

2019 • Vol. 71 • Supplemento 2

# R eumatismo

Giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia - SIR • Fondato nel 1949

**Classificazione delle  
malattie reumatologiche  
della Società Italiana  
di Reumatologia**



Società Italiana  
di Reumatologia

# REUMATISMO

Giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia - SIR  
Fondato nel 1949



Sede Redazione "Reumatismo"  
Via Turati, 40 - 20121 Milano  
Tel. 02 65 56 06 77  
Fax 02 87 15 20 33  
e-mail: redazione@reumatismo.org  
Direttore Responsabile: L. Punzi (Padova)



© Copyright 2019 by Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl  
Div. EDIMES - Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia  
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia  
Tel. 0382/526253 r.a.  
Fax 0382/423120  
E-mail: edint.edimes@tin.it

Autorizzazione Tribunale Milano n. 1735 del 23.11.1949 - Registro Nazionale della Stampa: registrazione in corso  
IT ISSN 0048-7449 - Spedizione in abbonamento postale 70% - Filiale di Milano

**In copertina**

Disegno anatomico di Leonardo da Vinci dalla Collezione Windsor®.  
Riprodotta per la gentile concessione di S.M. la Regina Elisabetta II.

# **Consiglio Direttivo SIR**

## **Presidente**

Luigi Sinigaglia

## **Past President**

Mauro Galeazzi

## **Presidente Eletto**

Roberto Gerli

## **Vice Presidente**

Guido Valesini

## **Segretario Generale**

Gian Domenico Sebastiani

## **Consiglieri**

Antonella Maria Vittoria Afeltra • Gianluigi Bajocchi  
Mario Bentivegna • Salvatore D'Angelo • Andrea Doria  
Marco Gabini • Serena Guiducci • Florenzo Iannone  
Luca Quartuccio • Fausto Salaffi • Monica Todoerti

## **Segretario alla Presidenza**

Roberto Caporali

## **Tesoriere**

Sergio Castellini

## **Collegio dei Presidenti Emeriti**

*Presidente*

Silvano Todesco

*Vice Presidente*

Stefano Bombardieri

*Segretario*

Umberto Ambanelli

Bianca Canesi • Marco Mautucci Cerinic • Giovanni Minisola  
Carlomaurizio Montecucco • Giampiero Pasero

## **Collegio dei Revisori dei Conti**

*Presidente*

Carlo Leopoldo Lumi

*Revisore*

Oriana Baglieri

*Revisore*

Maurizio Pin

## **Rubriche (responsabili)**

### **Reumatologia dell'età evolutiva**

Valeria Gerloni  
e-mail: gerloni@gpini.it

### **Dalla ricerca alla pratica**

Piercarlo Sarzi Puttini  
e-mail: sarzi@iscal.it

### **Vignetta radiologica**

Walter Grassi  
e-mail: walter.grassi@univpm.it

### **La Reumatologia nella letteratura, nella storia e nell'arte**

Piero Marson  
e-mail: piero.marson@sanita.padova.it

### **Un occhio in laboratorio**

Gian Domenico Sebastiani  
e-mail: gsebastiani@scamilloforlanini.rm.it

### **La semeiotica rivisitata**

Carlo Salvarani  
e-mail: salvarani.carlo@asmn.re.it

### **Corsi e Congressi**

Francesca Oliviero  
e-mail: francesca.oliviero@unipd.it

# REUMATISMO

Giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia - SIR

## Direttore Scientifico (*Editor in Chief*)

M.A. Cimmino (Genova)

## Condirettori (*Coeditors*)

R. Caporali (Pavia), P.C. Sarzi-Puttini (Milano)

## Vicedirettori (*Associate Editors*)

W. Grassi (Ancona), C. Montecucco (Pavia),  
C. Salvarani (Reggio Emilia)

## Comitato Esecutivo (*Executive Committee*)

A. Cauli (Cagliari), V. Gerloni (Milano), M. Govoni (Ferrara), F. Iannone (Bari), P. Marson (Padova),  
G.D. Sebastiani (Roma)

## Redattori Aggregati (*Junior Editors*)

L. Cavagna (Pavia), E. Giardina (Palermo), G. Cuomo (Napoli), S. Guiducci (Firenze)

## Comitato Scientifico

A. Alunno (Perugia)	M. Doherty (Nottingham, England)	R. Meliconi (Bologna)
B. Amor (Paris, France)	A. Doria (Padova)	P.L. Meroni (Milano)
L. Andreoli (Brescia)	G.F. Ferraccioli (Roma)	P. Migliorini (Pisa)
F. Atzeni (Messina)	C. Ferri (Modena)	G. Minisola (Roma)
G.F. Bagnato (Messina)	D. Filippini (Milano)	F. Oliviero (Padova)
T. Bardin (Paris, France)	G. Filippou (Ferrara)	C. Palazzi (Potenza)
M. Benucci (Firenze)	A. Fioravanti (Siena)	E. Pascual (Alicante, Espana)
S. Bombardieri (Pisa)	B. Frediani (Siena)	G. Passiu (Sassari)
A. Bortoluzzi (Ferrara)	M. Galeazzi (Siena)	N. Pipitone (Reggio Emilia)
M. Botto (London, England)	D. Gatti (Verona)	C. Pitzalis (London, England)
A. Brucato (Bergamo)	M. Gattorno (Genova)	L. Quartuccio (Udine)
S. Bugatti (Pavia)	R. Gerli (Perugia)	H. Roux (Marseille, France)
E. Cacace (Cagliari)	E. Gremese (Roma)	A. Ruffatti (Padova)
D. Camellino (Genova)	L. Iaccarino (Padova)	F. Salaffi (Ancona)
F.P. Cantatore (Foggia)	A. Iagnocco (Roma)	R. Scarpa (Napoli)
F. Cantini (Prato)	F. Ingegnoli (Milano)	C. Scirè (Ferrara)
F. Ciccia (Palermo)	R. La Corte (Ferrara)	L. Sinigaglia (Milano)
F. Conti (Roma)	G. Lapadula (Bari)	J. Smolen (Wien, Österreich)
M. Cutolo (Genova)	E. Lubrano (Campobasso)	S. Stisi (Benevento)
S. D'Angelo (Potenza)	M. Manara (Milano)	A. Sulli (Genova)
J.M. Dayer (Genève, Suisse)	A. Mannoni (Firenze)	R. Talotta (Milano)
S. De Vita (Udine)	A.T. Masi (Peoria, USA)	A. Tincani (Brescia)
A. Delle Sedie (Pisa)	A. Mathieu (Cagliari)	G. Triolo (Palermo)
O. Di Munno (Pisa)	M. Matucci Cerinic (Firenze)	G. Valesini (Roma)
P.A. Dieppe (Bristol, England)	Q. Mela (Cagliari)	S. Zeni (Milano)





- 3 **Introduzione**  
*Guido Valesini, Rossana Scrivo*
- 4 **Classificazione delle malattie reumatologiche  
della Società Italiana di Reumatologia**
- 11 **Malattie infiammatorie articolari e periarticolari**  
*Salvatore D'Angelo, Gianluigi Bajocchi, Alberto Cauli, Fabrizio Conti,  
Maurizio Cutolo, Raffaele Scarpa, Gian Domenico Sebastiani,  
Riccardo Terenzi*
- 14 **Connettiviti e Vasculiti Sistemiche**  
*Alessandro Mathieu, Cristiano Alessandri, Antonella Maria Vittoria Afeltra,  
Lorenzo Cavagna, Michele Colaci, Andrea Doria, Clodoveo Ferri,  
Alberto Floris, Franco Franceschini, Roberto Gerli, Roberto Giacomelli,  
Serena Guiducci, Luca Iaccarino, Francesca Ingegnoli, Marco Matucci  
Cerinic, Sara Monti, Giulia Pazzola, Federico Perosa, Carmen Pizzorni,  
Carlo Salvarani, Angela Tincani, Gabriele Valentini, Serena Vettori*
- 16 **Artriti infettive e post-infettive**  
*Rossana Scrivo, Gian Domenico Sebastiani, Silvia Bellando-Randone*
- 18 **Artropatie da microcristalli**  
*Leonardo Punzi, Rossana Scrivo*
- 21 **Artrosi**  
*Florenzo Iannone, Antonella Fioravanti, Giovanni Lapadula,  
Riccardo Meliconi, Alberto Migliore, Roberta Ramonda*
- 22 **Malattie e sindromi dolorose extra-articolari**  
*Giovanni Arioli, Laura Bazzichi, Manuela Di Franco, Piercarlo Sarzi-Puttini*

- 28 **Sindromi neurologiche e neurovascolari**  
*Luigi Di Matteo, Salvatore Antonelli, Paola Cipriani, Maurizio Cutolo, Andrea Di Matteo, Serena Guiducci, Immacolata Prevete, Massimo Varenna*
- 29 **Malattie dell'osso**  
*Luigi Sinigaglia, Massimo Varenna, Giovanni Arioli, Gerolamo Bianchi, Ombretta Di Munno, Luigi Di Matteo, Bruno Frediani, Maurizio Rossini*
- 34 **Malattie ereditarie del tessuto connettivo**  
*Maurizio Cutolo, Alberto Sulli, Salvatore Antonelli, Sabrina Paolino, Carmen Pizzorni*
- 38 **Neoplasie sinoviali e sindromi paraneoplastiche**  
*Luigi Di Matteo, Marco Gabini*
- 39 **Altre malattie con possibili manifestazioni reumatologiche**  
*Mario Bentivegna, Elena Bartoloni Bocci, Michele Colaci, Vasiliki Liakouli, Domenico Paolo Emanuele Margiotta*
- 41 **Miscellanea**  
*Roberto Caporali, Marcello Govoni*

# Introduzione

Guido Valesini, Rossana Scrivo

UOC di Reumatologia - Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari - Università di Roma, La Sapienza

La Società Italiana di Reumatologia, di concerto con il Collegio dei Professori di Reumatologia/Unireuma, ha elaborato una revisione della classificazione delle malattie reumatologiche il cui testo è stato stilato e poi condiviso nel corso di quattro riunioni assembleari ed approvato collegialmente in una riunione convocata *ad hoc* a Roma il 10 Aprile 2019.

Questa classificazione è il risultato del lavoro di un'ampia commissione composta da tutto il Direttivo SIR, dal Collegio dei Professori di Reumatologia/Unireuma e da altri esperti reumatologi.

Essa viene proposta come aggiornamento della precedente classificazione SIR stilata nel 1999 (che seguiva a sua volta quelle del 1986 e 1971) ed ha finalità di tipo educativa, professionale e scientifico, non ha invece alcuna finalità statistica né di sanità pubblica.

In qualità di coordinatore della Commissione, ringrazio vivamente tutti i colleghi coinvolti per l'impegno profuso a cominciare dal professor Carlo Scirè, cui si deve il primigenio contributo metodologico, e dalla professoressa Rossana Scrivo, instancabile e puntuale.

I lavori della Commissione sono partiti dalla condivisione di una definizione di **malattie reumatologiche**, intendendo per queste le *malattie mediche dell'apparato locomotore e quelle autoinfiammatorie ed autoimmuni sistemiche*.

Si è deliberato di utilizzare il termine **malattie reumatologiche**, anziché quello di malattie reumatiche, in armonia con quanto deciso da altri organismi scientifici internazionali, che considerano quest'ultimo come obsoleto ed impreciso nonché indicativo (nella vulgata corrente) di non meglio definiti (né definibili) dolori articolari.

Come succede per numerosi altri campi del sapere medico, non è sempre facile classificare le malattie in base ad un unico e definito criterio, anzi quasi mai lo è.

Il criterio più razionale potrebbe essere quello etiologico ma per un gruppo di malattie come quelle reumatologiche, per le quali nella maggioranza dei casi l'etiologia è sconosciuta, questo criterio non è sempre e primariamente applicabile.

Sono stati usati, anche nel nostro caso, molteplici criteri integrati (etiologia, patogenesi, sede anatomica, peso epidemiologico), che possono essere considerati più strettamente "biologici", come anche altri più propriamente "epistemologici" (specificità, esclusività, esaustività).

In molti casi, infine, è stato usato *il Rasoio di Ockham*, che nell'enunciato originale del frate francescano Guglielmo di Ockham (XV secolo) recita:

*Pluralitas non est ponenda sine necessitate ponendi, Entia non sunt multiplicanda praeter necessitatem.*

È questo un principio metodologico che nella soluzione dei problemi assegna il primato a quella più semplice tra le ipotesi possibili.

Per decisione condivisa nel corso del dibattito è stato concordato di affidare ai coordinatori dei 13 capitoli della classificazione il compito di stilare un breve testo di presentazione del capitolo che sia descrittivo del risultato raggiunto e, ove lo ritenessero utile ed opportuno, occasione per degli *addendum* ai singoli capitoli.

Tali commenti aggiuntivi non rappresentano ovviamente una classificazione alternativa ma piuttosto un'appendice esplicativa che completa e chiarisce gli elementi distintivi di quel gruppo omogeneo di patologie.

# Classificazione delle malattie reumatologiche della Società Italiana di Reumatologia

## **1 - MALATTIE INFIAMMATORIE ARTICOLARI E PERIARTICOLARI**

### **1.1 ARTRITI PRIMARIE**

#### **1.1.1 Artrite reumatoide e forme correlate**

- 1.1.1.1 Artrite reumatoide
- 1.1.1.2 Reumatismo palindromico
- 1.1.1.3 Artrite indifferenziata

#### **1.1.2 Spondiloentesoartriti**

- 1.1.2.1 Forme prevalentemente assiali
  - Radiografica (Spondilite anchilosante)
  - Non radiografica (Spondiloentesoartrite assiale non radiografica)
- 1.1.2.2 Forme prevalentemente periferiche
  - Artrite psoriasica
  - Spondiloentesoartriti enteropatiche
  - Spondiloentesoartriti reattive
- 1.1.2.3 Spondiloentesoartriti indifferenziate

### **1.2 POLIMIALGIA REUMATICA**

- 1.2.1 Isolata
- 1.2.2 Associata ad arterite gigantocellulare

### **1.3 SINDROME RS3PE**

(Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema)

## **2 - CONNETTIVITI E VASCULITI SISTEMICHE**

### **2.1 CONNETTIVITI**

#### **2.1.1 Lupus Eritematoso Sistemico e forme correlate**

- 2.1.1.1 Lupus eritematoso sistemico

- 2.1.1.2 Lupus indotto da farmaci

- 2.1.1.3 Lupus neonatale

#### **2.1.2 Sclerosi Sistemica**

#### **2.1.3 Sindromi simil-sclerodermiche**

- 2.1.3.1 Fascite diffusa con o senza eosinofilia
- 2.1.3.2 Sclerodermia da agenti fisici, chimici e farmaci
- 2.1.3.3 Graft versus host disease (GVHD)
- 2.1.3.4 Scleromixedema

#### **2.1.4 Miopatie**

- 2.1.4.1 Miopatie infiammatorie
  - Dermatomiosite (inclusa la variante amiopatica e quella sine dermatite)
  - Polimiosite
  - Miosite necrotizzante autoimmune
- 2.1.4.2 Altre miopatie
  - Miopatia da corpi inclusi
  - Altre

#### **2.1.5 Sindrome di Sjögren**

- 2.1.5.1 Sindrome di Sjögren primaria
- 2.1.5.2 Sindrome di Sjögren associata ad altre malattie

#### **2.1.6 Sindromi da Sovrapposizione (Overlap)**

- 2.1.6.1 Sindromi da Sovrapposizione con anticorpi specifici
  - Connettivite Mista (anti-U1RNP)
  - Sindrome da anti-sintetasi (anti-amminoacil-tRNA sintetasi)
  - Sindrome sclero-miosite (anti-PM-Scl)
- 2.1.6.2 Sindromi da Sovrapposizione senza anticorpi specifici
  - Artrite reumatoide – Lupus eritematoso sistemico (Rheupus)
  - Sclerosi sistemica – Lupus eritematoso sistemico (Sclero-lupus)

- Sclerosi sistemica – Colangite biliare primitiva
- Altre

### 2.1.7 Connettivite indifferenziata

### 2.1.8 Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi

- 2.1.8.1 Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi primaria
- 2.1.8.2 Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi associata ad altre malattie

## 2.2 VASCULITI SISTEMICHE

### 2.2.1 Vasculiti dei vasi prevalentemente di grosso calibro

- 2.2.1.1 Arterite gigantocellulare
- 2.2.1.2 Arterite di Takayasu
- 2.2.1.3 Aortite isolata

### 2.2.2 Vasculiti dei vasi prevalentemente di medio calibro

- 2.2.2.1 Poliarterite nodosa
- 2.2.2.2 Malattia di Kawasaki

### 2.2.3 Vasculiti dei vasi prevalentemente di piccolo calibro (ANCA-associate)

- 2.2.3.1 Granulomatosi con poliangioite
- 2.2.3.2 Granulomatosi eosinofila con poliangioite
- 2.2.3.3 Poliangioite microscopica

### 2.2.4 Vasculiti dei vasi di piccolo calibro

- 2.2.4.1 Malattia da anticorpi anti-membrana basale
- 2.2.4.2 Vasculite crioglobulinemica
- 2.2.4.3 Vasculite da IgA
- 2.2.4.4 Vasculite orticarioide ipocomplementemica
- 2.2.4.5 Vasculite da ipersensibilità

### 2.2.5 Vasculiti dei vasi di calibro variabile

- 2.2.5.1 Malattia di Behçet
- 2.2.5.2 Sindrome di Cogan

## 3 - ARTRITI INFETTIVE E POST-INFETTIVE

### 3.1 ARTRITI INFETTIVE

#### 3.1.1 Artriti e spondilodisciti batteriche

- 3.1.1.1 Da Piogeni
- 3.1.1.2 Da Gonococco
- 3.1.1.3 Da Brucella
- 3.1.1.4 Da Micobatteri
- 3.1.1.5 Malattia di Lyme
- 3.1.1.6 Malattia di Whipple
- 3.1.1.7 Altre

#### 3.1.2 Artriti e spondilodisciti fungine

#### 3.1.3 Artriti virali

- 3.1.3.1 Da Parvovirus B19
- 3.1.3.2 Da Alphavirus
- 3.1.3.3 Altre

#### 3.1.4 Artriti parassitarie

### 3.2 ARTRITI POST-INFETTIVE

#### 3.2.1 Artrite post-streptococcica

#### 3.2.2 Febbre reumatica

## 4 - ARTROPATIE DA MICROCRISTALLI

### 4.1 DA DEPOSITO DI CRISTALLI DI URATO MONOSODICO (GOTTA)

- 4.1.1 Acuta
- 4.1.2 Cronica (inclusa la forma tofacea)

### 4.2 DA DEPOSITO DI CRISTALLI DI PIROFOSFATO DI CALCIO

- 4.2.1 Acuta (pseudogotta)
- 4.2.2 Cronica
- 4.2.3 Asintomatica (condrocalcinosi)

### 4.3 DA DEPOSITO DI CRISTALLI DI FOSFATO BASICO DI CALCIO

- 4.3.1 Acuta
- 4.3.2 Cronica
- 4.3.3 Periartrite calcifica

### 4.4 DA ALTRI MICROCRISTALLI

**5 - ARTROSI****5.1 PRIMARIA**

- 5.1.1 Artrosi nodosa (Heberden, Bouchard)
- 5.1.2 Artrosi trapezio-metacarpale (Rizoartrosi)
- 5.1.3 Artrosi erosiva delle mani
- 5.1.4 Altre sedi

**5.2 SECONDARIA**

- 5.2.1 Ad incongruenza dei capi articolari
- 5.2.2 Ad altre malattie

**6 - MALATTIE E SINDROMI DOLOROSE EXTRA-ARTICOLARI****6.1 FORME DIFFUSE**

- 6.1.1 Fibromialgia
- 6.1.2 Dolore muscoloscheletrico diffuso

**6.2 FORME LOCALIZZATE**

- 6.2.1 Sindromi dolorose miofasciali
- 6.2.2 Borsiti
- 6.2.3 Tendiniti, tenosinoviti ed entesopatie
- 6.2.4 Fasciti ed aponeurosi
- 6.2.5 Altre sindromi dolorose loco-regionali

**7 - SINDROMI NEUROLOGICHE E NEUROVASCOLARI****7.1 NEUROPATIE DA COMPRESSIONE**

- 7.1.1 Sindromi canalicolari periferiche
- 7.1.2 Sindromi canalicolari del rachide
- 7.1.3 Sindromi dello stretto toracico

**7.2 ARTROPATIE NEUROPATOGENE****7.3 ANGIONEUROSI**

- 7.3.1 Fenomeno di Raynaud primario
- 7.3.2 Acrocianosi
- 7.3.3 Eritromelalgia

**8 - MALATTIE DELL'OSSO****8.1 OSTEOPOROSI**

- 8.1.1 Sistemica
  - 8.1.1.1 Primitiva
  - 8.1.1.2 Secondaria (incluse le forme iatrogene)
- 8.1.2 Localizzata
  - 8.1.2.1 Regionale migrante
  - 8.1.2.2 Transitoria dell'anca
  - 8.1.2.3 Da disuso

**8.2 OSTEOMALACIE**

- 8.2.1 Da carenza di vitamina D
- 8.2.2 Da deficit di calcio
- 8.2.3 Da deficit di fosforo
- 8.2.4 Geneticamente determinate

**8.3 DISPLASIE OSSEE**

- 8.3.1 Malattia di Paget
- 8.3.2 Displasia fibrosa (malattia di McCune-Albright)
- 8.3.3 Fibrodisplasia ossificante progressiva

**8.4 OSTEOPATIE ADDENSANTI NON NEOPLASTICHE**

- 8.4.1 Ereditarie
- 8.4.2 Acquisite

**8.5 OSTEOPATIE NEOPLASTICHE****8.6 MALATTIE VASCOLARI DELL'OSSO**

- 8.6.1 Osteonecrosi asettiche
- 8.6.2 Sindrome dolorosa regionale complessa di tipo I (algodistrofia)

**8.7 OSTEITI INFIAMMATORIE**

- 8.7.1 Osteomieliti settiche
- 8.7.2 Osteomieliti asettiche
- 8.7.3 Osteoma osteoide

**8.8 OSTEONDRITI****9 - MALATTIE EREDITARIE DEL TESSUTO CONNETTIVO****9.1 SINDROME DI MARFAN****9.2 SINDROMI DI EHLERS – DANLOS (inclusa la Sindrome da ipermobilità articolare)****9.3 OSTEOGENESI IMPERFETTA****9.4 ALTRE**

## **10 - NEOPLASIE SINOVIALI E SINDROMI PARANEOPLASTICHE**

### **10.1 NEOPLASIE SINOVIALI BENIGNE E MALIGNI**

- 10.1.1 Condromatosi e osteocondromatosi sinoviale
- 10.1.2 Tumore tenosinoviale a cellule giganti
- 10.1.3 Sinovialsarcoma
- 10.1.4 Altre

### **10.2 SINDROMI PARANEOPLASTICHE**

- 10.2.1 Osteoartropatia ipertrofica pneumica
- 10.2.2 Osteomalacia oncogenica
- 10.2.3 Altre

## **11 - MALATTIE E SINDROMI AUTOINFIAMMATORIE**

### **11.1 MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE MONOGENICHE**

- 11.1.1 Febbre mediterranea familiare (FMF)
- 11.1.2 Sindrome associata al recettore del TNF (TRAPS)
- 11.1.3 Sindrome da deficit di mevalonato chinasi (MKD) o Sindrome da Iper-IgD
- 11.1.4 Sindromi associate agli inflammasomi
- 11.1.5 Sindromi piogeniche
- 11.1.6 Sindromi associate a mutazioni di NOD2 (NLRC2)
- 11.1.7 Altre

### **11.2 MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO**

### **11.3 SINDROME PFAPA**

(febbre periodica, aftosi orale, faringite, linfadenopatie laterocervicale)

### **11.4 SINDROME SAPHO (sinovite, acne, pustolosi, iperostosi e osteite)**

### **11.5 OSTEOMIELETTI MULTIFOCALI RICORRENTI CRONICI (CRMO)/OSTEOMIELETTI CRONICI NON BATTERICI (CNO)**

### **11.6 SINDROME DI SCHNITZLER**

## **12 - ALTRE MALATTIE CON POSSIBILI MANIFESTAZIONI REUMATOLOGICHE**

### **12.1 MALATTIE ENDOCRINO-METABOLICHE**

- 12.1.1 Tireopatie
- 12.1.2 Malattie delle paratiroidi
- 12.1.3 Acromegalia
- 12.1.4 Ocronosi
- 12.1.5 Diabete mellito
- 12.1.5.1 Cheiroartropatia fibrosante

### **12.2 MALATTIE EMATOLOGICHE**

- 12.2.1 Sindrome mielodisplasica e patologie linfoproliferative
- 12.2.2 Emocromatosi
- 12.2.3 Emofilia
- 12.2.3.1 Emartro di grandi articolazioni
- 12.2.4 Anemia falciforme

### **12.3 MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE**

- 12.3.1 Celiachia
- 12.3.2 Altre

### **12.4 SARCOIDOSI**

### **12.5 AMILOIDOSI**

### **12.6 ALTRE**

## **13 - MISCELLANEA**

### **13.1 PANNICULITI**

- 13.1.1 Eritema Nodoso
- 13.1.2 Altre

### **13.2 POLICONDRITE RICORRENTE**

### **13.3 MALATTIA IGG4-CORRELATA**

### **13.4 OSTEOARTROPAZIA IPERTROFICA PRIMITIVA**

### **13.5 POLIENITESOPATIA IPEROSTOSANTE DISMETABOLICA (DISH)**

### **13.6 OSTEITE CONDENSANTE DELL'ILEO**

### **13.7 SINDROME DI TIETZE**

### **13.8 COCCIGODINIA**

**HANNO PARTECIPATO ALLA  
STESURA DELLA PRESENTE  
CLASSIFICAZIONE DELLE  
MALATTIE REUMATOLOGICHE**

**Afeltra Antonella Maria Vittoria**

UOC di ImmunoReumatologia, Facoltà  
Dipartimentale di Medicina e Chirurgia,  
Università Campus Bio-Medico di Roma

**Alessandri Cristiano**

UOC di Reumatologia - Dipartimento  
di Scienze Cliniche, Internistiche,  
Anestesiologiche e Cardiovascolari - La  
Sapienza, Roma

**Antonelli Salvatore**

UO di Reumatologia, AO San Camillo-  
Forlanini, Roma

**Arioli Giovanni**

Dipartimento di Riabilitazione e  
Reumatologia, ASST Presidio Ospedaliero  
"C. Poma", Mantova

**Bajocchi Gianluigi**

UOC di Reumatologia, Ospedale S. Maria  
Nuova, AUSL Reggio Emilia

**Bartoloni Bocci Elena**

SC Interaziendale di Reumatologia,  
Università di Perugia

**Bazzichi Laura**

U.O. di Reumatologia A.O.U.P., Ospedale  
Santa Chiara, Pisa

**Bellando-Randone Silvia**

Dipartimento di Medicina Sperimentale e  
Clinica, Università di Firenze, Divisione di  
Reumatologia, Dipartimento di Medicina  
Geriatrica AOU Careggi

**Bentivegna Mario**, UO Centro di  
Riferimento Integrato di Reumatologia  
(Ospedale-Territorio), ASP 7, Ragusa

**Bianchi Gerolamo**

Dipartimento Apparato Locomotore, SC  
Reumatologia, ASL3, Genova

**Cantarini Luca**

Dipartimento di Scienze Mediche,  
Chirurgiche e Neuroscienze - Università  
degli Studi di Siena

**Caporali Roberto**

Dipartimento di Scienze Cliniche e di  
Comunità, Università di Milano, UOC di  
Reumatologia Clinica, ASST Pini-CTO,  
Milano

**Cauli Alberto**

Cattedra e Struttura Complessa di  
Reumatologia, Dipartimento di Scienze  
Mediche, Università di Cagliari

**Cavagna Lorenzo**

Division of Rheumatology, University and  
IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

**Cipriani Paola**

Cattedra di Reumatologia, Dipartimento  
di Scienze Cliniche Applicate e  
Biotecnologiche, Università degli Studi  
dell'Aquila

**Colaci Michele**

Centro di Reumatologia, UOC di Medicina  
Interna, Azienda Ospedaliera Cannizzaro  
ed Università degli Studi di Catania

**Conti Fabrizio**

UOC di Reumatologia - Dipartimento  
di Scienze Cliniche, Internistiche,  
Anestesiologiche e Cardiovascolari -  
La Sapienza, Roma

**Cutolo Maurizio**

Research Laboratories and Academic  
Division of Rheumatology, Department of  
Internal Medicine, University of Genova,  
IRCCS Policlinico San Martino Hospital

**D'Angelo Salvatore**

Dipartimento Regionale di Reumatologia,  
AOR San Carlo di Potenza

**Di Franco Manuela**

UOC di Reumatologia - Dipartimento  
di Scienze Cliniche, Internistiche,  
Anestesiologiche e Cardiovascolari -  
La Sapienza, Roma

**Di Matteo Andrea**

Clinica Reumatologica, Dipartimento di  
Scienze Cliniche e Molecolari, Università  
Politecnica delle Marche, Ospedale "Carlo  
Urbani", Jesi (AN)

**Di Matteo Luigi**

"Malattie Autoimmuni, Osteometaboliche e  
Reumatiche" Casa di Cura "L. Pierangeli",  
Pescara

**Di Munno Ombretta**

Dipartimento di Medicina Clinica e  
Sperimentale, Università di Pisa

**Doria Andrea**

Unità Operativa Complessa di  
Reumatologia, Dipartimento di Medicina,  
Università di Padova

**Ferri Clodoveo**

Università di Modena e Reggio Emilia

**Fioravanti Antonella**

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze - Sezione di Reumatologia, Università di Siena

**Floris Alberto**

Cattedra e Struttura Complessa di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Cagliari

**Franceschini Franco**

Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia, UOC di Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia

**Frediani Bruno**

UOC di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese

**Gabini Marco**

UOC di Reumatologia - a valenza regionale - O.C. "Spirito Santo", AUSL Pescara

**Galeazzi Mauro**

Past President Società Italiana di Reumatologia

**Gerli Roberto**

S.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Perugia

**Giacomelli Roberto**

Cattedra di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università degli Studi dell'Aquila

**Govoni Marcello**

UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Ferrara, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara

**Guiducci Serena**

SOD Reumatologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Università degli Studi di Firenze

**Iaccarino Luca**

UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Università degli Studi di Padova

**Iannone Florenzo**

Dipartimento di Emergenza e Trapianti d'Organo, Sezione di Reumatologia, Università di Bari

**Ingegnoli Francesca**

UOC di Reumatologia Clinica, ASST Pini-CTO, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, Milano

**Lapadula Giovanni**

Dipartimento di Emergenza e Trapianti d'Organo, Sezione di Reumatologia, Università di Bari

**Liakouli Vasiliki**

Cattedra di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università degli Studi dell'Aquila

**Margiotta Domenico Paolo Emanuele**

UOC di ImmunoReumatologia, Facoltà Dipartimentale di Medicina e Chirurgia, Università Campus Bio-Medico di Roma

**Mathieu Alessandro**

Cattedra e Struttura Complessa di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Cagliari

**Matucci Cerinic Marco**

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Firenze & SOD Reumatologia AOUC, Firenze

**Meliconi Riccardo**

Medicina e Reumatologia, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna

**Migliore Alberto**

Unità di Reumatologia, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma

**Montecucco Carlomaurizio**

Unità di Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Università di Pavia

**Monti Sara**

Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Università di Pavia

**Paolino Sabrina**

Research Laboratories and Academic Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Genova, IRCCS Policlinico San Martino Hospital

**Pazzola Giulia**

Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia e Università di Modena e Reggio Emilia

**Perosa Federico**

Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Unità Interdipartimentale di Patologie Reumatologiche e Autoimmuni Sistemiche, Università degli Studi di Bari Aldo Moro

**Piga Matteo**

Cattedra e Struttura Complessa di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Cagliari

**Pizzorni Carmen**

Research Laboratories and Academic Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Genova, IRCCS Policlinico San Martino Hospital

**Prevete Immacolata**

UO Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

**Punzi Leonardo**

Centro di Riferimento Regionale per la Gotta e le Osteoartropatie Metaboliche, Ospedale Civile SS Giovanni e Paolo, Venezia

**Ramonda Roberta**

Dipartimento di Medicina, Sezione di Reumatologia, Università di Padova

**Rossini Maurizio**

Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Policlinico Borgo Roma, Verona

**Ruscitti Piero**

Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università degli Studi dell'Aquila, L'Aquila

**Salvarani Carlo**

Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia e Università di Modena e Reggio Emilia

**Sarzi-Puttini Pier Carlo**

UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano

**Scarpa Raffaele**

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II

**Scirè Carlo Alberto**

Rheumatology Unit, Department of Medical Sciences, University of Ferrara, Ferrara, Italy - Epidemiology Research Unit, Italian Society for Rheumatology, Milan, Italy

**Scrivo Rossana**

UOC di Reumatologia - Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari - Università di Roma, La Sapienza

**Sebastiani Gian Domenico**

UO di Reumatologia, AO San Camillo-Forlanini, Roma

**Sfriso Paolo**

UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Università degli Studi di Padova

**Sinigaglia Luigi**

Centro Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini-CTO, Milano

**Sulli Alberto**

Research Laboratories and Academic Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Genova, IRCCS Policlinico San Martino Hospital

**Terenzi Riccardo**

AOU Careggi, Università degli Studi di Firenze, USL Toscana Centro

**Tincani Angela**

ASST Spedali Civili di Brescia e Università degli Studi di Brescia

**Valentini Gabriele**

Dipartimento di Medicina di Precisione, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

**Valesini Guido**

UOC di Reumatologia - Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche - Università di Roma, La Sapienza

**Varenna Massimo**

Centro Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini-CTO, Milano

**Vettori Serena**

Dipartimento di Medicina di Precisione, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

**Vitale Antonio**

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze - Università degli Studi di Siena

# Malattie infiammatorie articolari e periarticolari

Salvatore D'Angelo<sup>1</sup>, Gianluigi Bajocchi<sup>2</sup>, Alberto Cauli<sup>3</sup>, Fabrizio Conti<sup>4</sup>,  
Maurizio Cutolo<sup>5</sup>, Raffaele Scarpa<sup>6</sup>, Gian Domenico Sebastiani<sup>7</sup>,  
Riccardo Terenzi<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento Regionale di Reumatologia, AOR San Carlo di Potenza; <sup>2</sup>UOC di Reumatologia, Ospedale S. Maria Nuova, AUSL Reggio Emilia; <sup>3</sup>Cattedra e Struttura Complessa di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Cagliari; <sup>4</sup>UOC di Reumatologia - Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari - La Sapienza, Roma; <sup>5</sup>Research Laboratories and Academic Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Genova, IRCCS Policlinico San Martino Hospital; <sup>6</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II; <sup>7</sup>UO Reumatologia, AO San Camillo-Forlanini, Roma; <sup>8</sup>AOU Careggi, Università degli Studi di Firenze, USL Toscana Centro

Lo schema classificativo delle *malattie infiammatorie articolari e periarticolari* comprende tre raggruppamenti principali: le *artriti primarie* (artrite reumatoide e spondiloentesoartriti), la *polimialgia reumatica* e la *sindrome RS3PE* (Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema). L'eterogeneità delle condizioni patologiche incluse non ha permesso l'applicazione di un criterio classificativo unificante di tipo eziologico, patogenetico, relativo al fenotipo clinico o alla sede anatomica interessata dal processo infiammatorio. Da un punto di vista metodologico, è stata presa in considerazione la precedente classificazione SIR e confrontata con altri sistemi classificativi proposti da American Rheumatism Association (ARA) (1, 2), World Health Organization (WHO) (3), European League Against Rheumatism (EULAR) (4), American College of Rheumatology (ACR)/EULAR (5), Assessment in SpondyloArthritis international Society (ASAS) (6) e CIASsification criteria for Psoriatic ARthritis (CASPAR) (7).

Il termine "periarticolare" è stato introdotto per includere malattie non esclusivamente "sinovitiche" (artrite reumatoide) nelle quali le entesi (spondiloentesoartriti), le borse o altre strutture periarticolari (polimialgia reumatica) sono interessate dal processo infiammatorio. Rispetto alla precedente classificazione SIR, non sono state considerate le forme pediatriche ed è stato eliminato il termine "cronico" perché in

contrapposizione dovrebbero esserci delle forme acute che in realtà non sono classificate.

Il gruppo più significativo di questo capitolo è quello che riguarda le *artriti primarie* che include l'*artrite reumatoide e forme correlate* e le *spondiloentesoartriti*.

Per quanto concerne il paragrafo relativo all'*artrite reumatoide e forme correlate*, sono state incluse l'artrite reumatoide, il reumatismo palindromico e l'artrite indifferenziata, mentre sono stati eliminati la nodulosa reumatoide, perché non può essere considerata un'artrite, e le sindromi di Felty e Caplan in quanto non reumatoidi, da avere una specifica collocazione nosografica. Infine, la malattia di Still dell'adulto è stata più appropriatamente collocata nell'ambito delle malattie autoinfiammatorie. Molto discussa è stata la proposta di distinguere l'artrite reumatoide in una forma sieropositiva ed una sieronegativa. Partendo dal presupposto che il termine sieropositivo non specifica a quale anticorpo si fa riferimento (fattore reumatoide, anticorpi anti-proteine citrullinate, il riscontro di entrambi), si è stabilito di non considerare tale ulteriore suddivisione da un punto di vista classificativo. Tuttavia, l'identificazione dello stato di sieropositività determina un'importante distinzione per quanto riguarda l'eziopatogenesi (predisposizione genetica, ruolo del fumo e della parodontopatia), la diagnosi, la prognosi (maggior progressione del danno erosivo, incidenza

Inirizzo per la corrispondenza:  
Salvatore D'Angelo  
E-mail: saldangelo@katamail.com

di manifestazioni extra-articolari e cardiopatia ischemica) e la risposta terapeutica, così come supportato da significative evidenze scientifiche.

Nell'ambito del paragrafo relativo alle *spondiloentesoartriti* sono state incluse le forme prevalentemente assiali (radiografica/spondilite anchilosante e non radiografica/spondiloentesoartrite assiale non radiografica), le forme prevalentemente periferiche (artrite psoriasica, spondiloentesoartriti enteropatiche, spondiloentesoartriti reattive) e le spondiloentesoartriti indifferenziate. È stato utilizzato il termine "spondiloentesoartrite", proposto dalla Scuola Italiana, in sostituzione del termine "spondiloartrite", utilizzato a livello internazionale, in quanto il primo è omnicomprensivo dei diversi target patogenetici della malattia. Inoltre, è stato eliminato l'appellativo "sieronegativo" in quanto le differenze sostanziali di questo gruppo con l'artrite reumatoide sono oggi ben definite e, quindi, non è necessario sottolineare lo stato sierologico anche perché è possibile classificare una spondiloentesoartrite, come ad esempio l'artrite psoriasica (7), anche in presenza di una positività per il fattore reumatoide. Nell'ambito delle forme prevalentemente assiali (processo patologico interessante le articolazioni e le entesi di colonna e bacino), sulla base dei criteri ASAS (6), è stata introdotta una nuova entità nosografica rappresentata dalla spondiloentesoartrite assiale non radiografica in cui, a differenza della spondilite anchilosante, non è richiesta la presenza delle tipiche alterazioni evidenziabili alla radiologia tradizionale ma le lesioni infiammatorie sono identificate precocemente mediante la risonanza magnetica. L'attuale classificazione pone dei problemi di collocazione per le forme di artrite psoriasica con impegno assiale che potrebbero rientrare sia nelle forme assiali che nell'artrite psoriasica. In questo caso l'interessamento prevalente (assiale o periferico) dovrebbe guidare la scelta. Alla luce delle tipiche manifestazioni cliniche e delle attuali conoscenze patogenetiche, la sindrome SAPHO (sinovite, acne, pustolosi, iperostosi e osteite) è stata spostata da questo gruppo a quello delle malattie au-

toinfiammatorie. Per motivi di opportunità storiche, nel presente schema classificativo è stato sostituito l'eponimico "sindrome di Reiter", che ricorda il criminale nazista Hans Reiter, con il termine "spondiloentesoartriti reattive" (8). In questo gruppo rientrano le forme di artrite reattiva con caratteristiche tipiche delle spondiloentesoartriti (associazione con HLA-B27, presenza di entesite/manifestazioni assiali, precedente infezione intestinale o urogenitale da Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter, Chlamydia, ecc), mentre le altre vanno catalogate nell'ambito del capitolo delle artriti infettive e post-infettive.

Un altro gruppo appartenente alle malattie infiammatorie articolari e periarticolari è quello della *polimialgia reumatica*, distinta in una forma *isolata* ed una *associata ad arterite gigantocellulare*. Questa condizione può essere d'esordio o in transizione all'artrite reumatoide senile e, anche se associata alle vasculiti dei grandi vasi, l'aspetto muscolo-scheletrico predominante ne consente l'inquadramento nell'ambito delle patologie infiammatorie articolari e periarticolari. A supporto di tale inclusione vi sono gli studi di ecografia e di risonanza magnetica che hanno mostrato come alterazione principale della polimialgia reumatica la sinovite di alcune borse e strutture periarticolari.

Infine, l'ultimo capitolo è quello che riguarda la *sindrome RS3PE*, condizione rara che può essere idiopatica o associata ad altre condizioni, principalmente neoplastiche, e le cui tipiche manifestazioni, caratterizzate da poliartrite simmetrica ed edema infiammatorio improntabile del dorso di mani e piedi, ne giustificano la collocazione nell'ambito di questo capitolo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Blumberg BS, Bunim JJ, Calkins E, Pirani CL, Zvaifler NJ. ARA nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (tentative). *Arthritis Rheum.* 1964; 7: 93-7.
2. Decker JL. American Rheumatism Association nomenclature and classification of arthritis and rheumatism. *Arthritis Rheum.* 1983; 26: 1029-32.

3. World Health Organization. ICD-10. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th revision, edition 2010.
4. Elkayam O, Gunnarsson R, Angelshaug M. EULAR on-line course on Rheumatic Diseases. Diagnostic strategies in rheumatology – Module 1. ©2007-2017 EULAR.
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 2569-81.
6. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 25-31.
7. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2665-73.
8. Lu DW, Katz KA. Declining use of the eponym “Reiter’s syndrome” in the medical literature, 1998-2003. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53: 720-3.

## Connettiviti e Vasculiti Sistemiche

Alessandro Mathieu<sup>1</sup>, Cristiano Alessandri<sup>2</sup>, Antonella Maria Vittoria Afeltra<sup>3</sup>, Lorenzo Cavagna<sup>4</sup>, Michele Colaci<sup>5</sup>, Andrea Doria<sup>6</sup>, Clodoveo Ferri<sup>7</sup>, Alberto Floris<sup>1</sup>, Franco Franceschini<sup>8</sup>, Roberto Gerli<sup>9</sup>, Roberto Giacomelli<sup>10</sup>, Serena Guiducci<sup>11</sup>, Luca Iaccarino<sup>6</sup>, Francesca Ingegnoli<sup>12</sup>, Marco Matucci Cerinic<sup>11</sup>, Sara Monti<sup>4</sup>, Giulia Pazzola<sup>13</sup>, Federico Perosa<sup>14</sup>, Carmen Pizzorni<sup>15</sup>, Carlo Salvarani<sup>13</sup>, Angela Tincani<sup>8</sup>, Gabriele Valentini<sup>16</sup>, Serena Vettori<sup>16</sup>

<sup>1</sup>Cattedra e Struttura Complessa di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Cagliari; <sup>2</sup>UOC di Reumatologia - Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari - La Sapienza, Roma; <sup>3</sup>UOC di ImmunoReumatologia, Facoltà Dipartimentale di Medicina e Chirurgia, Università Campus Bio-Medico di Roma; <sup>4</sup>Division of Rheumatology, University and IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia; <sup>5</sup>Centro di Reumatologia, UOC di Medicina Interna, Azienda Ospedaliera Cannizzaro ed Università degli Studi di Catania; <sup>6</sup>UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Padova; <sup>7</sup>Università di Modena e Reggio Emilia; <sup>8</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia, UOC Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia; <sup>9</sup>S.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Perugia; <sup>10</sup>Cattedra di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università degli Studi dell'Aquila; <sup>11</sup>SOD Reumatologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Università degli Studi di Firenze; <sup>12</sup>UOC Reumatologia Clinica, ASST Pini-CTO, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, Milano; <sup>13</sup>Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia e Università di Modena e Reggio Emilia; <sup>14</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Unità Interdipartimentale di Patologie Reumatologiche e Autoimmuni Sistemiche, Università degli Studi di Bari Aldo Moro; <sup>15</sup>Research Laboratories and Academic Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Genova, IRCCS Policlinico San Martino Hospital; <sup>16</sup>Dipartimento Medicina di Precisione, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

Nel classificare le Connettiviti e Vasculiti Sistemiche occorre integrare criteri di raggruppamento o di distinzione che derivano da caratteristiche appartenenti al profilo eziologico, patogenetico, anatomo- e istopatologico, sierologico e clinico, in quanto la complessità delle singole malattie impone questa scelta. Pertanto, si distinguono e si classificano le diverse forme cliniche sia sulla base della sistemicità ovvero sulla base delle strutture interessate dalla malattia, sia sul meccanismo patogenetico e sul tipo di lesione, o anche sulla base della categoria dimensionale delle strutture colpite.

In passato le Connettiviti figuravano come un solo raggruppamento comprendente anche le Vasculiti. In questa revisione si è inteso considerare le due denominazioni in un unico insieme ma con distinta menzione, seppure abbinata, dei due generi di affezioni.

La presente Classificazione delle Malattie Reumatologiche comprende pertanto

il gruppo delle Connettiviti e quello delle Vasculiti Sistemiche.

Le *Connettiviti e Vasculiti Sistemiche* includono a loro volta 13 sottogruppi principali (8 nell'ambito delle Connettiviti e 5 in quello delle Vasculiti Sistemiche).

### CONNETTIVITI

Le *Connettiviti* comprendono: il Lupus Eritematoso Sistemico, la Sclerosi Sistemica, le Sindromi Sclerodermiche, le Miopatie, la Sindrome di Sjögren, quindi le Sindromi da Sovrapposizione (Overlap), la Connettivite Indifferenziata e la Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi.

Il *Lupus Eritematoso Sistemico* include le seguenti forme: Lupus Eritematoso Sistemico, Lupus indotto da farmaci e Lupus neonatale. In questo caso, pur diversificandosi la rispettiva eziopatogenesi, l'evoluzione e la prognosi, le manifestazioni cliniche e sierologiche hanno almeno alcune indiscutibili analogie.

Indirizzo per la corrispondenza:  
Alessandro Mathieu  
E-mail: mathieu@medicina.unica.it

La *Sclerosi Sistemica* è classificata come tale, mentre le *Sindromi simil-sclerodermiche* comprendono la Fascite diffusa con o senza eosinofilia, la Sclerodermia da agenti fisici, chimici e farmaci, la Graft versus host disease che include manifestazioni sclerodermiche e lo Scleromixedema.

Le *Miopatie* comprendono le Miopatie Infiammatorie, che includono la Dermatomiosite (si distinguono la variante amiotattica e quella sine dermatite), la Polimiosite e la Miosite necrotizzante autoimmune. Un gruppo a sé stante è costituito da Altre miopatie, che comprendono la Miopatia da corpi inclusi e altre forme.

La *Sindrome di Sjögren* si distingue in Sindrome di Sjögren primaria e in Sindrome di Sjögren associata ad altre affezioni.

Altre malattie che concorrono a comporre il gruppo delle Connettiviti sono le *Sindromi da Sovrapposizione o Overlap* distinte in due sottogruppi: le Sindromi da Sovrapposizione con anticorpi specifici comprendenti la Connettivite Mista (anti-U1RNP), la Sindrome da anti-sintetasi (anti-amminoacil-tRNA sintetasi) e la Sindrome sclero-miosite (anti-PM-Scl), e le Sindromi da Sovrapposizione senza anticorpi specifici che includono le associazioni Artrite Reumatoide-Lupus Eritematoso Sistemico (Rheupus), Sclerosi Sistemica-Lupus Eritematoso Sistemico (ScleroLupus), Sclerosi Sistemica-Cirrosi Biliare Primitiva, ed Altre.

La *Connettivite Indifferenziata* viene classificata da sola, avendo comunque proprie caratteristiche che ne identificano i confini clinici rispetto alle altre Connettiviti.

Nel gruppo delle Connettiviti si riconosce infine la *Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi*, in cui si distingue la Sindrome da

anticorpi anti-fosfolipidi primaria e la Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi associata ad altre malattie.

## VASCULITI SISTEMICHE

La presente classificazione considera le *Vasculiti Sistemiche* catalogandole sulla base del calibro dei vasi interessati.

Pertanto, nelle *Vasculiti Sistemiche* si riconoscono le Vasculiti dei vasi prevalentemente di grosso calibro, le Vasculiti dei vasi prevalentemente di medio calibro, le Vasculiti dei vasi prevalentemente di piccolo calibro, le Vasculiti dei vasi di piccolo calibro e le Vasculiti di vasi di calibro variabile.

Le *Vasculiti dei vasi prevalentemente di grosso calibro* a loro volta includono: l'Arterite gigantocellulare, l'Arterite di Takayasu e l'aortite isolata.

Nelle *Vasculiti dei vasi prevalentemente di medio calibro* si annoverano la Poliarterite Nodosa (PAN) e la Malattia di Kawasaki.

Nelle *Vasculiti dei vasi prevalentemente di piccolo calibro* si distinguono la Granulomatosi con Poliangoite (GPA), la Granulomatosi Eosinofila con Poliangoite (EGPA) e la Poliangoite Microscopica (MPA).

Un altro sottogruppo è costituito dalle *Vasculiti dei vasi di piccolo calibro* che a loro volta comprendono: la Malattia da Anticorpi anti-membrana basale, la Vasculite crioglobulinemica, la Vasculite da IgA, la Vasculite orticarioide ipocomplementemica e la Vasculite da ipersensibilità.

Un ultimo sottogruppo delle Vasculiti Sistemiche è formato dalle *Vasculiti con interessamento di vasi di calibro variabile* in cui sono comprese la Malattia di Behçet e la Sindrome di Cogan.

## Artriti infettive e post-infettive

Rossana Scrivo<sup>1</sup>, Gian Domenico Sebastiani<sup>2</sup>, Silvia Bellando-Randone<sup>3</sup>

<sup>1</sup>UOC di Reumatologia - Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari - La Sapienza, Roma; <sup>2</sup>UO Reumatologia, AO San Camillo-Forlanini, Roma; <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze, Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Geriatrica AOU Careggi

Il processo decisionale che ha indirizzato la revisione della classificazione delle artriti infettive e post-infettive è stato agevolato dalla peculiarità, pressoché unica nel panorama delle malattie reumatologiche, di poter univocamente identificare l'agente eziologico. È risultata infatti scontata e ampiamente condivisa la scelta di adottare il criterio eziologico quale principio guida della classificazione di questo gruppo di patologie (1-3). Tuttavia, pur uniformandoci in tal senso alla classificazione SIR del 1999, abbiamo deciso di rivisitarne i contenuti in una prospettiva più moderna, eludendo la tentazione di proporre un elenco di agenti microbici per rispondere ad esigenze rispettose dei cambiamenti epidemiologici. Tutto ciò senza trascurare le forme certamente più rare, ma caratterizzate da un quadro clinico talmente singolare da meritare, a nostro avviso, menzione specifica. Abbiamo inoltre deciso di presentare in due diversi sottogruppi le artriti infettive e quelle post-infettive perché in queste ultime, sebbene l'eziologia sia comunque chiaramente infettiva, intervengono meccanismi patogenetici che le rendono uniche dal punto di vista clinico, prognostico e terapeutico.

Entrando nel merito, nell'ambito delle artriti infettive abbiamo mantenuto la tradizionale distinzione basata sulla classe di microrganismi patogeni (batteri, funghi, virus, parassiti), esplodendo, ove opportuno in base alle considerazioni già esposte, la categoria iniziale in un sottoelenco esplicativo. Questo è stato prodotto per le forme batteriche e per quelle virali, indubbiamente più frequenti alle nostre latitudini rispetto alle artriti da funghi e parassiti. Le forme batteriche includono quelle da ipo-

geni, epidemiologicamente più rilevanti, ma anche altre (artriti da *Gonococco*, da *Brucella* e da *Micobatteri*, oltre alla malattia di Lyme e alla malattia di Whipple) per le quali abbiamo ritenuto che la rarità in Italia non fosse motivo sufficiente per giustificare il rischio di eclissare patologie con un quadro clinico distintivo. La categoria "altre", pur riducendo la specificità della classificazione, è stata mantenuta per preservare il principio di esaustività. Le artriti virali sono state esplose nelle forme da Parvovirus B19, esplicitate sia per la frequenza che per l'importanza ai fini della diagnosi differenziale con l'artrite reumatoide, che in quelle da Alphavirus, i cui vettori negli ultimi anni hanno invaso alcune nostre regioni provocando per la prima volta dei focolai di malattia (4-6). Anche in questo gruppo la categoria "altre" garantisce il criterio di esaustività. Infine, le artriti post-infettive includono le due categorie dell'artrite post-streptococcica e della febbre reumatica, provocate dal medesimo microrganismo, lo *Streptococco beta emolitico di gruppo A*, ma qualificate da un decorso clinico differente. In questa categoria la distinzione rispetto alla classificazione SIR 1999 è più netta perché, dopo approfondita discussione collegiale, abbiamo deciso di scorporare le artriti reattive. Queste sono ora inserite nel gruppo delle spondiloenteroartriti prevalentemente periferiche (1.1.2.2) (categoria principale: malattie infiammatorie articolari e periarticolari). Riteniamo infatti che il quadro clinico, ancora una volta innescato da un agente microbico su un terreno genetico predisponente, sia talmente assimilabile a quello delle spondiloenteroartriti da rendere inaccettabile l'allocazione altrove.

Indirizzo per la corrispondenza:  
Rossana Scrivo  
E-mail: rossana.scrivo@uniroma1.it

## BIBLIOGRAFIA

1. Mathew AJ, Ravindran V. Infections and arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014; 28: 935-59.
2. García-Arias M, Balsa A, Mola EM. Septic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011; 25: 407-21.
3. Henry MW, Miller AO, Walsh TJ, Brause BD. Fungal musculoskeletal infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2017; 31: 353-68.
4. “Arbovirosi in Italia. Chikungunya. Rapporto 2-2019”. *Bollettino periodico dell’Istituto Superiore di Sanità.* Available at <https://www.epicentro.iss.it/>
5. “Arbovirosi in Italia. Dengue. Rapporto 2-2019”. *Bollettino periodico dell’Istituto Superiore di Sanità.* Available at <https://www.epicentro.iss.it/>
6. “Arbovirosi in Italia. Zika. Rapporto 2-2019”. *Bollettino periodico dell’Istituto Superiore di Sanità.* Available at <https://www.epicentro.iss.it/>

# Artropatie da microcristalli

Leonardo Punzi<sup>1</sup>, Rossana Scrivo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro di riferimento regionale per la gotta e le osteoartropatie metaboliche,

Ospedale Civile SS Giovanni e Paolo, Venezia; <sup>2</sup>UOC di Reumatologia -

Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari - La Sapienza, Roma

## INTRODUZIONE

I microcristalli più patogeni per l'apparato muscolo-scheletrico sono quelli di urato monosodico (UMS), di pirofosfato di calcio diidrato (CPP) e di fosfato basico di calcio (BPC). I primi due sono responsabili di alcune fra le artropatie infiammatorie più frequenti nella popolazione, rispettivamente la gotta e l'artropatia acuta da CPP (pseudogotta), mentre i cristalli di BPC sono generalmente associati a forme calcifiche periarticolari e solo raramente inducono un'artropatia, che tuttavia può essere grave e distruttiva (1). Tutte queste affezioni si definiscono malattie da deposito, termine con cui si vuole sottolineare come i cristalli, una volta formati, tendano a depositarsi e ad accumularsi progressivamente. Di solito ciò avviene in modo silente fino a quando un fattore scatenante non ne provoca uno sfaldamento (disfacimento), liberando i cristalli nel mezzo (generalmente liquido sinoviale), con una conseguente reazione infiammatoria violentissima, definita clinicamente come attacco acuto (2). L'attacco acuto nella maggior parte dei casi dopo qualche giorno regredisce, anche spontaneamente; ma, se non curato, la malattia tende a ripresentarsi con progressiva maggior frequenza ed interessando un numero sempre maggiore di articolazioni; in questo caso si parla di forma cronica e le fasi in cui la malattia è silente è stata definita inter-critica.

## DA DEPOSITO DI CRISTALLI DI URATO MONOSODICO

Negli anni recenti la maggiore comprensione dei meccanismi patogenetici della

gotta ha favorito un trattamento più precoce della malattia oltre che della iperuricemia, anche per la crescente constatazione di numerose e rilevanti comorbidità associate, soprattutto di tipo cardiovascolare e renale (3). Il risveglio della ricerca in questo settore ha portato, dopo molti anni di immobilismo, allo sviluppo di alcune importanti novità terapeutiche, alcune delle quali già in commercio, come il febuxostat, un farmaco inibitore della sintesi di acido urico alternativo all'allopurinolo, il lesinurad, un uricosurico di nuova generazione e, nei casi di gotta acuta refrattari o intolleranti alla colchicina, ai FANS e/o al cortisone, i farmaci inibitori dell'interleuchina-1, introdotti dopo la scoperta del ruolo centrale di questa citochina nell'infiammazione acuta da microcristalli. In linea con questo rinnovato interesse per la gotta, l'EULAR ha deciso dopo molti anni di proporre nuove raccomandazioni per la diagnosi e la terapia della malattia, pubblicate rispettivamente nel 2019 e nel 2017 (4-6). In queste si afferma come la storia naturale della malattia evolva attraverso varie fasi: la deposizione asintomatica dei cristalli di UMS, la gotta definita dalla deposizione dei cristalli di UMS in associazione ad elementi clinici di malattia, per esempio un attacco acuto di artrite, l'artrite gottosa cronica con i tofi. Inoltre, viene considerata anche la gotta intercritica, ad indicare con questo termine gli intervalli asintomatici tra gli eventuali attacchi ricorrenti di gotta acuta. Abbiamo deciso di semplificare questa classificazione tenendo conto dei risultati di studi recenti in cui l'utilizzo dell'ecografia e della TC Dual Energy (DECT) hanno consentito di dimostrare che i de-

Indirizzo per la corrispondenza:  
Leonardo Punzi  
E-mail: leonardo.punzi@unipd.it

positi precedono l'attacco acuto e che è possibile ritrovarli in circa il 30% dei soggetti iperuricemici asintomatici (7, 8). Fino a pochi anni fa si riteneva invece che il deposito di UMS, definito tofo, osservabile clinicamente anche in sedi extra-articolari, si formasse solo dopo qualche anno dal primo attacco acuto. Pertanto, ci è sembrato che fosse più opportuno non menzionare le fasi asintomatiche della malattia (fase preclinica e gotta intercritica), nel timore che potessero essere interpretate secondo una concezione "antiquata", ovvero quella per cui l'assenza di sintomi equivale all'assenza di malattia. È invece corretto ribadire che la gotta, per sua intrinseca natura, è una malattia cronica sin dalla prima presentazione, con degli episodi acuti in genere definiti da un quadro clinico molto peculiare, meritevoli quindi di segnalazione.

### **DA DEPOSITO DI CRISTALLI DI PIROFOSFATO DI CALCIO**

L'artropatia da CPP è anch'essa frequentissima, in particolare negli anziani e soprattutto nella forma di deposito silente (condrocalcinosi); ma anche la forma acuta non è di frequenza trascurabile. Dai pochi studi epidemiologici disponibili, la monoartrite acuta è la più frequente nell'anziano e rappresenta la terza artropatia infiammatoria in ordine di frequenza, dopo la gotta e l'artrite reumatoide (9, 10). Nell'ambito delle raccomandazioni EULAR per la diagnosi, gli esperti hanno proposto una semplificazione terminologica in luogo di quella precedentemente poco comprensibile, soprattutto per i non esperti (11). La SIR ha ritenuto di semplificare ulteriormente questa classificazione, con lo scopo di apparentare le modalità di espressione clinica di tutte le forme di artropatie da microcristalli. Pertanto, come per la gotta, si propone una forma acuta, già nota come pseudogotta, a sottolineare la parentela nei meccanismi di reazione infiammatoria. Non si è inteso tuttavia subclassificare la forma cronica nelle due forme suggerite dall'EULAR, una associata all'artrosi e l'altra infiammatoria cronica, preferendone una sola definita

cronica. In effetti ciò ha una sua logica, in quanto di fronte ad una forma cronica, talvolta l'unica modalità distintiva è il grado di infiammazione sinoviale, rappresentato dal numero di globuli bianchi, che possono assumere valori border-line tali da confondere medico e paziente. Pieno accordo sulla forma asintomatica, che può precedere una forma acuta solo in una percentuale ridotta di casi (11).

### **DA DEPOSITO DI CRISTALLI DI FOSFATO BASICO DI CALCIO**

Lo stesso schema di acuto e cronico è stato utilizzato anche per l'artropatia da BPC, che tuttavia ha espressioni cliniche diversissime, talvolta difficili da inquadrare anche perché i cristalli di BPC sono submicroscopici e difficili da evidenziare al microscopio ottico o polarizzato. In senso stretto, le artropatie acute sono piuttosto rare e praticamente ristrette alla "sindrome di Milwaukee", un'artropatia profondamente distruttiva e talvolta emorragica che colpisce prevalentemente le donne anziane e si sviluppa generalmente alle spalle e, meno frequentemente, alle ginocchia (12). Quest'affezione ha il merito storico di essere stata inquadrata per la prima volta, anche nell'identificazione dei cristalli patogeni, da Daniel McCarthy, uno dei reumatologi che hanno maggiormente contribuito allo sviluppo delle conoscenze in questo settore. L'altra affezione è la cosiddetta pseudopodagra acuta dovuta al deposito periarticolare di BPC e che può simulare la gotta; anche questa è rara e colpisce soprattutto giovani donne (13).

Ammassi calcifici costituiti da depositi di cristalli di BPC sono osservabili frequentemente in diverse malattie, non solo reumatologiche, quali la sclerodermia, la dermatomiosite, la calcinosi tumorale (borsite lipocalcinogranulomatosa), le tendiniti calcifiche e la periartrite calcifica. Quest'ultima è la più nota e la più frequente, anche se tuttora poco considerata nel meccanismo patogenetico che porta alla periartrite acuta (13). Per tale motivo, è stata inclusa, assieme alle forme acute e croniche, nella nuova classificazione da noi proposta.

## DA ALTRI MICROCRISTALLI

Nel liquido sinoviale si possono ritrovare altri tipi di cristalli, anche se più raramente rispetto alle forme precedentemente descritte. Fra questi vi sono i cristalli di ossalato di calcio, che si possono sviluppare in soggetti con insufficienza renale sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale, in particolare quando trattati con acido ascorbico, che viene metabolizzato in ossalato. Oltre che nelle articolazioni, questi cristalli possono depositarsi nella parete dei vasi sanguigni e nella cute. In aggiunta ai cristalli di ossalato di calcio, ne sono stati descritti altri che abbiamo deciso di non menzionare esplicitamente per la loro rarità e scarsa rilevanza clinica. Pertanto, come in altri casi, siamo ricorsi alla categoria “altre” che, pur riducendo la specificità della classificazione, preserva comunque il principio di esaustività.

## BIBLIOGRAFIA

1. Oliviero F, Scanu A, Punzi L. Metabolism of crystals within the joints. *Reumatismo*. 2012; 63: 221-9.
2. Scirè CA, Carrara G, Viroli C, Cimmino MA, Taylor WJ, Manara M, et al.; Study Group for the Kick-Off of the Italian Network for Gout Study. Development and first validation of a disease activity score for gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016; 68: 1530-1537.
3. Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M, Jansen TL, Nuki G, Pascual E, et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should be target. *Nat Rev Rheumatol*. 2014; 10: 654-661.
4. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda J, et al. The 2018 updated EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis*. 2019 June 5 [Epub ahead of print].
5. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 29-42.
6. Punzi L, Scanu A, Spinella P, Galozzi P, Oliviero F. One year in review 2018: gout. *Clin Exp Rheumatol*. 2019; 37: 1-11.
7. Pineda C, Amezcua-Guerra LM, Solano C, Rodríguez-Henríquez P, Hernández-Díaz C, Vargas A, et al. Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia: an ultrasound controlled study. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13: R4.
8. Dalbeth N, House ME, Aati O, Tan P, Franklin C, Horne A, et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 908-911.
9. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23: 819-828.
10. Doherty M, Dieppe P. Crystal deposition disease in the elderly. *Clin Rheum Dis*. 1986; 12: 97-116.
11. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 563-570.
12. Halverson PB, Garancis JC, McCarty DJ. Histopathological and ultrastructural studies of synovium in Milwaukee shoulder syndrome - a basic calcium phosphate crystal arthropathy. *Ann Rheum Dis*. 1984; 43: 734-741.
13. McCarthy GM, Dunne A. Calcium phosphate deposition diseases - beyond gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2018; 14: 592-602.

# Artrosi

Florenzo Iannone<sup>1</sup>, Antonella Fioravanti<sup>2</sup>, Giovanni Lapadula<sup>1</sup>,  
Riccardo Meliconi<sup>3</sup>, Alberto Migliore<sup>4</sup>, Roberta Ramonda<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Emergenza e Trapianti d'Organo, Sezione di Reumatologia, Università di Bari;

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze - Sezione di Reumatologia, Università di Siena; <sup>3</sup>Medicina e Reumatologia, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna;

<sup>4</sup>Unità di Reumatologia, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma; <sup>5</sup>Dipartimento di Medicina, Sezione di Reumatologia, Università di Padova

La difficoltà nosografica dell'artrosi deriva dall'intrinseca complessità della patologia, la cui eterogeneità clinica e fisiopatologica emerge sin dalla stessa definizione. Infatti, i vari tentativi di formulare una definizione univoca dell'artrosi hanno sempre prodotto delle lunghe descrizioni. Una fra le tante recita *“l'artrosi è il risultato di eventi meccanici e biologici che destabilizzano il processo fisiologico di sintesi e degradazione della cartilagine articolare e dell'osso subcondrale. Sebbene possa essere favorita da molteplici fattori (genetici, evolutivi, metabolici e traumatici), l'artrosi colpisce tutti i tessuti dell'articolazione diartrodiale. In ultima analisi, la malattia produce modificazioni morfologiche, biochimiche, molecolari e biomeccaniche a carico delle cellule e della matrice, con conseguente rammollimento, fibrillazione, ulcerazione e perdita della cartilagine articolare, sclerosi ed eburneazione dell'osso subcondrale, osteofiti e cisti subcondrali. Quando clinicamente evidente, l'artrosi è caratterizzata da dolore e dolorabilità articolare, limitazione funzionale, scrosci articolari, talvolta versamento intra-articolare e grado variabile di infiammazione locale”* (1).

Oggetto di controversia nella comunità dei reumatologi italiani è anche lo stesso nome della malattia. Inizialmente denominata “artrosi”, per indicare una patologia causata da un processo degradativo della cartilagine ialina, è poi stata appellata osteoartrosi dietro influenza della definizione anglosassone “osteoarthritis”, volendo sottolineare un possibile ruolo patogenetico “ab inizio” dell'osso sub-condrale. In realtà, modelli sperimentali animali hanno dimostrato, accanto a quello classico della cartilagine articolare, un

coinvolgimento sia dell'osso sub-condrale, ma anche della membrana sinoviale, già nelle fasi precoci della malattia. Infine, appare labile anche il concetto di artrosi “secondaria”, risultando arduo distinguere un processo “primario” da uno “secondario” ad un danno cartilagineo da patologia metabolica, ematologica, biomeccanica, etc. Con queste premesse, i principii classificativi che hanno adottato gli esperti sono stati di:

- a) utilizzare il termine di “artrosi” per recuperare il concetto di malattia quale espressione di processo degradativo delle articolazioni diartrodiali, senza connotazioni di tipo patogenetico;
- b) focalizzare l'artrosi “primaria”, che identifica le forme, spesso a carattere familiare, delle mani nella varianti “nodosa” ed “erosiva”;
- c) raggruppare sotto la denominazione di “secondarie” le forme associate ad incongruità delle superfici articolari contrapposte e ad altre malattie.-

Un'ultima considerazione riguarda la cosiddetta DISH (Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperstosis), spesso considerata una variante dell'artrosi del rachide dorso-lombare. In realtà per le caratteristiche cliniche (spesso asintomatica), anatomiche (sviluppo di grossolani ponti ossei non rivestiti da cartilagine ialina), frequente associazione a dismetabolismo glico-lipidico, non dovrebbe essere assimilata ad una vera artrosi e, pertanto, è stata annoverata nella “miscellanea”.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hough A J. Pathology of osteoarthritis. In: Moskowitz RW, Howell DS, Altman RD, Buckwalter JA, Goldberg VM. Osteoarthritis. 3<sup>th</sup> ed. 2001; 4: 69-99.

Inirizzo per la corrispondenza:  
Florenzo Iannone  
E-mail: florenzo.iannone@uniba.it

# Malattie e sindromi dolorose extra-articolari

Giovanni Arioli<sup>1</sup>, Laura Bazzichi<sup>2</sup>, Manuela Di Franco<sup>3</sup>, Piercarlo Sarzi-Puttini<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Riabilitazione e Reumatologia, ASST Presidio Ospedaliero "C. Poma", Mantova;

<sup>2</sup>UO di Reumatologia AOUP, Ospedale Santa Chiara, Pisa; <sup>3</sup>UOC di Reumatologia - Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari - La Sapienza, Roma;

<sup>4</sup>UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano

Il gruppo responsabile per la stesura delle malattie e sindromi dolorose extra-articolari ha colto il messaggio complessivo che proponeva la richiesta classificativa orientata a definire la tipologia della diagnosi piuttosto che le sedi topografiche che avrebbero reso la classificazione eccessiva e ridondante. Alcune considerazioni devono comunque essere fatte in termine di criteri diagnostici e classificativi.

## SINDROME FIBROMIALGICA

La sindrome fibromialgica (FM) è tra le cause più comuni di dolore cronico diffuso. È presente come entità clinica autonoma in tutte le classificazioni internazionali del dolore cronico. La FM può osservarsi ad ogni età, compresa l'infanzia. La prevalenza è simile in differenti paesi e gruppi etnici; non vi è alcuna evidenza che la FM si manifesti con una maggiore prevalenza nei paesi industrializzati o culturalmente più evoluti.

Nel 1990 è stato condotto, sotto l'egida dell'American College of Rheumatology (ACR), uno studio multicentrico allo scopo di uniformare i criteri classificativi della FM. La presenza di 11 tender points positivi su 18 (caratterizzati da dolorabilità alla digitopressione), in presenza di dolore muscolare diffuso da almeno 3 mesi, forniva la combinazione più sensibile, specifica e accurata di criteri per la diagnosi di FM (1). Le alterazioni del sonno, l'astenia e la rigidità, pur essendo condizioni importanti associate a FM e presenti singolarmente in più del 75% dei pazienti fibromialgici, considerate simultaneamente non raggiungevano la sensibilità (diagnostica) della

combinazione di cui sopra. Vent'anni dopo sono stati modificati i criteri diagnostici, escludendo i tender points e utilizzando solo sintomi clinici.

La FM, diagnosticata in accordo ai criteri preliminari dell'American College of Rheumatology (ACR) del 2010 (2), successivamente modificati nel 2011 (3), è una sindrome caratterizzata da dolore cronico diffuso da almeno 3 mesi e un insieme di sintomi somatici che includono principalmente disturbi del sonno, disfunzioni cognitive e affaticamento, ma possono comprendere anche alterazioni del tono dell'umore. I recenti criteri del 2016 hanno portato a piccole modificazioni numeriche ma soprattutto hanno ripreso il concetto di dolore diffuso (infatti le aree algogene devono includere almeno 4 di 5 aree topografiche definite dai criteri) e la diagnosi di FM non è esclusa dalla presenza di altre patologie associate (4, 5).

Nel 2017 l'American Pain Society proponeva criteri diagnostici basati sulla presenza di almeno 6 aree dolenti su 9, semplificando per il paziente la definizione e la discriminazione tra aree dolenti, e comprendendo solo le alterazioni del sonno e la stanchezza tra i criteri diagnostici (6).

La FM è una condizione medica riconosciuta, definita da criteri diagnostici, e valutata attraverso delle scale di severità. La diagnosi di FM rimane comunque di esclusione, pertanto molti pazienti possono avere dei considerevoli ritardi diagnostici con conseguente impatto sulla malattia a lungo termine. I criteri classificativi presentano alcune criticità quali l'esatta definizione di dolore cronico e la rilevanza dei sintomi somatici associati, che sono caratterizzati

Indirizzo per la corrispondenza:  
Giovanni Arioli  
E-mail: g.arioli3@gmail.com

da una notevole variabilità tra i pazienti e in uno stesso paziente nel corso del tempo.

### **DOLORE MUSCOLOSCHIELETRICO DIFFUSO**

Il sintomo dolore muscoloscheletrico diffuso è molto più comune rispetto alla diagnosi di FM. Per definire tale sintomo non è necessario rispettare la durata di almeno 3 mesi, richiesta dai criteri per FM e il dolore può essere presente in un minor numero di aree topografiche (anche se non esiste letteratura a riguardo). La diagnosi di dolore muscoloscheletrico diffuso è di solito caratterizzata dall'assenza o da una modesta severità dei sintomi ancillari (stanchezza, disturbi del sonno, disturbi neurocognitivi) e non correla con la presenza di disturbi della sfera affettiva (ansia e depressione). Tra le concause più frequenti di dolore muscoloscheletrico diffuso, ricordiamo l'ipotiroidismo, le cause iatrogene (statine, inibitori delle aromatasi, ecc), patologie croniche infiammatorie o degenerative, neoplasie, ecc. Si parla pertanto di dolore muscoloscheletrico diffuso quando non si soddisfano i criteri per FM concomitante (sostanzialmente quando manca un meccanismo di sensibilizzazione centrale che mantenga, amplifichi e perpetui la sintomatologia nel tempo).

### **SINDROMI DOLOROSE MIOFASCIALI**

Le sindromi dolorose miofasciali (7) sono caratterizzate all'esame obiettivo da una dolorabilità diffusa alla palpazione della/e massa/e muscolare/i e presentano come obiettività clinica i seguenti aspetti:

- a) presenza di punti trigger;
- b) presenza di fascia tesa;
- c) presenza di "risposta locale di contrazione";
- d) obiettività dell'area interessata normale o con lieve edema sottocutaneo o con modesti segni di contrazione muscolare;
- e) forza e trofismo muscolari normali.

I punti trigger sono l'elemento patognomonico di queste sindromi, e sono caratterizzati da una dimensione di solito non

superiore al polpastrello di un dito; a volte coincidono con la palpazione di una formazione nodulare localizzata per lo più nella parte media dei muscoli interessati. Alla palpazione può comparire una mioclonia muscolare riflessa ed il paziente descrive un dolore irradiato di tipo "regionale" non radicolare.

La fascia tesa e la risposta locale di contrazione, che contiene abitualmente i punti trigger, è rappresentata da un gruppo "accorciato" di fibre muscolari ed è elettromiograficamente silente (non vi è quindi contrazione attiva spontanea); la sua palpazione (perpendicolare alla direzione) a "scatto" causa una contrazione delle fibre muscolari della "fascia tesa" con accorciamento della medesima (risposta locale di contrazione).

### **BORSITI**

Per borsite si intende un processo infiammatorio della borsa sierosa di un'articolazione che ha la funzione di proteggere le strutture sottostanti da attriti e sollecitazioni eccessive (8). Solitamente le borse sono interposte tra due tendini, tra un osso e un tendine o tra questi e la cute sovrastante.

Nel corpo umano esistono un numero rilevante di borse, le più importanti si trovano in corrispondenza dell'articolazione del ginocchio, della spalla, dei gomiti e dell'anca. I cuscinetti sierosi (borse), oltre a proteggere fisicamente queste zone, migliorano la distribuzione dei carichi sulle superfici articolari, consentendo al tempo stesso una maggiore fluidità nei movimenti. Quando le borse subiscono irritazioni eccessive a causa di stress meccanici come sfregamenti ed impatti ripetuti possono infiammarsi. Tali condizioni, chiamate borsiti, si dividono in due grandi gruppi: le borsiti infiammatorie e le borsiti emorragiche. Le prime, più frequenti, possono essere di natura fisica (borsite da sfregamento), chimica (borsite chimica), o settica (borsite settica). Le seconde insorgono invece in seguito ad eventi traumatici come cadute ed incidenti. Anche alcune malattie, come i reumatismi infiammatori o da microcristalli, possono essere causa di borsite.

*Le borsiti da sfregamento o da sovraccarico funzionale* sono comuni nello sportivo e in chi svolge attività lavorative caratterizzate da movimenti ripetuti. In questi casi la borsa sopra alla quale poggia il tendine si infiamma a causa dell'eccessivo sfregamento e della pressione meccanica causata dal movimento. Le borsiti da sfregamento si localizzano prevalentemente nella regione della spalla, del gomito (gomito da tennista) del ginocchio, dell'anca e della regione calcaneare.

Ad es. spesso confusa per tendinite, la borsite achillea è dovuta prevalentemente dalla compressione diretta della calzatura o da esostosi ossee. Colpisce più frequentemente le donne (scarpe con tacchi alti). Al contrario, la *borsite retrocalcaneare* si associa spesso alla tendinite achillea e la diagnosi differenziale non è agevole al solo esame obiettivo per cui spesso è necessaria un'ecografia per confermare la diagnosi. Questa condizione è spesso secondaria all'artrite reumatoide, alle spondiloentesoartriti, alla gotta e ai traumatismi.

*Le borsiti settiche* insorgono quando alcuni batteri entrano in contatto con la borsa sierosa, per esempio attraverso una lesione cutanea. La *borsite emorragica* o traumatica insorge in seguito ad un violento trauma subito dall'articolazione. La conseguente lesione può interessare direttamente o indirettamente la borsa causando un versamento di sangue al suo interno. Nei casi più severi il sangue coagula aumentando gli attriti e favorendo la calcificazione. Tale condizione si registra più frequente in sport di contatto come il rugby, la pallacanestro e l'hockey.

## TENDINITI, TENOSINOVITI ED ENTESOPATIE

Il termine *tendinite* si riferisce ad una condizione dolorosa dovuta ad una infiammazione del tendine. In alcuni casi si preferisce utilizzare il termine di *tendinosi*, che si riferisce ad un quadro cronico caratterizzato da modificazioni strutturali degenerative del tendine stesso; in questi casi la risposta infiammatoria è ridotta o assente e la malattia tende a cronicizzare (9-11).

Il termine *tendinopatia* invece si riferisce genericamente alla varietà delle condizioni dolorose che si sviluppano all'interno e attorno al tendine. Tale termine generico dovrebbe essere utilizzato per la diagnosi clinica, particolarmente in pazienti che hanno avuto sintomi per molte settimane.

Tra le *tendinopatie* vi sono le *entesopatie* (o *tendinopatie inserzionali*, in corrispondenza cioè dell'inserzione del tendine sull'osso), come la *tendinopatia rotulea* o la *tendinopatia calcifica di spalla*.

La *tenosinovite* è invece l'infiammazione della guaina sinoviale al cui interno scorre il tendine (non tutti i tendini ne sono provvisti). Questa guaina si presenta dunque ispessita per fenomeni degenerativi e infiammatori. A causa dell'ispessimento della guaina il tendine può non scorrere bene e quindi verificarsi dei rumori percepibili durante il movimento di un'articolazione. Tipico è il caso della *tenosinovite del bicipite alla spalla*. In generale le *tendiniti* insorgono a causa di un'attività fisica non abituale. La *tendinopatia calcifica di spalla* è invece caratterizzata dalla formazione di depositi di calcio sui tendini della cuffia dei rotatori. Vi può essere inoltre un vero e proprio schiacciamento del tendine, come nella *sindrome da conflitto nella spalla*.

Talvolta le *tendinopatie* sono causate da patologie sistemiche come l'artrite reumatoide, la gotta, l'ipercolesterolemia o l'insufficienza renale.

La diagnosi di *tendinite* può non essere facile. Ad esempio, la *tendinopatia del quadricepito* determina un dolore anteriore del ginocchio, con livelli di intensità che variano a seconda delle strutture anatomiche coinvolte nell'estensione del ginocchio. I pazienti spesso si lamentano di un peggioramento graduale del dolore che è correlato all'attività fisica; spesso non ricordano né descrivono un evento causale. La localizzazione più comune è l'origine del tendine patellare (65-70% dei casi), seguito dall'inserzione del tendine quadricepito al polo superiore della rotula (20-25%) e dall'inserzione del tendine patellare sulla tuberosità tibiale (5-10%).

*Tenosinoviti del polso e della mano*. La *Malattia di Dupuytren* è progressiva e colpisce

l'aponeurosi palmare, quella fascia protettiva che "aggancia" la pelle nel palmo della mano ai piani sottostanti più profondi. Con il tempo il nodulo limita la funzionalità della mano e determina la retrazione di un dito (più spesso l'anulare) verso il palmo. Quando la malattia di Dupuytren è avanzata, determina la contrattura dell'articolazione (detta contrattura di Dupuytren), che impedisce i normali movimenti (come l'estensione), portando nel peggiore dei casi all'immobilità.

Molto frequenti sono le *tenosinoviti del polso* e possono riguardare indistintamente i tendini flessori o estensori. Le attività lavorative e ricreative ripetitive e i traumi sono i principali responsabili di queste affezioni che spesso vengono confuse con artriti o spondiloartriti. I sintomi variano e dipendono da quali tendini sono coinvolti. La *tendinite di De Quervain* è un processo infiammatorio da strozzatura della guaina del tendine estensore breve e abducente lungo del pollice. Infatti, i movimenti del pollice sono difficoltosi a causa del dolore intenso, che risulta acuto quando si inclina il polso.

Si associa con l'artrosi della trapezio-metacarpale. Il dolore è localizzato alla base del pollice e si estende alla regione dello stiloide radiale.

La *sindrome da intersezione* è spesso confusa con la tenosinovite di De Quervain vista la stretta vicinanza anatomica e la sintomatologia simile. Il quadro è sostenuto nel punto di intersezione e incrocio tra l'estensore radiale lungo e breve del carpo e l'abducente lungo e l'estensore breve del pollice.

La *tendinite achillea* può essere causata da un trauma, da calzature con tallone rigido o da intensa attività fisica così come è spesso associata a malattie infiammatorie quali le spondiloentesoartriti, l'artrite reumatoide, la gotta e le malattie da deposito di microcristalli. Può essere causata anche dal trattamento con antibiotici fluorochinoloni. Clinicamente si manifesta con dolore, dolorabilità e tumefazione lungo tutto il decorso del tendine dall'entesi calcaneare e irradiarsi verso il polpaccio. Possono essere presenti dei crepitii da frizione al mo-

vimento di flessione plantare del piede. Le *tendiniti del tibiale posteriore* si manifestano con dolore localizzato posteriormente al malleolo mediale. Le cause, escludendo le spondiloentesoartriti e le artriti, sono solitamente traumatiche. Clinicamente la flessione-estensione è conservata mentre i movimenti di inversione contro resistenza e di eversione passiva evocano dolore.

L'*epicondilita* risulta probabilmente da microtraumatismi prolungati che determinano minute fissurazioni e infiammazione dei tendini comuni flessore ed estensore dell'avambraccio, vicino alla loro origine a livello dell'epicondilo laterale e mediale rispettivamente (12). Il dolore spontaneo o provocato all'entesi è comune. Questo quadro clinico si osserva frequentemente nelle persone attive nello sport, e spesso si usa il termine di "gomito del tennista" per l'epicondilita laterale e il termine di "gomito del golfista" per l'epicondilita mediale. Tuttavia, questa condizione clinica si osserva anche nei non atleti e può essere associata ai lavoratori in particolare del comparto edilizio.

## FASCITI ED APONEUROSITI

La fascite è un'infiammazione o un accrescimento anomalo di una fascia, cioè una struttura di tessuto connettivo fibroso formata da collagene, la cui funzione è di collegare i muscoli fra loro fornendo ad essi protezione e sostegno.

La *fascia palmare superficiale (o aponeurosi palmare)* è una robusta membrana fibrosa, posta nel sottocutaneo, tra le eminenze tenar e ipotenar. Ha forma triangolare con la base distale e l'apice prossimale; vi si considerano, oltre alla base e all'apice, un margine laterale e uno mediale, una fascia superficiale e una profonda.

L'aponeurosi palmare può essere considerata come una dipendenza del tendine del muscolo palmare lungo e del legamento trasverso del carpo. È formata da fasci a decorso longitudinale riuniti da fasci trasversali più numerosi nella parte distale.

La *fascite plantare* è la più comune causa di dolore calcaneare (tallonite) (13). Si manifesta soprattutto tra gli sportivi ed è cau-

sata dalla ripetizione continua di eccessivi sovraccarichi a livello podalico.

Il legamento arcuato (o aponeurosi plantare) è una robusta fascia fibrosa che unisce la zona plantare interna del calcagno con la base delle dita. Questo legamento gioca un ruolo molto importante nella trasmissione del peso corporeo al piede durante la deambulazione e la corsa.

In particolare, quando il piede si eleva sulle punte staccando il tallone dal suolo (gesto tipico della corsa e del salto) l'aponeurosi plantare subisce una distensione.

Quando il medico diagnostica una fascite plantare significa che il legamento arcuato si è infiammato a causa dell'eccessivo utilizzo.

Nella fase precoce, la fascite plantare tende a coinvolgere l'inserzione di questo legamento a livello calcaneare causando dolore in quest'area. Successivamente il dolore tende a spostarsi verso l'avampiede migrando lungo tutta la pianta e risparmiando soltanto la punta delle dita (falangi distali del piede).

La fascite plantare può insorgere a causa di innumerevoli fattori, spesso combinati tra loro; piedi piatti o cavi, scarpe inadeguate (troppo larghe o troppo strette, troppo morbide o troppo rigide), sovrappeso, obesità, allenamenti inadeguati e contrattura o debolezza di alcuni muscoli della gamba come il polpaccio, il peroneo, il tibiale posteriore e gli estensori delle dita del piede.

### ALTRE SINDROMI DOLOROSE LOCO-REGIONALI

Le sindromi dolorose loco-regionali costituiscono un insieme di condizioni cliniche a carico dell'intero sistema muscoloscheletrico (14). Di solito la causa risiede in una lesione creata in seguito ad uno specifico evento (traumatico o degenerativo). Per porre diagnosi è necessaria una conoscenza approfondita dell'anatomia della sede interessata, a cui vanno associate un'anamnesi ed eventualmente un esame ecografico e/o una risonanza.

La *periartrite alla spalla*, o *spalla congelata*, è una condizione cronica dell'articolazione scapolo-omerale, contraddistinta dal-

l'infiammazione e dall'irrigidimento della capsula articolare.

Esiste una correlazione tra questa fastidiosa condizione articolare e fattori quali la prolungata immobilità dell'articolazione della spalla, il diabete, le malattie cardiopolmonari, le malattie della tiroide, la tubercolosi, il morbo di Parkinson, ecc.

Condizione debilitante, la periartrite alla spalla si manifesta tipicamente con dolore e senso di rigidità articolare: in una prima fase della patologia, il dolore prevale sulla rigidità; poi la situazione s'inverte.

Per la diagnosi di periartrite alla spalla sono fondamentali il racconto dei sintomi da parte del paziente, l'esame obiettivo e l'anamnesi; solo in rari casi, la ricerca diagnostica prevede anche il ricorso a esami di imaging.

La periartrite alla spalla è conosciuta con diversi altri nomi, tra cui: spalla congelata, periartrite scapolo omerale e capsulite adesiva della spalla.

Una patologia che spesso colpisce l'arto inferiore è la *periartrite dell'anca*. In realtà non è una vera e propria patologia ma è un termine generico che coinvolge una serie di infiammazioni e malattie che colpiscono l'anca e che o non sono facilmente distinguibili o si manifestano contemporaneamente: la borsite trocanterica, la sindrome del piriforme o tendinite del gluteo, la fascite della fascia lata.

La periartrite dell'anca è una delle cause più comuni di dolore all'anca e colpisce maggiormente le donne perché hanno il bacino più largo rispetto agli uomini e quindi è maggiore la tensione che si manifesta sulle strutture tendinee.

*Cisti sinoviali tendinee*. Il ganglio è una formazione cistica della capsula articolare o delle guaine tendinee localizzate più frequentemente nella regione dorsale del polso. Il ganglio è rivestito da sinovia e contiene fluido di consistenza gelatinosa. La causa è sconosciuta ma il trauma e l'estensione prolungata del polso sembrano essere i principali responsabili. Il dolore non è sempre presente ma, specie se il ganglio è di grandi dimensioni, può causare dolore durante la flessione-estensione del polso.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 160-1172.
2. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2010; 62: 600-610.
3. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2011; 38: 1113-1122.
4. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 46: 319-329.
5. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Fließ E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67: 568-575.
6. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL, et al. AAPT diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Pain.* 2019; 20: 611-628.
7. Gerwin RD. Myofascial trigger point pain syndromes. *Semin Neurol.* 2016; 36: 469-473.
8. Williams CH, Sternard BT. Bursitis. 2019 Sep 11. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513340/>PubMed PMID: 30020712.
9. Wagner ER, Gottschalk MB. Tendinopathies of the forearm, wrist, and hand. *Clin Plast Surg.* 2019; 46: 317-27.
10. Maffulli N, Longo UG, Kadakia A, Spiezia F. Achilles tendinopathy. *Foot Ankle Surg.* 2019; pii: S1268-7731(19)30052-9.
11. King D, Yakubek G, Chughtai M, Khlopas A, Saluan P, Mont MA, et al. Quadriceps tendinopathy: a review - part 1: epidemiology and diagnosis. *Ann Transl Med.* 2019; 7: 71.
12. Tarpada SP, Morris MT, Lian J, Rashidi S. Current advances in the treatment of medial and lateral epicondylitis. *J Orthop.* 2018; 15: 107-110.
13. Luffy L, Grosel J, Thomas R, So E. Plantar fasciitis: A review of treatments. *JAAPA.* 2018; 31: 20-24.
14. Hubbard MJ, Hildebrand BA, Battafarano MM, Battafarano DF. Common soft tissue musculoskeletal pain disorders. *Prim Care.* 2018; 45: 289-303.

## Sindromi neurologiche e neurovascolari

**Luigi Di Matteo<sup>1</sup>, Salvatore Antonelli<sup>2</sup>, Paola Cipriani<sup>3</sup>, Maurizio Cutolo<sup>4</sup>,  
Andrea Di Matteo<sup>5</sup>, Serena Guiducci<sup>6</sup>, Immacolata Prevete<sup>2</sup>, Massimo Varenna<sup>7</sup>**

<sup>1</sup>"Malattie Autoimmuni, Osteometaboliche e Reumatiche", Casa di Cura "L. Pierangeli", Pescara;

<sup>2</sup>UO Reumatologia, AO San Camillo-Forlanini, Roma; <sup>3</sup>Cattedra di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università degli Studi dell'Aquila; <sup>4</sup>Research Laboratories and Academic Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Genova, IRCCS Policlinico San Martino Hospital; <sup>5</sup>Clinica Reumatologica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ospedale "Carlo Urbani", Jesi (AN);

<sup>6</sup>SOD Reumatologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Università degli Studi di Firenze; <sup>7</sup>Centro Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini-CTO, Milano

**N**ella classificazione SIR del 1999 in questo gruppo di malattie comparivano anche le malattie "psichiche", che non sono più presenti nella presente classificazione in quanto si ritiene che le forme indicate come "reumatismi psicogeni", *sic et simpliciter*, siano di dubbia definizione e non sostenute da chiare evidenze o riferimenti scientifici.

D'altra parte, le sindromi neuroalgodistrofiche, pure presenti nella precedente classificazione, sono state collocate tra le malattie dell'osso, in quanto l'eziopatogenesi di tali forme morbose è riconducibile in tutto

e per tutto a disordini del metabolismo osseo. Questo orientamento è peraltro largamente condiviso e supportato da consolidate evidenze scientifiche.

Circa le sindromi neurologiche, la classificazione è orientata ad evidenziare quelle forme compressive che sono di più frequente riscontro e con espressività clinica di richiamo per un approccio reumatologico.

Resta poi la dizione di angioneurosi per le forme neurovascolari, in quanto inclusiva delle varie forme cliniche riportate nella classificazione e sufficientemente rappresentate da tale dizione.

Indirizzo per la corrispondenza:

Luigi Di Matteo

E-mail: reumatologia.pescara@virgilio.it

## Malattie dell'osso

Luigi Sinigaglia<sup>1</sup>, Massimo Varenna<sup>1</sup>, Giovanni Arioli<sup>2</sup>, Gerolamo Bianchi<sup>3</sup>,  
Ombretta Di Munno<sup>4</sup>, Luigi Di Matteo<sup>5</sup>, Bruno Frediani<sup>6</sup>, Maurizio Rossini<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Centro Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini-CTO, Milano; <sup>2</sup>Dipartimento di Riabilitazione e Reumatologia, ASST Presidio Ospedaliero "C. Poma", Mantova; <sup>3</sup>Dipartimento Apparato Locomotore, SC Reumatologia, ASL3 Genova; <sup>4</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; <sup>5</sup>"Malattie Autoimmuni, Osteometaboliche e Reumatiche", Casa di Cura "L. Pierangeli", Pescara; <sup>6</sup>UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese; <sup>7</sup>Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Policlinico Borgo Roma, Verona

Il tentativo di una classificazione delle malattie dello scheletro è operazione ardua per due motivi: da un lato la complessità e l'eterogeneità delle malattie dell'osso, delle quali solo alcune possono generare una fragilità scheletrica, dall'altro il notevole avanzamento delle conoscenze di base che hanno solo di recente chiarito alcuni fondamentali meccanismi patogenetici che sottendono alcune forme, facendo luce anche sulla loro possibile collocazione nosografica. La classificazione proposta pertanto non si può basare su un criterio unificante (clinico o patogenetico) ma procede per singoli raggruppamenti che tengono conto rispettivamente di diversi denominatori comuni, ora di natura clinica (per caratterizzare le patologie fragilizzanti), ora di connotazione iconografica (come nel caso delle displasie ossee e delle osteopatie addensanti), ora di caratterizzazione fisiopatologica (come nel caso delle osteopatie vascolari, infiammatorie o neoplastiche). I commenti qui di seguito riportati sono da intendersi a completamento della classificazione proposta che risulta esplicativa dei raggruppamenti suddetti ma certamente sommaria ai fini di una efficace e didattica proposta classificativa.

La classificazione proposta per le malattie dello scheletro prevede otto raggruppamenti basilari che comprendono le Osteoporosi, le Osteomalacie, le Displasie ossee, le Osteopatie addensanti neoplastiche e non neoplastiche, le Malattie vascolari dell'osso, le Osteiti infiammatorie e le Osteocondriti.

Il primo raggruppamento comprende la

grande famiglia delle *Osteoporosi* che nel loro insieme rappresentano certamente le patologie scheletriche in assoluto più frequenti dal punto di vista epidemiologico. Vengono suddivise in forme sistemiche e forme a localizzazione regionale. *Le forme sistemiche* a loro volta sono suddivisibili nelle *forme primitive* (un tempo etichettabili come Osteoporosi post-menopausale, Osteoporosi senile e Osteoporosi idiopatica giovanile) e nel grande raggruppamento delle *Osteoporosi secondarie* (1). Queste ultime possono rappresentare una vera e propria sfida dal punto di vista clinico perché il mancato riconoscimento di una specifica eziologia può comportare oltre al ritardo diagnostico anche una completa inefficacia della strategia terapeutica. Diverse linee-guida, tra cui quelle adottate anche dalla Società Italiana di Reumatologia (2), prevedono per tutti i pazienti che presentano un basso valore di densità minerale ossea, un primo approccio diagnostico basato sull'esecuzione dei cosiddetti esami di I livello (*Tabella I*) che consentono di effettuare un primo efficace screening delle forme secondarie di osteoporosi sistemica. La classificazione delle Osteoporosi secondarie procede tipicamente per raggruppamenti nosografici e distingue in primo luogo le Osteoporosi secondarie a patologie endocrino-metaboliche (tra cui l'acromegalia, gli ipercorticismi endogeni, il diabete mellito di tipo I e di tipo II, la forma post-gravidica, l'iperparatiroidismo, le sindromi ipogonadiche, gli ipopituitarismi, la sindrome da deficit di GH e le iperprolattinemie). Seguono le Osteoporosi secon-

Indirizzo per la corrispondenza:  
Luigi Sinigaglia  
E-mail: Luigi.Sinigaglia@asst-pini-cto.it

**Tabella I** - Esami di I livello nell'inquadramento bioumorale dell'Osteoporosi.

Esami di I livello
VES
Emocromo completo
Elettroforesi sieroproteica
Calcemia
Fosfatemia
Fosfatasi alcalina totale
Creatininemia
Calciuria delle 24 h

darie a malattie gastroenterologiche in cui sono comprese la Malattia Celiaca, le epatopatie croniche, le osteoporosi secondarie a chirurgia gastrica e la chirurgia bariatrica, le malattie infiammatorie croniche intestinali, le sindromi da malassorbimento, le sindromi da malnutrizione, la Colangite biliare primitiva, le intolleranze al lattosio e l'insufficienza pancreatica. Il terzo raggruppamento è quello relativo alle malattie reumatologiche: esistono in Letteratura dati copiosi che indicano come l'Artrite Reumatoide, la Spondilite Anchilosante, il Lupus Eritematoso Sistemico, la Sclerosi Sistemica e in generale tutte le connettiviti sistemiche siano di per sé in grado, indipendentemente dalla terapia, di generare un quadro di osteoporosi e di determinare come conseguenza un aumento del rischio di frattura. Le Osteoporosi secondarie a malattie ematologiche comprendono pressoché tutte le patologie eme e linfo-proliferative, il Mieloma Multiplo, la Mastocitosi, le Talassemie e alcune emoglobinopatie, l'Emofilia e il raggruppamento delle Porfirie. Tra le Osteoporosi secondarie a malattie neurologiche sono comprese le forme conseguenti a Malattia di Parkinson e alla Sclerosi Multipla. Il raggruppamento delle Osteoporosi secondarie a malattie nefrologiche comprende le forme conseguenti a insufficienza renale cronica, l'Acidosi tubulare renale e l'Ipercalciuria idiopatica. Esiste poi un lungo elenco di Osteoporosi secondarie a malattie geneticamente determinate in cui sono da annoverare l'Osteogenesi imperfetta, la sindrome Osteoporosi-pseudoglioma, la Fibrosi cistica,

l'Emocromatosi ereditaria, la malattia di Gaucher, la malattia di Ehlers-Danlos, la malattia di Marfan, l'Omocistinuria e le Glicogenosi. Un ultimo capitolo comprende cause eterogenee quali l'alcoolismo, alcune malattie respiratorie croniche come la BPCO e l'Asma bronchiale, l'Anoressia nervosa, le osteoporosi post trapianto d'organo, la Sarcoidosi, lo scompenso cardiaco cronico, le Amiloidosi, l'abuso di droghe, le disabilità severe che comportano una immobilizzazione, l'Osteoporosi post-gravidica e dell'allattamento. Un complesso raggruppamento è poi quello delle Osteoporosi iatrogene che fanno capo a un lungo elenco di farmaci tra cui i glucocorticoidi, gli inibitori dell'aromatasi, gli analoghi del GnRH, le terapie adiuvanti per le neoplasie prostatiche, la terapia con ormone tiroideo a dosi soppressive, gli anticoagulanti orali, svariati chemioterapici e antineoplastici, alcune terapie anti-retrovirali, gli inibitori della pompa protonica, gli anticonvulsivanti, gli anti-depressivi, alcuni antipsicotici, i barbiturici, la terapia cronica con progestinici, il Tacrolimus, la Ciclosporina, i sali di Litio, i diuretici dell'ansa e, tra gli antidiabetici, i tiazolidinedioni. Tutti questi trattamenti, quando protratti cronicamente, possono indurre una sindrome osteoporotica con fragilità scheletrica e aumento del rischio di frattura che in alcuni casi (per esempio i glucocorticoidi e gli inibitori dell'aromatasi) è indipendente dalla riduzione della densità minerale ossea.

*Le Osteoporosi regionali (3) sensu stricto* comprendono unicamente l'Osteoporosi regionale Migrante, l'Osteoporosi transitoria dell'anca e le Osteoporosi da disuso.

Il secondo grande raggruppamento che connota una condizione di fragilità scheletrica è quello delle *Osteomalacie*, per definizione condizioni caratterizzate da un deficit di mineralizzazione della matrice scheletrica. La classificazione delle osteomalacie può essere estremamente complessa, stanti i molteplici meccanismi fisiopatologici che possono sottendere queste condizioni. La classificazione più utile dal punto di vista clinico rimane tuttavia quella eziologica. Il primo gruppo di Osteomalacie è secondario

ad una condizione di carenza di Vitamina D: in generale perché si verifichi un deficit di mineralizzazione deve essere presente una condizione di grave e protratta carenza di Vitamina D (con persistenza di valori di 25-idrossiVitamina D circolante solitamente al di sotto di 25 nmoli/litro) (4). Le principali cause che possono determinare questa condizione sono rappresentate da deficit alimentari, insufficiente esposizione alla luce solare, sindromi da malassorbimento quali la malattia celiaca, l'insufficienza pancreatica e la gastrectomia, le insufficienze funzionali d'organo (epatiche e renali), la sindrome nefrosica, la terapia con anticonvulsivanti (barbiturici) e i difetti congeniti del metabolismo della Vitamina D (25-idrossilasi non funzionante, assenza di 1-alfa-idrossilasi, VDR non funzionante). Tutte le condizioni caratterizzate da un deficit di Calcio per cause endocrine, metaboliche, alimentari o genetiche possono indurre un quadro di Osteomalacia. Il capitolo delle Osteomalacie ipofosforemiche viene invece modernamente affrontato suddividendo queste forme in patologie secondarie a un incremento di attività di FGF-23 e in forme non mediate dall'attività di questo ormone (5). Le Osteomalacie ipofosforemiche (e iperfosfaturiche) mediate da FGF-23 comprendono una sola forma acquisita, l'Osteomalacia oncogenica (nota anche come TIO- Tumor-Induced Osteomalacia) in cui il tumore produce elevate quantità di ormone, e molte patologie geneticamente determinate (Rachitismo ipofosfatemico autosomico recessivo-ARHR, Rachitismo ipofosfatemico X-linked -XLH, Rachitismo ipofosfatemico autosomico dominante -ADHR, Displasia osteoglofonica-OGD, Rachitismo ipofosfatemico con iperparatiroidismo - HRHPT). Osteomalacie ipofosforemiche da iperproduzione di FGF-23 sono state descritte anche in corso di Displasia fibrosa, Neurofibromatosi e nella rara Sindrome del nevo epidermico. Il raggruppamento ha una giustificazione oltre che dal punto di vista eziopatogenetico anche in funzione della possibilità terapeutica di impiego in queste forme di un trattamento target attuato con un anticorpo monoclonale anti-FGF-23. Le Osteoma-

lacie ipofosforemiche non dipendenti da una iperattività di FGF-23 comprendono tutte le patologie ascrivibili alla sindrome di Fanconi, metabolicamente caratterizzata da un diabete fosfo-gluco-aminico, l'ipofosfatemia recessiva X-linked (Sindrome di Dent) e il raro rachitismo ipofosfatemico con ipercalciuria. Altre forme di osteomalacia, non raggruppabili nella precedente sistematizzazione comprendono l'Ipofosfatemia geneticamente determinata (a possibile espressione clinica anche nel soggetto adulto) e alcune forme iatrogene o tossiche tra cui la terapia cronica con etidronato e le intossicazioni da Cadmio e da Alluminio.

Il capitolo delle *Displasie ossee* comprende essenzialmente tre forme, la più importante delle quali è rappresentata dalla malattia ossea di Paget che per prevalenza è la seconda patologia dell'osso in assoluto più frequente dopo l'Osteoporosi (6), la Displasia fibrosa nelle sue varianti monostotica e poliostotica (malattia di McCune-Albright con o senza endocrinopatie associate) e la Fibrodisplasia Ossificante Progressiva.

Il capitolo delle *Osteopatie addensanti non neoplastiche* comprende tre gruppi di patologie esemplificativi delle forme ereditarie, delle forme acquisite e delle patologie sporadiche o ereditarie a eziologia ignota. Le forme ereditarie sono a loro volta classificabili in forme addensanti da deficit di riassorbimento osteoclastico e in forme che riconoscono come meccanismo fisiopatologico un aumento della neoformazione osteoblastica (7). Questa suddivisione assume un cruciale significato clinico in quanto il primo gruppo è caratterizzato da un incremento del rischio di frattura mentre quando il meccanismo patogenetico risiede in un aumento della neoformazione l'osso non presenta una particolare fragilità e queste forme non si caratterizzano per un incremento del rischio di frattura. Tra le forme addensanti secondarie a un deficit funzionale osteoclastico (interessante nella maggior parte dei casi la cinetica dei canali del cloro o disturbi del meccanismo della pompa protonica) sono comprese varie forme di

Osteopetrosi geneticamente determinate, a diversa gravità clinica, come l'Osteopetrosi maligna autosomica recessiva infantile (ARO), la forma autosomica recessiva da deficit di anidrasi carbonica, l'Osteopetrosi autosomica dominante (ADO o malattia di Albers-Schonberg) e la Picnodisostosi (collegata a un deficit di Catepsina K). Queste Osteopetrosi sono caratterizzate dalla presenza a livello tissutale di un elevato numero di osteoclasti ipofunzionanti ("osteoclast-rich Osteopetroses") e devono essere differenziate dalle forme di osteopetrosi autosomica recessiva secondarie a mutazioni inattivanti il RANK-L che al contrario sono povere di Osteoclasti ("osteoclast-poor Osteopetroses") (8). Le patologie addensanti geneticamente determinate conseguenti ad un aumento della neoformazione osteoblastica possono a loro volta essere correlate a mutazioni del gene del TFG-Beta (e comprendono la Displasia diafisaria progressiva o Malattia di Camurati-Engelmann e l'Osteopetecilia) o a mutazioni dei geni del segnale Wnt. Tra queste ultime le forme meglio caratterizzate sono la Malattia di von Buchem e la Sclerosteosi correlate a una mutazione inattivante del gene SOST che codifica per Sclerostina e la rara Iperostosi Endostale o Sindrome di Worth. Le principali osteopatie addensanti acquisite comprendono la non rara Osteite condensante dell'ileo, le manifestazioni osteoaddensanti della sindrome SAPHO, della Mielofibrosi, della Sarcoidosi, della Mastocitosi, l'Osteosclerosi associata a Epatite C, la Fluorosi e le intossicazioni da metalli pesanti, le manifestazioni osteoaddensanti dell'osteodistrofia renale, le manifestazioni addensanti da bisfosfonati (specie nell'utilizzo pediatrico), lo Pseudoipoparatiroidismo. Esistono poi forme a eziologia ignota meritevoli di una citazione come la rara Meloreostosi e l'Osteopatia striata.

Il capitolo delle *patologie addensanti di natura neoplastica* richiederebbe una trattazione a sé per la sua complessità. Basti qui definire una differenziazione tra forme metastatiche e forme primitive dell'osso di natura benigna e maligna.

Il raggruppamento delle *malattie vascola-*

*ri dell'osso* comprende il grande capitolo delle Osteonecrosi asettiche, gli infarti ossei multipli o isolati a sede diafisaria e metadiafisaria, e la Sindrome regionale complessa di tipo 1 (Algodistrofia) la cui diagnosi poggia attualmente su criteri clinici ben definiti (9). Anche se il disturbo del microcircolo in corso di Algodistrofia è verosimilmente evento che non coincide con le dinamiche patogenetiche d'esordio, nel decorso di malattia possiede una rilevanza tale da assumere un aspetto distintivo correlato non solo alla clinica, ma anche ai riscontri strumentali.

Le *Osteiti* (malattie infiammatorie dell'osso) si classificano in Osteomieliti settiche, Osteomieliti asettiche, che comprendono tra l'altro l'Osteomielite cronica ricorrente multifocale (CRMO) e l'osteite indotta dall'Osteoma Osteoide che è squisitamente infiammatoria e spesso confondente dal punto di vista diagnostico.

Nell'ultima versione della classificazione delle malattie dell'osso sono state inserite anche le *Osteocondriti* frequentemente riportate in Letteratura anche sotto il termine di Osteocondrosi dell'età evolutiva (10). Se si eccettuano le forme dell'adulto, classificabili all'interno della categoria delle osteonecrosi, e le varie forme di osteocondrite dissecante, le Osteocondrosi come raggruppamento sono in generale patologie dell'età pediatrica/adolescenziale che coinvolgono le epifisi o le apofisi e si differenziano dalle osteocondriti dell'adulto che interessano la giunzione osteocondrale a livello della superficie articolare. Le forme meglio identificate sono la Malattia di Panner (capitello radiale), la Malattia di Scheuermann (rachide dorsale), la Malattia di Legg-Perthes-Calvè (testa femorale), la Malattia di Osgood-Schlatter (apofisi tibiale anteriore), la Malattia di Kohler (scafoide tarsale), la Malattia di Sever (apofisi calcaneale), e la Malattia di Freiberg (seconda e terza testa metatarsale). La maggior parte di queste forme, la cui patogenesi è ancora dibattuta, ha solitamente una buona prognosi con risoluzione della sintomatologia al raggiungimento della completa maturità scheletrica.

A corollario di questa breve trattazione si

deve sottolineare come l'eterogeneità delle malattie scheletriche non consenta di seguire un criterio unificante nello sforzo classificativo e come solo un approfondito work-up diagnostico differenziale basato su parametri clinici, di laboratorio, di imaging e a volte istopatologici, sia sempre necessario per pervenire a una diagnosi definitiva in grado di aprire la strada a interventi terapeutici che al momento attuale possono dare risultati concreti in gran parte di queste patologie.

## BIBLIOGRAFIA

1. Emkey GR, Epstein S. Secondary osteoporosis: pathophysiology & diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014; 28: 911-935.
2. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, Diacinti D, Gatti D, Giannini S, et al. Linee guida per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi. *Reumatismo.* 2016; 68: 1-42.
3. Emad Y, Ragab Y, El-Shaarawy N, Rasker JJ. Transient osteoporosis of the hip, complete resolution after treatment with alendronate as observed by MRI description of eight cases and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2012; 31: 1641-1647.
4. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 1153-1158.
5. Carpenter TO. The expanding family of hypophosphatemic disorders. *J Bone Miner Metab.* 2012; 30: 1-9.
6. Langston AL, Ralston SH. Management of Paget's disease of bone. *Rheumatology (Oxford).* 2004; 43: 955-9.
7. de Vernejoul M-C. Sclerosing bone disorders. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008; 22: 71-783.
8. Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP, Villa A, Helfrich MH. Osteopetrosis: genetics, treatments and new insights into osteoclast function. *Nat Rev Endocrinol.* 2013; 9: 522-536.
9. Harden NR, Oaklander AL, Burton AW, Perez RS, Richardson K, Swan M, et al. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. *Pain Med.* 2013; 14: 180-229.
10. Danger F, Wasyliw C, Varich L. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2018; 22: 118-124.

# Malattie ereditarie del tessuto connettivo

Maurizio Cutolo<sup>1</sup>, Alberto Sulli<sup>1</sup>, Salvatore Antonelli<sup>2</sup>, Sabrina Paolino<sup>1</sup>,  
Carmen Pizzorni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Laboratories and Academic Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Genova, IRCCS Policlinico San Martino Hospital; <sup>2</sup>UO Reumatologia, AO San Camillo-Forlanini, Roma

## INTRODUZIONE

Le malattie ereditarie del tessuto connettivo (METC) rappresentano un gruppo di disordini sistemici legati alla mutazione dei geni implicati nella sintesi delle proteine che compongono il tessuto connettivo. Esistono circa 200 disordini che rientrano nelle METC ed almeno 300 delle mutazioni coinvolte sono a carico dei vari tipi di collagene. Tuttavia, altre proteine della matrice proteica extracellulare (MPEC) che costituisce il tessuto connettivo sono frequentemente coinvolte come fibronectina, fibrillina e tenascina.

Va ricordato che anche per le METC alcune forme richiedono che soltanto una singola copia di un gene sia alterata: questi disordini possono essere ereditati per molte generazioni nell'ambito di una famiglia, perché la copia alterata del gene può essere trasmessa dal genitore al bambino (eredità autosomica dominante).

Tuttavia, la stessa METC può presentarsi in un individuo senza una storia familiare della malattia se si verifica una nuova mutazione. In aggiunta, altre METC si osservano soltanto quando l'individuo ha ricevuto una copia alterata del gene da entrambi i genitori (eredità autosomica recessiva): in queste famiglie, l'individuo con una singola copia del gene alterato è denominato "portatore" e non è ammalato.

Le METC, anche se generalmente rare, sono di fatto molto più frequenti di quanto ci si possa immaginare, specialmente nei soggetti giovani (spesso sono presenti in forme "fruste" e poco evidenti clinicamente). In genere la prevalenza delle METC risulta di circa 1/20.000-30.000. Inoltre, molte METC possono non essere evidenti alla nascita o si

evidenziano soltanto ad una determinata età oppure dopo esposizione ad uno stress ambientale. Le METC interessano egualmente soggetti di tutti i gruppi etnici e di tutte le età, nonché di entrambi i sessi.

## LE PRINCIPALI MALATTIE EREDITARIE DEL TESSUTO CONNETTIVO

Tra le principali METC che possono interessare il reumatologo, essendo vere e proprie sindromi sistemiche, sono da considerare la Sindrome di Marfan (e le forme Marfan-simili o fruste), le Sindromi di Ehlers-Danlos (varie forme) e la Osteogenesi Imperfetta (varie forme).

## LA SINDROME DI MARFAN

La Sindrome di Marfan, descritta per la prima volta nel 1896, è una delle METC più comuni, con una prevalenza di circa 1/20.000 casi. Viene ereditata in maniera autosomica dominante ed è causata dalla mutazione del gene FBN1 che codifica per la fibrillina-1, una glicoproteina della MPEC del tessuto connettivo, essenziale per diverse funzioni biologiche tra cui la formazione delle fibre elastiche (1). Circa tre quarti dei pazienti con la Sindrome di Marfan hanno un parente affetto, mentre circa il 25% dei casi deriva da una nuova mutazione (acquisita). Il parente del paziente portatore della mutazione possiede un rischio di circa il 50% di trasmetterla ad ogni figlio. Si riconoscono anche molte forme Marfan-simili, spesso più fruste. Le maggiori cause di morbilità e mortalità nei pazienti affetti da Sindrome di Marfan sono quelle cardiovascolari (2-6).

Indirizzo per la corrispondenza:  
Maurizio Cutolo  
E-mail: mcutolo@unige.it

## LE SINDROMI DI EHLERS-DANLOS

Le Sindromi di Ehlers-Danlos (SED), descritte inizialmente agli inizi del 1900, oggi contemplano un gruppo nutrito di METC che coinvolgono soprattutto la cute, le articolazioni e i vasi sanguigni, e sono causate da difetti genetici a carico del collagene di tipo I e III, della fibronectina, nonché di alcuni deficit enzimatici e anomalie del metabolismo del rame (7, 8). L'epidemiologia delle varie forme di SHD risulta variabile, con una incidenza di 1/100.000 casi per la più severa SHD tipo IV, mentre la prevalenza risulta intorno a 1/20.000 casi per la SHD tipo I e le altre forme meno gravi. La cute fragile ed iperestensibile e le articolazioni fortemente lasse ed iperestensibili (iper mobilità articolare benigna) conseguono alla alterata produzione delle proteine della MPEC del tessuto connettivo, come nel caso della fibronectina, segnalata nel 1986. Nel 2001 è stata descritta una nuova Sindrome di Ehlers-Danlos causata dalla mutazione di un'altra proteina della MPEC, la tenascina. Tale proteina regola la normale distribuzione delle altre componenti della MPEC, principalmente i collagene, a livello di vari tessuti, quali cute, tendini, muscolo e vasi sanguigni. Tra i 13 sottotipi di SED conosciuti (gli ultimi tre molto recenti, classificazione 2017), i più frequenti clinicamente sono *la forma Classica* (precedentemente chiamata Tipo I e II) con marcata iper mobilità articolare, iperestensibilità e fragilità cutanea, caratterizzata da facili lesioni cutanee, sublussazioni articolari e scoliosi. Tale forma viene ereditata come carattere autosomico dominante (cioè passato direttamente da genitori a figli). Esiste poi la *Sindrome da iper mobilità articolare benigna* (precedentemente denominata Tipo III), caratterizzata da lussazioni frequenti e trasmessa come tratto autosomico dominante. *La forma Vascolare* (precedente Tipo IV) con la possibile rottura spontanea delle arterie e dei tessuti intestinali, presenta un elevato rischio di morte. Le vene sono visibili sotto la cute e la forma è trasmessa come autosomica dominante e recessiva (non visibile nei mem-

bri della famiglia o solo in una generazione della stessa famiglia). *La forma Cifoscoliotica* (precedente Tipo VI) presenta globo oculare fragile, lassità cutanea ed articolare e severa scoliosi (autosomica recessiva). *La forma Artrocalasica* (precedente tipo VIIB, arthrochhalasis multiplex congenita) presenta statura bassa, lassità e lussazioni articolari con possibile trasmissione dominante e recessiva. Meno frequente la *forma di Dermatosparaxis* (precedente VIIC) con cute molto soffice spesso ripiegata su sé stessa in pliche. *Il Tipo X*, da carenza di tenascina, autosomica recessiva, presenta le caratteristiche generali di tutte le precedenti forme, tuttavia con una particolare evidenza di cicatrici a livello delle lesioni cutanee (9, 10).

*La Osteogenesi Imperfetta (le singole forme)* L'osteogenesi imperfetta (OI), descritta per la prima volta nel 1849, è una METC caratterizzata da una anormale formazione della matrice ossea e conseguente osteoporosi, a cui si associano altre manifestazioni sistemiche. Negli USA si calcola una prevalenza di circa 20.000-50.000 casi di OI, con una incidenza globale di circa 1/20.000-30.000 nati (11, 12).

Generalmente è presente un difetto genetico che interessa la produzione del collagene di tipo I, ma esistono anche forme in cui tale difetto non è completamente dimostrabile. Il risultato finale è un'alterata crescita principalmente dei tessuti ricchi di collagene di tipo I, cioè osso ed elementi dentari (che determina caratteristiche deformazioni scheletriche e disostogenesi). Secondo la classificazione di Sillence del 1979 si riconoscono quattro tipi di OI:

*OI Tipo I (autosomica dominante)* Tipo più comune e più delicato di OI - Le ossa si fratturano facilmente e la maggior parte delle fratture si presenta prima della pubertà - Altezza normale o quasi normale - Tendini più elastici e debolezza muscolare - Sclere solitamente di colore blu, viola o grigio. - Faccia triangolare - Tendenza alla scoliosi - Deformità ossee assenti o minime - Denti fragili (possibili) - Perdita della capacità uditiva (possibile), spesso comin-

ciando tra i 20-30 anni - La struttura del collagene è normale, ma la quantità ridotta.

*OI Tipo II (autosomica dominante o recessiva)* È la forma più severa - Frequentemente mortale (subito dopo la nascita), spesso per problemi respiratori - Fratture numerose e deformità severa dell'osso - Bassa statura con i polmoni sottosviluppati.

*OI Tipo III (autosomica dominante o recessiva)* Le ossa si fratturano facilmente. Le fratture sono spesso presenti alla nascita ed ai raggi X si possono rivelare le riparazioni che si sono presentate prima della nascita stessa - Bassa statura - Sclera di colore blu, viola o grigio - Tendini più elastici e scarso sviluppo dei muscoli delle braccia e delle gambe - Gabbia toracica di forma cilindrica - Faccia triangolare - Scoliosi - Problemi respiratori (possibili) - Deformità dell'osso, spesso severe - Denti fragili (possibili) - Perdita della capacità uditiva (possibile).

*OI Tipo IV (autosomica dominante)* In termini di severità si colloca fra tipo I e tipo III - Le ossa si fratturano facilmente e la maggior parte delle fratture si presentano prima della pubertà - Statura bassa - Sclera bianca o quasi bianca (cioè normale) - Tendenza alla scoliosi - Gabbia toracica di forma cilindrica - Faccia triangolare - Denti fragili (possibili) - Perdita della capacità uditiva (possibile).

#### **ALTRE SINDROMI SISTEMICHE NELL'AMBITO DELLE MALATTIE EREDITARIE DEL TESSUTO CONNETTIVO**

Nell'ambito delle *METC* esistono altre *sindromi sistemiche*, che sono tuttavia molto meno frequenti di quelle sopra dette, ma comunque di interesse reumatologico ed includono:

*Stickler syndrome* Alterazione dei collagene (principalmente tipo II and XI), che può determinare un caratteristico aspetto facciale, alterazioni oculari, perdita dell'udito e disturbi articolari.

*Alport syndrome* Alterazione del collagene di tipo IV, principalmente a livello della membrana basale renale, orecchio interno ed a livello degli occhi, con conseguenti

glomerulonefrite, perdita dell'udito e disturbi oculari.

*Congenital contractural arachnodactyly* Conosciuta anche come sindrome di Beals. Molto simile alla sindrome di Marfan, ma con contratture articolari a livello di anche, ginocchia, gomiti, caviglie nonché orecchio dall'aspetto "stropicciato".

*Loeys-Dietz syndrome* Causata da mutazione genetica del gene transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) receptor type 1 (TGFBRI) su entrambi i cromosomi 3 o 9. Tale *METC* è caratterizzata da aneurisma dell'aorta, spesso già nei bambini. Gli altri sintomi sembrano quelli delle sindromi di Marfan e SED.

#### **FORME LOCALIZZATE NELL'AMBITO DELLE MALATTIE EREDITARIE DEL TESSUTO CONNETTIVO**

Inoltre, sempre nell'ambito delle altre *METC* esistono *forme localizzate*, sempre di interesse anche reumatologico che possono coinvolgere osso, cartilagine o cute, le più frequenti includono:

*Displasie ossee* (vedi classificazione Malattie dell'osso) ed *articolari*

*Condrodistrofie (cartilagine)* Esistono più di 100 forme di condrodistrofie, di grande interesse il fatto che comprendere i meccanismi che sono alla base dell'apoptosi/alterata attività protidosintetica dei condrociti, durante l'ossificazione endocondrale nella piastra di crescita, ha il potenziale di influenzare lo sviluppo di possibile artrosi ad esordio precoce (13, 14).

*Cutis laxa (cute)* Sono state descritte forme autosomiche dominanti, autosomiche recessive e legate all'X, tuttavia si verificano anche forme acquisite per cause differenti. La *cutis laxa* è associata a fibre di elastina alterate od assenti nella MPEC (15).

*Pseudoxantoma elastico (cute)* Circa l'80% dei casi clinici di pseudoxantoma elastico presenta mutazioni rilevabili nel gene ABCC6 (protein MPR6) con frammentazione delle fibre di elastina (16). Di solito, lo pseudoxantoma elastico colpisce prima la cute, spesso durante l'infanzia, ma spesso anche successivamente. Si os-

servano piccole lesioni giallastre papulari e la lassità cutanea interessa principalmente il collo, le ascelle, l'inguine e le pieghe flessurali (le parti interne dei gomiti e delle ginocchia).

*Epidermolisi bollosa (cute)* L'epidermolisi bollosa si riferisce a un gruppo di disturbi che coinvolgono la formazione di vesciche cutanee ed a livello delle membrane mucose, a seguito di un trauma anche banale (17). Oltre 300 mutazioni riguardanti cheratina, collagene ed elastina sono state identificate in questa METC. Sono stati classificati i seguenti tre tipi: Epidermolisi bullosa simplex, Epidermolisi bollosa giunzionale ed Epidermolisi bollosa distrofica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Dordoni C et al. Marfan syndrome: report of a complex phenotype due to a 15q21.1 contiguous gene deletion encompassing FBN1, and literature review. *Am J Med Genet.* 2017; 173: 200-206.
2. Mosca M, Cutolo M. Clinical practice guidelines: the first year of activity of the European Reference Network on Rare and Complex Connective Tissue and Musculoskeletal Diseases (ERN ReCONNnet). *RMD Open.* 2018; 4 (Suppl 1): e000791.
3. Marfan Syndrome: a primer for clinicians and scientists. Robinson PN, Godfrey M - Medical Publisher - 2004.
4. Bolar N et al. Marfan syndrome: from gene to therapy. *Curr Opin Pediatr.* 2012; 24: 498-504.
5. Cutolo M. La sindrome di Marfan. Capitolo dell'Enciclopedia Medica Italiana; Agg II USES Firenze. 1999, 3562-3573.
6. Cutolo M. La fibrillina. Capitolo dell'Enciclopedia Medica Italiana; Agg II USES Firenze. 1999, 2298-2303.
7. Connective Tissue Disease: molecular pathology of the extracellular matrix - pagina III di J Uitto, A J Perejda, Uitto Uitto - Medical Publisher - 1987.
8. McKusick's heritable disorders of connective tissue: by Beighton P; McKusick VA Publisher: St. Louis: Mosby, 1993.
9. Sulli A et al. Ehlers-Danlos syndromes: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open.* 2018; 4 (Suppl 1): e000790.
10. De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet.* 2012; 82: 1-11.
11. Kang H et al. Osteogenesis imperfecta: new genes reveal novel mechanisms in bone dysplasia. *Transl Res.* 2017; 181: 27-48.
12. Cundy T. Recent advances in osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int.* 2012; 90: 439-449.
13. Byers PH. Molecular heterogeneity in chondrodysplasias. *Am J Hum Genet.* 1989; 45: 1-4.
14. Hughes A et al. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in cartilage pathophysiology; contributing factors to apoptosis and osteoarthritis. *Int J Mol Sci.* 2017;18: 665.
15. Rongioletti F, Cutolo M et al. Acral localized acquired cutis laxa associated with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46: 128-130.
16. Chassaing N et al. "Pseudoxanthoma elasticum: a clinical, pathophysiological and genetic update including 11 novel ABCC6 mutations". *J Med Genet.* 20015; 42: 881-892.
17. "Epidermolysis Bullosa". National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. 11 April 2017. Retrieved 16 May 2018.

## Neoplasie sinoviali e sindromi paraneoplastiche

Luigi Di Matteo<sup>1</sup>, Marco Gabini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>"Malattie Autoimmuni, Osteometaboliche e Reumatiche", Casa di Cura "L. Pierangeli", Pescara;

<sup>2</sup>UOC Reumatologia - a valenza regionale - OC "Spirito Santo", AUSL Pescara

Tra le neoplasie sinoviali benigne e maligne, vi è stato l'inserimento di una nuova terminologia per definire il tumore tenosinoviale a cellule giganti (TGCT), denominato in precedenza sinovite villonodulare pigmentosa (PVNS) o tumore a cellule giganti della guaina tendinea (GCT TS).

Indirizzo per la corrispondenza:

Luigi Di Matteo

E-mail: reumatologia.pescara@virgilio.it

# Altre malattie con possibili manifestazioni reumatologiche

Mario Bentivegna<sup>1</sup>, Elena Bartoloni Bocci<sup>2</sup>, Michele Colaci<sup>3</sup>, Vasiliki Liakouli<sup>4</sup>,  
Domenico Paolo Emanuele Margiotta<sup>5</sup>

<sup>1</sup>UO - Centro di Riferimento Integrato di Reumatologia (Ospedale-Territorio) - ASP 7 Ragusa;

<sup>2</sup>SC Interaziendale di Reumatologia, Università di Perugia; <sup>3</sup>Centro di Reumatologia, UOC di Medicina Interna, Azienda Ospedaliera Cannizzaro ed Università degli Studi di Catania; <sup>4</sup>Cattedra di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università degli Studi dell'Aquila;

<sup>5</sup>UOC di ImmunoReumatologia, Facoltà Dipartimentale di Medicina e Chirurgia, Università Campus Bio-Medico di Roma

Questo capitolo della classificazione, pur sembrando scarno e asciutto nella elencazione di patologie correlate con le malattie reumatologiche, è stato oggetto di ampia discussione, in quanto esso racchiude condizioni patologiche non di primario interesse reumatologico, ma spesso con manifestazioni cliniche proprie delle malattie reumatologiche.

In genere, queste ultime condizioni si manifestano con forme di artralgie infiammatorie croniche aspecifiche, mialgie diffuse o con forme di poli-artrite non erosiva o di oligo-artrite palindromica sieronegativa interessante prevalentemente le grandi articolazioni o di mono-artrite spesso di difficile definizione diagnostica a causa della scarsa specificità del quadro alla presentazione.

In alcuni casi, l'interessamento articolare può essere la prima manifestazione all'esordio di questo gruppo di patologie, derivandone quindi sindromi complesse in cui entrano in diagnosi differenziale numerose condizioni patologiche. Proprio quest'ultima risulta, a volte, di non semplice risoluzione, specialmente nel caso di soggetti che presentino uno stato di comorbidità. Ne risultano, pertanto, quadri patologici misti, per i quali è arduo separare le varie componenti fisiopatologiche, ammesso che ciò risulti clinicamente utile.

Tali malattie, quindi, non sono in prima istanza di pertinenza reumatologica ed i pazienti che ne sono affetti riconoscono in specialisti diversi il loro punto di riferimento per il follow-up di lungo termine. Tuttavia, durante questo monitoraggio clinico, è

possibile il consulto (una tantum o ripetuto nel tempo) del reumatologo per la condizione patologica di propria pertinenza.

Il primo gruppo illustrato in questa classificazione comprende quello delle *malattie endocrino-metaboliche* le quali risultano, in termini di frequenza, le più diffuse patologie sistemiche caratterizzate da manifestazioni muscolo-scheletriche anche in considerazione della elevata prevalenza, nella popolazione generale, di alcune di queste malattie, come il diabete mellito o le patologie della tiroide (1, 2). Pazienti affetti da patologie della tiroide, comprendenti sia le forme autoimmuni che le diverse patologie che determinano uno stato di iper o ipotiroidismo (3), e da diabete mellito possono frequentemente presentare manifestazioni cliniche legate ad interessamento delle strutture articolari ma anche tendine (di frequente riscontro è la sindrome di Dupuytren, la capsulite adesiva di spalla o le tendinopatie fibrosanti nei pazienti con diabete mellito), muscolari o legamentose (4). In questo caso, le alterazioni metaboliche legate alla condizione di iperinsulinismo sembrano avere un ruolo patogenetico diretto nel danno tendineo (5). Meno frequenti risultano invece le manifestazioni muscolo-scheletriche legate a patologie delle paratiroidi o quelle osservabili in corso di acromegalia.

Il secondo gruppo comprende le *malattie ematologiche* (6) di cui le malattie linfoproliferative croniche e le sindromi mielodisplasiche rappresentano le forme più frequenti. Le manifestazioni muscoloscheletriche in corso di tali patologie emato-

Inirizzo per la corrispondenza:  
Mario Bentivegna  
E-mail: bentivegnamario58@gmail.com

logiche sono piuttosto frequenti e spesso sono legate ad infiltrazione della midollare ossea o dello spazio articolare da parte delle cellule leucemiche. Anche in questo caso, le manifestazioni di pertinenza reumatologica in tali pazienti variano da forme di artromialgie diffuse a manifestazioni artritiche acute simmetriche, poliarticolari, non erosive o, più raramente, monoarticolari, spesso secondarie a deposizione di cristalli di pirofosfato di calcio o di acido urico. In tale gruppo è importante considerare anche altre condizioni morbose più rare, come l'emocromatosi, l'emofilia o l'anemia a cellule falciformi, che possono presentarsi o complicarsi con manifestazioni muscoloscheletriche. In tali casi, è spesso osservabile una forma di mono o oligoartrite acuta interessante in prevalenza le grandi articolazioni, spesso secondaria a precipitazione di cristalli di pirofosfato di calcio. In tali pazienti va considerata anche la possibilità di una maggiore frequenza di artrite settica secondaria a necrosi avascolare, all'infarto osseo o alla osteomielite che frequentemente si osserva nei pazienti affetti da anemia a cellule falciformi e di osteoporosi.

Nel terzo gruppo sono state incluse le *malattie dell'apparato digerente* sottolineando che non state annoverate le artriti enteropatiche associate a malattie infiammatorie croniche intestinali enteropatie, oggetto di classificazione in altro capitolo. In tale gruppo una menzione particolare merita la malattia celiaca sia perché è ben nota l'aumentata prevalenza di tale condizione in pazienti affetti da malattie autoimmuni sistemiche, in particolare la sindrome di Sjögren, sia in quanto il quadro clinicamente proteiforme della celiachia può essere caratterizzato, talvolta anche come unica

sintomatologia, da manifestazioni muscoloscheletriche quali artralgie diffuse, mialgie, maggiore incidenza di osteoporosi, artrite. In tale classificazione sono state incluse alcune condizioni patologiche sistemiche, come *la sarcoidosi e l'amiloidosi*, che interessano varie specialità mediche e che possono essere caratterizzate da specifici quadri d'impegno osteoarticolare. Di frequente riscontro è, infatti, l'osservazione di una monoartrite interessante in genere l'articolazione tibio-tarsica o le grosse articolazioni come esordio della sarcoidosi (7). Infine, è stato volutamente lasciato un gruppo 'aperto', denominato "altre", al fine di sottolineare la labilità dei confini di questo raggruppamento, in cui potenzialmente possono essere inserite altre condizioni patologiche meno significative in termini di prevalenza

## BIBLIOGRAFIA

1. Larkin ME, Barnie A, Braffett BH, et al. Musculoskeletal complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 7: 1863-1869.
2. Schiavon F et al. La mano diabetica. *Reumatismo*. 2004; 56: 139-1342.
3. Bourji K, Gatto M, Cozzi F, Doria A, Punzi L. Rheumatic and autoimmune thyroid disorders: a causal or casual relationship? *Autoimmun Rev*. 2015; 14: 57-63.
4. Cheiroarthropathy in type 1 diabetes common, underappreciated. *Medscape*. 2013.
5. Hill NE, Roscoe D, Stacey MJ, Chew S. Cheiroarthropathy and tendinopathy in diabetes. *Diabet Med*. 2019; 36: 939-947.
6. Morais SA, du Preez HE, Akhtar M, Cross S, Isenberg DA. Musculoskeletal complications of haematological disease. *Rheumatology*. 2016; 55: 968.
7. Shariatmaghani S, Salari R, Sahebari M, Tabrizi PS, Salari M. Musculoskeletal manifestations of sarcoidosis: a review article. *Curr Rheumatol Rev*. 2019; 15: 83-89.

## Miscellanea

Roberto Caporali<sup>1</sup>, Marcello Govoni<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli studi di Milano e UOC Reumatologia Clinica, ASST Pini-CTO, Milano; <sup>2</sup>UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna - Ferrara (loc. Cona), Dipartimento di Scienze Mediche - Università di Ferrara

All'interno di una classificazione sistematica, l'inserimento di un capitolo "miscellanea" rappresenta una piccola sconfitta: riguarda infatti alcune patologie che non si è riusciti a classificare in modo più preciso all'interno di categorie ben definite. Tuttavia alcune patologie rientrano di fatto in questo capitolo per l'impossibilità di inserirle correttamente all'interno di un determinato gruppo patologico e si ritiene di doverle citare vuoi per la loro rilevanza in termini diagnostici e di diagnosi differenziale, vuoi per l'importanza storica che tali patologie rappresentano per una disciplina.

Anche nella nuova classificazione delle malattie reumatologiche abbiamo ritenuto di mantenere questo gruppo e di inserire al suo interno alcune patologie estremamente importanti vuoi in ottica di diagnosi differenziale, vuoi per la loro crescente importanza nell'ambito reumatologico.

Rispetto alla precedente classificazione sono state omesse alcune entità, essenzialmente per la scarsa rilevanza dei sintomi reumatologici che le caratterizzano (artrogriposi multipla congenita, camptodattilia familiare, sindrome dell'uomo rigido), oppure per la loro potenziale attribuzione ad altre tipologie classificative (sindrome di Parsonage e Turner).

Si è deciso di inserire all'interno del capitolo miscellanea il vasto gruppo delle panniculiti, difficilmente classificabili in altri capitoli, e di sottolineare tra queste l'importanza dell'eritema nodoso, sia per la frequenza della patologia, sia per l'importanza che può rappresentare il suo inquadramento all'interno di numerose patologie reumatologiche e non (basti pensare alla sindrome di Lofgren associata a sar-

coidosi e caratterizzata da eritema nodoso e artrite bilaterale di caviglia (1). In tabella sono elencate le principali cause di eritema nodoso.

**Tabella I** - Principali cause di eritema nodoso.

Idiopatico (forma più frequente)
Infezioni da Streptococco beta emolitico, in particolare Streptococcus pyogenes
Infezioni da Yersinia enterocolitica (specie in soggetti al di sopra dei 60 anni)
Tubercolosi
Patologie virali (mononucleosi)
Sarcoidosi
Farmaci (in particolar modo alcuni antibiotici e contraccettivi orali)
Malattie autoimmuni
Malattie infiammatorie croniche intestinali (rettocolite ulcerosa, morbo di Crohn)

Per l'importanza dei sintomi reumatologici e per la rilevanza in termini di diagnostica differenziale si è deciso di mantenere all'interno di questo gruppo la polientesopatia iperostotante dismetabolica (DISH) e l'osteite condensante dell'ileo, i cui aspetti in imaging possono porre problemi di differenziazione con le spondiloentesoartriti (2, 3).

Analogamente si sono mantenute in elenco la sindrome di Tietze e la coccigodinia, patologie caratterizzate da importante sintomatologia dolorosa ma non ascrivibili per patogenesi e per localizzazione ad altri gruppi di patologie compresi nella classificazione (4, 5).

La novità più importante relativa al capitolo miscellanea è l'inserimento della malattia IgG4-correlata. Tale entità non era stata descritta al tempo della stesura della

Indirizzo per la corrispondenza:  
Roberto Caporali  
E-mail: roberto.caporali@unimi.it

precedente classificazione, ma negli anni recenti sono stati pubblicati numerosi contributi ad essa relativi, ivi compresi criteri classificativi preliminari (6,7). Si tratta di una patologia difficilmente ascrivibile ad un capitolo ben definito, essendo caratterizzata da un punto di vista istopatologico da fibrosi accompagnata da infiltrato con una elevata componente di plasmacellule secernenti immunoglobuline IgG4 e da un punto di vista clinico da numerosi e polimorfi quadri clinici caratterizzati dall'organo o dagli organi coinvolti. Tra i quadri che frequentemente vengono sottoposti alla valutazione reumatologica ricordiamo l'interessamento delle ghiandole esocrine salivari e lacrimali, con quadri di sindrome secca e conseguente necessità di diagnostica differenziale con la sindrome di Sjögren. Analogamente, l'interessamento periaortico può essere di difficile differenziazione con le vasculiti dei grandi vasi. Per questi motivi si è ritenuto di dover annoverare questa entità nosologica all'interno della

nuova classificazione delle malattie reumatologiche.

## BIBLIOGRAFIA

1. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1224-1234.
2. Mader R, Verlaan JJ, Buskila D. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: clinical features and pathogenic mechanisms. *Nat Rev Rheumatol.* 2013; 9: 741-750
3. Mitra R. Osteitis Condensans Ilii. *Rheumatol Int.* 2010; 30: 293-296.
4. Aeschlimann A, Kahn MF. Tietze's syndrome: a critical review. *Clin Exp Rheumatol.* 1990; 8: 407-412.
5. Aggarwal A, Kumar S, Kumar D. Factors influencing the evaluation and management outcomes of coccygodynia: a literature review. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2013; 26: 105-115.
6. Bozzalla Cassione E, Stone JH. IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2017; 29: 223-227.
7. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67: 1688-1699.

