



## Il Manuale di Clinica Pratica

**Titolo** Artrosi  
**Data** 26 febbraio 2006 alle 16:26:00  
**Autore** R. Rossi

Rossi:

L'artrosi è la più frequente di tutte le malattie muscoloscheletriche viste dal MMG.

Inizia abbastanza precocemente tanto che a quarant'anni praticamente tutti presentano delle alterazioni artrosiche a qualche livello anche se solo in minima parte questo si traduce in sintomi clinici.

Il processo patologico che sta alla base dell'artrosi è un'alterazione della cartilagine articolare che si assottiglia e va incontro a fenomeni degenerativi con conseguente aumento della frizione dei capi ossei, ipertrofia ossea e produzione di osteofiti. Si possono sovrapporre fenomeni infiammatori responsabili di riacutizzazioni con sinovite e possibile versamento articolare.

Gli anglosassoni parlano infatti di osteoartrite proprio per sottolineare il fatto che la malattia non è solo di tipo degenerativo ma anche infiammatorio.

Il perché si verifichi questa degenerazione cartilaginea non è noto. Da una parte sono stati identificati alcuni fattori di rischio come l'obesità (che comporta un sovraccarico articolare), l'età avanzata, il sesso femminile, il tipo di lavoro o di sport praticato che possono portare ad una usura precoce delle cartilagini (tipica la gonartrosi una volta delle lavandaie ora dei pavimentisti), dall'altro possono essere importanti meccanismi di tipo genetico che predispongono la cartilagine a fenomeni degenerativi. Infatti un altro fattore di rischio osservato è la familiarità della malattia.

Ressa:

E' molto deprimente constatare che le cose che sapevo 25 anni fa, all'inizio della professione, siano rimaste inalterate senza nozioni nuove sia sul piano diagnostico che terapeutico !

Come si classifica l'artrosi?

Rossi:

Si usa distinguere l'artrosi in primaria e secondaria.

L'artrosi primaria può essere generalizzata oppure localizzata (mani, ginocchio, anca, caviglia, colonna).

L'artrosi secondaria consegue a condizioni che portano ad alterazioni cartilaginee come le fratture, i traumi, le displasie congenite dell'anca, la condrocalcosi, l'artrite reumatoide, ecc.

L'artrosi spesso è una diagnosi di comodo, ma come facciamo a riconoscerla?

Rossi:

Il dolore è il sintomo principale che porta il paziente a consultare il medico. Si accentua con l'esercizio e migliora con il riposo. Vi può essere rigidità mattutina che però scompare dopo mezz'ora circa con il movimento. Col tempo si ha una riduzione della motilità articolare mentre i movimenti possono provocare scrosci e crepitii (tipico lo scroscio nell'artrosi della spalla) e al quadro si sovrappongono fenomeni infiammatori con dolorabilità accentuata e versamenti articolari (fenomeni abbastanza frequenti nella gonartrosi).

Nell'artrosi vertebrale le sedi più colpite sono la colonna cervicale e lombo-sacrale.

Alla sintomatologia dolorosa tipica si possono sovrapporre sindromi radicolitiche da compressione dei fasci nervosi e da degenerazione dei dischi intervertebrali.

L'artrosi dell'anca (o coxartrosi), oltre che dal dolore, è caratterizzata da una rigidità e limitazione dell'articolazione; talora il dolore viene riferito all'inguine o al ginocchio.

Nell'artrosi del ginocchio (gonartrosi) si possono avere quadri di artrosinovite cronica, il ginocchio appare rigonfio e dolorabile alla palpazione, la motilità è ridotta fino ad arrivare, nei casi gravi, al blocco.

Nell'artrosi delle mani si osservano i caratteristici noduli a livello delle articolazioni interfalangee soprattutto distali e prossimali e la rizoartrosi (artrosi del pollice che spesso arriva al blocco con compromissione del meccanismo di opposizione del pollice alle altre dita). L'artrosi delle mani comporta dolore e difficoltà ad eseguire movimenti fini delle dita ed è abbastanza caratteristica delle donne (tipica la casalinga che riferisce di non riuscire più a rammendare).

Ressa:

Come si diagnostica? Rossi:

Sebbene la diagnosi possa essere clinica bisogna sempre considerare che una sintomatologia dolorosa articolare può essere dovuta anche ad altre malattie che entrano in diagnosi differenziale. Tra queste: l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante, la polimialgia reumatica, le connettiviti, le metastasi ossee, ecc.

Gli esami di laboratorio utili ad escludere una patologia di questo tipo indirizzando verso l'artrosi sono la VES, la PCR, la fosfatasi alcalina (se si sospetta un dolore da metastasi ossea), gli anticorpi antinucleo e il fattore reumatoide.

Nell'artrosi l'unico indice che può essere lievemente aumentato è la VES. Comunque per una panoramica sugli esami di laboratorio nella diagnosi delle reumatopie rimando all'appendice 2.

Ressa:

Discorso ineccepibile, mai banalizzare la medicina e rifugiarsi sempre e comunque nelle diagnosi più frequenti.

Rossi:

I segni radiologici dell'artrosi sono abbastanza caratteristici: restringimento della rima articolare, formazione di osteofiti marginali, pseudocisti.

Vi è da dire tuttavia che spesso si assiste ad una dissociazione tra la sintomatologia e il quadro radiologico sia nel



senso di pazienti con alterazioni radiologiche modeste e sintomi importanti sia nel senso opposto di alterazioni radiologiche evidenti e sintomatologia lieve o assente. D'altra parte il dolore, nel primo caso, potrebbe anche non essere imputabile all'artrosi ma a patologie di altro tipo localizzate a livello tendineo o legamentoso.

Ressa:

Precisazione giustissima che rimarca una situazione ben presente tutti i giorni nella nostra pratica. Rossi:

In effetti a ben guardare sono possibili tipologie diverse di pazienti.

Vi sono casi con dolore importante, riduzione della mobilità, compromissione funzionale e scadimento della qualità della vita, casi che di solito interessano l'anca e il ginocchio e che spesso sono candidati all'intervento chirurgico di protesizzazione.

In altri pazienti il decorso della malattia è più benigno, caratterizzato sì da periodiche riacutizzazioni che però si risolvono spontaneamente nel giro di giorni o settimane.

Altri pazienti ancora lamentano una sintomatologia di tipo muscolo-scheletrico in cui l'artrosi ha una responsabilità dubbia: si tratta di persone, spesso di sesso femminile, probabilmente sofferenti di fibromialgia o di dolori di tipo posturale o meccanico.

In questi casi direi che "per fortuna esiste l'artrosi" che funge da capro espiatorio verso cui sia il medico che il paziente rivolgono l'attenzione. Il medico, pur rendendosi conto che probabilmente la causa dei "dolori" è qualcosa d'altro, sfrutta la diagnosi quasi come un effetto placebo permettendo così al paziente di dare un senso ai suoi disturbi e talora anche di accettarli e imparare a convivere con essi.

In molti casi però spesso assistiamo un po' a quanto abbiamo già detto a proposito della lombalgia cronica o ricorrente: pazienti che non trovando una risposta soddisfacente dal proprio MMG e dalla terapia farmacologica girano da uno specialista all'altro, provano le terapie le più varie alla ricerca di una soluzione ai loro disturbi che non riescono mai a trovare.

In effetti non esiste una terapia eziologica e soddisfacente dell'artrosi.

Ressa:

Triste realtà. Rossi:

Il trattamento farmacologico si basa sui FANS oppure sugli analgesici (paracetamolo - da solo o associato a codeina - e tramadolo).

Anche se le linee guida consigliano il paracetamolo come farmaco di prima scelta recenti lavori ne mettono in dubbio l'efficacia rispetto al placebo o ai FANS classici [1,2,3,18] mentre revisioni sistematiche precedenti depongono per una sua utilità, almeno sul breve periodo [14]. La mia esperienza è che il paracetamolo abbia un'efficacia limitata che però aumenta quando si usa associato alla codeina. I vantaggi consistono nel fatto che si può usare tranquillamente anche nei casi di pregressa patologia ulcerosa mentre per un uso a lungo termine la sua tollerabilità è forse superiore a quella dei FANS tradizionali. In alcuni pazienti il tramadolo può essere un'alternativa al paracetamolo. Comunque una revisione Cochrane [18] conferma che i FANS sono superiori al paracetamolo nell'artrosi in fase acuta con un profilo di tollerabilità globale non dissimile. Se è vero infatti che il paracetamolo è meglio tollerato a livello gastrointestinale, può essere gravato da tossicità epatica, renale e cardiovascolare (ipertensione).

Tutti i FANS vengono considerati di efficacia sovrapponibile (anche se nel singolo paziente un prodotto può essere più efficace o tollerato di un altro) per cui, in linea di principio, andrebbero privilegiati quelli a più bassa tossicità gastrointestinale e di più vecchia commercializzazione (ibuprofen, diclofenac, naproxene).

Il problema dei FANS nasce soprattutto dal fatto che spesso la terapia ha un'efficacia limitata, il paziente di solito li assume per lunghi periodi di tempo e ciò aumenta il rischio di effetti collaterali non solo gastrointestinali ma anche renali e cardiovascolari (attenzione ad usarli nei pazienti con problemi cardiaci o con fattori di rischio cardiovascolare. Sembra però che anche il paracetamolo usato a dosi elevate non sia esente da rischi cardiovascolari, soprattutto nelle donne fumatrici [29]).

Addirittura una meta-analisi che ha paragonato FANS (compresi i coxib) verso placebo nella gonartrosi suggerisce che nel breve periodo l'utilità di questi farmaci sul dolore è modesta e clinicamente poco significativa mentre nel lungo termine non ci sono evidenze di utilità [22].

Ressa:

Aggiungo negli ipertesi che spesso vedono il loro equilibrio pressorio compromesso. Rossi:

Nei soggetti a rischio (pregressa ulcera peptica o emorragia digestiva alta) è opportuno associare ai FANS una gastroprotezione con un inibitore di pompa protonica (PPI).

I nuovi cox-2 inibitori dovrebbero avere una minor incidenza di tossicità gastrica ma destano preoccupazioni le recenti vicende culminate con il ritiro di rofecoxib e valdecoxib. Per altri particolari sui cox-2 selettivi rimando al capitolo sull'ulcera peptica.

Ressa:

Io li ho sempre usati poco.

Rossi:

Nella pratica di tutti i giorni vengono spesso usati anche i FANS topici, spesso è il paziente che si autotratta direttamente senza consultare il medico. Sebbene ci siano alcuni lavori che mostrano una qualche efficacia dei FANS usati localmente e qualche paziente riferisca in effetti di averne tratto giovamento, una meta-analisi nega che questi preparati siano superiori al placebo [5]. Altri studi suggeriscono invece un'efficacia simile tra FANS topici e per os nel dolore cronico della gonartrosi [35].

E' stata proposta anche una terapia "eziologica" dell'artrosi a base di glucosamina. Essa sembra avere un modesto effetto sul dolore [6]. Una meta-analisi più recente [7] suggerisce che glucosamina e condroitin solfato migliorano la mobilità articolare nell'osteoartrosi: bisogna trattare cinque pazienti per avere un soggetto che risponde alla terapia. Vi sono però anche studi che negano un qualsiasi effetto sul dolore [19].

Gli effetti collaterali dei due farmaci non sono differenti da quelli causati dal placebo. Bisogna però tener conto che



l'effetto terapeutico impiega parecchie settimane a manifestarsi; per esempio la glucosamina viene raccomandata al dosaggio di 1500 mg/die per almeno 3 anni.

Ressa:

Questo schema si rifà al famoso studio pubblicato anni fa sul Lancet [17] in cui si trattava la gonartrosi. Io la uso, a lungo, in pazienti selezionati.

Aggiungo che gli unici effetti collaterali degni di nota sono una modesta iperglicemia e la diarrea. Rossi:

Un RCT recente non ha dimostrato la superiorità rispetto al placebo dei due farmaci, da soli o associati, nel ridurre il dolore della gonartrosi, anche se l'associazione potrebbe beneficiare i pazienti con dolore moderato-grave [27].

Secondo Clinical Evidence l'utilità di glucosamina e condroitin solfato non è al momento determinabile con sicurezza [28]. Una metanalisi conclude addirittura che l'uso del condroitin solfato non dovrebbe essere incoraggiato nella routine clinica [34].

Tuttavia si tratta di farmaci in genere privi di gravi effetti collaterali e in alcuni pazienti possono portare a qualche beneficio: l'artrosico risponde in maniera imprevedibile e variabile a tutti i trattamenti proposti (farmacologici e non) per cui non vedo perché non usare questi farmaci in chi li ha provati e li ha trovati utili. Perlomeno non correrà i rischi legati all'uso cronico degli antinfiammatori.

Un altro farmaco che potrebbe essere una alternativa ai FANS (che al momento non godono di molte simpatie non solo per gli effetti gastrointestinali ma anche per la loro tossicità a livello cardiovascolare e renale) potrebbe essere la diacereina che agisce inibendo l'interleukina 1 beta [31,32]. L'effetto collaterale più frequente è al diarrea. Il vantaggio potrebbe essere una maggior tollerabilità cardiovascolare. Ovviamente il condizionale è d'obbligo in quanto sono necessari ulteriori studi per poter determinare meglio la sicurezza a lungo del termine del farmaco [32].

Ressa:

Be, dov'è che c'è certezza?

Rossi:

Le iniezioni intrarticolari di steroidi vengono talora proposte nei pazienti con dolore non responsivo alla terapia tradizionale.

Una meta-analisi [8] che si proponeva di valutare l'efficacia di iniezioni intra-articolari di steroidi nella gonartrosi è arrivata alla conclusione che vi sono buone evidenze che esse portino ad un miglioramento dei sintomi a breve termine (due settimane) e che un miglioramento significativo possa aversi anche a distanza di tempo (16-24 settimane) mentre revisioni precedenti avevano dato risultati più incerti [15]. Anche un'altra revisione sistematica arriva alle stesse conclusioni [24].

Rimane la preoccupazione che iniezioni multiple possano danneggiare la cartilagine articolare, anche se uno studio fornisce dati abbastanza rassicuranti [9]. A scopo precauzionale si consiglia comunque di non superare le 4 infiltrazioni all'anno per ogni articolazione.

In alternativa agli steroidi si usano le iniezioni intra-articolari di acido ialuronico.

Secondo uno studio [10] la somministrazione intra-articolare di acido ialuronico può essere più efficace dei FANS nel dolore da sforzo della gonartrosi e altrettanto efficace nel dolore a riposo. L'effetto dell'acido ialuronico sembra migliorare col tempo rispetto ai FANS che non mostrano invece un miglioramento ulteriore dopo 4 settimane di trattamento. L'effetto del trattamento con acido ialuronico si perde da 8 a 16 mesi dopo l'iniezione. Tuttavia il farmaco può essere somministrato di nuovo senza apparenti effetti avversi. Però il regime ottimale, il dosaggio, il numero di somministrazioni e l'intervallo tra le stesse non sono stati stabiliti.

I risultati di questo studio sono stati contestati sia perché lavori precedenti su casistiche più ampie non avevano dimostrato un'efficacia dell'acido ialuronico sia perché ritenuto metodologicamente debole. Anche una meta-analisi di 22 studi conclude che l'efficacia è modesta o dubbia [11]. Un recente studio randomizzato e controllato [23] ed una revisione sistematica confermano queste conclusioni [25].

Ressa:

E' molto di moda, sfortunatamente è anche molto costoso. Rossi:

Un RCT su 300 pazienti ha dimostrato che un bendaggio del ginocchio (da cambiare ogni 7 gg) possiede una buona efficacia nel controllare il dolore e che tale efficacia persiste anche a distanza di qualche settimana dalla sua rimozione.

La fisioterapia (da non far effettuare durante le fasi di riabilitazione) ha un ruolo importante nell'artrosi perché permette un potenziamento delle masse muscolari con minor sovraccarico articolare.

Ci si scontra però da una parte col paziente che spesso si automedica assumendo FANS da banco o richiedendoli direttamente al medico perché ritiene la fisioterapia troppo difficile sia per ragioni logistiche (spesso le palestre e gli ospedali in cui può essere praticata sono lontani) sia per la percezione di un'efficacia non immediata, dall'altra con la cronica difficoltà ad eseguire i trattamenti nell'ambito del SSN. Comunque le revisioni sistematiche e gli studi clinici disponibili depongono per una certa utilità dell'esercizio e della fisioterapia nel ridurre la sintomatologia dolorosa e la alterata mobilità [13].

Vengono infine richiesti, sia dal medico (spesso per dare l'impressione di far qualcosa per questi malati continuamente alla ricerca di una guarigione improbabile) sia dal paziente stesso o da altri specialisti consultati (fisiatri, ortopedici), vari trattamenti di tipo fisico (ultrasuoni, magnetoterapie, TENS, ionoforesi, ecc.) sulla cui efficacia non esistono dati di letteratura affidabili. Alcuni pazienti riferiscono di trarne beneficio, altri lo negano, il ruolo del MMG spesso si limita a quello di trascrivere. Anche i massaggi sembrano talora efficaci nella gonartrosi [33].

Ressa:

Io dico sempre al paziente (estremizzando il discorso) che l'artrosi non è una malattia infiammatoria, che il dolore è di origine meccanica e se "potenziamo la muscolatura, le ossa vengono sorrette meglio e il dolore diminuisce o addirittura scompare".

Ovviamente l'effetto di questo discorso è variabile per cui ho il 50 enne che continua a prendere pillole e l'arzilla 70 enne che con cuffia a fiori e costumino olimpionico si butta in piscina.

E per l'agopuntura? Esistono evidenze? Rossi:



Ci sono vari studi che hanno dimostrato una certa efficacia dell'agopuntura ma sono stati mossi dagli appunti alla loro qualità metodologica. Recentemente uno studio ha dimostrato l'efficacia dell'agopuntura (rispetto all'agopuntura placebo) nella gonartrosi [21], un altro al contrario evidenzia che non ci sono differenze nel controllo del dolore tra agopuntura vera e simulata [30]. Insomma, i dati sono un po' confusi, anche se Clinical Evidence ammette una sua possibile utilità, nonostante le prove siano limitate. Se non altro gli effetti collaterali sono rari e di scarsa entità.

Ressa:

In conclusione cosa si può dire sulla terapia dell'artrosi?

Rossi:

Mi sembra interessante riportare le conclusioni delle linee guida dell'European League Against Rheumatism (EULAR) per l'artrosi del ginocchio [26]. Non è detto che queste raccomandazioni siano valide anche per l'artrosi di altri distretti però sono interessanti in quanto per ogni intervento è stato calcolato il cosiddetto "effect size" (ES) cioè la differenza tra trattamento e placebo per quanto riguarda dolore e funzionalità articolare: più alto è l'ES e più efficace è l'intervento.

Ressa:

Bene, puoi dare gli ES per alcuni tipi di terapia?

Rossi:

FANS = 0,67

Coxib = 0,50

FANS topici = 0,49

Capsaicina topica = 0,49

Glucosamina = 0,66

Condroitina = 1,38

Esercizio = 0,72

Agopuntura = 1,00

TENS = 0,76

Steroidi intra-articolari = 1,27

Ressa: Beh, devo dire che in alcuni casi questi ES sono un po' in contrasto con i dati e gli studi che ci hai riferito prima...

Rossi:

Il che dimostra ancora una volta che in medicina le cose non sono mai completamente bianche o nere, in un campo come l'artrosi poi (dove si devono valutare end-point molto soggettivi come il dolore, dove la qualità degli studi è molto variabile e mancano spesso confronti diretti fra i vari interventi) la cosa è ancora più evidente.

Ressa:

Sulla terapia chirurgica cosa puoi dirmi?

Rossi:

La terapia chirurgica prevede varie opzioni.

Per la gonartrosi viene sempre più spesso proposta l'artroscopia con sbrigliamento o con lavaggio. In teoria il lavaggio rimuove frammenti macro o microscopici di cartilagine, che possono indurre una sinovite reattiva, oltre ai cristalli di calcio fosfato che si ritrovano in molti casi di severa gonartrosi e che possono essere causa aggravante della sinovite e del dolore.

Lo sbrigliamento consiste invece nel levigare le superfici articolari e meniscali rugose e scompagnate, nel rasare gli osteofiti della spina tibiale che interferiscono con i movimenti dell'articolazione e nella rimozione di sinovie infiammate. Questi interventi possono alleviare il dolore articolare e la disabilità, diminuire lo stress meccanico della cartilagine e il suo assottigliamento e prevenire così la liberazione di frammenti endoarticolari.

Anche se questo appare razionale vi sono poche evidenze che il lavaggio e lo sbrigliamento artroscopico siano di beneficio nel decorso della gonartrosi. In uno studio [12] sono stati randomizzati 180 pazienti con gonartrosi ad artroscopia e lavaggio, artroscopia e sbrigliamento oppure artroscopia simulata (i pazienti venivano sottoposti ad incisione cutanea ma non veniva inserito l'artroscopio). A distanza di 24 mesi gli outcomes in termini di dolore e funzionalità del ginocchio erano del tutto simili nei tre gruppi. Il moderato miglioramento osservato in tutti e tre i gruppi potrebbe essere dovuto o alla terapia medica o all'evoluzione naturale della patologia. Per ritardare la protesizzazione nella gonartrosi vengono anche eseguiti interventi di osteotomia in caso vi sia un ginocchio varo o valgo.

Gli interventi di artroprotesi nei casi di gonartrosi e di coxartrosi vengono proposti quando la sintomatologia è molto invalidante e dolorosa e limita le attività quotidiane con dolore che impedisce la deambulazione ed è presente spesso anche a riposo.

L'artroprotesi dell'anca prevede l'uso di protesi cementate e non cementate (queste ultime preferite nei giovani). La protesi risolve il dolore e la limitazione funzionale e la sua durata è di almeno 10 anni [16] ma probabilmente con i tipi più moderni il periodo di durata è ancora più lungo, fino a 15-20 anni.

Ressa:

Questo, ovviamente, è un fattore da tener presente nella tempistica dell'intervento.

Rossi:

La velocità di usura della protesi dipende da vari fattori, alcuni intrinseci alla protesi stessa altri legati al paziente (sovraccarico articolare, peso corporeo, attività svolta).

Le complicanze della protesizzazione possono essere precoci (mobilizzazione della protesi, infezioni, emorragie, embolie polmonari) e tardive (mobilizzazione e dislocazione della protesi, ossificazioni periprotetiche, rigidità).



I migliori candidati alla protesi sono soggetti compresi nella fascia d'età 60-75 anni mentre gli esiti più negativi si verificano nei pazienti troppo giovani, negli ultrasessantacinquenni e negli obesi.

La protesi di ginocchio può essere totale oppure riguardare solo la parte femorale o il piatto tibiale. Le indicazioni e le complicanze sono sovrapponibili a quelle della protesi d'anca. APPENDICE 1. ALCUNE MALATTIE REUMATICHE

Le malattie reumatiche sono numerosissime e se solo mi azzardassi a riferire la classificazione proposta dalle varie società reumatologiche il nostro Ressa correrebbe il rischio di doversi imbottire di diazepam. Mi limiterò quindi a passare in rassegna alcune forme che possono interessare il MMG.

## ARTRITE REUMATOIDE

L'artrite reumatoide è una malattia a decorso cronico e spesso invalidante caratterizzata da infiammazione, di solito simmetrica, delle articolazioni periferiche, che porta a progressiva distruzione delle zone interessate.

La malattia ha una prevalenza, nella popolazione italiana, di circa lo 0,5% il che significa che un MMG con 1500 assistiti ha in media 6-7 pazienti affetti dalla malattia, alcuni probabilmente non diagnosticati.

La causa è sconosciuta, sono stati invocati fattori genetici e meccanismi autoimmunitari. Le sedi più interessate sono le piccole articolazioni delle mani e dei piedi, dei polsi e gomiti e delle caviglie anche se qualsiasi articolazione può essere compromessa.

La rigidità mattutina di solito dura di più di quella dell'artrosi. Le deformazioni articolari compaiono in seguito a ripetuti episodi acuti ma possono essere precoci.

Si associano spesso sintomi generali come astenia, malessere, vasculite, versamenti pleurici o pericardici, linfadenite, febbre (di solito non elevata), ecc. Ressa:

Malgrado quello che si studia sui libri ho visto anche interessamenti valvolari cardiaci, un cinquantenne l'ho anche dovuto far operare con sostituzione della valvola aortica.

Rossi:

Fra gli esami di laboratorio da ricordare l'anemia, la VES elevata nelle fasi acute e la positività del fattore reumatoide in circa l'80% dei casi.

Il fattore reumatoide, come detto, può essere elevato anche in altre situazioni ma un titolo  $> 1:160$ , se associato a sintomi suggestivi, viene considerato indicativo di artrite reumatoide.

Ultimamente è possibile dosare anche gli anticorpi anticitrullina (anti CCP = anti-cyclic citrullinated peptide antibody) che vengono determinati col metodo ELISA: hanno un'alta specificità (attorno al 97%) ma una sensibilità bassa (attorno al 60%), ciò vuol dire che vi sono pochi falsi positivi ma molti falsi negativi. In un paziente con sintomi sospetti quindi trovare anticorpi anticitrullina positivi è quasi diagnostico di artrite reumatoide mentre ritrovarli negativi non permette di escludere la malattia.

L'esame radiologico mostra segni abbastanza caratteristici nelle fasi avanzate: decalcificazione ossea, erosioni marginali, riduzione dello spazio articolare.

La malattia è di interesse specialistico comunque giova ricordare quali sono i criteri diagnostici. Devono essere presenti almeno 4 dei seguenti segni o sintomi: rigidità articolare al mattino che deve durare almeno un'ora; flogosi di almeno 3 articolazioni con segni obiettivi evidenti di infiammazione (le articolazioni devono essere le interfalangee prossimali, le metacarpofalangee, polso, gomito, ginocchio, caviglia o metatarsofalangee); infiammazione alle articolazioni delle mani, artrite simmetrica o comunque da entrambi i lati del corpo; noduli reumatoidi oppure noduli sottocutanei; positività del fattore reumatoide; segni radiologici come erosioni o decalcificazione a livello delle mani o del polso. Il MMG riveste un ruolo importante nella fase di sospetto diagnostico e nel monitoraggio del decorso e della terapia.

Sono usati farmaci sintomatici (FANS, steroidi) e farmaci per la terapia di fondo che ha lo scopo di modificare e rallentare il decorso: sali d'oro, metotrexate, penicillamina, idrossiclorochina, immunosoppressori (ciclosporina, ciclofosfamida, azatioprima).

In questi ultimi anni sono entrati nell'uso anche nuove classi di farmaci come per esempio gli inibitori del fattore di necrosi tumorale o TNF (etanercept, infliximab), gli anticorpi monoclonali (rituximab) o inibitori della sintesi delle pirimidine (leflunomide).

La terapia chirurgica (sinovialectomia artroscopica o chirurgica, artrodesi, artroprotesi d'anca o ginocchio) va riservata a pazienti selezionati.

## SPONDILITE ANCHILOSANTE

Colpisce di preferenza le giunzioni sacro-iliache e le articolazioni vertebrali per cui all'inizio viene spesso confusa con una lombalgia non specifica, anche per la sua rarità.

Possono essere colpite anche le articolazioni degli arti inferiori. La VES e gli altri indici di flogosi possono essere aumentati ed è positivo l'antigene di istocompatibilità HLA-B27.

L'utilità di quest'ultimo però è soprattutto nell'escludere la spondilite anchilosante se negativo, mentre una sua positività non è diagnostica in quanto si ritrova anche in soggetti normali. Il sospetto diagnostico può essere confermato dalla radiografia che mostra segni di sacro-ileite (erosioni e sclerosi più o meno marcate e assottigliamento della rima articolare).

Ressa:

Sempre osservare questo particolare, ho un paziente con questa malattia da molti anni, cammina come se avesse inghiottito un manico di scopa, ha la classica radiografia della "colonna a canna di bambù", ha anche turbe respiratorie per ridotta espansibilità toracica.

## POLIMIALGIA REUMATICA



E' una patologia tipica dell'anziano caratterizzata da dolore e rigidità alle spalle e al cingolo scapolare (più raramente pelvico). Può esserci febbre. Altri segni generali sono: malessere, anoressia, perdita di peso. La VES è sempre > 40-50 mm, ma spesso > 100 mm, e anche altri indici di flogosi sono aumentati (PCR, fibrinogeno). E' importante la diagnosi precoce perché risponde bene alla terapia steroidea, da proseguire per 18-24 mesi o anche più monitorando VES e PCR. Lo steroide va scalato molto lentamente onde evitare riacutizzazioni della sintomatologia.

La malattia è talora associata ad un'arterite temporale che se non trattata può portare a cecità. La risposta immediata agli steroidi (mentre la malattia risponde poco ai FANS e all'aspirina) può essere un utile criterio diagnostico ex-juvantibus.

La polimialgia reumatica talora può nascondere una neoplasia (sindrome paraneoplastica).

Ressa:

Siccome i pazienti sono generalmente anziani, vengono etichettati come "grossi artrosici" lasciandoli clamorosamente la diagnosi giusta, il paziente può raggiungere gradi di inabilità gravi per poi "rifiore" dopo pochi giorni di terapia steroidea (se così non accade la diagnosi è sbagliata).

## ARTRITI VIRALI

Le artriti virali sono forme frequenti di patologia articolare acuta. Fra i virus maggiormente responsabili ricordiamo: il virus di Epstein-Barr, il virus della parotite, della rosolia, dell'epatite B.

## FIBROMIALGIA

Per fibromialgia s'intende una sindrome clinica caratterizzata da dolore spontaneo e/o provocato a livello dell'apparato muscolare, legamentoso e tendineo, associato a rigidità. Le zone più colpite sono il collo e le spalle, la zona dorso-lombare e talora la coscia. La sindrome colpisce più frequentemente donne e non ha una causa riconosciuta. Il dolore può essere localizzato ad una zona particolare, associato a rigidità e contratture muscolari, oppure diffuso a più distretti. La palpazione di alcune zone (trigger points) esacerba il quadro doloroso. La sindrome va differenziata da altre patologie di tipo muscolo-scheletrico: gli esami di laboratorio sono negativi per flogosi e quelli radiologici possono mostrare alterazioni artrosiche ma non sono di aiuto nella diagnosi. L'andamento della malattia è capriccioso: spesso vi è un'apparente risoluzione spontanea con successive riaccensioni.

Il trattamento ottimale non è chiaro. Una revisione della letteratura [20] conclude che gli studi clinici al riguardo sono limitati dal fatto di essere di breve durata e di qualità non ineccepibile. In ogni caso i dati disponibili suggeriscono una certa efficacia dei triciclici a basse dosi, dell'esercizio fisico, della terapia cognitiva comportamentale e dell'educazione del paziente. Altre terapie proposte, come per esempio l'iniezione dei trigger points con anestetici o steroidi, non sono state adeguatamente valutate.

Vari fattori possono fungere da momenti scatenanti: esposizione al freddo, stress, infezioni virali, ecc. In molti casi vi è un sottostante terreno di ansia, depressione o tendenza alla somatizzazione. La diagnosi, come s'è detto, è di esclusione. Un utile criterio ex-juvantibus è la scarsissima risposta agli antinfiammatori, anche se non si può escludere che singoli pazienti ne possano trarre un certo beneficio. La prognosi è comunque benigna anche se la qualità di vita del paziente risulta inevitabilmente compromessa e gli alterni risultati ottenibili con la terapia lo preoccupano al punto che spesso vagabonda da uno specialista all'altro in cerca di un'improbabile soluzione.

## GOTTA

Si rimanda al capitolo relativo. APPENDICE 2. GLI ESAMI DI LABORATORIO IN REUMATOLOGIA

Ressa:

In questi ultimi anni si sono resi disponibili nuovi esami ematochimici per la diagnostica delle malattie reumatiche, corriamo il rischio di rimanere indietro...

Rossi:

In effetti è così. Non dobbiamo mai dimenticare però che, come tutti gli esami, anche in questo caso essi sono utili ma hanno dei limiti, specialmente quando sono richiesti a caso, slegati dal quadro clinico...

Ressa:

Cominciamo dai più semplici, la VES anzitutto.

Rossi:

La VES misura la velocità con cui i globuli rossi sedimentano dopo 60 minuti al fondo di una provetta. Numerose condizioni possono provocare un aumento della VES. Alcune sono condizioni fisiologiche (sesso femminile, gravidanza, età avanzata), altre patologiche: traumi, anemia, macrocitosi, infezioni, neoplasie, infiammazioni. Per quanto riguarda le patologie reumatiche la VES ha un importante ruolo diagnostico nella polimialgia reumatica e nell'arterite temporale di Horton (quando i sintomi sono suggestivi).

Ressa:

Ricordo che la determinazione della VES serve anche a valutare l'attività di queste due malattie (come anche dell'artrite reumatoide, delle connettiviti e delle vasculiti) e la risposta al trattamento.

E la PCR? Rossi:



La PCR è un altro marker di infiammazione e quindi serve a valutare l'attività delle malattie reumatiche e la risposta alla terapia. La PCR tende a ritornare ai livelli normali più precocemente della VES e a differenza di questa non risente del sesso e dell'età. La PCR viene usata soprattutto per valutare l'attività dell'artrite reumatoide in quanto è stato visto che i suoi valori sono ben correlati con l'evoluzione delle lesioni articolari.

Ressa:  
Parliamo ora del complemento.

Rossi:  
Le due frazioni del complemento, C3 e C4, si riducono nelle malattie in cui ci sono immunocomplessi circolanti (per esempio LES e vasculiti autoimmuni). Infatti in presenza di immunocomplessi queste due frazioni si legano agli stessi, in tal modo la loro concentrazione sierica diminuisce.

Ressa:  
E' il turno del fattore reumatoide.

Rossi:  
Il fattore reumatoide (FR) è un auto-anticorpo diretto contro il frammento Fc delle IgG. Con un gioco di parole direi che si tratta di un anticorpo diretto contro gli anticorpi. I due metodi più usati per la sua determinazione sono il test al lattice (conosciuto come RA test) e il test di agglutinazione su emazie di montone (conosciuto come Waaler-Rose). La differenza tra i due metodi è che il primo è più sensibile ma meno specifico (cioè con l'RA test ci saranno meno falsi negativi ma anche più falsi positivi che con il Waaler-Rose). Per questo motivo l'RA test viene usato come test di screening e il Waaler-Rose come esame di conferma se l'RA test risulta positivo. Ressa:  
Di solito si pensa, erroneamente, che un FR positivo voglia dire artrite reumatoide...

Rossi:  
In realtà il FR può risultare positivo anche nei soggetti sani (fino al 15% degli anziani può avere un FR positivo). Inoltre può essere positivo nelle connettiviti (LES, sindrome di Sjogren, sclerosi sistemica), nelle infezioni (TBC, epatiti virali, mononucleosi, ecc.), nelle neoplasie, nelle leucemie, nelle pneumopatie.  
Ancora: in una certa percentuale di casi di artrite reumatoide il FR può risultare negativo (AR sieronegativa, circa nel 20% dei casi), in certi casi può positivizzarsi solo con il progredire della malattia.

Ressa:  
Queste tue considerazioni portano alle seguenti conclusioni:  
-in caso di sintomi clinici indicativi non si deve escludere una AR se il test è negativo  
-un test positivo non fa fare automaticamente diagnosi di AR  
-un test positivo in un soggetto sano non significa nulla e non va indagato (per la verità il test non andrebbe neppure richiesto)  
-il FR andrebbe richiesto solo se si ha il fondato sospetto clinico di essere di fronte ad una AR.  
Passiamo ora ai famosi anticorpi antinucleo (o ANA), che mi sembra siano spesso richiesti a casaccio...

Rossi:  
Gli anticorpi antinucleo (ANA) sono un insieme di anticorpi diretti contro vari antigeni presenti nel nucleo cellulare. Il test dovrebbe essere richiesto quando vi sia il sospetto di connettivite (LES, dermatomiosite, polimiosite, sclerodermia). Ressa:  
Purtroppo anche per gli ANA si verifica quello che abbiamo detto per il FR...

Rossi:  
Sì, una positività per gli ANA non indica necessariamente una connettivite. Il test ha una elevata sensibilità per cui è utile in caso risultasse negativo perché permette di escludere, con sufficiente sicurezza, una patologia del connettivo, ma se risulta positivo ci dice poco. Infatti ci sono molte altre condizioni, oltre alle connettiviti, in cui gli ANA sono positivi: soggetti sani (circa 5% dei giovani, oltre il 15% degli anziani), gravidanza, malattie virali, epatite cronica, miastenia, tiroidite cronica di Hashimoto, artrite reumatoide, malattie infettive, neoplasie, farmaci (salazopirina, betabloccanti, procainamide, isoniazide). Secondo alcuni autori addirittura 3 su 4 soggetti con ANA positivi non hanno una malattia reumatica diagnosticabile.

Ressa:  
Come sempre è necessario quindi inquadrare il test nel contesto clinico e soprattutto non richiederlo a vanvera. E' la volta degli anticorpi anti DNA.

Rossi:  
Gli anticorpi anti DNA nativo sono positivi in caso di LES. Essi hanno una elevata specificità, nel senso che sono rari i casi di falsi positivi, mentre la sensibilità varia, a seconda delle casistiche, dal 50% a oltre 80%. Questo test si deve chiedere quindi quando si sospetta un LES (fa addirittura parte di uno dei criteri diagnostici della malattia) e gli ANA sono positivi. In questo caso la triade ANA positivi, complemento ridotto e anti DNA positivi è praticamente diagnostica di LES. Comunque il test può essere richiesto anche se gli ANA sono negativi in caso di segni e sintomi che orientano verso il lupus. Ressa:  
Ricordo che oltre che per la diagnosi il dosaggio degli anti DNA serve a monitorare l'andamento della malattia nel senso che sono elevati nei periodi di attività mentre possono addirittura negativizzarsi quando la malattia è in fase di regressione.  
Vediamo ora gli anticorpi anti antigeni nucleari estraibili o anti-ENA (extractable nuclear antigens). Qualche volta si fa confusione con tutte queste sigle, ANA, ENA...



Rossi:

Gli anti-ENA in realtà sono un insieme eterogeneo di anticorpi diretti contro vari antigeni solubili nucleari. Con varie tecniche (ELISA, immunodiffusione, ecc.) si riesce a distinguerne molti tipi, per cui la stessa dizione anti-ENA è di per sé imprecisa.

Tra i più importanti ricordo gli anti-Sm (specifici per il LES, ma presenti solo nel 20-30% dei malati), gli anticorpi anticentromero (sono specifici soprattutto della sclerosi sistemica con minor interessamento cutaneo), gli antitopoisomerasi I (specifici della sclerosi sistemica con più marcato interessamento cutaneo), gli anti-Jo 1 (specifici della dermatomiosite-polimiosite), gli anti U1 RNP sono considerati un criterio diagnostico importante per la diagnosi di malattia mista del connettivo se presenti ad alto titolo ma in realtà non sono specifici in quanto possono ritrovarsi in altre condizioni come il LES.

Ressa:

E gli ANCA?

Rossi:

Gli ANCA sono anticorpi diretti contro il citoplasma dei neutrofili.

Si tratta di anticorpi specifici delle vasculiti sistemiche primitive (granulomatosi di Wegener, poliangiite microscopica) e andrebbero richiesti solo se si sospetta fortemente queste malattie.

Ressa:

Purtroppo li si vede chiedere a man bassa, insieme alla solita sventagliata di esami, quando non si sa che pesci prendere.

Concludo sottolineando il fatto che i dati di laboratorio non fanno diagnosi di "malattia reumatologica" e, come al solito in medicina, è il cervello del medico che deve farla, mettendo insieme tutti i "pezzi" diagnostici, soprattutto clinici.

In questo campo ho visto tutto e il contrario di tutto, il decorso è utilissimo per capirci qualcosa.

## BIBLIOGRAFIA

1. Dougados M et al. Annals of the Rheumatic Diseases 2004;63:923-30 e W Zhang et al. Annals of the Rheumatic Diseases 2004; 63: 901-907
2. Case JP et al. Arch Intern Med. 2003; 163:169-178
3. Studio IPSO. Ann Rheum Dis. 2004;63:1028-1034
4. Medscape Medical News 2004, Sept 30. www.medscape.com
5. Lin J et al. BMJ 2004; 329:324
6. Mc Alindon TE et al. JAMA 2000; 283:1469-1475
7. Richy F et al. Arch Intern Med 2003;163:1514
8. Arroll B et al. BMJ 2004; 328:869
9. Arthritis Rheum. 2003;48:370-377
10. Arch Intern Med 2002;162: 292-298
11. Lo G.H. et al. JAMA. 2003;290:3115-3121.
12. N Engl J Med 2002;347: 81-88
13. Clinical Evidence. Ed. Italiana, 2001:596
14. Clinical Evidence. Ed. Italiana, 2001:598
15. Clinical Evidence. Ed. Italiana, 2001:600
16. Clinical Evidence. Ed. Italiana, 2001:601
17. Reginster JY et al. Lancet 2001;357:251-256
18. Towheed TE et al. Acetaminophen for osteoarthritis (Cochrane Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD004257. DOI:10.1002/14651858.CD004257.
19. McAlindon T et al. Am J Med 2004;117:643-649.
20. Goldenberg DL et al. JAMA. 2004; 292:2388-2395.
21. Vas J et al. BMJ 2004; 329:1216
22. Bjordal JM et al. BMJ 2004; 329:1317
23. Dougados M et al. Ann Rheum Dis 2004;63:1611-1617.
24. Godwin M et al. Can Fam Physician February 2004;50:241-8
25. Arrich J et al. CMAJ 2005 Apr 12; 172:1039-43
26. Jordan KM et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies including Therapeutic Trials. Ann Rheum Dis 2003; 62:1145
27. Clegg DO et al. Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis. N Engl J Med 2006 Feb 23; 354:795-808
28. Clinical Evidence, 3° Ed. Italiana. In <http://aifa.ecce.minsa.it>
29. Circulation. 2006;113:1578-1587
30. Scharf Hanns-Peter et al. Acupuncture and Knee Osteoarthritis. A Three-Armed Randomized Trial . Ann Intern Med 2006 Jul 4; 145:12-20
31. Rintelen B et al. A Meta-analysis of Controlled Clinical Studies With Diacerein in the Treatment of Osteoarthritis Arch Intern Med. 2006 Sept 25;166:1899-1906.
32. Fidelix TSA et al. Diacerein for osteoarthritis. [url]<http://www.cochrane.org/reviews/en/ab005117.html>[/url]. Accesso del 27 settembre 2006
33. Perlman AI et al. Massage Therapy for Osteoarthritis of the Knee. A Randomized Controlled Trial . Arch Intern Med. 2006 Dec 11;166:2533-2538
34. Reichenbach S et al. Meta-analysis: Chondroitin for Osteoarthritis of the Knee or Hip. Ann Intern Med 2007 Apr 17; 146:580-590





35. <http://www.pillole.org/public/aspruke/news.asp?id=3818>