

2019 • Vol. 71 • (Numero Speciale 1)

R eumatismo

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

56° Congresso Nazionale SIR

REVIEW COURSE

sir

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

Stefano Bombardieri

Vice Presidente con funzioni di Segretario

Giovanni Minisola

Umberto Ambanelli • Bianca Canesi • Carlomaurizio Montecucco

Giampiero Pasero • Marco Matucci Cerinic • Silvano Todesco

Collegio dei Revisori dei Conti

Presidente

Carlo Leopoldo Lumi

Revisore

Oriana Baglieri

Revisore

Maurizio Pin

REUMATISMO

Giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia - SIR

Direttore Scientifico (*Editor in Chief*)

M.A. Cimmino (Genova)

Condirettori (*Coeditors*)

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

Vicedirettori (*Associate Editors*)

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

Comitato Esecutivo (*Executive Committee*)

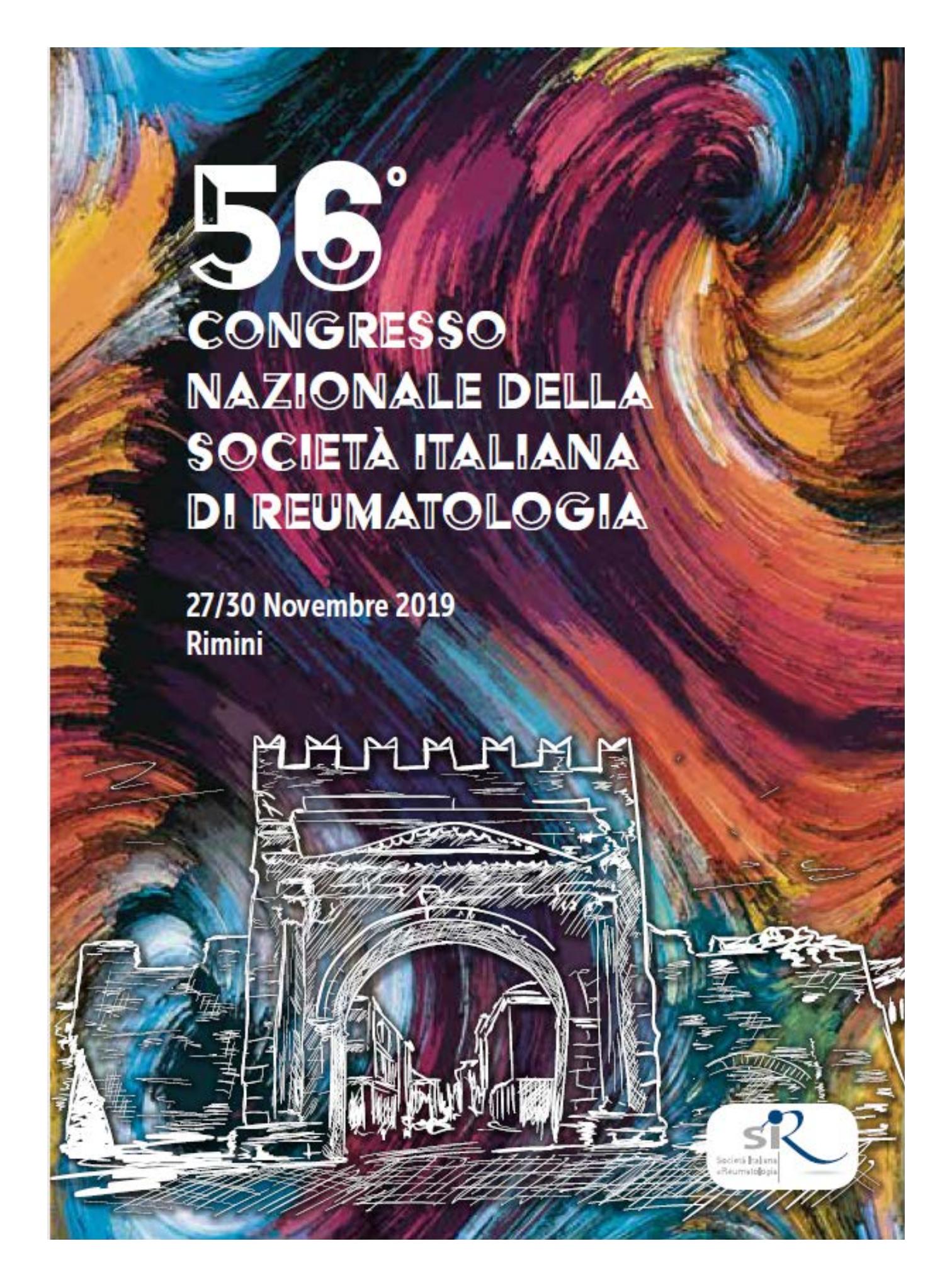
A. Cauli (Cagliari), V. Gerloni (Milano), M. Govoni (Ferrara), F. Iannone (Bari), P. Marson (Padova),
G.D. Sebastiani (Roma)

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



56°

CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI REUMATOLOGIA

27/30 Novembre 2019
Rimini



56° CONGRESSO NAZIONALE SIR REVIEW COURSE

REVIEW COURSE

Moderatori: *W. Grassi* (Jesi), *G. Lapadula* (Bari)

Le artriti croniche giovanili	7
<i>M. Gattinara</i> (Milano), <i>R. Cimaz</i> (Milano)	
La diagnostica delle IBD	14
<i>P. Gionchetti</i> (Bologna)	
Artriti post-infettive	17
<i>C. Castellani</i> (Roma), <i>R. Scivo</i> (Roma)	
Correlazioni clinico-istopatologiche nella diagnosi delle miositi	22
<i>G. Cenacchi</i> (Bologna), <i>R. Costa</i> (Bologna), <i>V. Papa</i> (Bologna), <i>R. D'Angelo</i> (Bologna), <i>R. Rinaldi</i> (Bologna), <i>C. Tonon</i> (Bologna), <i>R. Lodi</i> (Bologna)	

Le artriti croniche giovanili

M. Gattinara¹, R. Cimaz^{1,2}

¹ASST Gaetano Pini, Milano, ²Dipartimento Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano

L'Artrite Cronica, oggi definita Idiopatica, Giovanile (AIG) è malattia caratterizzata dalla comparsa di artrite da causa ignota in uno o più articolazioni insorta entro il sedicesimo anno di vita e della durata di almeno 6 settimane.

Dal punto di vista clinico questa patologia si caratterizza per la presenza di flogosi articolare con dolore, tumefazione e limitazione del movimento mentre sotto quello patologico per il riscontro di sinovite a patogenesi autoimmune ignota e in soggetti geneticamente predisposti (1).

Descritta per la prima volta nella seconda metà dell'800 ha avuto nuova rilevanza solo molto tempo dopo all'inizio del 1900 in Gran Bretagna dove è sorto il primo centro europeo diffondendosi di seguito anche in nord America (2).

Al giorno d'oggi la sua incidenza varia da 7 a 21 nuovi casi/100.000 bambini all'anno. Mentre la prevalenza oscilla tra i 120 e i 220 casi/100.000 bambini. In Italia si stima che vi siano circa 1000 nuovi casi all'anno di bambini affetti da AIG con insorgenza entro i 16 anni per una totalità di malati di circa 15000 pazienti (3).

Nel corso degli anni questa patologia ha più volte cambiato denominazione (Morbo di Still, Artrite Reumatoide Giovanile, Artrite Cronica Giovanile) fino a quella attuale di Artrite Idiopatica Giovanile scelto di proposito per sottolineare la patogenesi ancora ignota, ma anche evitando di chiamarla Reumatoide proprio per distinguerla dalla Artrite Reumatoide dell'adulto con la quale ha minime affinità limitatamente alle forme sieropositive per il Fattore Reumatoide (4).

Siccome ormai tutti concordano che questa patologia non sia una singola malattia ma una sindrome con differenti eziologie tutte in gran parte ignote l'attuale classificazione proposta dall'ILAR (International League for Associations for Rheumatology) include nella definizione di AIG tutte le artriti croniche della durata di almeno 6 settimane

Tabella 1 - Classificazione ILAR dell'AIG.

Artrite Sistemica
Oligoartrite (persistente o estesa)
Poliartrite FR-
Poliartrite FR+
Artrite Entesite (Entesitis Related Arthritis)
Artrite Psoriasica
Altre artriti non classificabili

ad esordio entro il sedicesimo anno di vita e ad eziologia ignota (5). Questa classificazione tiene conto delle caratteristiche cliniche e dell'evoluzione del quadro articolare definendo 7 categorie (Tabella I).

Nonostante la classificazione sia ben dettagliata tuttavia appare ancora imperfetta in quanto il gruppo delle forme non classificate è ancora troppo elevato, di conseguenza di recente sono al dettaglio nuovi studi classificativi non ancora completamente validati (6).

L'eziologia dell'AIG è ancora di natura ignota tuttavia si ritiene che l'ipotesi più verosimile sull'inesco della malattia sia quella di una attivazione anomala del sistema immunitario forse in seguito ad esposizione di stimoli ambientali in individui comunque geneticamente predisposti. Tale situazione innescherebbe un processo infiammatorio inizialmente acuto con la liberazione di numerose citochine che poi nel tempo si automanterrebbe tramutandosi in cronico.

Quindi nel meccanismo patogenetico rientrano sia una anomala immuno-regolazione che la liberazione di parecchie sostanze proflogene come le citochine (7).

Le caratteristiche istologiche della sinovite dell'AIG suggeriscono un sicuro ruolo patogenetico da parte dell'immunità cellulo-mediata rappresentata soprattutto dai linfociti T. È noto che nell'infiltrato sinoviale dei pazienti con AIG i

linfociti T attivati rappresentano circa il 50% e che sono in grado di produrre un pattern di citochine di tipo Th1. Al contrario risultano diminuite le citochine di tipo Th2 (come ad esempio la IL4 e la IL10) che sono presenti soprattutto nelle forme più lievi di malattia suggerendo quindi un loro ruolo protettivo verso forme più aggressive di patologia. (8) Altri dati a supporto di una rilevante azione Th1 sono rappresentati dall'elevato valore di IL12 e INF- γ nei pazienti con AIG soprattutto nelle fasi attive di malattia (9).

D'altra parte il riscontro di autoanticorpi non organo specifici (ANA, FR, aCCP) e di immunocomplessi suggerisce il possibile ruolo anche di un'alterazione dell'immunità umorale.

Gli antigeni responsabili dell'alterata risposta immunitaria non sono noti ma si è ipotizzato un possibile ruolo da parte delle Heat Shock Proteins (HSP) in quanto dotate di una rilevante immunogenicità (10). Il possibile ruolo delle infezioni come fattore scatenante è confermato anche dal fatto che nelle AIG è abbastanza frequente il riscontro di quadri associati di immunodeficienza come ad esempio il deficit selettivo parziale o totale di IgA. Per alcune forme di AIG il fattore infettivo più frequentemente citato è il parvovirus B19 (11). Riportati anche diversi casi collegati ad infezione dei virus erpetici, della rosolia, dell'influenza (12).

Tra i fattori genetici predisponenti all'AIG quelli di maggior peso sono legati al locus maggiore di istocompatibilità con gli alleli HLA soprattutto di classe II che rivestono un ruolo importante nel meccanismo di presentazione dell'antigene. Il significato dell'associazione di particolari alleli HLA con la AIG appare comunque ancora non completamente chiarito.

Anche per le forme di AIG legate alla presenza dell'antigene HLA B27 è possibile che la patogenesi sia legata a un meccanismo geneticamente determinato per cui la presenza del B27 potrebbe essere correlata a un'inflammatione gastroenterica tramite un meccanismo di immunità crociata sulla base di un mimetismo molecolare tra alcune sequenze aminoacidiche di un batterio intestinale (*Klebsiella*) e sequenze dello stesso gene B27 (13). È certo invece che qualunque sia il ruolo della risposta immunitaria nell'innescare la malattia, sinoviociti e macrofagi attivati rivestono successivamente un ruolo chiave nel mantenimento del processo infiammatorio e nella progressione del danno strutturale. Nella AIG l'aspetto istologico del tessuto sinoviale è caratterizzato da un aumen-

to degli strati di sinoviociti e da una consistente ipertrofia del tessuto connettivo sottostante con sviluppo anche di una evidente neo-angiogenesi. Questi elementi costituiscono il cosiddetto panno sinoviale dotato di una notevole caratteristica distruttiva sui tessuti circostanti (soprattutto cartilagine e osso) grazie alla liberazione di numerosi mediatori dell'inflammatione come le chemochine, le citochine proflogistiche e gli enzimi proteolitici in grado di degradare e distruggere i tessuti limitrofi generando le note erosioni e ulcerazioni cartilaginee e dell'osso sub-condrale (14).

Per quanto riguarda le caratteristiche generali dell'AIG è noto che la malattia può esordire in 3 diversi modi: acutamente con puntate febbrili quotidiane elevate, ripetute e persistenti spesso associate ad artromialgie, oppure sempre in forma acuta ma con febbre quotidiana ed evidente artrite (spesso poliartrite), oppure in forma più sfumata con artromialgie diffuse e ricorrenti e con crescente rigidità articolare specie al risveglio. Per quanto riguarda l'età di esordio è raro l'esordio prima dei 6 mesi di vita. Il picco d'esordio soprattutto nelle forme sistemiche e in quelle oligoarticolari è comunque precoce e si focalizza tra 1 e 3 anni di età. Un altro picco di frequenza si verifica intorno ai 10-12 anni e riguarda soprattutto le forme di AIG poliarticolari e le enteso-artriti legate all'HLA B27. Se si considera il rapporto tra i sessi questa malattia è a netto appannaggio del sesso femminile che in alcune forme come quelle poliarticolari può raggiungere un rapporto di 7 a 1 mentre il rapporto può anche invertirsi nelle forme di enteso-artrite. Per quanto riguarda la sede dove la malattia può manifestarsi l'articolazione più frequentemente coinvolta è il ginocchio, ma in realtà tutte le articolazioni possono essere coinvolte dal processo artritico. Infine anche se la malattia colpisce la membrana sinoviale delle articolazioni è possibile che si associ un'analogia flogosi anche a livello del tessuto sinoviale delle guaine dei tendini con comparsa di tenosinoviti (15).

Seguendo la precedente classificazione ILAR riconosciamo:

Artrite sistemica

Conosciuta anche come morbo di Still rappresenta non oltre il 10-15% di tutte le forme di AIG e oggi giorno data la netta diversità con tutte le altre forme di AIG si ritiene che possa anche essere considerata una patologia a sé stante con molte similitudini con le malattie autoinfiammatorie di più

recente identificazione e inquadramento. È caratterizzata dal binomio febbre + artrite a cui spesso si aggiungono altri sintomi come rash cutaneo, linfadenopatia generalizzata, epatosplenomegalia e sierositi (16).

La febbre si presenta con tipici rialzi termici elevati (anche oltre 40 gradi) presenti più volte al giorno soprattutto nelle ore notturne (spiking fever). Può essere associata ad un incremento della dolorabilità articolare e in particolar modo al riscontro di un tipico rash dall'aspetto morbilliforme con maculo papule color salmone confluenti e quasi mai pruriginose. La localizzazione è ubiquitaria ma il tronco è la sede più colpita. Il rash è evanescente e si presenta spesso in associazione con i picchi febbrili. Per quanto riguarda le sierositi la più rappresentativa è la pericardite che si può verificare nel 35-50% dei casi. Meno frequente la pleurite e la peritonite. Nelle fasi acute di malattia i valori degli indici di flogosi sono solitamente tutti spiccatamente elevati con particolare riferimento soprattutto ai valori della ferritina. Gli ANA sono negativi mentre spesso si associa anche un quadro di grave anemia microcitica iposideremica (17).

Per quanto riguarda l'evoluzione di queste forme possiamo schematicamente individuare 3 varietà: tipo I a poussé monociclica con guarigione senza esiti; tipo II di tipo policiclico ricorrente e tipo III forma cronicamente attiva con evoluzione tendenzialmente poliarticolare nell'età adulta con gravi esiti. Per quanto riguarda la diagnosi differenziale questa va posta con diverse patologie infettive sistemiche, con le forme neoplastiche (soprattutto le forme di leucemia linfoblastica acuta, i linfomi e il neuroblastoma), le vasculiti tra cui in particolar modo la malattia di Kawasaki, la Malattia Reumatica, il LES e tutte le patologie autoinfiammatorie. La particolarità clinica di questa forma rispetto alle altre AIG si evidenzia soprattutto nel ruolo delle citochine proinfiammatorie, che nel caso specifico sono rappresentate principalmente da IL-1 e IL-6 (18).

Per quanto riguarda le possibili complicanze legate a questa forma di AIG le più temibili sono rappresentate dalla sindrome di attivazione macrofagica (MAS) e dalla amiloidosi. La MAS consiste in una incontrollata attivazione e proliferazione dei linfociti T e dei macrofagi. Clinicamente si manifesta con febbre costante, epatosplenomegalia, linfadenomegalia e coagulopatia da consumo di tutti i fattori della coagulazione del tutto simile alla CID (Coagulazione Intravasale Disseminata)

tale da determinare un rash emorragico, emorragie diffuse, pancitopenia, ipoalbuminemia, ipofibrinogenemia, aumento del D-dimero, dell'LDH, degli enzimi epatici, dei trigliceridi e della ferritina. La prognosi è grave e la mortalità elevata anche se la tempestività nei trattamenti può prevenire anche le conseguenze più gravi. La complicanza si ritiene possa essere scatenata da infezioni intercorrenti ma anche dall'assunzione di farmaci quali sali d'oro, sulfasalazina, methotrexate e alcuni farmaci biotecnologici (19).

La seconda complicanza delle forme sistemiche è rappresentata dall'amiloidosi. I primi segni di questa malattia possono essere rappresentati da proteinuria dosabile, disturbi gastroenterici epatosplenomegalia e cardiopatia. La presenza dei depositi di amiloide va ricercata con il dosaggio ematico della sieroamiloide ma anche mediante biopsia del grasso periombelicale. Anche questa complicanza rappresenta un fattore prognostico negativo per l'*outcome* di questi pazienti (20). Tuttavia con le moderne terapie questa complicanza è divenuta eccezionale.

Poliartrite sieronegativa

La forma poliarticolare sieronegativa per il Fattore Reumatoide (FR) rappresenta circa il 30% di tutte le forme di AIG. Per definizione sono da etichettare come poliartriti tutte quelle forme con un interessamento di più di 4 articolazioni. Nella realtà clinica spesso queste forme coinvolgono un gran numero di articolazioni colpendo sia le piccole articolazioni di mani e piedi che quelle più grandi degli arti superiori e inferiori. Oltre all'artrite non è infrequente registrare anche astenia e febbrecola. Nel tempo le localizzazioni alle interfalangee, ai metacarpi e ai metatarsi possono generare importanti deformità articolari difficilmente regredibili. La prognosi di queste forme non è particolarmente favorevole in presenza di un alto numero di articolazioni coinvolte e nei casi in cui si assiste ad un coinvolgimento precoce delle coxofemorali (21).

Poliartrite sieropositiva

È la forma più rara di AIG, solo il 5% delle forme, ma la più temibile in quanto del tutto sovrapponibile all'Artrite Reumatoide dell'adulto sia per le caratteristiche cliniche che soprattutto per l'evoluzione e l'*outcome* particolarmente invalidante. Si caratterizza per il riscontro di positività del Fattore Reumatoide (FR). Insorge in età adolescenziale colpendo soprattutto soggetti di sesso femminile. Coinvolge in modo simmetrico sia le piccole che

le grandi articolazioni generando precocemente lesioni erosive. Frequente anche l'interessamento assiale particolarmente della cerniera atlo-epistrofeale. La forma è grave perché tende a mantenersi persistentemente attiva e spesso poco responsiva alle terapie, con possibili esiti in età adulta (21).

Oligoartrite

È la forma senz'altro più frequente tra tutte le AIG (50-75% dei casi) e si definisce per il coinvolgimento nei primi 6 mesi dall'esordio di non più di 4 articolazioni. È sottodistinta in forme oligo persistenti e oligo estese (quando nel tempo vi è estensione del numero di articolazioni >4). In queste forme le articolazioni più coinvolte sono senz'altro il ginocchio (spesso come monoartrite) e la caviglia; talvolta coinvolte anche le temporo-mandibolari. La prognosi è migliore rispetto a tutte le altre AIG ma il coinvolgimento oculare con comparsa di uveite cronica spesso può sensibilmente peggiorarla. Il laboratorio non è dirimente in quanto è spesso possibile osservare pazienti con artrite attiva ed indici di flogosi assenti. Unico dato importante è la frequente associazione con positività degli ANA (22).

Sindrome Entesite-Artrite

(ERA, in precedenza chiamata anche SEA)

Questa forma seguendo la classificazione ILAR viene considerata come l'equivalente della Spondilite Anchilosante dell'adulto. Spesso infatti la forma ad esordio pediatrico può evolvere nel corso dell'età adulta in una vera e propria spondilite. Questa forma viene così definita per sottolinearne le sue 2 principali caratteristiche caratterizzate dalla presenza di infiammazione delle entesi (soprattutto a livello dei piedi) associate al riscontro di artrite alle articolazioni sacroiliache. Altra caratteristica tipica è l'assenza del coinvolgimento assiale del rachide *in toto* tipico invece della spondilite dell'adulto e la possibile associazione con episodi flogistici oculari espressi tipicamente sempre in forma acuta (Uveite Anteriore Acuta). Dal punto di vista immunogenetico queste forme correlano molto frequentemente con la positività dell'HLA-B27. Questa forma di artrite predilige soprattutto il sesso maschile ed esordisce molto spesso in età adolescenziale. Quando l'artrite coinvolge anche le articolazioni degli arti questa è tipicamente asimmetrica con predilezione per le grandi articolazioni (soprattutto coxofemorali e caviglie) ma a volte anche le piccole articolazioni soprattutto le dita dei piedi con interessamento

a tutto spessore del segmento colpito (artrite, periostite e tenosinovite). La presenza di entesite può essere anche l'unico sintomo della malattia; spesso è molto dolorosa e colpisce preferenzialmente l'inserzione calcaneare della fascia plantare e quella del tendine d'Achille. La prognosi di queste forme è solitamente buona ad eccezioni delle forme evolventi in franca spondilite nell'età adulta e di quelle con interessamento precoce delle articolazioni coxofemorali (23).

Artrite Psoriasica

SI può porre diagnosi di questa forma anche senza la presenza di psoriasi cutanea che invece va sempre ricercata nell'anamnesi dei familiari più diretti. La psoriasi a volte può comparire anche molto tempo dopo l'esordio dell'artrite e non c'è alcun parallelismo tra le due manifestazioni che possono evolvere in modo significativamente diverso. La psoriasi può evidenziarsi sia classicamente a livello cutaneo che come onicopatia. La forma predilige il sesso femminile con due tipici picchi di insorgenza intorno ai 4 e ai 10 anni. Il quadro clinico è eterogeneo, ma la dattilite delle mani o dei piedi con il tipico dito a salsicciotto rappresenta spesso un sintomo d'esordio. Tra le articolazioni coinvolte tipico è l'interessamento delle interfalangee distali. L'associazione con uveite cronica è frequente così come pure la positività degli ANA (30-50%). La prognosi è in genere favorevole tranne i casi con forme altamente destruenti e dislocanti per le quali il ricorso precoce a terapie chirurgiche ortopediche può essere precoce.

La presenza di una AIG oltre che rappresentare un problema tipicamente cronico di artrite comporta spesso l'insorgenza nel decorso della malattia di numerose complicanze alcune delle quali potenzialmente gravi. Le due più frequenti sono rappresentate dal coinvolgimento uveitico e dai disturbi dell'accrescimento (24).

L'iridociclite cronica è la più frequente manifestazione extra-articolare dell'AIG soprattutto delle forme oligoarticolari ANA+. Le caratteristiche di questa uveite sono rappresentate dal fatto che è asintomatica, cronica, sinechiante e non granulomatosa, è quasi sempre anteriore ma nell'evoluzione a volte può interessare anche la camera intermedia (pars planite) e quella posteriore. È tipica dell'età pediatrica perché non è presente nell'Artrite Reumatoide dell'adulto. L'importanza della diagnosi precoce di questa complicanza impone screening precoci e frequenti con lampada

a fessura soprattutto nelle forme più a rischio. Se non trattato precocemente l'interessamento oculare può generare numerose complicanze anche gravi che peggiorano sensibilmente la prognosi della lesione uveitica (sinechie diffuse, glaucoma, cataratta, cheratopatia a bandeletta, tisi bulbare). A tutt'oggi esiste il rischio di evoluzione in cecità legale di un'uveite non precocemente diagnosticata e trattata (25).

L'altra frequente complicanza è rappresentata dall'insorgenza di problemi di crescita sia generale che settoriale. Il riscontro di queste problematiche è più grave quando queste insorgono in età prepuberale. In questi casi sia la crescita staturale globale che lo sviluppo puberale possono essere significativamente colpiti. I deficit della crescita somatica si associano a ritardi della crescita scheletrica e a quelli della crescita ponderale con frequenti ipotrofie delle masse muscolari.

Più frequenti ma meno gravi i deficit locali con possibilità di riscontro di eterometrie degli arti, valgismi delle ginocchia, brachidattilia, micromelia, micro e retrognazia, ipoplasie dei corpi vertebrali, coxa magna e ulna corta. In alcuni casi questi difetti possono essere corretti chirurgicamente anche durante il periodo di crescita del paziente (per esempio epifisiodesi degli arti inferiori), ma molte altre volte vengono corretti quando possibile solo in età adulta (allungamenti tipo Ilizarov con fissatori esterni) (26).

La diagnosi di AIG è essenzialmente di natura clinica, ed è di esclusione. Non esiste infatti nessun dato strumentale o laboratoristico che sia specifico per questa malattia e che quindi possa essere considerato patognomonico. Questa artrite viene infatti tipicamente definita come idiopatica cioè da causa ignota. Per giungere quindi alla diagnosi di AIG vanno escluse numerose altre patologie tra cui patologie di natura infettiva o reattiva, patologie neoplastiche, malattie ematologiche, malattie autoinfiammatorie, malattie da accumulo, patologie displasico-distrofiche, patologie di origine funzionale e ovviamente altre malattie di natura reumatica come LES, dermatomiosite, sclerodermia e vasculiti (1). Come già ricordato per avvalorare una diagnosi di AIG non esiste alcun esame di laboratorio specifico ma indicazioni più significative possono essere ottenute mediante alcuni esami strumentali. In particolare l'imaging radiologico si avvale oltre che della radiografia tradizionale anche dell'ecografia e della Risonanza Magnetica Nucleare (RMN).

In particolare l'ecografia articolare con power doppler risulta una metodica di facile utilizzo, a basso costo, ripetibile, non pericolosa e molto valida per identificare sinoviti precoci attive magari non perfettamente inquadrare dal solo esame clinico. (27). Più interessante e precisa dal punto di vista diagnostico appare la RMN che consente tra l'altro l'identificazione di quadri di edema osseo che è un elemento predittivo di successive ulcerazioni e anche la visione di precoce delle stesse erosioni. Rimane però un esame costoso e difficilmente riproducibile specie in bambini piccoli che necessitano di sedazione (28).

La terapia dell'AIG è molto complessa e spesso richiede un intervento multidisciplinare con diversi specialisti. Non è esclusivamente medica ma anche riabilitativa, occupazionale e chirurgica. Non esistono al giorno d'oggi farmaci in grado di guarire la malattia ma esistono numerosi prodotti in grado di poter raggiungere un quadro di controllo e di remissione di malattia nonché di blocco dell'evoluitività della patologia. Ovviamente la risposta clinica del paziente sarà tanto più efficace quanto più precocemente verrà fatta la diagnosi ed iniziato un trattamento. La risposta farmacologica se attuata nelle prime fasi di malattia si associa ad una più alta possibilità di remissione. La terapia farmacologica può essere sinteticamente divisa in anti-infiammatori come i FANS e i cortisonici, sia sistemici che locali, e farmaci immunosoppressori come il methotrexate, in grado di intervenire sullo squilibrio immunitario alla base della malattia regolandone l'attività (29). La loro efficacia non supera il 60-70% dei casi, pertanto spesso si deve ricorrere ad altre terapie di più moderna concezione con l'utilizzo di farmaci biotecnologici. Introdotti per la prima volta in Italia a partire dal nuovo millennio si sono dimostrati straordinariamente validi ed efficaci nel bloccare selettivamente l'azione pro-flogogena di molti fattori dell'infiammazione come il TNF e altre citochine specifiche (IL-1 e IL-6). Molti di loro hanno mostrato sicura efficacia sia sull'artrite prevenendo e bloccando la comparsa di erosioni che sulle sue complicanze come l'uveite. L'utilizzo precoce di questa categoria di farmaci consente quindi secondo molti studi una efficace prevenzione del danno generato dalla malattia stessa (30). Nel corso di un ventennio di utilizzo oltre a gli indiscussi benefici sono anche comparsi diversi effetti collaterali (p.es. infezioni, manifestazioni neuro-psichiatriche, reazioni iperergiche, mielo-depressioni, neoplasie, MAS, malattie autoimmuni

ex novo) che consigliano come sempre un uso cauto e coscienzioso di questi prodotti, soprattutto se utilizzati in organismi in crescita. L'armamentario terapeutico del reumatologo pediatra è oggi molto ampio, e la prognosi dei pazienti trattati negli ultimi 10-15 anni è sensibilmente migliorata tanto che ad oggi non assistiamo quasi più a scenari di forme invalidanti che si vedevano in passato. La ricerca clinica e di base ha fatto passi da gigante e continuerà sicuramente a offrire novità sia nel campo della diagnosi precoce che nell'identificazione di nuovi bersagli terapeutici.

BIBLIOGRAFIA

- Petty R, Laxter R, Lindsley C, et al. Textbook of pediatric rheumatology. Saunders editor, 7th edition 2015.
- Still GS. On a form of chronic joint disease in children. *Trans Roy Med Chir Soc.* 1897; 80: 47-50.
- Berntson L, et al. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. *J. Rheumatol.* 2003; 30: 2275-82.
- Woo P. Nomenclature and classification of arthritis in children. The care of rheumatic children. EULAR bulletin No. 3 EULAR publishers, 1978: 47-50.
- Petty RE, Southwood TR, Manners PI, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004; 31: 390-2.
- Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol.* 2019; 46: 190-7.
- De Benedetti F, Ravelli A, Martini A. Cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 1997; 9: 428-33. Review.
- Chiesa S, Prigione I, Morandi F, et al. Cytokine flexibility of early and differentiated memory T helper cells in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2004; 31: 2048-54.
- Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas D, et al. Cytokine levels in serum of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2001; 20: 30-5.
- Massa M, Passalia M, Manzoni SM, et al. Differential recognition of heat-shock protein dnaJ-derived epitopes by effector and Treg cells leads to modulation of inflammation in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 1648-57.
- Angelini F, Cancrini C, Colavita M, et al. Role of parvovirus B19 infection in juvenile chronic arthritis. Is more investigation needed? *Clin Exp Rheumatol.* 2003; 21: 684.
- Mirkinson LJ, Nagle D, Kadom N, et al. Anakinra therapy in a child with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis after human herpesvirus 6 encephalitis. *J Clin Rheumatol.* 2006; 12: 83-6.
- Massa M, Mazzoli F, Pignatti P, et al. Proinflammatory responses to self HLA epitopes are triggered by molecular mimicry to Epstein-Barr virus proteins in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2721-9.
- Domínguez-López ML, Cancino-Díaz ME, Jiménez-Zamudio L, et al. Cellular immune response to *Klebsiella pneumoniae* antigens in patients with HLA-B27+ ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2000; 27: 1453-60.
- Aeschlimann F, Quartier P. Juvenile idiopathic arthritis. *Rev Prat.* 2019; 69: 188-194.
- Cimaz R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2016; 15: 931-4.
- Lomater C, Gerloni V, Gattinara M, et al. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J Rheumatol.* 2000; 27: 491-6.
- Pignatti P, Vivarelli M, Meazza C, et al. Abnormal regulation of interleukin 6 in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2001; 28: 1670-6.
- Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. Expert consensus on dynamics of laboratory tests for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *RMD Open.* 2016; 2: e000161.
- M'bappé P, Grateau G. Osteo-articular manifestations of amyloidosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012; 26: 459-75.
- Oberle EJ, Harris JG, Verbsky JW. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis - epidemiology and management approaches. *Clin Epidemiol.* 2014; 6: 379-93.
- Al-Matar MJ, Petty RE, Tucker LB, et al. The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciarticular) juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2708-15.
- Gensler LS, Ward MM, Reveille JD, et al. Clinical, radiographic and functional differences between juvenile-onset and adult-onset ankylosing spondylitis: results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 233-7.
- Huemer C, Malleson PN, Cabral DA, et al. Patterns of joint involvement at onset differentiate oligoarticular juvenile psoriatic arthritis from pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002; 29: 1531-5.
- Kolomeyer AM, Tu Y, Miserocchi E, et al. Chronic Non-infectious Uveitis in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016; 24: 377-85.
- De Zegher F, Reynaert N, De Somer L, et al. Growth Failure in Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Prolonged Inflammation despite Treatment with Biologicals: Late Normalization of Height by Combined Hormonal Therapies. *Horm Res Paediatr.* 2018; 90: 337-43.
- Basra HAS, Humphries PD. Juvenile idiopathic arthritis: what is the utility of ultrasound? *Br J Radiol.* 2017; 90: 20160920.

28. Uson J, Loza E, Möller I, et al. Recommendations for the Use of Ultrasound and Magnetic Resonance in Patients With Spondyloarthritis, Including Psoriatic Arthritis, and Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Reumatol Clin.* 2018; 14: 27-35.
29. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 2191-201.
30. Poddighe D, Romano M, Gattinara M, et al. Biologics for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Curr Med Chem.* 2018; 25: 5860-93.

La diagnostica delle IBD

P. Gionchetti

Centro di Riferimento Regionale IBD, DIMEC, Università di Bologna

MALATTIA DI CROHN

La malattia di Crohn (CD) è una malattia infiammatoria cronica intestinale che può coinvolgere qualsiasi parte del tratto gastro-intestinale, anche se le sedi più colpite sono l'ileo terminale e il colon. L'infiammazione è segmentaria, asimmetrica e trans-murale.

Presentazione clinica

La CD ha una presentazione clinica molto eterogenea e insidiosa, che dipende dalla localizzazione, dalla gravità e dal comportamento della malattia. Lo scenario più comune è un paziente giovane con dolore addominale in fossa iliaca destra, diarrea cronica, astenia, perdita di peso e febbre. In caso di iperpiressia è necessario escludere la presenza di un ascesso addominale. Nei pazienti con coinvolgimento del colon è possibile riscontrare rettorragia e diarrea ematica. Circa un terzo dei pazienti presenta malattia perianale e il 50% manifestazioni extra-intestinali, che a volte possono precedere la diagnosi di CD.

Diagnosi

La diagnosi di CD deve essere stabilita sulla base una combinazione di elementi: anamnesi, valutazione clinica, caratteristiche endoscopiche, reperti istologici e tecniche radiologiche (1).

Anamnesi

Dovrebbe comprendere informazioni sulla comparsa dei sintomi in particolare il dolore addominale, la diarrea, la febbre, l'astenia, il calo ponderale e la presenza di disturbi a livello perianale. Dovrebbero essere indagati anche i sintomi e i segni collegati alle manifestazioni extra-intestinali come artralgia, dolore agli occhi e comparsa di manifestazioni cutanee.

È importante verificare se il paziente sia un fumatore, abbia una familiarità per IBD o per neo-

plasia colo-rettale, abbia farmaci allergie, abbia preso farmaci (in particolare FANS e antibiotici) o se abbia particolari comorbidità. È utile inoltre indagare se il paziente abbia intolleranze alimentari, abbia fatto recentemente viaggi all'estero, se sia venuto a contatto con persone con malattie infettive enteriche, e sia stato precedentemente sottoposto ad interventi chirurgici (in particolare l'appendicectomia).

Valutazione clinica

Nei pazienti con CD, la valutazione clinica deve comprendere la valutazione del benessere generale del paziente, i parametri vitali (la frequenza cardiaca, la temperatura corporea e la pressione arteriosa), il peso corporeo e l'altezza. L'obiettività addominale deve escludere segni di peritonismo, di distensione e masse addominali palpabili. È utile eseguire un'ispezione perianale, un'esplorazione rettale, una valutazione della mucosa orale, ed escludere la presenza di alterazioni agli occhi, alla pelle e un eventuale coinvolgimento articolare.

Esami di laboratorio

Le indagini di laboratorio iniziali dovrebbero comprendere: l'emocromo completo, la funzionalità renale, gli elettroliti, gli enzimi epatici, l'assetto marziale e gli indici di infiammazione come la proteina C reattiva, la VES e la calprotectina fecale.

È utile inoltre escludere cause di diarrea infettiva attraverso la ricerca della tossina del *C. difficile*, le copro colture con ricerca di *Salmonella*/*Shigella*/*Campylobacter*. In caso di anamnesi positiva per viaggi all'estero è consigliato eseguire la ricerca dei parassiti e degli elminti nelle feci, mentre in pazienti con sospetto di gastroenterite virale potrebbe essere adeguato richiedere la sierologia per *Enterovirus*, *Adenovirus* e *Citomegalovirus* e gli antigeni fecali per *Rotavirus* e *Adenovirus*.

Per escludere altre cause confondenti di diarrea potrebbe essere utile eseguire uno screening sierologico per malattia celiaca e valutare la funzionalità tiroidea.

Endoscopia

Il gold standard per la conferma della diagnosi di CD è l'ileo-colonscopia con biopsie multiple. Le caratteristiche endoscopiche tipiche sono l'infiammazione segmentaria e le ulcere serpiginose.

Poiché la guarigione mucosale è un importante obiettivo terapeutico, la colonscopia ha un ruolo importante anche nel monitoraggio della malattia.

Istologia

Le caratteristiche microscopiche tipiche della malattia di Crohn sono l'infiammazione focale cronica, la distorsione criptica focale e la presenza di granulomi.

Altri esami strumentali

Le tecniche di imaging sono complementari alla valutazione endoscopica.

La TC dell'addome a elevata accuratezza nel diagnosticare le complicanze della CD come gli ascessi, le fistole e le stenosi del piccolo intestino permettendo di differenziarle tra infiammatorie e fibrotiche. Per ottimizzare lo studio del piccolo intestino è indicata la distensione del lume, mediante la somministrazione di un mezzo di contrasto orale oltre che endovenoso. La TC dell'addome è il gold standard per utilizzata per guidare le procedure interventistiche. Il limite principale è l'esposizione alle radiazioni.

La risonanza magnetica delle vie digestive ha un'accuratezza diagnostica simile alla TC, ma ha il vantaggio di non esporre il paziente a radiazioni ionizzanti.

L'Ecografia (US) è una tecnica di imaging non invasiva, ben tollerata, priva di radiazioni che ha buona efficacia soprattutto nello studio dell'ileo terminale e del colon, mentre il digiuno, l'ileo prossimale e il retto sono difficilmente valutabili. La US può essere inoltre utilizzata per valutare le complicanze attraverso lo studio con mdc e per guidare le procedure interventistiche come il drenaggio di ascessi. Il limite della tecnica è la stretta dipendenza dall'esperienza dell'operatore.

La RM della pelvi è la tecnica diagnostica di scelta, dopo la valutazione sotto anestesia (EUA), per lo studio della malattia perianale. Un'alternativa è l'ecografia transanale, che ha il limite della dipendenza dall'esperienza dall'operatore e non può

essere eseguita in pazienti con stenosi ano-rettali. La radiografia dell'addome è utile nei casi di emergenza come nel sospetto di perforazione o di subocclusione intestinale.

La VCE è da poco diventato uno strumento complementare per indagare il piccolo intestino nei pazienti con sospetta o accertata CD. È una tecnica minimamente invasiva e ben tollerata con una resa diagnostica elevata.

COLITE ULCEROSA

La colite ulcerosa (UC) è una malattia infiammatoria cronica intestinale limitata al colon. L'infiammazione interessa il retto e può estendersi distalo-prossimalmente in modo continuo e circferenziale.

Presentazione clinica e decorso della malattia

I *sintomi della colite ulcerosa* dipendono dall'estensione e dalla gravità della malattia. La diarrea ematica è il segno caratteristico della malattia. Altri sintomi sono l'urgenza fecale, l'incontinenza, il dolore addominale e la defecazione notturna. I pazienti con proctite ulcerosa presentano di solito tenesmo, rettorragia e diarrea, anche se a volte possono riferire stitichezza.

I *sintomi e i segni sistemici* (febbre, malessere generale e calo ponderale) sono caratteristici delle forme gravi della malattia.

Le manifestazioni extra-intestinali possono essere presenti e a volte precedono la diagnosi di UC.

Essendo una malattia cronica, la colite ulcerosa è caratterizzata da un'alternanza di periodi di remissione e di riacutizzazione, che possono presentarsi spontaneamente o essere causati da fattori esacerbanti come una infezione intercorrente, una scarsa aderenza alla terapia o l'utilizzo di antibiotici. Gli obiettivi della terapia sono il raggiungimento e il mantenimento della remissione clinico-endoscopica senza l'utilizzo di corticosteroidi.

Diagnosi

La diagnosi di UC deve essere stabilita sulla base di una combinazione di elementi: anamnesi, valutazione clinica, caratteristiche endoscopiche e reperti istologici tipici (2).

Anamnesi

Dovrebbe comprendere informazioni sull'esordio dei sintomi, in particolare il numero di scariche diarroiche miste a sangue, la presenza di urgenza fecale, tenesmo, dolore addominale, incontinenza

fecale, episodi di diarrea notturna. Dovrebbero essere indagati anche i sintomi associati alle manifestazioni extra-intestinali (vedi paragrafo *Manifestazioni extra-intestinali nelle malattie infiammatorie intestinali*).

È importante valutare se il paziente sia un fumatore, abbia una familiarità per IBD o per neoplasia colo-rettale, abbia farmaci allergici, abbia preso farmaci (in particolare FANS e antibiotici) o se abbia particolari comorbidità. È utile inoltre indagare se il paziente abbia intolleranze alimentari, abbia fatto recentemente viaggi all'estero, se sia venuto a contatto con pazienti con malattie infettive e sia stato precedentemente sottoposto ad interventi chirurgici (in particolare l'appendicectomia).

Valutazione clinica

Nei pazienti con UC, la valutazione clinica dovrebbe comprendere la stima del benessere generale del paziente, i parametri vitali (la frequenza cardiaca, la temperatura corporea, la pressione arteriosa), il peso corporeo e l'altezza. L'esame obiettivo può essere completamente negativo nei pazienti con malattia lieve o moderata. L'obiettività addominale deve escludere segni di peritonismo o di distensione; è utile eseguire un'ispezione perianale, un'esplorazione rettale, una valutazione della mucosa orale, e verificare la presenza di alterazioni agli occhi, alla pelle e/o di un eventuale coinvolgimento articolare.

Esami di laboratorio

Le indagini di laboratorio iniziali dovrebbero comprendere l'emocromo completo, la funzionalità renale, gli elettroliti, gli enzimi epatici, l'assetto marziale e gli indici di infiammazione come la proteina C reattiva, la VES e la calprotectina fecale. È utile inoltre escludere cause di diarrea infettiva attraverso la ricerca della tossina del *Clostridium difficile*, le copro colture con ricerca di *Salmonella/Shigella/Campylobacter*. In caso di anamnesi positiva per viaggi all'estero è consigliato eseguire la ricerca dei parassiti e degli elminti nelle feci, mentre in pazienti con sospetto di gastroenterite virale potrebbe essere adeguato richiedere la sierologia per *Enterovirus*, *Adenovirus* and *Cito-*

megalovirus e gli antigeni fecali per *Rotavirus* e *Adenovirus*. Per escludere altre cause confondenti di diarrea potrebbe essere utile eseguire uno screening sierologico per malattia celiaca e valutare la funzionalità tiroidea.

Endoscopia

L'ileo-colonscopia con biopsie multiple è l'esame di scelta per la diagnosi di UC e per valutare l'estensione e la gravità della malattia.

Pur non esistendo caratteristiche endoscopiche tipiche, si riscontra di solito un coinvolgimento del retto e una progressione di malattia distaloproximale con lesioni continue e confluenti ed una chiara delimitazione dell'infiammazione.

Istologia

Le caratteristiche tipiche della UC sono una diffusa distorsione delle cripte e un infiltrato infiammatorio diffuso transmucosale con plasmociti, multipli aggregati linfoidi basali, neutrofilo e macrofagi. I neutrofilo invadono l'epitelio delle cripte, provocando criptite e ascessi criptici. La deplezione di mucina è una caratteristica meno specifica.

Altri esami strumentali

Le tecniche di imaging non sono indicate per la diagnosi di UC. La radiografia dell'addome dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti con una forma grave di UC per escludere dilatazioni coliche o la presenza di aria libera.

BIBLIOGRAFIA

1. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. on behalf of ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016; 1-23.
2. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. for the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017; 649-70.

Artriti post-infettive

C. Castellani, R. Scrivo

U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma

INTRODUZIONE

Le artriti post-infettive, come riportato nella nuova classificazione delle malattie reumatologiche, comprendono la febbre reumatica (*acute rheumatic fever*, ARF) e l'artrite post-streptococcica (*post-streptococcal reactive arthritis*, PSRA). Queste, seppur causate dal medesimo agente microbico, lo Streptococco beta emolitico di gruppo A (GAS), sono caratterizzate da un decorso clinico differente, per cui si ritiene appropriato considerare la PSRA una entità distinta piuttosto che parte dello spettro clinico della ARF.

FEBBRE REUMATICA

La ARF è la sequela di una risposta autoimmunitaria che si sviluppa dopo 2-6 settimane da una infezione faringea da GAS, sebbene alcune evidenze suggeriscano che anche l'infezione cutanea da GAS possa indurre la malattia (1). È caratterizzata da manifestazioni infiammatorie di entità variabile a carico di valvole cardiache, articolazioni, gangli della base, cute. L'interessamento cardiaco (*rheumatic heart disease*, RHD) è l'unica tra le manifestazioni della ARF che può cronicizzare, causando severa morbidità e mortalità nei Paesi a basso reddito (2). L'incidenza della ARF varia ampiamente a seconda delle condizioni socio-economiche, essendo considerata una patologia della povertà: in uno studio prospettico del 2008, l'incidenza annuale su scala mondiale (senza considerare i Paesi africani, per i quali non vi erano dati) era di 8-51/100.000 giovani (3), con <10 casi/100.000 in Nord America ed Europa e >10 casi/100.000 in Europa dell'Est, Medio Oriente, Asia e Australia; studi più recenti in regioni endemiche riportano un'incidenza annuale <20 casi/100.000 (4, 5), ma l'incidenza rimane elevata nelle regioni del Pacifico del Sud e tra gli indigeni dell'Australia e della Nuova Zelanda

(2). In una coorte pediatrica italiana l'incidenza annuale era di 2 casi/100.000 (6). La prevalenza della ARF è la medesima tra i sessi, tuttavia la RHD sembra più comune nel sesso femminile, con un rischio relativo di 1,6-2 rispetto ai maschi. L'esordio della ARF si colloca più frequentemente tra i 5 e i 14 anni, mentre la prevalenza della RHD è massima tra i 25 e i 40 anni (7). La RHD interessa circa 15 milioni di individui nel mondo, ma studi di screening con ecocardiografia condotti nelle aree endemiche lasciano intuire come tale numero sia ampiamente sottostimato (8).

Lo 0,3-3% dei pazienti con faringite da GAS sviluppa la ARF, la cui insorgenza è favorita dalla predisposizione genetica e dalla virulenza del ceppo infettante (2, 9). La suscettibilità genetica è ereditabile, con meccanismo non mendeliano, come dimostrano gli studi sui gemelli, dove il rischio di sviluppare la malattia era del 44% nei monozigoti e del 12% nei dizigoti (10). Tra i fattori genetici, sono stati considerati alcuni polimorfismi del gene delle ficoline, proteine che legano i PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*) espressi sulla superficie dei microrganismi per avviare la risposta innata mediante la via lectinica del complemento. I polimorfismi che determinano una ridotta espressione della ficolina-2 sono stati associati ad un maggior rischio di sviluppare ARF e di progredire verso la RHD (11). Sono stati descritti anche altri polimorfismi di geni che codificano per proteine coinvolte nell'attività del sistema immunitario (7). Tale osservazione conferma come la predisposizione genetica condizioni la risposta immunitaria dell'ospite nei confronti del GAS: ad oggi l'ipotesi prevalente è quella del mimetismo molecolare, per cui gli antigeni streptococcici attivano l'immunità umorale e cellulo-mediata evocando la formazione di anticorpi che riconoscono epitopi delle cellule dei gangli della base, della cheratina (7) e della miosina cardiaca (12,

13). È stato osservato infatti che la proteina M e il polisaccaride N-acetil- β -D-glucosamina del GAS condividono epitopi con la miosina cardiaca (intracellulare) e la laminina espressa sull'endotelio delle valvole cardiache; inoltre, gli anticorpi monoclonali rivolti contro questi antigeni estratti dai linfociti delle tonsille e del sangue periferico di pazienti con ARF cross-reagiscono *in vitro* con la miosina e l'endotelio valvolare; infine, l'immunizzazione dei ratti di Lewis con la proteina M ricombinante dello Streptococco induce sia la formazione di autoanticorpi che la valvulite (2). La similarità strutturale tra gli epitopi della miosina cardiaca (non espressa a livello delle valvole) e le proteine valvolari, come la laminina e la vimentina, potrebbe spiegare il danno anticorpo-mediato sulle valvole cardiache, che altrimenti rimarrebbe indecifrabile visto che, in corso di ARF, in genere la funzione del miocardio non risulta compromessa e i livelli di troponina non sono elevati. Ciò accade perché le cellule T o gli anticorpi specifici per la miosina cross-reagiscono con la laminina e la vimentina, danneggiando le valvole cardiache ed esponendo ulteriori antigeni (*epitope spreading*), come il collagene di tipo I e l'elastina. Il legame degli anticorpi cross-reattivi alla superficie valvolare induce l'up-regolazione di VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*), che facilita l'adesione e l'infiltrazione dei linfociti T CD4+ attivati e dei linfociti B. Il danno locale tissutale è mediato prevalentemente da una risposta Th1 e Th17, con produzione di citochine pro-infiammatorie (IFN γ , TNF, IL-17, IL-23) e ridotta sintesi di quelle anti-infiammatorie (IL-4, IL-10), neovascolarizzazione e fibrosi. Questa sequenza, preludio delle tipiche lesioni valvolari della RHD, si dipana quando l'ospite subisce infezioni ricorrenti sostenute da ceppi "reumatogenici" di GAS, i cui sierotipi (>100) vengono identificati in base alla struttura della proteina M (2, 14). La lesione istopatologica cardiaca più nota è costituita dai noduli di Aschoff, formazioni granulomatose dell'endocardio e del miocardio che contengono linfociti T attivati e macrofagi (7). Il mimetismo molecolare condiziona anche le manifestazioni neurologiche della ARF: gli anticorpi contro N-acetil- β -D-glucosamina cross-reagiscono con le cellule neuronali dei gangli della base, determinando il rilascio eccessivo di dopamina e quindi la corea (15). Gli stessi anticorpi potrebbero cross-reagire con la cheratina provocando l'eritema marginato (7). L'accumulo degli immunocomplessi sembra invece causare l'artrite

migrante, mentre l'ipersensibilità ritardata nei confronti degli antigeni streptococcici spiegherebbe la comparsa dei noduli sottocutanei di Meynet (7). È stata proposta un'ipotesi patogenetica alternativa al mimetismo molecolare, tesa a spiegare la natura multisistemica della ARF, per cui la proteina M potrebbe riconoscere il collagene subendoteliale di tipo IV e indurre una reazione infiammatoria e poi la fibrosi valvolare. Tuttavia, questa ipotesi confligge con la mancata dimostrazione della capacità di tali anticorpi di provocare valvulite nei modelli animali (8). È ipotizzabile che il mimetismo molecolare sia essenziale per indurre l'autoimmunità e l'avvio del danno valvolare, mentre gli anticorpi anti-collagene possano contribuire alla progressione della malattia (2).

La diagnosi di ARF è resa difficile dalla mancanza di un singolo test di laboratorio o di una manifestazione clinica specifici di malattia. La maggior parte dei pazienti presenta una combinazione di febbre, manifestazioni articolari e coinvolgimento cardiaco; le manifestazioni neurologiche e cutanee sono infrequenti (2). I criteri di Jones forniscono un supporto per la diagnosi sindromica contemplando criteri maggiori e minori che, nella versione rivisitata, tengono conto del fatto che l'incidenza e la presentazione clinica della malattia variano considerevolmente nei vari Paesi (9). Tali criteri sono stati elaborati facendo perno su tre capisaldi: la stratificazione del rischio in base alle zone endemiche, le differenti manifestazioni articolari nelle varie popolazioni e il riconoscimento della cardite subclinica tramite ecocardiografia come criterio maggiore; si distingue inoltre tra ARF iniziale e ricorrente (Tabella I). In breve, le manifestazioni cliniche della ARF si associano ad un aumento degli indici di flogosi e a febbre, presente in >90% dei pazienti. L'impegno articolare si osserva in >75% dei pazienti, spesso in forma di poliartrite migrante delle grosse articolazioni con risoluzione, anche spontanea, entro quattro settimane. Tuttavia, le poliartralgie e la monoartrite sono frequenti nelle regioni endemiche. L'interessamento cardiaco è descritto nel 50-70% dei pazienti, con un ulteriore 12-21% di casi di cardite subclinica: la pericardite si risolve senza sequele, il coinvolgimento del miocardio è circoscritto e non provoca disfunzione sistolica, mentre la valvulite interessa soprattutto la mitrale e, meno spesso, l'aorta con insufficienza e stenosi che si possono complicare con scompenso cardiaco, stroke embolico, endocardite e fibrillazione atriale (7). La corea di Sydenham si osserva

Tabella I - Criteri di Jones rivisitati.

Per tutte le popolazioni: evidenza di precedente infezione da GAS (aumento del titolo anti-streptolisinico, tampone faringeo positivo, test rapido positivo in presenza di faringite)	
ARF iniziale	2 criteri maggiori oppure 1 maggiore e 2 minori
ARF ricorrente	2 criteri maggiori oppure 1 maggiore e 2 minori oppure 3 minori
CRITERI MAGGIORI	
<i>Popolazioni a basso rischio:</i>	<i>Popolazioni a rischio moderato/alto:</i>
Poliartrite	Monoartrite o poliartrite o poliartralgie
Cardite (clinica e/o subclinica)	Cardite (clinica e/o subclinica)
Corea	Corea
Eritema marginato	Eritema marginato
Noduli sottocutanei	Noduli sottocutanei
CRITERI MINORI	
<i>Popolazioni a basso rischio:</i>	<i>Popolazioni a rischio moderato/alto:</i>
Poliartralgie	Monoartralgia
Febbre ($\geq 38,5$ °C)	Febbre (≥ 38 °C)
VES ≥ 60 mm/h e/o PCR $\geq 3,0$ mg/dL	VES ≥ 30 mm/h e/o PCR $\geq 3,0$ mg/dL
Aumento intervallo PR, tenendo conto della variabilità per età (a meno che la cardite non sia criterio maggiore)	Aumento intervallo PR, tenendo conto della variabilità per età (a meno che la cardite non sia criterio maggiore)
Popolazioni a basso rischio: incidenza di ARF $\leq 2/100.000$ bambini in età scolare o incidenza della RHD ≤ 1 per 1.000/anno Popolazioni a rischio moderato/alto: tutte le altre	

nel 10-30% dei casi e compare dopo 1-3 mesi dalla prima manifestazione di ARF, è caratterizzata da movimenti involontari del tronco e delle estremità e si accompagna spesso all'impegno cardiaco. Infine, le manifestazioni cutanee (0-10%) comprendono l'eritema marginato, un rash maculopapulare non pruriginoso a margini rotondeggianti o serpiginosi che scompare alla digitopressione esteso al tronco e alle regioni prossimali degli arti, e i noduli sottocutanei, osservati sulle superfici estensorie degli arti e lungo i processi spinosi delle vertebre (2).

Lo scopo della terapia è quello di eradicare l'infezione da GAS, attivare un trattamento di supporto per l'artrite, la cardite e la corea e bloccare la progressione verso la RHD. Per l'eradicazione, una singola dose intramuscolo di benzilpenicillina benzatinica (>27 kg: 1.200.000 UI, ≤ 27 kg: 600.000 UI) rappresenta l'opzione più efficace ed economica, da preferire ad un ciclo di dieci giorni di fenossimetilpenicillina per os. In caso di blanda intolleranza alla penicillina, si consiglia il trattamento con cefalosporine, mentre i macrolidi

rappresentano la prima scelta in coloro che abbiano sperimentato reazioni severe alla penicillina. L'artrite si tratta con i salicilati (80-100 mg/kg al giorno in 3-4 somministrazioni quotidiane), mentre per la corea si usano carbamazepina o valproato di sodio, anche se nei casi lievi il trattamento non è necessario. I pazienti con insufficienza mitralica possono essere trattati con ACE-inibitori e diuretici, nei casi severi con glucocorticoidi e riposo prima di considerare eventualmente la soluzione chirurgica. L'impegno cardiaco deve imporre di considerare una profilassi antibiotica a lungo termine, per evitare che infezioni ripetute possano danneggiare irreparabilmente le valvole. A tale scopo, si usa la benzilpenicillina benzatinica (>27 kg: 1.200.000 UI, ≤ 27 kg: 600.000 UI per via intramuscolare ogni 4 settimane), pur in assenza di evidenze di efficacia nei trial clinici (scarsi e di poca qualità), oltre al fatto che è difficile interpretare i risultati degli studi più recenti a causa della ridotta prevalenza della malattia registrata negli ultimi anni. In aggiunta, l'aderenza dei pazienti alla terapia non è in genere ottimale, perché le iniezioni

intramuscolari sono dolorose, la disponibilità del farmaco non sempre è garantita e alcuni pazienti temono reazioni anafilattiche. Per tali motivi, oggi si ritiene appropriata una durata della profilassi relativamente breve nei pazienti con valvulopatia residua: 10 anni o fino all'età di 40 anni dopo il primo episodio di ARF o la diagnosi di RHD (2, 16). Sono in fase di studio vaccini che possano prevenire l'infezione da GAS (2).

ARTRITE POST-STREPTOCOCCICA

La PSRA insorge tipicamente dopo 7-10 giorni da un'infezione faringea da GAS, con un picco a 8-14 anni e un altro a 21-37 anni, senza differenze di genere. Il quadro clinico è dominato dall'artrite, mentre l'interessamento cardiaco è controverso, ma sembra risparmiare gli adulti (17, 18).

Sono stati proposti i seguenti criteri diagnostici, che sottolineano le differenze rispetto alla ARF:

- 1) artrite acuta, simmetrica o asimmetrica, persistente o ricorrente, solitamente non migrante, che può colpire tutte le articolazioni, scarsamente responsiva ai FANS;
- 2) evidenza di una precedente infezione da GAS;
- 3) quadro clinico che non soddisfa i criteri di Jones (19).

È stata anche elaborata una formula matematica per poter discernere tra ARF e PSRA: $-1,568 + 0,015 \times \text{VES} + 0,02 \times \text{PCR} - 0,162 \times \text{i giorni di risoluzione dei sintomi articolari} - 2,04 \times \text{ricidiva dei sintomi articolari}$ (sì: 1, no: 0). Se il risultato è >0 il paziente viene classificato come affetto da ARF, altrimenti da PSRA (sensibilità 79%, specificità 87,5%) (18). L'evidenza di una precedente infezione da GAS deve essere sostenuta dall'esito del tampone faringeo o del test rapido di rilevamento dell'antigene polisaccaridico del GAS: nessuno dei due, però, distingue l'infezione attiva dallo stato di portatore, per cui è opportuno considerare anche la sierologia con la determinazione del titolo degli anticorpi anti-streptolisina O (ASLO), il cui picco viene raggiunto dopo 3-6 settimane, e anti-desossiribonucleasi B, il cui picco viene raggiunto dopo 6-8 settimane. Tuttavia, per entrambi gli anticorpi il titolo si può mantenere elevato anche diversi anni dopo l'infezione; inoltre, i livelli normali di tali anticorpi sono in genere più alti nella popolazione pediatrica rispetto agli adulti, rendendone difficile l'interpretazione. È stato pertanto suggerito che si possa confermare una infezione recente se i livelli anticorpali risul-

tano superiori a 2 deviazioni standard rispetto alla norma del laboratorio o se il titolo ASLO raddoppia dopo 2-3 settimane (17). Per quanto riguarda la terapia, al di là della necessità di utilizzare i glucocorticoidi per l'artrite vista la scarsa risposta ai FANS, la comunità scientifica si è interrogata sull'opportunità di avviare la profilassi antibiotica per proteggere i pazienti dal coinvolgimento cardiaco. Pur in assenza di evidenze scientifiche, l'American Heart Association suggerisce che i pazienti debbano essere attentamente osservati per vari mesi e trattati comunque in via precauzionale con gli antibiotici, che dovrebbero essere sospesi dopo un anno se non vi è evidenza di cardite. Se invece si sviluppa la patologia valvolare, i pazienti dovrebbero essere considerati affetti da ARF ed essere trattati di conseguenza (20).

BIBLIOGRAFIA

1. Williamson DA, Smeesters PR, Steer AC, et al. M-protein analysis of *Streptococcus pyogenes* isolates associated with acute rheumatic fever in New Zealand. *J Clin Microbiol.* 2015; 53: 3618-20.
2. Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever. *Lancet.* 2018; 392: 161-74.
3. Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies. *Heart.* 2008; 94: 1534-40.
4. Kumar R, Sharma YP, Thakur JS, et al. Streptococcal pharyngitis, rheumatic fever and rheumatic heart disease: eight-year prospective surveillance in Rupnagar district of Punjab, India. *Natl Med J India.* 2014; 27: 70-5.
5. Steer AC, Kado J, Jenney AW, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in Fiji: prospective surveillance, 2005-2007. *Med J Aust.* 2009; 190: 133-5.
6. Licciardi F, Scaioli G, Mulatero R, et al. Epidemiologic impact of the new guidelines for the diagnosis of acute rheumatic fever. *J Pediatr.* 2018; 198: 25-8.
7. Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2: 15084.
8. Tandon R, Sharma M, Chandrashekhar Y, Kotb M, Yacoub MH, Narula J. Revisiting the pathogenesis of rheumatic fever and carditis. *Nat Rev Cardiol.* 2013; 10: 171-7.
9. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015; 131: 1806-18.
10. Engel ME, Stander R, Vogel J, Adeyemo AA, Mayosi BM. Genetic susceptibility to acute rheumatic fever: a

- systematic review and meta-analysis of twin studies. *PLoS One*. 2011; 6: e25326.
11. Elshamaa MF, Hamza H, El Rahman NA, et al. Association of ficolin-2 (FCN2) functional polymorphisms and protein levels with rheumatic fever and rheumatic heart disease: relationship with cardiac function. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2018; 3: e142-55.
 12. Garcia AF, Yamaga KM, Shafer LA, et al. Cardiac myosin epitopes recognized by autoantibody in acute and convalescent rheumatic fever. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35: 1021-6.
 13. Quinn A, Kosanke S, Fischetti VA, Factor SM, Cunningham MW. Induction of autoimmune valvular heart disease by recombinant streptococcal m protein. *Infect Immun*. 2001; 69: 4072-8.
 14. Beall B, Facklam R, Thompson T. Sequencing emm-specific PCR products for routine and accurate typing of group A streptococci. *J Clin Microbiol*. 1996; 34: 953-8.
 15. Cox CJ, Sharma M, Leckman JF, et al. Brain human monoclonal autoantibody from Sydenham chorea targets dopaminergic neurons in transgenic mice and signals dopamine D2 receptor: implications in human disease. *J Immunol*. 2013; 191: 5524-41.
 16. Zühlke LJ, Beaton A, Engel ME et al. Group A Streptococcus, acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: epidemiology and clinical considerations. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017; 19: 15.
 17. Uziel Y, Perl L, Barash J, Hashkes PJ. Post-streptococcal reactive arthritis in children: a distinct entity from acute rheumatic fever. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011 20; 9: 32.
 18. Barash J, Mashiach E, Navon-Elkan P, et al. Pediatric Rheumatology study group of Israel. Differentiation of post-streptococcal reactive arthritis from acute rheumatic fever. *J Pediatr*. 2008; 153: 696-9.
 19. Ayoub EM, Ahmed S. Update on complications of group A streptococcal infections. *Curr Probl Pediatr*. 1997; 27: 90-101.
 20. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2009; 119: 1541-51.

Correlazioni clinico-istopatologiche nella diagnosi delle miositi

G. Cenacchi¹, R. Costa¹, V. Papa¹, R. D'Angelo², R. Rinaldi², C. Tonon¹, R. Lodi¹

¹Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Università di Bologna;

²Unità Operativa Neuro Azienda Ospedaliera Universitaria S. Orsola-Malpighi, Bologna

Le miopatie infiammatorie idiopatiche, IIM, sono un gruppo di patologie sistemiche caratterizzate da infiammazione della muscolatura scheletrica con progressiva debolezza muscolare occasionalmente associate a patologie sistemiche. Sono considerate malattie rare con un'incidenza complessiva di 1-9 casi/milione di abitanti con variazioni importanti in base all'area geografica

In 1975, Dr. Anthony Bohan and Dr. James B. Peter hanno descritto i primi criteri per la classificazione delle IIM in cui erano identificate la Dermatomiosite, DM, la Polimiosite, PM, e le DM/PM associate a neoplasie, la PM associata a vasculite, la DM primitiva idiopatica e le PM/DM di interesse pediatrico, cui si aggiungeva una nuova entità identificata da Dalakas nel 1991, la Miosite a corpi inclusi o IBM (1-3).

Da allora l'evoluzione è stata molto rapida sia nell'identificazione di auto-anticorpi correlati alle miopatie autoimmuni (4) sia nella definizione di criteri istopatologici che permettessero l'identificazione dei meccanismi patogenetici. Le valutazioni clinico-sierologiche unitamente all'identificazione di autoanticorpi hanno portato unitamente agli studi immunogenetici e fisiopatologici alla identificazione di chiari meccanismi patogenetici su base autoimmune particolarmente per quanto riguarda DM e PM per cui ad oggi viene utilizzato anche il termine inclusivo di Miositi autoimmuni, AIM (2). Sono patologie rare e i dati epidemiologici non sembrano ancora definitivi con una maggior frequenza di miositi overlap (OM), DM pura o classica, miopatia autoimmune necrotizzante, NAM che in totale annoverano il 90% dei pazienti adulti con miosite dell'adulto e infine PM e IBM. Sono queste malattie rare condizioni patologiche molto complesse in quanto coinvolgono diversi organi e tessuti oltre al muscolo e portano a una condizione di severa compromissione per quanto riguarda la qualità di vita del paziente (1-3).

Per queste motivazioni la diagnosi e il conseguente approccio terapeutico risultano sfidanti e necessitano di un approccio multidisciplinare che includa specialisti reumatologi, neurologi, cardiologi, pneumologi, fisiatristi e patologi.

Il workup diagnostico, infatti, oltre alla valutazione autoanticorpale richiede la valutazione istopatologica della biopsia muscolare che ad oggi rappresenta il gold-standard anche se sempre maggior rilievo assumono l'imaging in Risonanza Magnetica, RM, l'EMG e test innovativi molecolari e di epigenetica (miRNA e profili di trascrittomici di long non-coding RNAs). La biopsia muscolare necessita di un allestimento peculiare diverso da quello di routine per altre biopsie tissutali diagnostiche che prevedono la fissazione in formalina e inclusione in paraffina. Nel caso della biopsia muscolare è assolutamente necessario e mandatorio che questa, prelevata chirurgicamente, sia immediatamente conferita ad un laboratorio specializzato ove si proceda al suo congelamento in azoto liquido e alla sua conservazione in un freezer a -80°C. Sulle sezioni criostatiche verranno allestite successivamente le colorazioni di routine (ematossilina/eosina, Tricromica di Gomori modificata, diverse colorazioni citochimiche ed infine le reazioni istoenzimatiche (NADH, COX-SDH, fosfatasi acida ed alcalina, ATPasi pH 9.4 e 4.3) ed immunoistochimiche per la rilevazione di positività per l'antigene maggiore di istocompatibilità, MHC-I, necessario alla conferma della patologia infiammatoria in alcune condizioni di assenza di un chiaro infiltrato infiammatorio che può essere infine meglio identificato nelle differenti componenti linfocitarie, macrofagiche e nell'associazione con la deposizione di fattori del complemento. Sono state descritte le alterazioni istopatologiche corrispondenti ai quadri clinici identificati anche se non sempre possono essere considerate esclusive. Il quadro istopatologico della DM è sicuramente il

meglio definito e comprende un'importante atrofia perifascicolare associata a infiammazione a localizzazione preferenzialmente perimisiale. MCH di classe I mostra positività anch'essa preferenzialmente perifascicolare insieme a positività per, MAC, membrane attack complex, a livello delle strutture del microcircolo che appaiono ridotte numericamente e anche sul sarcolemma dei miociti. La differenza istopatologica più evidente presente nei casi di PM è rappresentata dalla presenza di una flogosi endomisiale in cui l'infiltrato risulta costituito in maggioranza da linfociti citotossici CD8+ con positività diffusa per MHC di classe I che invade direttamente o circonda miociti non necrotici, mentre non sono evidenziabili vacuoli "rimmed" o inclusioni eosinofile citoplasmatiche che vedremo caratteristiche delle IBM unitamente al dato comune rappresentato dall'infiltrato infiammatorio linfocitario CD8+. Accanto ad aspetti degenerativi importanti non si assiste ad incremento della fibrosi che è invece elemento diagnostico differenziale in alcune forme distrofiche quali ad esempio le disferlinopatie (1-3, 5).

L'IBM è quindi caratterizzata oltre che dall'infiltrato infiammatorio CD8+, dalla presenza dei classici vacuoli bordati di materiale basofilo corrispondente alla deposizione di materiale proteico verosimilmente misfolded e ubiquitinilato e da amiloide (la biopsia appare positiva per amiloide, tioflavina-S p62 o TDP-43, marcatore anche di neurodegenerazione e LC3 (marcatore specifico di autofagocitosi). L'accumulo di materiale proteico misfolded è chiaramente identificato anche a livello ultrastrutturale dove compare sottoforma di materiale fibrillare-filamentoso di 15-18 nm di diametro a localizzazione intranucleare o contenuto all'interno di vacuoli autofagici. Molto si discute tuttora circa il meccanismo patogenetico dell'IBM a lungo dibattuto fin dalla sua prima descrizione. Il meccanismo sembra verosimilmente essere rappresentato dalla coesistenza di pathways di tipo degenerativo e infiammatorio. Le due principali proteasi lisosomiali cathepsin D e B mostrano un calo di attivazione durante l'autofagocitosi, mentre è stato documentato un aumento di LC3-II ad indicare un incremento nella formazione dell'autofagosoma che in assenza delle catepsine non matura (6). Un'altra caratteristica importante dal punto di vista istoenzimatico è la visualizzazione di alterazioni funzionali a carico dei mitocondri che risultano COX negativi e spesso associati alla presenza di inclusioni paracrystalline alla valu-

tazione ultrastrutturale. La diagnosi di IBM può essere difficoltosa per l'assenza del misfolding proteico evidenziabile con la presenza dei vacuoli "rimmed" nel prelievo biotico.

In contrasto ai sottogruppi di IIM fino ad ora descritti caratterizzati in modo più o meno prominente dall'infiltrato infiammatorio l'entità identificata più di recente ossia la NAM mostra una marcata necrosi delle miofibre con un aumento importante fino a 20-25 volte il valore normale delle CK associata a rigenerazione evidenziabile con colorazioni specifiche istoenzimatiche ed immunoistochimiche, ed un infiltrato flogistico modesto o praticamente assente. In questo caso esiste una difficoltà diagnostica istopatologica che può essere superata nell'approccio multidisciplinare con la associazione delle caratteristiche istologiche alla espressione autoanticorpale e con il correlato clinico (autoanticorpi anti-SRP e anti- HMGCR oltre che evidenza di una possibile patologia cancerosa). In particolare la NAM positiva per anti- HMGCR risulta associata all'uso di statine (un terzo sono risultati non associati) così come sono stati riportati in letteratura anche casi di NAM sieronegativi. Oltre alla necrosi importante documentata istologicamente la up-regolazione di MHC classe I appare focale e strettamente in relazione alle miofibre necrotiche.

Per quanto riguarda la diagnostica delle OM (7) sicuramente è necessaria l'integrazione clinica e di valutazione dell'espressione degli autoanticorpi in quanto dal punto di vista istopatologico le caratteristiche documentabili non discostano molto da quanto già descritto per le DM con una necrosi perifascicolare associata ad espressione perifascicolare di MCH classe I e positività sarcolemmale per il complemento. Si discosta in questo gruppo la sindrome antisintetasi, ASS, patologia sistemica infiammatoria che coinvolge diversi organi ed anche il tessuto muscolare. Le manifestazioni cliniche più rilevanti sono la malattia interstiziale polmonare e la miosite. È caratterizzata dalla presenza di uno degli 8 anticorpi, ASA, contro aminoacil-transferasi RNA sintetasi (AARS). L'istopatologia della biopsia muscolare è caratterizzata da variabilità diametrica fibrile con fibre rotondeggianti, presenza di nuclei interni soprattutto nella regione perifascicolare e un importante infiltrato macrofagico sempre nell'area perimisiale e nella stessa area si ha espressione di MHC di classe I. Associata alla necrosi si osserva anche rigenerazione fibrile documentata da positività

per la miosina neonatale. Gli studi ultrastrutturali hanno riportato la presenza intranucleare di aggregati filamentosi verosimilmente corrispondenti ad aggregati di actina sarcomerica con un diametro di circa 20 nm (8). In questo caso la immunohistochemica a conferma della natura di actina dei filamenti appare dirimente anche nei confronti della IBM dove sono stati documentati aggregati filamentosi nucleari. Le miopatie infiammatorie entrano in diagnosi differenziale con altre patologie muscolari quali le miopatie metaboliche (GSD-II, la malattia di Danon) (9, 10) e alcune distrofie muscolari quali ad esempio la disferlinopatia caratterizzata dalla presenza di infiltrato infiammatorio. Infine possono entrare in diagnosi differenziale con altre miopatie caratterizzate dalla presenza di vacuoli autofagici (ad esempio IBM versus miopatia miofibrillare). Il workup diagnostico, pur considerando a tutt'oggi la valutazione della biopsia muscolare come gold standard nelle miopatie infiammatorie sembrerebbe ricoprire un ruolo chiave limitato soprattutto alle forme sieronegative o nell'approfondimento delle IIM con un approccio complesso clinico-sieropatologico.

Ad oggi sempre più approfonditi sono gli studi circa i meccanismi patogenetici che non sembrano risiedere esclusivamente nell'alterata risposta immune o auto-immunità (infiltrazione linfocitaria ed espressione di MCH di classe I), ma sempre più, sembrano essere correlati con una alterazione del tessuto muscolare precedente la reazione autoimmune (meccanismi non immuni come avviene soprattutto nel caso della IBM) in particolare dei meccanismi di regolazione epigenetica. L'avvento delle metodiche NGS (next generation sequencing) ci hanno portato alla comprensione del trascrittoma e quindi all'approfondimento del ruolo dell'espressione proteica da parte di coding mRNAs codificanti e non codificanti (11). Mediante questo innovativo approccio sono state identificate long e short RNAs non codificanti che possono regolare l'espressione genica e quindi influenzare meccanismi patogenetici non immuni e soprattutto potrebbero in un prossimo futuro essere utilizzati come nuovi marker biologici di malattia fino a sostituire quindi il prelievo biotico invasivo. I microRNA (miRs), risultano infatti essere ottimi candidati per questo scopo, in particolare i miRs circolanti, che si ritrovano nel circolo sanguigno, sono ad oggi ritenuti fra i più

promettenti biomarcatori sistemici, non invasivi, dello stato patologico di un organismo. Lo studio dei miRs circolanti ed in particolare sulla possibilità di rilevare differenze nel profilo di espressione fra soggetti con o senza patologia, permetterà di realizzare una "signature" diagnostica delle IIM ed appare ad oggi molto promettente sotto il profilo diagnostico e contemporaneamente di approfondimento patogenetico.

BIBLIOGRAFIA

- Schmidt J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. *J Neuromuscul Dis.* 2018; 5: 109-29.
- Senecal, J, Raynauld JP, Troyanov Y. A New Classification of Adult Autoimmune Myositis. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69: 878-84.
- Leclair V, Lundberg IE. New Myositis Classification Criteria-What We Have Learned Since Bohan and Peter. *Curr Rheumatol Rep.* 2018; 20: 18.
- Damoiseaux J, Vulsteke JB, Tseng CW, Platteel ACM, Piette Y, Shovman O, et al. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: Clinical associations and laboratory evaluation by mono- and multi-specific immunoassays. *Autoimmun Rev.* 2019; 18: 293-305.
- Patel NJ, Van Dyke KW, Espinoza LR. Limb-Girdle Muscular Dystrophy 2B and Miyoshi Presentations of Dysferlinopathy. *Am J Med Sci.* 2017; 353: 484-91.
- Khandia R, Dadar M, Munjal A, Dhama K, Karthik K, Tiwari R, et al. A Comprehensive Review of Autophagy and Its Various Roles in Infectious, Non-Infectious, and Lifestyle Diseases: Current Knowledge and Prospects for Disease Prevention, Novel Drug Design, and Therapy. *Cells.* 2019; 8: E674.
- Nuño-Nuño L, Joven BE, Carreira PE, Maldonado-Romero V, Larena-Grijalba C, Llorente Cubas I, et al. Overlap myositis, a distinct entity beyond primary inflammatory myositis: A retrospective analysis of a large cohort from the REMICAM registry. *Int J Rheum Dis.* 2019 Apr 10.
- Stenzel W, Preuße C, Allenbach Y, Pehl D, Junckerstorff R, Heppner FL, et al. Nuclear actin aggregation is a hallmark of anti-synthetase syndrome-induced dysimmune myopathy. *Neurology.* 2015; 84: 1346-54.
- Angelini C. Spectrum of metabolic myopathies. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1852: 615-21.
- Nair V, Belanger EC, Veinot JP. Lysosomal storage disorders affecting the heart: a review. *Cardiovasc Pathol.* 2019; 39: 12-24.
- Ye L, Zuo Y, Yang H, Li W, Peng Q, Lu X, Wang G, Shu X. Specific Autoantibodies and Clinical Phenotypes Correlate with the Aberrant Expression of Immune-Related MicroRNAs in Dermatomyositis. *J Immunol Res.* 2019; 2927061.