuato lo studio), se questi nuovi criteri (LR positivo = 5.3; LR negativo = 0.2) vengono soddisfatti

Tabella II - Criteri di classificazione ASAS per le SpA assiali (pazienti con dolore cronico, ≥ 3 mesi, a livello del rachide) (10).

Imaging di sacroileite plus ≥ 1 caratteristica di SpA	oppure	HLA-B27 plus ≥ 2 caratteristiche di SpA
Definizione dei parametri adottati		
<p>Caratteristiche di SpA:</p> <p>a) IBP: in accordo con gli esperti ASAS: 1) età all'esordio minore dei 40 anni; 2) inizio insidioso; 3) miglioramento con l'esercizio; 4) nessun miglioramento con il riposo; 5) dolore notturno (con miglioramento nell'alzarsi).</p> <p>b) Artrite: sinovite attiva presente o passata diagnosticata da un medico.</p> <p>c) Entesite (tallone): dolore spontaneo, presente o passato, o dolorabilità all'esame obiettivo sulla zona di inserzione calcaneale del tendine di Achille o della fascia plantare.</p> <p>d) Uveite: uveite anteriore, presente o passata, confermata da un oftalmologo.</p> <p>e) Dattilite: presente o passata, confermata da un medico.</p> <p>f) Psoriasi: presente o passata, confermata da un medico.</p> <p>g) Malattia di Crohn/colite ulcerativa: presente o passata, confermata da un medico.</p> <p>h) Buona risposta del dolore rachideo ai FANS: notevole miglioramento o assenza del dolore rachideo dopo 24-48 ore dall'assunzione di una dose piena di un FANS.</p> <p>i) Anamnesi familiare positiva per SpA: presenza nei parenti di primo grado (madre, padre, sorelle, fratelli, figli) o di secondo grado (nonni materni e paterni, zii, nipoti) delle seguenti condizioni: 1) SA; 2) psoriasi; 3) uveite acuta; 4) artrite reattiva; 5) malattia di Crohn/colite ulcerativa.</p> <p>l) HLA-B27: test positivo in accordo con le tecniche di laboratorio standard.</p> <p>m) PCR elevata: concentrazioni al di sopra dei livelli normali in presenza di dolore rachideo, dopo l'esclusione di altre cause per concentrazioni elevate di PCR.</p> <p>Imaging di sacroileite:</p> <p>a) Sacroileite alla RMN: lesioni infiammatorie attive delle articolazioni sacroiliache con edema osseo/osteite definito, fortemente suggestive di sacroileite associata a SpA.</p> <p>b) Sacroileite all'Rx: sacroileite radiografica di grado 2-4 o unilaterale di grado 3-4, in accordo con i criteri di New York modificati.</p>		

la probabilità post-test sale all'89% mentre in caso contrario scende al 23.5%. Nel caso in cui vengono soddisfatti i criteri del braccio che comprende i parametri di imaging, la probabilità post-test sale ulteriormente al 97.5%.

In conclusione questi nuovi criteri possono essere utilizzati non solo ai fini classificativi ma possono essere utili al reumatologo in presenza di un dolore rachideo cronico per diagnosticare una SpA assiale anche in una fase preradiologica.

BIBLIOGRAFIA

- Kahn MA. Ankylosing spondylitis: clinical features. In Rheumatology (Eds. Klippel JH, Dieppe PA). Mosby 1998; Section 6: 16: 1-10.
- van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361-8.
- Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1000-8.
- Bennett AN, Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D, on behalf of the Leeds Spondyloarthritis Group. Diagnosing axial spondyloarthritis. The new Assessment in SpondyloArthritis international Society criteria: MRI entering centre stage. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 765-7.
- Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977; 237: 2613-4.
- Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondyloarthritis Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-27.
- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondyloarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990; 57: 85-9.
- Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 569-78.
- Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 784-8.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assess-

- ment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 777-83.
11. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 535-43.
 12. J Sieper J, Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Ann Rheum Dis* 2005; 64, 659-63.
 13. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 770-76.

REVIEW COURSE - HOT TOPICS

Moderatori: F. Fantini (Milano), R. Scarpa (Napoli)

- Il compenso del diabete nel paziente in terapia steroidea
 - Qual è il marcatore più precoce di ridotta tolleranza al glucosio?
 - Quali farmaci utilizzare nel paziente che ha sviluppato diabete?

A. Consoli (Chieti)
- Neuro-Behçet: profilo clinico e attualità nel trattamento
 - Qual è lo spettro clinico?
 - Qual è il ruolo dei farmaci biologici?

S. Talarico (Pisa)
- Osteonecrosi dei mascellari
 - È certo il rapporto tra osteonecrosi dei mascellari e uso dei bisfosfonati?
 - Esistono strategie di prevenzione della osteonecrosi dei mascellari?

S. Adami (Verona)
- Entesite refrattaria
 - Quando una entesite è refrattaria?
 - Qual è il ruolo dei farmaci biologici?

I. Olivieri (Potenza)
- Screening TBC
 - Qual è il gold standard?
 - Quando e se ripetere i test

L.R. Codecasa (Milano)
- Osteopenia - osteoporosi
 - È ancora attuale la distinzione?
 - Osteopenia: quando e come trattare

B. Frediani (Siena)

IL COMPENSO DEL DIABETE NEL PAZIENTE IN TERAPIA STEROIDEA

**Qual è il marcatore più precoce di ridotta tolleranza al glucosio?
Quali farmaci utilizzare nel paziente che ha sviluppato diabete?**

A. CONSOLI

Chieti

Testo non pervenuto

NEURO-BEHÇET: PROFILO CLINICO E ATTUALITÀ NEL TRATTAMENTO

A. D'ASCANIO, R. TALARICO, S. BOMBARDIERI

Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa, Pisa

Il Morbo di Behçet (MB) è una patologia multisistemica ad eziologia sconosciuta, causata da un processo flogistico cronico che può coinvolgere vasi arteriosi e venosi di qualsiasi calibro (1, 2). Il quadro clinico è classicamente rappresentato dalla presenza di aftosi oro-genitale, lesioni cutanee e impegno oculare, a cui si associano con frequenza variabile manifestazioni cliniche estremamente eterogenee, che coinvolgono le articolazioni, l'apparato gastroenterico, l'apparato vascolare, il sistema nervoso centrale e periferico (3). L'età di esordio della malattia è tipicamente compresa tra la seconda e la quarta decade di vita e il sesso maschile risulta maggiormente colpito.

Il decorso clinico del MB è estremamente variabile; mentre subsets benigni di malattia, prevalentemente caratterizzati da impegno mucocutaneo, sono solitamente responsivi alle terapie tradizionali, molti altri pazienti sviluppano manifestazioni potenzialmente sight-threatening o life-threatening, attribuibili all'impegno oculare, neurologico e/o vascolare (4). Inoltre una significativa quota dei casi a decorso severo e progressivo risulta resistente alle terapie tradizionali, e questo conduce ad una prognosi sfavorevole *quoad vitam et valetudinem*.

Sebbene non incluso nei criteri classificativi, il coinvolgimento neurologico rappresenta una delle complicanze più temibili della malattia, tanto da costituire, se non precocemente riconosciuto, una delle principali cause di morbidità e mortalità (5, 6). La prevalenza dell'impegno neurologico è compresa tra il 2% e il 49%; tale variabilità risulta tuttavia influenzata dalla provenienza geografica, dalla numerosità delle diverse coorti e dal tipo di osservazione effettuata. Dati prospettici con follow-up superiori a 10 anni, indicano una prevalenza dell'impegno neurologico del 13% nei maschi e del 5.6% nelle femmine (7-10).

Il coinvolgimento neurologico è raro come sintomo d'esordio di malattia; preceduto da altre manifestazioni cliniche, solitamente si presenta circa 1-

10 anni dai primi sintomi; solo in circa il 3% dei casi l'esordio di presentazione del MB può essere costituito da manifestazioni neurologiche ed in tali casi i sintomi possono porre notevoli problemi di diagnosi differenziale (10).

L'impegno del SNC in corso di MB è generalmente distinto in una forma parenchimale e in una forma non parenchimale (secondaria o vascolare) (5).

La *forma parenchimale* (neuro-Behçet propriamente detto) è caratterizzata da un coinvolgimento focale o multifocale del parenchima cerebrale. Rappresenta la forma più frequente, comprendendo il 75%-80% delle manifestazioni neurologiche in corso di MB. Il quadro clinico è frequentemente caratterizzato da segni piramidali o dal coinvolgimento del peduncolo cerebrale, con astenia, febbre ed aspetti comiziali. Sono stati riportati casi sporadici di alterazioni dello stato di vigilanza, disturbi sfinterici, sindrome pseudo-bulbare ed alterazioni delle sensibilità profonda; un esordio acuto può inoltre essere seguito da un decorso remittente e/o progressivo (5). La RM rappresenta senza dubbio la modalità più adeguata e sensibile per valutare i pazienti con neuro-Behçet, mostrando anomalie focali o multifocali nelle aree affette: peduncolo cerebrale, talamo, gangli della base e, meno frequentemente, emisferi cerebrali, cervelletto ed midollo spinale.

La *forma non parenchimale* (secondaria o vascolare), meno frequente rispetto alla forma parenchimale, è caratterizzata dal coinvolgimento dei principali vasi intracranici. La forma vascolare di MB colpisce frequentemente i seni venosi, le vene cerebrali e meno frequentemente le arterie intracraniche. Il coinvolgimento arterioso include la formazione di trombi e aneurismi delle grandi arterie cerebrali. Le trombosi dei seni venosi sono le più frequenti manifestazioni, seguite dalle trombosi profonde e delle vene della corteccia cerebrale. La forma vascolare si manifesta solitamente con un esordio acuto neurologico; l'aumento della pressione intracranica rappresenta l'aspetto clinico pe-

culiare di una trombosi del seno venoso, a cui si associa uno spettro clinico caratterizzato da cefalea, papilledema, deficit neurologici focali, epilessia e, nei casi più gravi, coma (11).

Forma parenchimale versus non parenchimale

Differenziare la forma parenchimale da quella non parenchimale assume un significato non solo diagnostico, ma anche terapeutico e prognostico. Oltre agli aspetti RM e clinici, un aspetto peculiare che consente di differenziare le due forme è l'analisi del liquido cerebro-rachidiano: nelle forme parenchimali esso mostra pleiocitosi con predominanza di polimorfonucleati, con o senza livelli proteici aumentati e raramente con la presenza di bande oligoclonali; nelle forme vascolari è invece normale, a parte l'aumentata pressione.

Diagnosi differenziale

Il neuro-Behçet può essere misconosciuto e/o confuso con altre patologie del sistema nervoso centrale con presentazione multifocale, come la Sclerosi Multipla (SM) e il Lupus Erythematosus Sistemico (LES), soprattutto in assenza di manifestazioni mucocutanee e/o oculari tipiche del MB. Nelle fasi acute del neuro-Behçet, lesioni confluenti nelle regioni del tronco encefalico, gangli della base e talamo, sono fortemente suggestive di malattia e risultano estremamente utili nel differenziare il quadro dalla SM o dal LES; lesioni della sostanza bianca osservate peraltro nelle fasi croniche del neuro-Behçet possono essere estremamente difficili da differenziare, non solo dalla SM o dal LES, ma anche da altre vasculiti o infezioni del SNC. Le lesioni della sostanza bianca sono più frequentemente periventricolari nella SM e subcorticali nel LES; tuttavia nel neuro-Behçet le lesioni possono essere sia periventricolari che subcorticali. A tal riguardo l'utilizzo della RM può risultare estremamente utile: l'evidenza di zone localizzate di atrofia del tronco encefalico sono inusuali nella SM o nel LES (12-15).

I pazienti affetti da MB possono inoltre presentare diversi problemi neurologici, non solo legati direttamente alla malattia, ma anche in modo indiretto; la depressione correlata alla cronicità della malattia e alle complicanze neurologiche del trattamento (neurotossicità da ciclosporina e neuropatia da talidomide) sono le più frequenti conseguenze neuropsichiatriche indirette del MB.

Ulteriore elemento peculiare del MB è il frequente riscontro di manifestazioni neurologiche anche in assenza di danno del SNC dimostrato da tecni-

che di imaging. Tra queste, senza dubbio la più frequente è la cefalea. La cefalea, presente nella maggioranza dei pazienti affetti da MB, viene classificata in: cefalea secondaria ad un coinvolgimento neurologico di tipo parenchimale del SNC, cefalea secondaria ad un coinvolgimento neurologico di tipo vascolare, cefalea primitiva e coesistente, cefalea non strutturale; quest'ultima forma sembra molto frequente in assenza di danni organici del SNC ed è rapidamente responsiva agli steroidi.

Terapia

Il trattamento del neuro-Behçet continua ad essere ad oggi problematico, non esistendo dati controllati che consentano di guidarne la gestione. Le scelte terapeutiche sono pertanto principalmente influenzate dall'esperienza clinica e da reports aneddotici. In accordo con le raccomandazioni EULAR (16), il trattamento delle forme vascolari del MB può essere implementato dall'utilizzo di un breve ciclo di steroidi, mentre per l'impegno parenchimale sono raccomandate alte dosi di steroidi (methylprednisolone e.v. 1 g/day) per 3 giorni, seguite da rapido decalage e da introduzione di eventuale farmaco immunosoppressore, con lo scopo di prevenire le riacutizzazioni e ridurre la progressione del danno. A tal proposito i farmaci più frequentemente utilizzati sono la ciclofosfamida ed i farmaci anti TNF-alfa, infliximab in particolare (17-19), nell'induzione della remissione, azatioprina, interferon a e methotrexate nel mantenimento. Dibattuto è l'utilizzo della ciclosporina per l'impegno neurologico del MB, in quanto di per sé associata alla comparsa di manifestazioni neurologiche specifiche, simili a quelle secondarie al neuro-Behçet (20)

BIBLIOGRAFIA

1. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-80.
2. Mumcu G., Behçet's disease: a dentist's overview. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26 (4 Suppl 50): S121-4.
3. Yazici H, Fresko I, Yurdakul S, Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007; 3 (3): 148-55.
4. Yazici H, Esen F. Mortality in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26 (5 Suppl 51): S138-40.
5. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B and Neuro-Behçet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999; 122: 2171-81.

6. Sebahattin Yurdakul, Hasan Yazici. Behçet's syndrome. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*. 2008 Vol. 22, No. 5: 793-809.
7. Seyahi E, Fresko I, Melikoglu M, Yazici H. The management of Behçet's syndrome. *Acta Reumatol Port* 2006; 31 (2): 125-31.
8. Al-Araji A, Sharquie K, Al-Rawi Z. Prevalence and patterns of neurological involvement in Behçet's disease: a prospective study from Iraq. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 608-13.
9. Fadli ME, Youssef MM. Neuro-Behçet syndrome in the United Arab Republic. *Eur Neurol* 1973; 9: 76-89.
10. Kidd D, Steuer A, Denman A M, Rudge P. Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain* 1999; 122: 2183-94.
11. Coban O, Bahar S, Akman-Demir G, Serdaroglu P, Baykan-Kurt B, Tolun R, et al. A controlled study of reliability and validity of MRI findings in neuro-Behçet's disease. *Neuroradiology* 1996; 38: 312-6.
12. Kocer N, Islak C, Siva A, Saip S, Akman C, Kantarci O, Hamuryudan V. CNS involvement in neuro-Behçet syndrome: an MR study. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1015-24.
13. Tah ET, Atilla S, Keskin T, Simonson T, Isik S, Yuh WTC. MRI in neuro-Behçet's disease. *Neuroradiology* 1997; 39:2-6.
14. Coban O, Bahar S, Akman-Demir G, Tasci B, Yurdakul S, Yazici H, Serdaroglu P. Masked assessment of MRI findings: is it possible to differentiate neuro-Behçet's disease from other central nervous system diseases? *Neuroradiology* 1999; 41: 255-60.
15. Wechsler B, Vidailhet M, Piette JC, Bousser MG, Dell'Isola B, Blety O, et al. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease: clinical study and long-term follow-up of 25 cases. *Neurology* 1992; 42: 614-8.
16. EULAR Expert Committee. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67 (12): 1656-62.
17. Sfikakis PP et al Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease-review and basis for recommendations. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46 (5): 736-41.
18. Pipitone N, Olivieri I, Padula A, D'angelo S, Nigro A, Zuccoli G, Boiardi L, Salvarani C. Infliximab for the treatment of Neuro-Behçet's disease: a case series and review of the literature. *Arthritis Rheum*. 2008; 15, 59 (2): 285-90.
19. Akman-Demir G, Ayranci O, Kurtuncu M, Vanli EN, Mutlu M, Tugal-Tutkun I. Cyclosporine for Behçet's uveitis: is it associated with an increased risk of neurological involvement? *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26 (4 Suppl 50): S84-90.
20. Belzunegui J, López L, Paniagua I, Intxausti JJ, Maíz O. Efficacy of infliximab and adalimumab in the treatment of a patient with severe neuro-Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26 (4 Suppl 50): S133-4.

OSTEONECROSI DEI MASCELLARI

**È certo il rapporto tra osteonecrosi dei mascellari e uso dei bisfosfonati?
Esistono strategie di prevenzione della osteonecrosi dei mascellari?**

S. ADAMI

Verona

Testo non pervenuto

ENTESITE REFRATTARIA

I. OLIVIERI, A. PADULA, S. D'ANGELO, P. LECCESE

Dipartimento Regionale di Reumatologia, Ospedale San Carlo di Potenza ed Ospedale Madonna delle Grazie di Matera

L'entesite, la flogosi delle inserzioni di tendini, legamenti e fasce sull'osso è una caratteristica peculiare delle spondiloartriti (1-4). L'entesite può interessare:

- 1) l'inserzione di capsule articolari, come quelle delle articolazioni sacroiliache, delle articolazioni coxo-femorali e delle articolazioni interapofisarie del rachide;
- 2) le articolazioni fibrocartilaginee, come la sinfisi pubica, l'articolazione manubrio-sternale e le articolazioni fra i dischi intervertebrali ed i corpi delle vertebre;
- 3) le sindesmosi, come la parte superiore delle articolazioni sacroiliache, dove un legamento collega le superfici articolari;
- 4) le entesi extra-articolari. Dal punto di vista clinico è quest'ultima entesite ad avere la valenza maggiore.

Recentemente Benjamin e McGonagle hanno proposto di estendere il concetto di entesi oltre i classici confini anatomici della pura inserzione tendinea (5-8). Gli autori hanno proposto le denominazioni di "organo entesico" ed "entesi funzionale". L'esempio migliore di "organo entesitico entesico" è fornito dall'inserzione calcaneare del tendine di Achille che Canoso ha definito "the premiere enthesis" (9). L'organo comprende: la fibrocartilagine alla inserzione del tendine, la cartilagine sesamoide presente sulla superficie anteriore del tendine, la cartilagine periosteale presente sulla tuberosità superiore del calcagno e la membrana sinoviale della borsa retroachillea contigua con il cuscinetto adiposo retrocalcaneare. Tutte queste strutture insieme consentono di dissipare meglio le forze che si esercitano sulla inserzione del tendine di Achille e di proteggere l'osso. Il concetto di "organo entesico" consente di spiegare il frequente coinvolgimento nell'entesite achillea delle strutture adiacenti all'inserzione. Con uno studio di risonanza magnetica abbiamo dimostrato che, nel 70% dei casi di entesite achillea con il classico aspetto "bombato", vi è l'interessamento della bor-

sa retroachillea (10). Le "entesi funzionali" si trovano, invece, nei punti in cui i tendini passano su protuberanze ossee. Qui, spesso, sulla superficie ossea vi è una fibrocartilagine che ha lo scopo di attutire la sollecitazione meccanica sull'osso.

L'entesite periferica delle spondiloartriti può teoricamente colpire ogni inserzione tendinea o legamentosa. McGonagle ha identificato nella sola regione del ginocchio almeno 20 inserzioni tendinee principali, molte delle quali non sono accessibili alla palpazione (8). Le inserzioni degli arti più frequentemente interessate sono: le inserzioni calcaneari del tendine di Achille e della fascia plantare, le inserzioni del tibiale anteriore sulla base del V metatarso, le due inserzioni (sul tubercolo della tibia e sull'apice della rotula) del legamento patellare, l'inserzione sulla base della rotula del tendine del quadricipite, le inserzioni sul grande e piccolo trocantere e sulla tuberosità ischiatica, e le inserzioni sull'epitroclea e sull'epicondilo omerali (4).

L'entesite è causa di dolore ma può anche essere asintomatica e svelata soltanto da metodiche di imaging come l'ecografia (11, 12), soprattutto se combinata con il Doppler (13), e l'esame radiologico tradizionale (14, 15). L'esame obiettivo delle entesi profonde interessate, come le inserzioni sulla tuberosità ischiatica, sul pube, e sui trocanteri, consente soltanto di risvegliare il dolore con la pressione e apprezzare la tumefazione con la palpazione (4). Invece, l'interessamento di entesi superficiali, (tendine di Achille, inserzioni sull'epicondilo e sull'epitroclea dell'omero), presenta spesso una tumefazione visibile (4, 10, 16, 17). Tipica è quella con aspetto "bombato" dell'entesite achillea (4). Il dolore alle entesi può essere molto intenso, invalidante e persistente (18-23). Gester e collaboratori hanno proposto criteri per la severità dell'entesite (24). L'entesite è lieve quando il dolore non è sempre presente sotto carico, scompare rapidamente con il riposo e può essere risvegliato soltanto con una forte pressione. È grave quando è

sempre presente sotto carico, scompare lentamente con il riposo e può essere accentuato con una pressione lieve. Spesso il dolore dell'entesite è più intenso ai primi passi, soprattutto al mattino dopo la pausa notturna, e si attenua con il prosieguo del movimento stesso (4, 16).

L'entesite può essere osservata in tutte le spondiloartriti comprese le forme idifferenziate ed è particolarmente frequente nei casi ad esordio giovanile (19, 20, 25-27). Nelle spondiloartriti indifferenziate l'entesite si associa spesso all'artrite periferica. Talvolta può essere, anche per molto tempo, l'unica manifestazione clinica della patologia associata all'antigene HLA-B27 (25, 26, 29, 30).

La terapia dell'entesite ha come scopo l'attenuazione del dolore e della rigidità e si avvale degli antinfiammatori non steroidei, di ortesi, di iniezioni locali di steroidi, della sulfasalazina, del methotrexate e dei farmaci anti-TNF α . I casi più lievi possono essere efficacemente trattati con i FANS, l'uso di plantari e calzature adeguate, e la fisioterapia. Nei casi resistenti possono essere utili le infiltrazioni locali di steroidi. Nell'entesite achillea l'iniezione non deve essere eseguita vicino all'inserzione per il rischio di rottura del tendine ma nella borsa retroachillea. È stato, infatti, dimostrato che l'iniezione nella borsa, interessata nella maggior parte dei casi di entesite achillea, ottiene buoni risultati anche sul dolore localizzato all'inserzione (31, 32).

Nei casi resistenti a tali terapie in passato si ricorreva alla sulfasalazina alla quale veniva aggiunto, in caso di risposta insufficiente, il methotrexate. Oggi i casi refrattari alla terapia possono essere efficacemente trattati con i farmaci anti-TNF α , di cui è stata dimostrata la capacità di ridurre l'edema osseo dovuto all'entesite sia a livello assiale che periferico (33-36). Secondo Amor l'entesite è refrattaria alla terapia tradizionale quando è presente per due anni nonostante tutti i tentativi terapeutici (21). Secondo Sieper e Braun 6 mesi senza risposta sono un periodo sufficiente (23). D'Agostino e collaboratori hanno trattato con successo 2 pazienti con entesite calcaneare persistente e refrattaria con infliximab (22). Gli Autori hanno documentato la regressione della flogosi con l'eco-color-doppler. Recentemente abbiamo trattato due pazienti con entesite refrattaria con adalimumab ed etanercept e documentato il miglioramento e la regressione della flogosi con la risonanza magnetica nucleare (RMN) (37-39).

Il primo paziente, il cui caso è stato pubblicato su *Rheumatology* (Oxford) nel 2006, è un ragazzo di

16 anni con una spondiloartrite indifferenziata ad esordio giovanile, esordita nove mesi prima con l'entesite achillea e la fascite plantare del piede sinistro (37). L'entesite non aveva risposto a due tentativi della durata di un mese con due FANS diversi (nimesulide e diclofenac). Il ragazzo aveva dovuto sospendere ogni attività fisica. Quando giunse alla nostra osservazione il dolore, misurato su una scala visiva analogica da 1 a 100, era di 83 mm. Gli esami di laboratorio evidenziarono un valore della proteina C reattiva (PCR) di 29,9 mg/l. La RMN mostrò la tumefazione delle inserzioni della fascia plantare e del tendine di Achille, la distensione della borsa retroachillea e un edema osseo diffuso a tutto il calcagno. In passato avremmo trattato questo caso con le infiltrazioni locali di steroidi. Decidemmo di non utilizzare tale terapia perché l'edema era diffuso a tutto il calcagno e non localizzato nelle vicinanze dell'inserzione della fascia plantare e del tendine di Achille. In caso di insuccesso con la terapia locale avremmo somministrato la sulfasalazina e, se questa non fosse stata sufficiente da sola, le avremmo affiancate il methotrexate. Tali tentativi richiedono tempo e non eravamo nella condizione di poter aspettare, viste le preoccupazioni legittime espresse dai genitori. Decidemmo, perciò, di somministrare un anti-TNF α , adalimumab, alla dose di 40 mg ogni due settimane per via sottocutanea. Il giorno dopo la prima iniezione il dolore scomparve e dopo 15 giorni la PCR si normalizzò. Un nuova RMN, eseguita dopo un mese, mostrò un miglioramento del 30% dell'edema osseo. A questo punto ci ponemmo il problema se continuare o meno con la terapia. Dovevamo decidere se dare più importanza alla clinica (il paziente non aveva più dolore da un mese) oppure alla RM che mostrava la persistenza dell'edema osseo. Decidemmo di dare più importanza a quest'ultima e di continuare con la terapia fino a che non avessimo visto un miglioramento di almeno il 70% dell'edema osseo. Ciò si verificò 5 mesi dopo l'inizio della terapia quando adalimumab fu sospeso. La malattia è rimasta in remissione per 2 anni e mezzo. Nel mese di Febbraio del 2007 l'entesite calcaneare si è ripresentata ed ha nuovamente risposto solo parzialmente alla terapia con FANS. Nel mese di Maggio dello stesso anno una nuova RMN ha mostrato la presenza di edema osseo vicino alle inserzioni di entrambe le fasce plantari e del tendine di Achille di sinistra e la distensione della borsa retroachillea di sinistra. Abbiamo deciso di ritrattare la malattia con adalimumab alla dose di 40 mg ogni 2 settimane (38). Come nel pri-

mo ciclo il dolore è scomparso il giorno dopo la prima iniezione sottocutanea. La RMN ha mostrato un marcato miglioramento dell'edema osseo (70%) dopo soli 45 giorni dall'inizio della terapia. Il farmaco è stato sospeso e la malattia è rimasta in remissione sino ad oggi. Questo caso consente di fare le seguenti considerazioni:

- 1) l'entesite periferica refrattaria può essere efficacemente tratta con i farmaci anti-TNF α ;
- 2) essi dovrebbero essere utilizzati precocemente prima della terapia con sulfasalazina e/o methotrexate;
- 3) la terapia con anti-TNF α dell'entesite refrattaria può avere una durata breve. Il primo ciclo, infatti, ha avuto una durata di 5 mesi, il secondo di 1 mese e mezzo.

Il secondo caso, pubblicato su *Arthritis and Rheumatism* nel 2007, riguarda un uomo di 50 anni con una spondiloartrite indifferenziata ad esordio tardivo della durata di 3 mesi (40). La fascite plantare destra non aveva risposto a ben tre FANS (diclofenac, nimesulide e celecoxib) somministrati, a dosi piene ed in tempi diversi. Gli esami di laboratorio mostrarono una velocità di eritrosedimentazione (VES) di 27 mm alla prima ora e l'ecografia un lieve ispessimento della fascia plantare. Eseguimmo due infiltrazioni di steroidi alla fascia plantare a distanza di 20 giorni l'una dall'altra senza ottenere alcun risultato. Decidemmo, perciò, di passare alla terapia con anti-TNF α e somministrammo adalimumab ogni 2 settimane per via sottocutanea. Il giorno della prima somministrazione eseguiamo una RMN dei piedi che mostrò la presenza di tumescenza della fascia plantare e di edema osseo adiacente all'inserzione. Il dolore, di intensità 80 mm sulla scala visiva analogica, passò a 40 mm il giorno dopo la prima iniezione ed a 30 mm dopo la seconda iniezione. Sfortunatamente il dolore peggiorò improvvisamente subito dopo il primo mese tanto che fummo costretti ad anticipare la terza iniezione di una settimana. Non vi fu alcun miglioramento della fascite plantare. Anzi il quadro clinico si arricchì della fascite plantare sinistra, dell'entesite della base del V metatarso e della tumefazione flogistica con edema improntabile su dorso del piede. Una nuova RMN risultò sovrapponibile a quella eseguita due mesi prima. Decidemmo a questo punto di passare ad etanercept alla dose di 25 mg due volte alla settimana per via sottocutanea. Dopo una settimana di terapia vi fu un miglioramento del 50% del dolore. La RMN, eseguita dopo 2 mesi dall'inizio della terapia, mostrò un miglioramento consistente dei reperti. Nei

mesi successivi vi furono un ulteriore miglioramento fino alla regressione completa del dolore ed una progressiva riduzione fino alla scomparsa dell'edema osseo sulla RMN. La terapia fu sospesa dopo 10 mesi e la malattia è ancora in remissione dopo tre anni dalla sospensione della cura. Questo secondo caso offre le seguenti considerazioni:

- 1) farmaco della stessa famiglia;
- 2) lo switch dall'anticorpo (infliximab o adalimumab) al recettore (etanercept), utile nell'interessamento assiale delle spondiloartriti (40), può esserlo anche nei confronti dell'entesite periferica refrattaria.

Nell'entesite refrattaria, in caso di insuccesso con un anti-TNF α si può tentare con un altro

All'ultimo congresso EULAR è stato presentato uno studio controllato, in doppio cieco contro placebo, della durata di 12 settimane, su etanercept nell'entesite refrattaria delle spondiloartriti (42). Dodici pazienti sono stati trattati con il farmaco attivo e 12 con il placebo. Etanercept si è dimostrato statisticamente superiore al placebo sia sul dolore che sulla funzione fisica alla ottava settimana di trattamento con i primi risultati visibili già alla seconda.

BIBLIOGRAFIA

1. Ball J. Enthesopathy of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 213-23.
2. Jacobs JC. Spondyloarthritis and enthesopathy. Current concepts in rheumatology. *Arch Intern Med* 1983; 143: 103-7.
3. Resnick D, Niwayama G. Entheses and enthesopathy. *Radiology* 1983; 146: 1-9.
4. D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 473-86.
5. Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthritis at entheses and related sites. *J Anat* 2001; 199: 503-26.
6. McGonagle D, Benjamin M, Marzo-Ortega H, Emery P. Advances in the understanding of enthesal inflammation. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4: 500-6.
7. McGonagle D, Marzo-Ortega H, Benjamin M, Emery P. Report on the second international enthesitis workshop. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 896-905.
8. McGonagle D. Diagnosis and treatment of enthesitis. *Rheum Dis Clin N Am* 2003; 29: 549-560.
9. Canoso JJ. The premiere enthesitis. *J Rheumatol* 1998; 25: 1254-6.
10. Olivieri I, Barozzi L, Padula A et al. Retrocalcaneal bursitis in spondyloarthritis: assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1998; 25: 1352-7.
11. Lehtinen A, Taavitsainen M, Leirisalo-Repo M. Sono-

- graphic analysis of enthesopathy in the lower extremities of patients with spondylarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 143-8.
12. Balint PV, Kane D, Wilson H, et al. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondylarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 905-10.
 13. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, et al. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 523-33.
 14. López-Bote JP, Humbria-Mendiola A, Ossorio-Castellanos C et al. The calcaneus in ankylosing spondylitis. A radiographic study of 43 patients. *Scand J Rheumatol* 1989; 18: 143-8.
 15. Secundini R, Scheines EJ, Gusic SE, et al. Clinico-radiological correlation of enthesitis in seronegative spondylarthropathies (SNSA). *Clin Rheumatol* 1997; 16: 129-32.
 16. Olivieri I, Barozzi L & Padula A. Enthesiopathy: clinical manifestations, imaging and treatment. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12: 665-81.
 17. Olivieri I, Scarano E, Ciancio G, et al. Lateral epicondylitis with marked soft tissue swelling in spondylarthrititis. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 275-6.
 18. Gerster JC, Saudan Y, Fallet GH. Talalgia: a review of 30 severe cases. *J Rheumatol* 1978; 5: 210-6.
 19. Rosenberg AM, Petty RE. A syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy in children. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1041-7.
 20. Burgos-Vargas R, Phacheco-Tena C, Vázquez-Mellado J. Juvenile-onset spondylarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 569-97.
 21. Amor B, Dougados M, Khan MA. Management of refractory ankylosing spondylitis and related spondylarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 117-28.
 22. D'Agostino MA, Breban M, Said-Nahal R, Dougados M. Refractory inflammatory heel pain in spondylarthropathy: a significant response to infliximab documented by ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 840-1.
 23. Braun J, Sieper J. Refractory inflammatory heel pain in spondylarthropathy: a significant response to infliximab documented by ultrasound. Reply. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 841-2.
 24. Gerster JC, Vischer TL, Bennani A, Fallet GH. The painful heel: comparative study in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, and generalized osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 343-8.
 25. Olivieri I, Foto M, Ruju GP, et al. Low frequency of axial involvement in Caucasian pediatric patients with seronegative enthesopathy and arthropathy syndrome after 5 years of disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 469-75.
 26. Olivieri I, Padula A, Pierro A, et al. Late onset undifferentiated seronegative spondylarthropathy. *J Rheumatol* 1995; 22: 899-903.
 27. Jacobs JC, Berdon WE, Johnston AD. HLA-B27-associated spondylarthrititis and enthesopathy in childhood: clinical, pathologic, and radiographic observations in 58 patients. *J Pediatr* 1982; 100: 521-8.
 28. Rosenberg AM, Petty RE. A syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy in children. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1041-7.
 29. Olivieri I, Pasero G. Longstanding isolated juvenile onset HLA-B27 associated peripheral enthesitis. *J Rheumatol* 1992; 19: 164-5.
 30. Olivieri I, Gemignani G, Gherardi S, et al. Isolated HLA-B27 Achilles tendinitis. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 626-7.
 31. Canoso JJ, Wohlgethan JR, Newberg AH, Goldsmith MR. Aspiration of the retrocalcaneal bursa. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 308-12.
 32. Cunnane G, Brophy DP, Gipney RG, FitzGerald O. Diagnosis and treatment of heel pain in chronic inflammatory arthritis using ultrasound. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 25: 383-9.
 33. Marzo-Hortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2112-7.
 34. Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1216-23.
 35. Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1126-36.
 36. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 15668-75.
 37. Olivieri I, Scarano E, Gigliotti P, Giasi V, Padula A. Successful treatment of juvenile onset HLA-B27 associated severe and refractory heel enthesitis with adalimumab. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 1315-7.
 38. Olivieri I, Giasi V, Scarano E, Gigliotti P, D'Angelo S, Padula A. A brief course of anti-TNF therapy can cure recurrent episodes of HLA-B27 associated severe and refractory heel enthesitis. *Clin Exp Rheumatol* (in corso di stampa).
 39. Olivieri I, Scarano E, Padula A, D'Angelo S, Cantini F. Switching TNF α inhibitors may also be useful in HLA-B27-associated severe heel enthesitis. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1572-4.
 40. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, Chindano D, Nannini C, Olivieri I, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg of etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four-week study. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 812-6.
 41. Dougados M, Combe B, Braun J, et al. Short-term symptomatic efficacy of etanercept in refractory heel enthesitis related to spondylarthrititis: Results of a double blind placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (Suppl 3): 72.

SCREENING TBC

Qual è il gold standard?

Quando e se ripetere i test

L.R. CODECASA

Testo non pervenuto

OSTEOPENIA - OSTEOPOROSI

B. FREDIANI

Centro per l'Osteoporosi e per la Diagnosi Strumentale OsteoArticolare, Sezione di Reumatologia, Università di Siena

L'obiettivo della terapia della ridotta massa ossea è quello di prevenire la morbilità e la mortalità da frattura, cosa importante se si tiene conto che il rischio di frattura nella vita è del 40% per una donna e del 13% per un uomo dopo i 50 anni.

Dal momento che l'Osteopenia (OPN) è molto più comune dell'Osteoporosi (OP), i fratturati in quell'ambito sono molto più frequenti e la Densitometria non è in grado di distinguere gli osteopenici che si frattureranno rispetto a quelli che non avranno fratture.

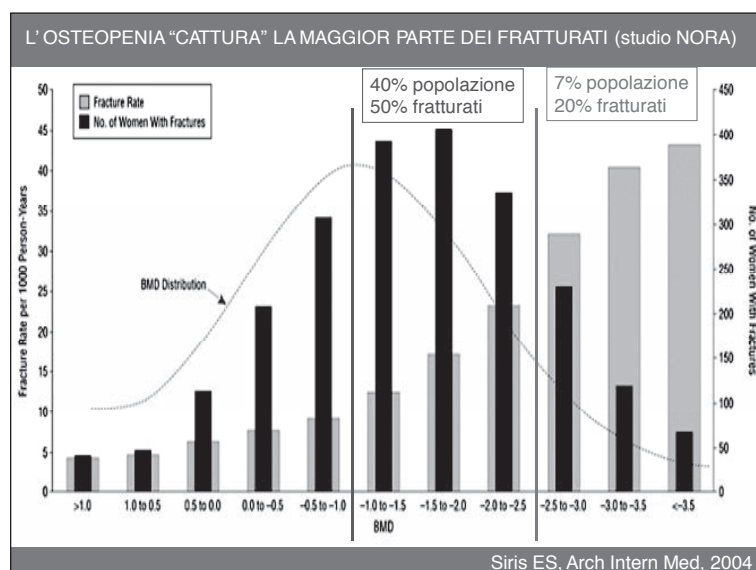
I fattori di rischio clinico dovrebbero pertanto affiancare la misurazione della densità minerale ossea (BMD), per la stima del rischio di frattura e la decisione dell'intervento. La "National Osteoporosis Foundation" (NOF) e l'"American Association of Clinical Endocrinologists" (AAACE) suggeriscono di considerare la terapia farmacologica almeno per le donne con t score di -1.5 + un fattore di rischio maggiore. Un aspetto problematico riguarda l'affidabilità delle determinazioni densitometriche in siti scheletrici diversi dal femore nella valutazione del rischio di frattura. La BMD a livello

lombare è spesso utilizzata ed è più sensibile nell'individuare la perdita di massa ossea della prima menopausa, ma meno numerosi sono i dati su una eventuale maggiore predizione delle fratture. Lo sviluppo da parte della WHO di linee guida ed algoritmi che combinano i fattori di rischio clinico con la BMD per la stima del rischio assoluto percentuale di frattura a 10 anni potrà migliorare la predizione delle fratture anche nei soggetti osteopenici.

Soprattutto all'inizio degli anni novanta fu più evidente che il rischio di frattura da fragilità non era solo legato alla massa ossea ma anche alla qualità dell'osso. Studi di Ross e Cummings evidenziarono che ci si poteva fratturare anche con valori di Densità Ossea (BMD) normali o di osteopenia e che, a parità di massa ossea, si fratturava di più chi era già fratturato o chi aveva una maggiore età.

La massa ossea si può misurare con la densitometria ossea in modo relativamente semplice. Non altrettanto si può dire per la qualità dell'osso, soprattutto se si considerano metodiche non invasive. Pertanto si cercò di individuare meglio i fattori

di rischio di frattura e fra questi soprattutto quelli legati prevalentemente alla qualità dell'osso, oltre che quelli extraossei legati al rischio di caduta. Pertanto furono prodotti elenchi più o meno completi in cui per ogni fattore di rischio veniva indicato il Rischio Relativo di frattura corretto o meno per la BMD. Cummings dimostrò che i pazienti che avevano sia fattori di rischio clinico che alterazioni della BMD si fratturavano di più e questo a maggior ragione con l'aumentare del numero dei rischi e col diminuire della BMD. Tutto ciò cominciò ad avere un riscontro nella pratica clinica quotidiana allorché alcune linee guida



presero atto che i pazienti da trattare, oltre quelli con T-score densitometrico minore di -2,5, erano anche quelli con T-score densitometrico maggiore di -2,5 e con almeno un fattore di rischio importante, per cui anche un osteopenico poteva essere trattato se particolarmente a rischio. Nel 2002 le Linee Guida Canadesi per la prima volta producono un elenco di Fattori di Rischio Maggiori ed uno di Fattori di Rischio Minori utili per indicare l'effettuazione della Densitometria Ossea (1 Maggiore = 2 Minori), ma anche per iniziare un trattamento se il T-score densitometrico fosse stato superiore a -2,5. Concettualmente era impor-

te enunciare che non tutti i rischi avevano lo stesso peso e che poteva essere necessaria una integrazione fra essi.

Nel 2001 Black aveva pubblicato un lavoro in cui erano stati analizzati molti fattori di rischio ed in base all'analisi multivariata ne erano stati selezionati sei più strettamente legati alla possibilità di frattura. Pertanto si proponeva un questionario semplice ed elastico nell'utilizzo, in cui il quesito sul dato densitometrico era facoltativo. Le prime sei domande si potevano utilizzare per decidere chi sottoporre a densitometria e successivamente la BMD si poteva integrare in un unico score per decidere chi trattare. Questo fu il primo esempio di integrazione di dati qualitativi e quantitativi al fine di prendere decisioni diagnostiche e terapeutiche. Nel questionario, validato su popolazione Statunitense ed Europea, purtroppo mancano quesiti su l'uso di cortisonici e su alcune altre cause di OP secondaria e soprattutto si dovevano validare le soglie diagnostiche e terapeutiche proposte.

Un questionario che è più sensibile non necessariamente è meno specifico e vice versa. Nel 2002 fu dimostrato il questionario SOF, simile a quello di Black, "catturava" quasi tutta una popolazione di fratturati con pochissimi falsi positivi, mentre il questionario NOF "catturava" meno fratturati e produceva molti falsi positivi, cioè

Fattori di Rischio per OP e/o Frattura

MAGGIORI (BASTA 1)

- Età > 65 anni
- **Frattura Vertebrale**
- **Frattura da Fragilità dopo 40 aa**
- **Storia Familiare di Frattura da Osteoporosi (soprattutto frattura femorale nella madre)**
- **Terapia con Glucocorticoidi per più di 3 mesi**
- **Sindrome da Malassorbimento**
- **Iperparatiroidismo Primitivo**
- **Propensione alla Caduta**
- **Osteopenia all' Rx**
- **Ipogonadismo**
- **Menopausa prima di 45 aa**

MINORI (BASTANO 2)

- **Artrite Reumatoide**
- **Storia di Iperparatiroidismo Clinico**
- **Terapia cronica con Anticonvulsivanti**
- **Basso Introito di Calcio e Vit D nella Dieta**
- **Fumo**
- **Eccesso di Alcol**
- **Eccesso di Caffaina**
- **Peso < 57 Kg**
- **Perdita di Peso > 10% del Peso a 25 aa**
- **Terapia cronica con Eparina**

* In parte indipendenti dalla BMD

Soglia di intervento: T-score < -2.5 or > -2.5 + 1 F.R. Maggiore o 2 Minori CAMAJ, 2002

molti soggetti che avrebbero dovuto avere fratture secondo il questionario e che invece non le avevano. Comunque entrambi i questionari risultavano più predittivi del solo criterio densitometrico.

Già nel 2001 Kanis aveva pubblicato una carta del rischio in cui comparivano su un asse l'età e sull'altro il T-score densitometrico. La grande novità consisteva soprattutto nel fatto che non si valutava più il rischio relativo bensì il rischio assoluto di frattura nell'arco di 10 anni, espresso in percentuale e pertanto di immediata comprensibilità.

Uguali tabelle "bidimensionali" furono allestite sostituendo l'età e il T-score con altre variabili. Rimanevano però irrisolti alcuni problemi: la popolazione studiata era scandinava, ad alta incidenza

Indice di Frattura: domande e punteggio

1) Qual è la sua età?		5) Fuma?	
Meno di 65	0	Sì	1
65-69	1	No	0
70-74	2		
75-79	3	6) Usa le braccia per alzarsi da una sedia?	
80-84	4	Sì	2
85 o più	5	No/Non so	0
2) Ha mai avuto fratture dopo i 50 anni?		Se ha una densitometria recente, qual è il valore della BMD del femore totale?	
Sì	1		
No/Non so	0		
3) Sua madre ha avuto fratture del femore dopo i 50 anni?		7) Risultato della BMD: Femore Totale	
Sì	1	T-score > -1	0
No/Non so	0	T-score < -1 e > -2	2
		T-score < -2 e > -2.5	3
4) Pesa meno di 57 Kg?		T-score < -2.5	4
Sì	1		
No	0		

Black D. M., Osteoporosis International, 2001

PROBABILITÀ A 10 ANNI DI UNA QUALSIASI FRATTURA
NELLE DONNE SECONDO BMD E ETÀ

Età (anni)	T score (collo femore)									
	1	0.5	0	-0.5	-1	-1.5	-2	-2.5	-3	-4
	Rischio a 10 anni di ogni tipo di frattura osteoporotica (%)									
45	1.8	2.3	2.8	3.5	4.3	5.4	6.6	8.1	10	15
50	2.4	3	3.8	4.7	5.9	7.4	9.2	11.3	14.1	21.3
55	2.6	3.3	4.1	5.3	6.7	8.5	10.7	13.4	16.8	26
60	3.2	4.1	5.1	6.5	8.2	10.4	13	16.2	20.2	30.6
65	4	5	6.3	8	10	12.6	15.6	19.3	23.9	35.5
70	4.3	5.5	7.1	9	11.5	14.6	18.3	22.8	28.4	42.3
75	4.2	5.4	7	9.1	11.8	15.2	19.4	24.5	30.8	46.2
80	4.6	6	7.7	9.9	12.7	16.2	20.5	25.6	31.8	46.4
85	4.5	5.8	7.4	9.4	12	15.3	19.1	23.8	29.4	42.7

Kanis JA, Osteoporos Int, 2001

di frattura, inoltre come si potevano integrare in un unico modello bidimensionale più di due fattori di rischio?

Nel 2005 Kanis pubblica una carta di rischio % a 10 anni in cui su una ordinata compare l'età e sull'altra ordinata il valore del rischio relativo di frattura di un singolo fattore di rischio. L'aggiunta di un ulteriore fattore di rischio aumentava di un punto il rischio relativo globale. Il modello era utilizzabile con o senza la BMD e veniva proposto come alto un rischio >10% e come basso un rischio <5%. In modo del tutto nuovo si proponeva di trattare i pazienti ad alto rischio, di rivalutare in futuro quelli a basso e di eseguire la densitometria

esclusivamente nei pazienti con rischio compreso fra 5% e 10%.

In questi ultimi anni soprattutto si è cercato di elaborare carte del rischio tenendo conto dei dati emergenti da oltre una decina di studi epidemiologici riguardanti varie nazioni. Finalmente nel 2008 sono state emanate da Kanis per conto dell'OMS le carte del rischio nella loro versione definitiva ed ufficiale. Queste sono individualizzate in base alla nazione di appartenenza, al sesso, al quinquennio di età e sono riferite alla valutazione del rischio globale di frattura o solo femorale. I fattori di rischio clinici sono 6: fratture personali, fratture nei genitori, uso di cortisonici, presenza di artrite (o altre cause di OP), assunzione di più di 3 unità di alcool, fumo. In alcune carte la presenza di questi fattori di rischio viene rapportata all'indice di massa corporea e non viene previsto il dato densitometrico. Mentre in altre carte la presenza dei fattori di rischio viene rapportata al T-score densitometrico.

Le carte del rischio che non prevedono la BMD potrebbero essere utilizzate per trattare direttamente i pazienti ad alto rischio e per porre indicazione alla effettuazione della densitometria in soggetti a rischio intermedio, come sopra proposto.

Resta da stabilire quale soglia si debba utilizzare: del 10%, 15% o 20%?

Ten-year probability of osteoporotic fractures (%) according to
BMI in women from Italy (WHO Scientific Group 2008)

Age = 50 years

Number of CRFs	BMI (kg/m ²)						
	15	20	25	30	35	45	
0	3.7	3.4	3.2	2.8	2.4	1.9	
1	6.1 (4.2-9.1)	5.4 (3.7-7.7)	5.0 (3.4-6.9)	4.4 (3.0-6.0)	3.8 (2.6-5.2)	3.3 (2.2-4.6)	2.9 (2.0-4.0)
2	9.8 (5.4-16)	8.5 (4.6-14)	7.7 (4.1-13)	6.7 (3.6-12)	5.9 (3.1-10)	5.1 (2.7-8.9)	4.5 (2.4-7.8)
3	15 (7.9-26)	13 (6.5-23)	12 (5.7-21)	10 (4.9-18)	8.9 (4.3-16)	7.8 (3.7-14)	6.8 (3.2-13)
4	24 (13-36)	20 (11-31)	17 (9.5-28)	15 (8.2-24)	13 (7.1-22)	12 (6.2-19)	10 (5.3-17)
5	36 (23-44)	29 (19-37)	25 (17-33)	22 (15-29)	19 (13-26)	17 (12-23)	15 (10-20)
6	51	42	36	32	28	24	21

Age = 65 years Soglia intervento > 10% ?

Number of CRFs	BMI (kg/m ²)						
	15	20	25	30	35	45	
0	9.1	7.5	6.6	5.7	4.9	3.7	
1	14 (11-19)	12 (8.6-15)	10 (7.3-13)	8.7 (6.2-11)	7.5 (5.3-9.6)	6.5 (4.6-8.3)	5.8 (3.9-7.2)
2	22 (15-32)	18 (11-25)	15 (9.2-23)	13 (7.8-20)	11 (6.7-18)	9.8 (5.7-15)	8.5 (4.9-14)
3	33 (23-45)	26 (17-39)	23 (13-35)	19 (11-31)	17 (9.5-28)	15 (8.1-24)	13 (6.9-21)
4	47 (33-60)	38 (26-52)	32 (22-46)	28 (19-41)	24 (16-36)	21 (14-32)	18 (12-28)
5	62 (50-70)	52 (41-61)	45 (35-54)	39 (31-49)	35 (27-43)	30 (23-38)	26 (20-34)
6	76	68	59	53	47	42	37

Due Carte del Rischio senza il dato densitometrico.

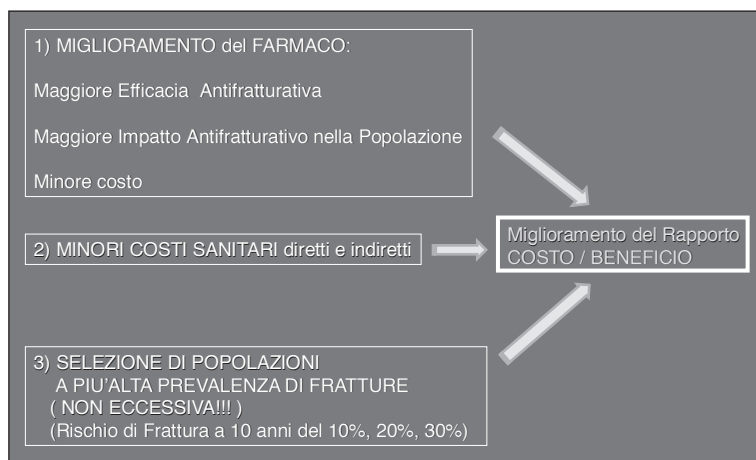
La scelta del livello di intervento dipende essenzialmente dalla individuazione del rapporto Costo/Beneficio. Quest'ultimo dipende innanzi tutto dal costo del farmaco e da quanto il servizio sanitario è disposto a spendere per prevenire la fratture da fragilità e quindi dalla estensione della popolazione destinataria degli interventi preventivi. Ad esempio, è ovvio che scegliendo pazienti con molti fattori di rischio e con un'età avanzata l'intervento terapeutico avrà un ottimo rapporto costo/beneficio, ma in termini assoluti nell'intera popolazione a rischio potrà avere uno scarso peso. Per quanto riguarda il beneficio sarà importante l'efficacia del farmaco

Ten-year probability of osteoporotic fractures (%) according to BMD T-score in women from Italy (WHO Scientific Group 2008)

Age = 50 years		BMD T-score (femoral neck)								
Number of CRFs		-4.0	-3.5	-3.0	-2.5	-2.0	-1.5	-1.0	-0.5	0
0	19	12	8.4	6.2	4.8	4.0	3.4	3.1	2.9	
1	28 (25-35)	18 (16-23)	13 (11-16)	9.3 (7.3-12)	7.3 (5.3-9.1)	6.0 (4.2-7.8)	5.1 (3.4-6.8)	4.6 (3.0-6.3)	4.4 (2.8-6.0)	
2	40 (32-54)	27 (22-37)	19 (14-26)	14 (9.6-20)	11 (6.8-17)	8.9 (5.2-14)	7.5 (4.2-12)	6.8 (3.6-12)	6.4 (3.4-11)	
3	55 (41-69)	39 (29-49)	27 (19-38)	20 (13-31)	16 (9.0-26)	13 (6.8-22)	11 (5.4-20)	9.8 (4.7-18)	9.3 (4.4-17)	
4	70 (54-82)	52 (37-62)	38 (26-47)	29 (19-39)	22 (15-33)	18 (11-28)	15 (8.9-25)	14 (7.7-23)	13 (7.1-22)	
5	83 (75-90)	67 (56-74)	51 (41-57)	39 (31-46)	31 (24-38)	25 (20-33)	21 (16-29)	19 (14-27)	18 (13-25)	
6	93	81	65	52	41	34	29	26	25	

Age = 65 years		BMD T-score (femoral neck)									Soglia intervento > 10% ?
Number of CRFs		-4.0	-3.5	-3.0	-2.5	-2.0	-1.5	-1.0	-0.5	0	
0	24	17	13	9.7	7.6	6.1	5.3	4.7	4.3		
1	34 (31-38)	25 (22-28)	19 (16-21)	14 (11-17)	11 (8.5-14)	8.9 (6.5-12)	7.8 (5.5-10)	7.0 (4.8-9.5)	6.3 (4.2-8.7)		
2	46 (40-55)	34 (29-42)	26 (21-33)	20 (15-27)	16 (11-22)	13 (8.2-19)	11 (6.8-17)	10 (5.8-16)	9.1 (5.1-14)		
3	59 (50-68)	46 (38-57)	36 (27-48)	28 (20-40)	22 (14-34)	18 (11-29)	16 (8.9-26)	14 (7.8-24)	13 (6.6-22)		
4	72 (61-77)	59 (48-67)	47 (37-58)	38 (29-49)	30 (23-42)	25 (18-36)	22 (14-33)	19 (12-30)	18 (11-28)		
5	82 (78-85)	71 (66-76)	60 (54-66)	49 (43-57)	40 (35-49)	33 (28-42)	29 (23-38)	26 (20-35)	24 (17-32)		
6	89	82	72	61	51	43	38	34	31		

Due Carte del Rischio con il dato densitometrico.



nel prevenire le fratture e le rifratture, sia vertebrali che non vertebrali, la rapidità del manifestarsi dell'effetto antifratturativo e la sua persistenza nel protrarsi della terapia negli anni, nonché l'eventuale effetto coda dopo la sospensione, ma sarà importante anche l'impatto del farmaco nella popolazione e quindi l'aderenza alla terapia. Quest'ultima è stata oggetto di numerosi studi che dimostrano che l'elemento essenziale per chi assume un farmaco è la consapevolezza della sua efficacia, anche se la tollerabilità e la più o meno comoda modalità d'impiego (ad esempio come va assunto e ogni quanto va assunto) possono avere la loro importanza.

Il gruppo di Kanis ha messo a punto delle carte in cui si valuta il costo di un intervento e del monito-

raggio di esso su una popolazione a rischio secondo il numero dei fattori di rischio presenti e tenendo conto dell'impatto del farmaco nel migliorare la qualità di vita di quella popolazione, facendo riferimento a modelli già utilizzati in ambito cardiovascolare. Il costo viene riferito al miglioramento di una unità di qualità di vita per anno (QALY) nella popolazione studiata e si ritiene vantaggioso se è inferiore a 40.000 euro (o 30.000 euro a seconda di quanto il sistema sanitario è disposto a investire). Il modello del QALY per la numerosità dei parametri di cui tiene conto sia per i costi che per i benefici è assolutamente più indicativo di altri parametri come l'NNT. Da questi studi emerge che per un farmaco a basso costo (inferiore ai 300 euro all'anno) l'intervento è vantaggioso in una popolazione oltre i 50 anni con almeno 2 fattori di rischio qualsiasi fra i 6 già selezionati per le carte del rischio (fratture personali, fratture nei genitori, uso di cortisonici, presenza di artrite o altre cause di OP, assunzione di più di 3 unità di alcool, fumo), mentre nel caso della presenza di un unico fattore di rischio la vantaggiosità dell'intervento dipenderà dall'età ed eventualmente dal dato densitometrico. È evidente che per far-

maci a medio costo (intorno ai 600 euro l'anno) l'intervento risulterà vantaggioso per popolazioni con più fattori di rischio, di età superiore e per valori densitometrici più alterati. Questo a maggior ragione per farmaci ad alto costo (>2000 euro).

Alla luce di quanto sopra detto e ritornando in modo pratico alle carte del rischio la soglia % di intervento potrebbe essere del 10% per farmaci come l'Alendronato, il Clodronato, lo Zoledronato e il Neridronato, del 20% per farmaci come il Risedronato, l'Ibandronato, lo Zoledronato, lo Stronzio Ranelato, il Raloxifene e del 30% per il Teriparatide ed il PTH. È ovvio che quest'ultima non è niente più che una ipotesi di lavoro su cui dovremo testare le carte del rischio, i modelli di farmacoeconomia ed i nostri farmaci.

