

# **MALATTIE REUMATICHE: COSA SONO E COME CURARLE**

Dott. ssa Gloria Crepaldi  
S.S.D.D.U Reumatologia  
A.O. Mauriziano Umberto I di Torino

# AGENDA

- COSA SONO LE MALATTIE REUMATICHE
- QUANDO SOSPETTARLE
- ESAMI UTILI
- TERAPIE
- RIFERIMENTI

# **CLASSIFICAZIONE DELLE MALATTIE OSTEO-ARTICOLARI E DEI TESSUTI CONNETTIVI (malattie reumatiche)**

1. Artriti primarie e spondilo-enteseoartriti
2. Connettiviti e vasculiti
3. Artriti da agenti infettivi
4. Artropatie da microcristalli e dismetaboliche
5. Artrosi (osteoartrosi)
6. Reumatismi extra-articolari
7. Sindromi neurologiche neurovascolari e psichiche
8. Malattie dell'osso
9. Malattie congenite del connettivo
10. Neoplasie e sindromi correlate
11. Altre malattie con manifestazioni reumatologiche

# **Prevalenza di alcune malattie reumatiche nella popolazione generale**

• Artrosi	10 %
• Reumatismi extra-articolari	8 %
• Artriti	1,5 %
• Connettiviti	0,5 %

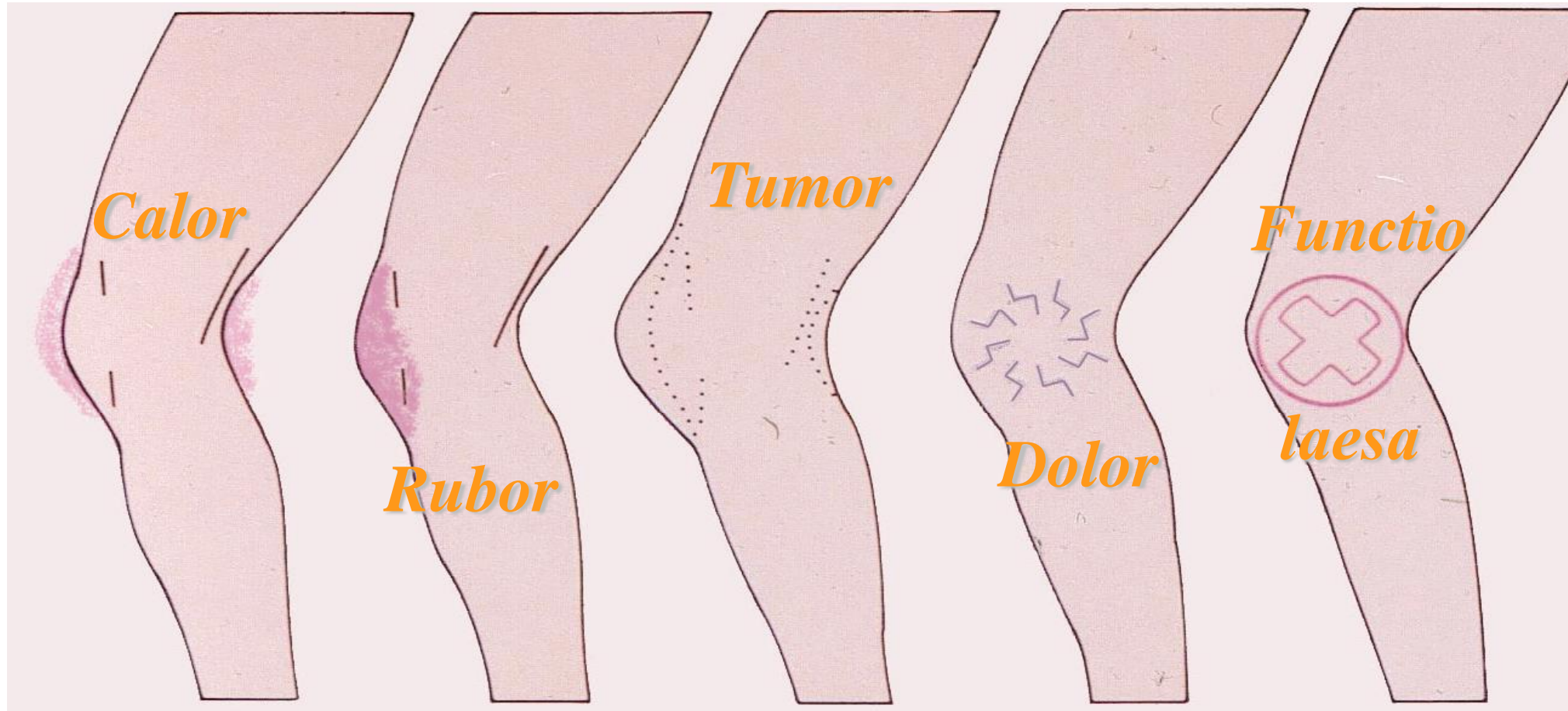
# Dolore in Reumatologia

**Infiammatorio**: localizzato, presente anche a riposo e di notte; associato a rigidità mattutina superiore a 30 minuti (ma spesso anche di ore) che trae beneficio dall'attività fisica moderata. E' caratteristico delle forme di artrite.

**Meccanico**: localizzato, presente prevalentemente al carico, peggiora con l'attività fisica e trae beneficio dal riposo; la rigidità mattutina si protrae solo per pochi minuti. E' caratteristico dell'artrosi.

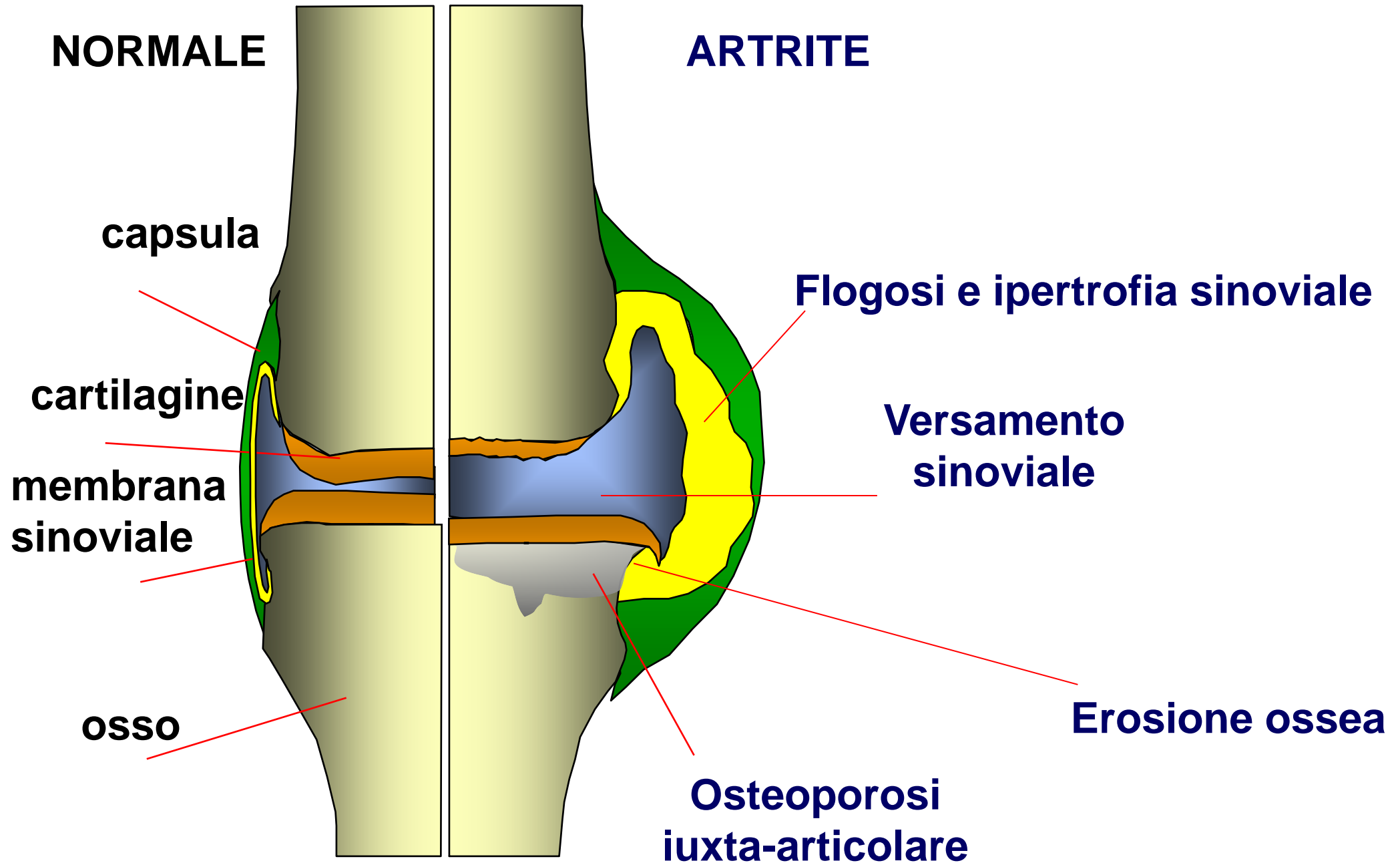
**Fibromialgico**: diffuso, costante, aggravato da fattori ambientali e da stress. Associato a facile affaticabilità.

# *Segni cardinali dei processi infiammatori*

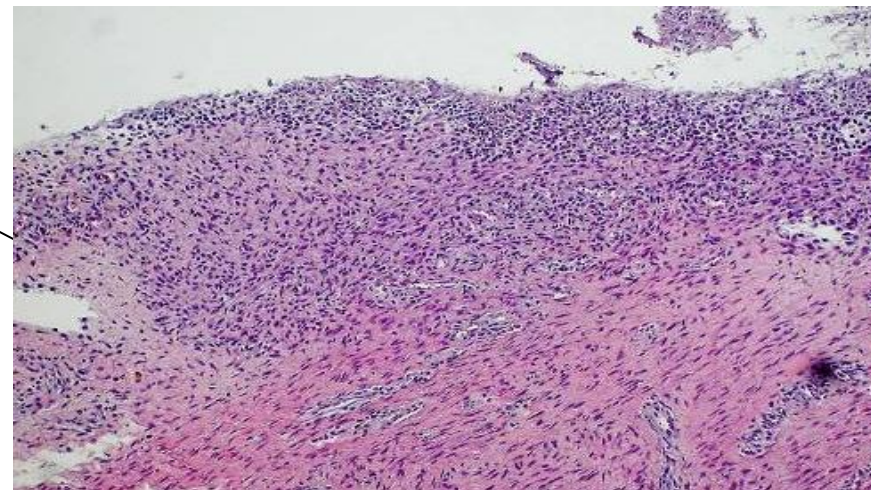
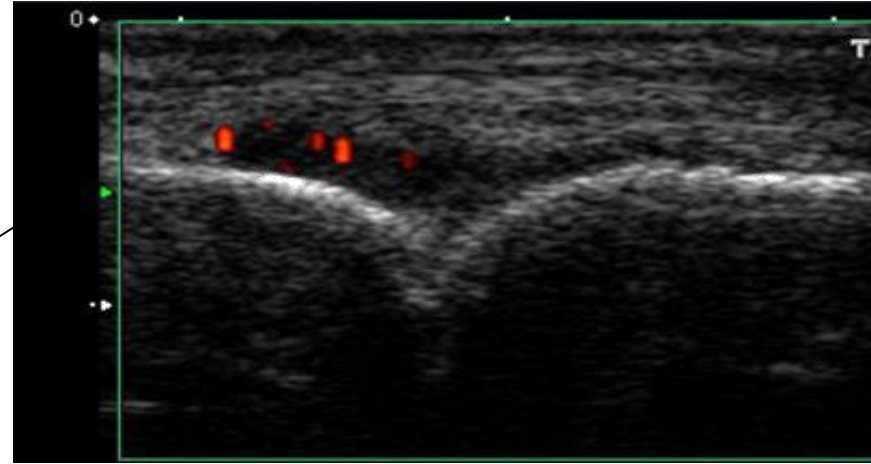
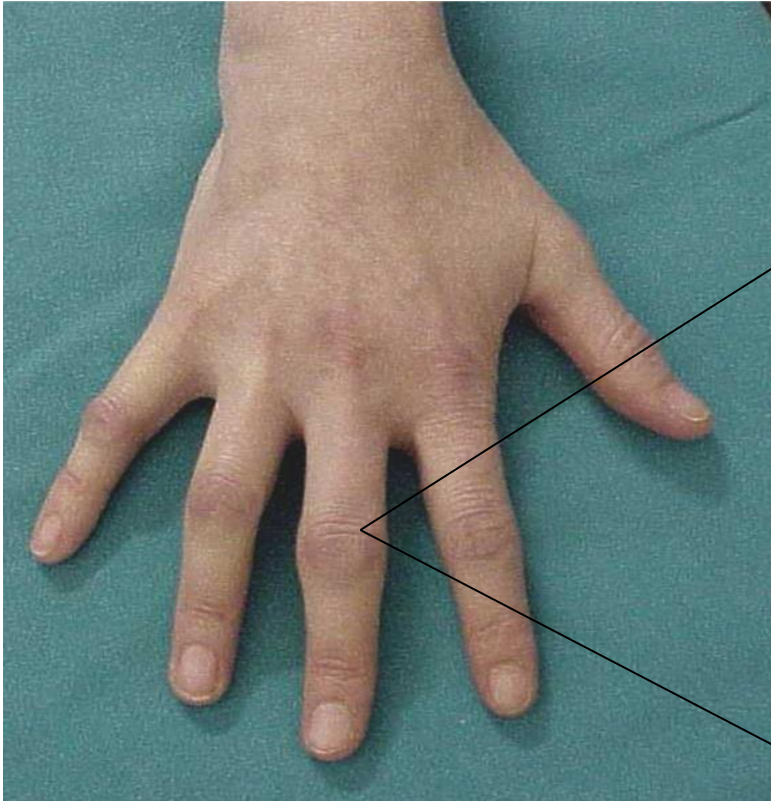


**NORMALE**

**ARTRITE**



# ARTRITE: tumefazione articolare da versamento e ipertrofia sinoviale





# ARTRITI PRIMARIE

Artrite reumatoide

Poliartrite indifferenziata

Spondiloartriti

- Spondilite anchilosante
- Artrite psoriasica
- Spondilo-entesoartriti enteropatiche (m. di Crohn, rettocolite)
- Spondilo-entesoartriti reattive (ex Sd di Reiter)
- Sindrome SAPHO
- Spondilo-entesoartriti indifferenziate

Artriti idiopatiche giovanili

Artriti transitorie o ricorrenti e sindromi autoinfiammatorie

## LA DIAGNOSI DI ARTRITE REUMATOIDE E' BASATA SULL'ESAME CLINICO

Per formulare una ipotesi diagnostica di patologia reumatica servono:

- ANAMNESI DETTAGLIATA
- ESAME OBIETTIVO COMPLETO

Non esistono test di screening per le patologie reumatiche; quindi, richiedere un gran numero di test di laboratorio ad un paziente con dolori muscolari ed articolari può portare a falsi-positivi e può fuorviare il medico portandolo ad escludere la presenza di una patologia reumatica.

# EPIDEMIOLOGIA

## ***Prevalenza:***

Nord America	0.5- 1 %
Europa	0.2-1.9 %
Asia	0.2 - 1 %
Africa	0.1-0.9 %
<b>Italia</b>	<b>0.3 - 0.5% ( F 0.6% M 0.25%)</b> <b>170.000 (F) + 60.000 (M) = 230.000 (malati di AR)</b>

***Incidenza:*** Italia (20 nuovi casi /100.000 /anno)

***Rapporto M/F:*** 1:3 – 1:4

***Età esordio:*** qualsiasi età; punta massima 40-50 aa

# ARTRITI DA AGENTI INFETTIVI

## Artriti infettive

- Artriti e spondilodisciti batteriche
- Artriti e spondilodisciti da miceti
- Artriti virali
- Artriti parassitarie

## Artriti reattive o post-infettive

- Da infezione orofaringea (Reumatismo articolare acuto)
- Da infezione urogenitale
- Da infezione enterica
- Da altre infezioni e infestazioni

# **ARTROPATIE DA MICROCRISTALLI E DISMETABOLICHE**

## **Artropatie microcristalline**

- Da urato monosodico (Gotta)
- Da pirofosfato di calcio (Condrocalcinosi)
- Da fosfato basico di calcio
- Da ossalato di calcio
- Da altri cristalli

## **Artropatie in corso di malattie metaboliche**

- Emocromatosi
- Morbo di Gaucher
- Morbo di Wilson
- Iperlipoproteinemia
- Alcaptonuria (Ocronosi)

# CONNETTIVITI E VASCULITI

Lupus eritematoso sistemico

Sclerosi sistemica

Polimiositi e dermato-miositi

Sindrome di Sjögren

Sindromi da sovrapposizione (overlap)

Connettiviti indifferenziate

Sindrome da anticorpi antifosfolipidi

Vasculiti sistemiche (dei grandi, medi, piccoli vasi)

Polimialgia reumatica

Panniculiti e Policondriti

# CONNETTIVITI

## Caratteristiche comuni

- Eziologia multifattoriale, patogenesi autoimmune
- Lesioni istopatologiche da flogosi immuno-mediata
- Interessamento esteso a più organi ed apparati
- Artriti o artromialgie
- Fenomeno di Raynaud
- Sintomi sistemici (febbre, astenia etc)
- Vasculite (porpora, polineuropatia, ematuria etc)
- Presenza di autoanticorpi non organo-specifici (ad esempio anticorpi anti-nucleo)

- Fenomeno di Raynaud:

- primitivo

- secondario : diagnosi precoce di connettivite in particolare di sclerosi sistemica e di affezioni ad essa correlate che rientrano nell'ambito degli " scleroderma spectrum disorders" (MCTD, UCTD,DM)

- Informazioni utili in ambito di : fisiopatologia, diagnosi differenziale





# ARTROSI (OSTEOARTROSI)

## **Artrosi primaria**

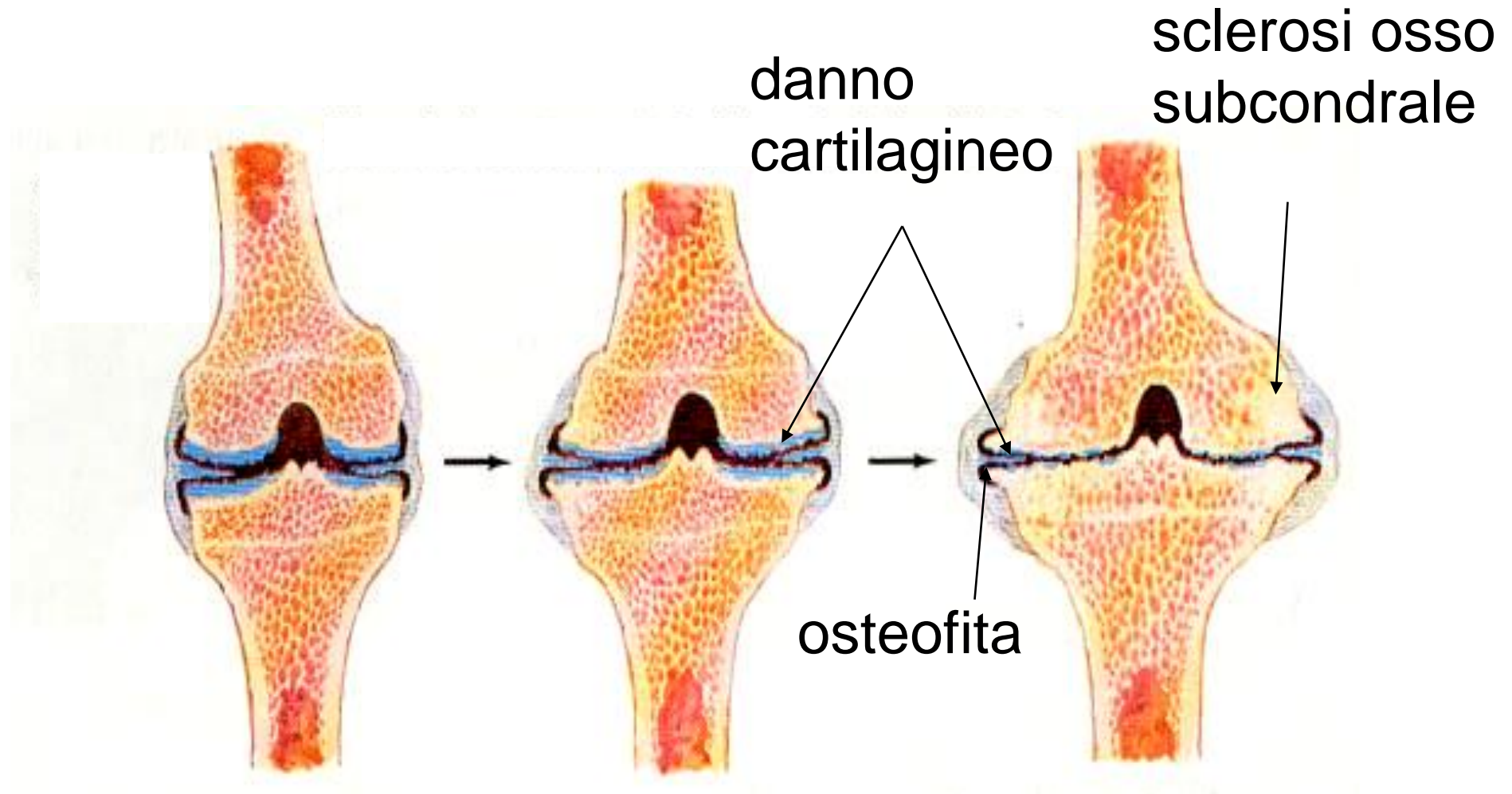
- Artrosi localizzata
- Artrosi generalizzata
- Artrosi erosiva delle dita

## **Artrosi secondaria**

- A traumatismi
- Ad anomalie di sviluppo
- A turbe biomeccaniche
- Ad alterazioni della struttura ossea
- A malattie metaboliche ed endocrine
- A malattie ereditarie del connettivo
- A malattie ematologiche
- Ad artriti

# NORMALE

# ARTROSI



**NORMALE**

**ARTRITE**

**capsula**

**cartilagine**

**membrana  
sinoviale**

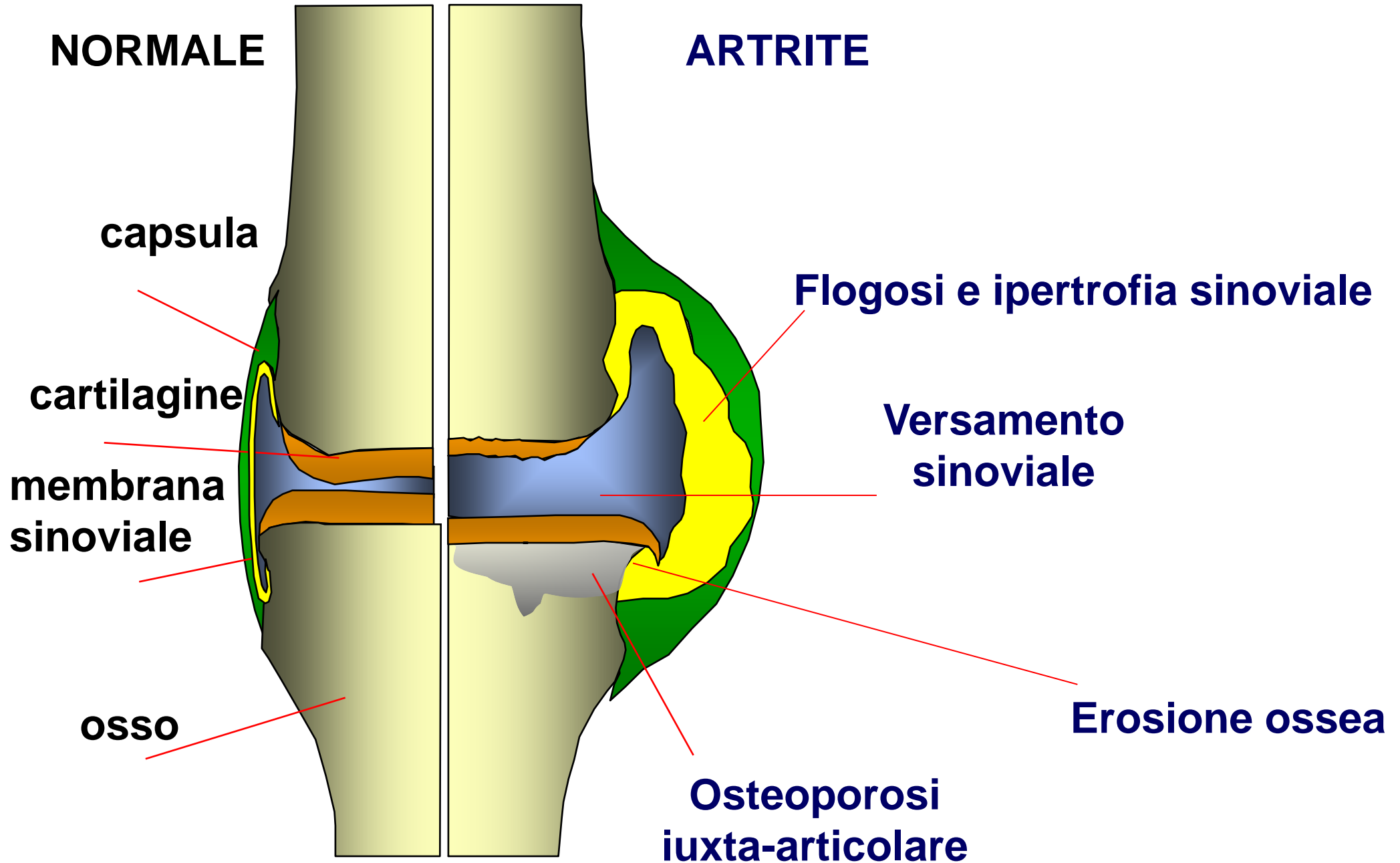
**osso**

**Flogosi e ipertrofia sinoviale**

**Versamento  
sinoviale**

**Erosione ossea**

**Osteoporosi  
iuxta-articolare**



# REUMATISMI EXTRA-ARTICOLARI

## Reumatismi extra-articolari localizzati

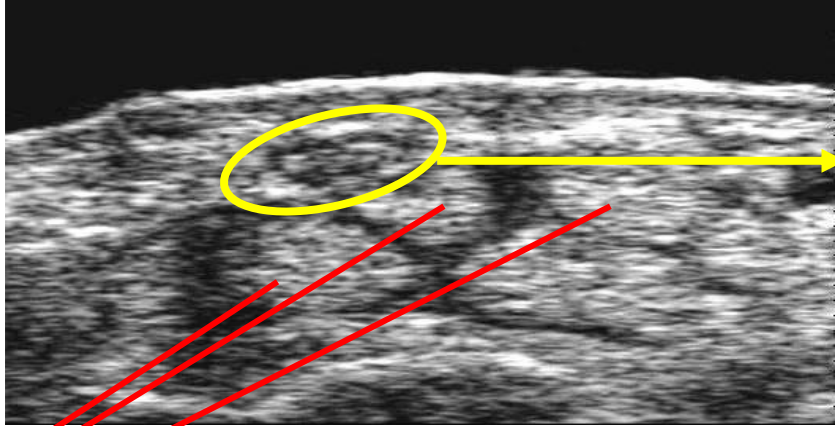
- Entesopatie
- Tenosinoviti (ex stenosante di de Quervain)
- Tendinosi e rotture tendinee
- Borsiti
- Aponeurosi, fasciti e capsuliti
- Cisti sinoviali

Sindromi miofasciali

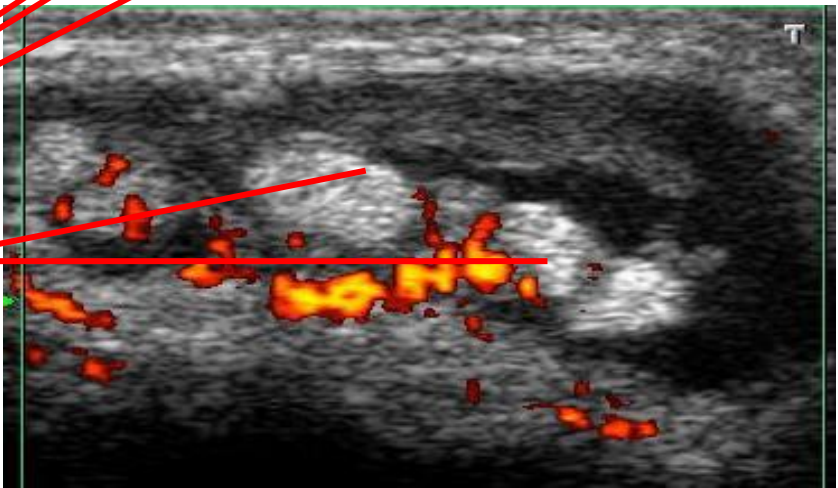
## Reumatismi extra-articolari generalizzati

- Fibromialgia
- Iperostosi scheletrica idiopatica diffusa (DISH)

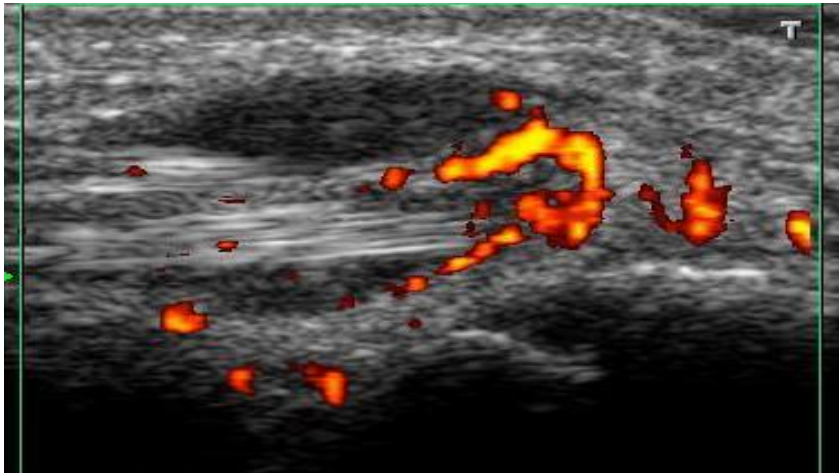
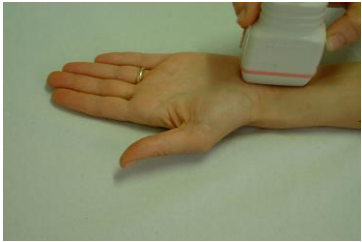
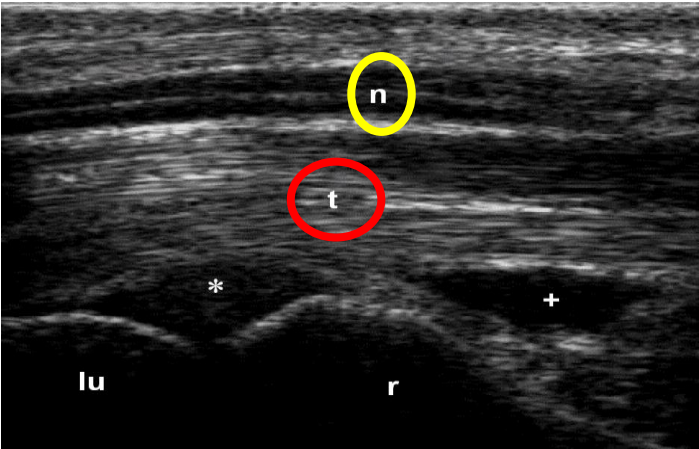
**sindrome  
del canale  
carpale**



Nervo  
mediano



Tendini flessori



# **MALATTIE DELL'OSSO**

## **Osteoporosi generalizzate**

- Primitiva (post-menopausale, senile, idiopatica)
- Associate ad altre condizioni (ex. artrite reumatoide)

## **Osteoporosi regionali**

## **Osteomalacie**

Osteodistrofia renale

Displasie scheletriche ed osteopatie addensanti

Osteopatie genetiche

## **Malattia ossea di Paget**

Osteonecrosi asettiche

Osteomieliti

Osteopatie infiltrative granulomatose e tossiche

Tumori benigni e maligni dell'osso

# **MALATTIE CONGENITE DEL CONNETTIVO**

Sindrome di Marfan

Sindrome di Ehlers – Danlos

Osteogenesi imperfetta

Sindromi familiari da ipermobilità articolare benigna

Displasie ossee ed articolari

Condrodistrofie

Cutis laxa

Pseudoxantoma elastico

Epidermolisi bollosa

## **NEOPLASIE E SINDROMI CORRELATE**

Neoplasie articolari e tendinee

- Benigne
- Maligne

Sindromi correlate a neoplasie e paraneoplastiche

# **ALTRE MALATTIE CON POSSIBILI MANIFESTAZIONI REUMATOLOGICHE**

Sarcoidosi

Amiloidosi

Malattie dell'apparato digerente

Malattie dell'apparato emolinfopoietico

Malattie dell'apparato respiratorio

Malattie della cute e delle mucose

Malattie endocrino-metaboliche





# Esami di laboratorio in Reumatologia

## Reattanti della fase acuta

VES

PCR

Altri

## Autoanticorpi

Fattori reumatoidi

Anticorpi antinucleo

ANCA

Ab anticardiolipina

Crioglobuline

## Esame del liquido sinoviale

## Esami ematologici

Emocromo

Coagulazione

Complementemia

## Esame urine

## Esami metabolici

Uricemia

fx renale ed epatica

Calcemia, ferritinemia

Enzimi muscolari

## Accertamenti microbiologici

Colture

Sierologie

## ***Velocità di eritrosedimentazione (VES)***

rapidità con cui i GR sedimentano in provetta (metodica Westergren)

espressa in mm/1h

è influenzata da:

- dimensioni e numero dei GR

- proteine plasmatiche (immunoglobuline, fibrinogeno)

- forze di attrazione elettrostatica tra i GR

dopo l'insulto flogistico la sua variazione si instaura in circa 24 ore

alla fine dell'insulto flogistico la sua discesa è lenta

valori riferimento: maschi < 15, donne < 20, anziani <30

## ***Proteina C reattiva (PCR)***

promuove la clearance antigenica e di detriti tissutali da parte dei complessi macromolecolari

è espressa in mg/dl

viene misurata con metodica nefelometrica

è prodotta a livello epatico

IL-1, IL-6 e TNF $\alpha$  ne stimolano la sintesi

può aumentare di 500 volte rispetto ai valori basali in caso di flogosi

correla strettamente con l'andamento della flogosi (rapida salita, rapida discesa)

	<b>VES</b>	<b>PCR</b>
Sensibilità	bassa	elevata
Tempo raddoppiamento	Circa 4 gg	6 ore
Max incremento	10X	500X
Influenzata da	Cibo, età, sesso, alterazioni eritrocitarie, gammaglobuline	età, sesso, obesità
Correlazione con attività di malattia	AR buona  LES buona	AR molto buona  LES scarsa

# Autoanticorpi

- **Fattore reumatoide**: presente nel 70% dei pazienti con artrite reumatoide. Non specifico
- **Anti-CCP**: presenti in corso di artrite reumatoide. Più specifici del fattore reumatoide
- **Anticorpi antinucleo**: presenti nella maggior parte delle connettiviti sistemiche  
Non specifici
- **Anticorpi anti-ENA**: utili per una migliore definizione della positività antinucleare. Utili come marcatori diagnostici e prognostici
- **Anticorpi anti-DNA**: specifici per il LES. Indicatori di malattia in fase attiva
- **Anticorpi anti-fosfolipidi**: associati a condizioni cliniche particolari (trombosi, problemi legati alla gravidanza) configurano il quadro della sindrome da antifosfolipidi
- **ANCA**: associati ad alcune forme di vasculite (Wegener, Churg Strauss, Micropoliangioite)
- **Altri autoanticorpi**: (es. anti-mitocondrio, anti-gliadina)

# Condizioni associate a positività del Fattore Reumatoide

<b>Crioglobulinemia mista</b>	<b>~ 100%</b>
<b>Sindrome di Sjögren</b>	<b>~ 80%</b>
<b>Artrite reumatoide</b>	<b>~70%</b>
<b>LES, MCTD</b>	<b>~ 50%</b>
<b>Altre connettiviti</b>	<b>~ 30%</b>
<b>Artrite cronica giovanile</b>	<b>&lt; 10%</b>
<b>Gotta, altri reumatismi</b>	<b>&lt; 10%</b>

**Epatopatie croniche**  
**Inf. HCV asintomatica**  
**Endocardite, tubercolosi**  
**Pneum. interstiziali**  
**Broncopneum. croniche**  
**Emolinfopatie**

**Età > 60 anni**

# Condizioni associate a positività dell'ANA test

## Malattie reumatiche

LES	~ 98%
Sclerosi sistemica	~ 90%
Sjogren	~ 60%
Polimiosite	~ 50%
Artrite reumatoide	~ 40%
Vasculiti	~ 30%

## Individui sani

Donne > uomini  
Aumenta con età  
Parenti di malati con MR

## Da farmaci

## Malattie epatiche

Epatite cronica attiva  
Cirrosi biliare primitiva  
Epatopatia alcolica

## Malattie polmonari

Fibrosi polmonare idiopatica  
Asbestosi  
Ipertensione polmonare primitiva

## Infezioni croniche

## Neoplasie

## Malattieematologiche

PTT  
Anemia emolitica autoimmune

## Varie

Malattie endocrine  
Malattie neurologiche (SM)  
Insufficienza renale terminale  
Trapianto di organi



# Diagnostica strumentale in Reumatologia

## - Radiografia convenzionale:

segni Rx di artrite, artrosi, periartrite calcifica, condrocalcinosi, fratture vertebrali, alterazioni pleuro-parenchimali polmonari

## - Ecografia muscolo-scheletrica:

valutazione articolare, diagnosi di sindrome del tunnel carpale

- TC: interstiziopatia polmonare (HRTC), tromboembolia polmonare (TC spirale) alterazioni SNC, SN periferico (patologie del rachide), alterazioni ossee (es. fratture non evidenti ad Rx)

- RM: alterazioni SNC, periferico (neuropatie da compressione), osteonecrosi asettiche, algoneurodistrofia riflessa, lesioni capsulo-legamentose o tendinee, sacroileite. Valutazione articolare

## - DEXA femorale e lombare:

osteoporosi

- Scintigrafia ossea: morbo di Paget osseo, osteonecrosi asettiche, algodistrofie, sacroileite, flogosi articolare

## - Capillaroscopia periungueale:

diagnostica differenziale del fenomeno di Raynaud

# CAPILLAROSCOPIA



# Ecografia articolare

- non invasiva (no radiazioni ionizzanti)
- facilmente accessibile e ripetibile
- visualizzazione multiplanare
- elevata risoluzione (sonde ad alta frequenza) elevato dettaglio anatomico
  - da valutazione morfologica a valutazione strutturale
- possibile valutazione dinamica
- basso costo / esame

## **Cosa fa vedere**

Quasi tutto, (versamento, iperplasia m. sinoviale, spessore cartilagineo, corticale ossea, capsula, tendini, legamenti, guaine tendinee, borse, noduli reumatoidi, muscoli)

## **Cosa non fa vedere**

osso sub-condrale e midollare

## **Limiti della metodica**

- metodica operatore-dipendente
- visione non panoramica
- “finestra acustica”
- costo apparecchiatura

# Risonanza Magnetica articolare

- elevata sensibilità
- multiplanarietà dei piani di studio
- elevata risoluzione di contrasto
- studio globale dell'articolazione nelle sue varie componenti (osso, cartilagine, parti molli)

“whole organ visualization”

- fornisce immagini
  - condivisibili
  - non influenzate dall'operatore
  - comparabili nel tempo

## Cosa fa vedere

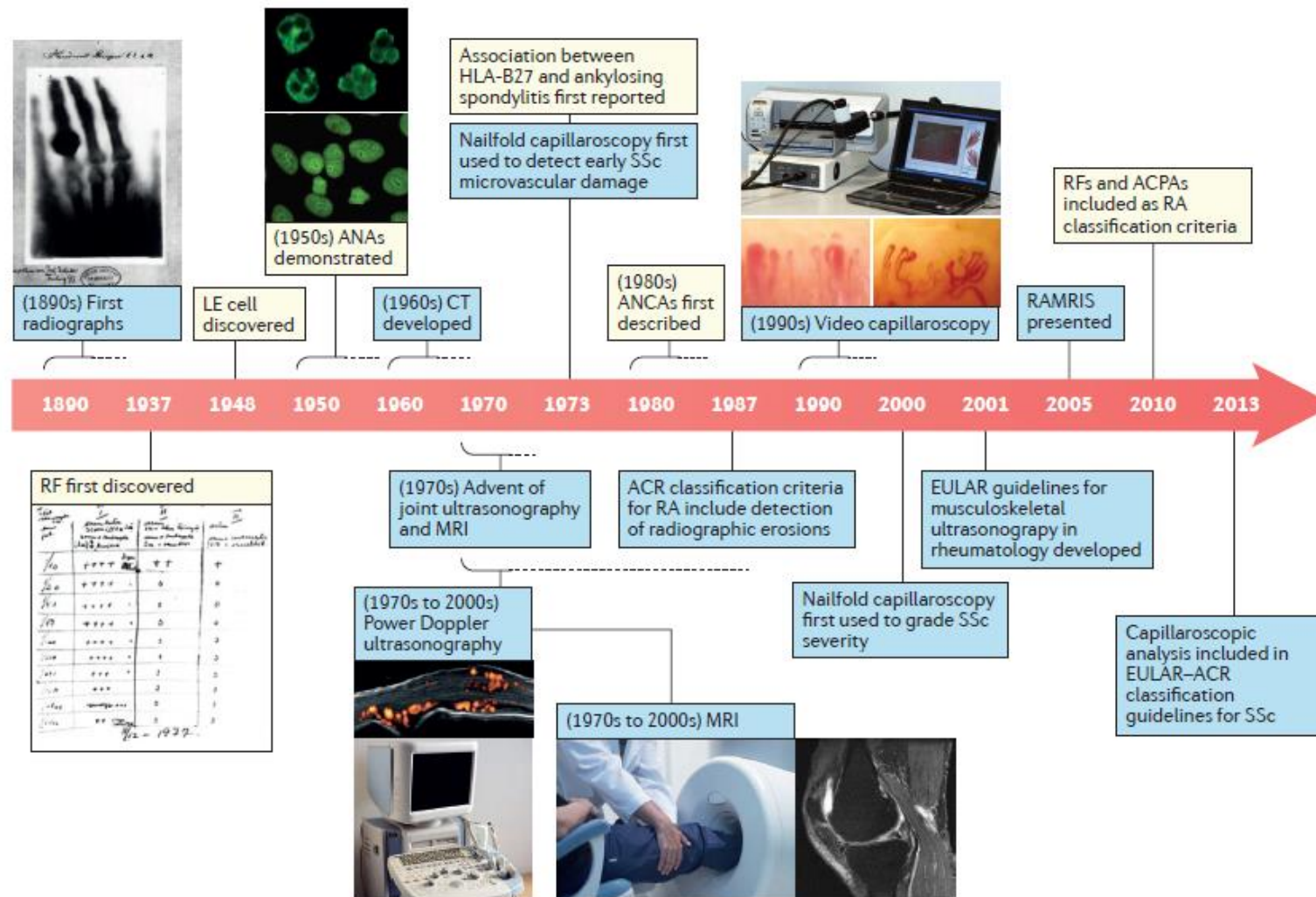
- Sinovite
- Edema osseo midollare
- Erosioni
- Versamento
- Alterazioni tendinee, borse, legamenti
- Tenosinoviti
- Cartilagine (alta risoluzione)

## Limiti

- costi elevati
- limitata accessibilità
- possibili controindicazioni
- standardizzazione difficile
- basso agreement nelle letture
- mancano scoring validati
- poca familiarità con la metodica

# Malattie Reumatiche: passato, presente e futuro

## Linea del tempo: diagnosi



# POLIARTRITE SIMMETRICA

## ESAMI EMATICI NECESSARI:

- Emocromo
- VES - PCR
- Fattore reumatoide
- Funzionalità epatica
- Funzionalità renale

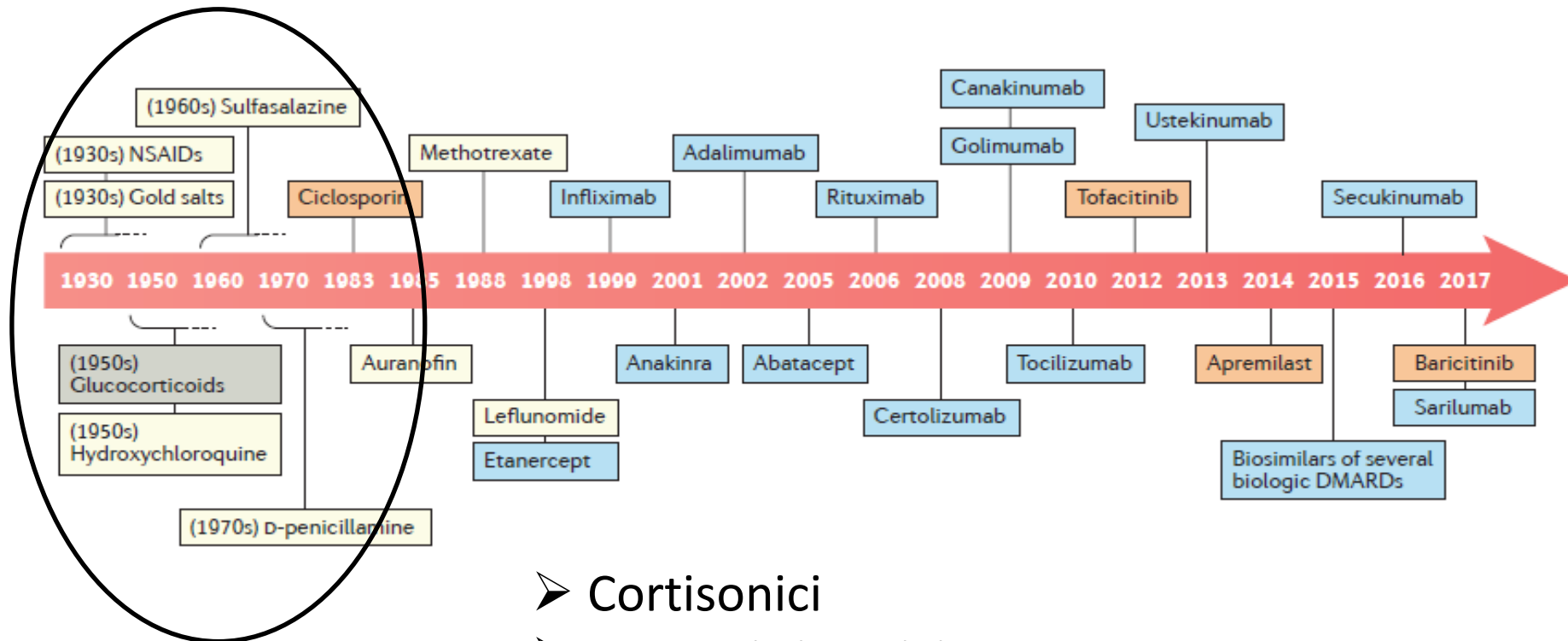
## ESAMI UTILI:

- Rx segmenti scheletrici
- Anticitrullina
- ANA

**VISITA REUMATOLOGICA**



# Malattie Reumatiche: terapia



- Cortisonici
- Farmaci sintetici



# The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1950



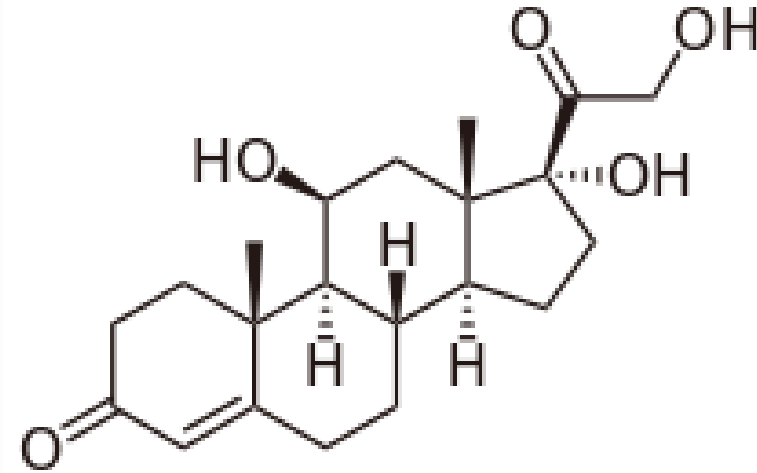
Edward Calvin  
Kendall



Tadeus Reichstein

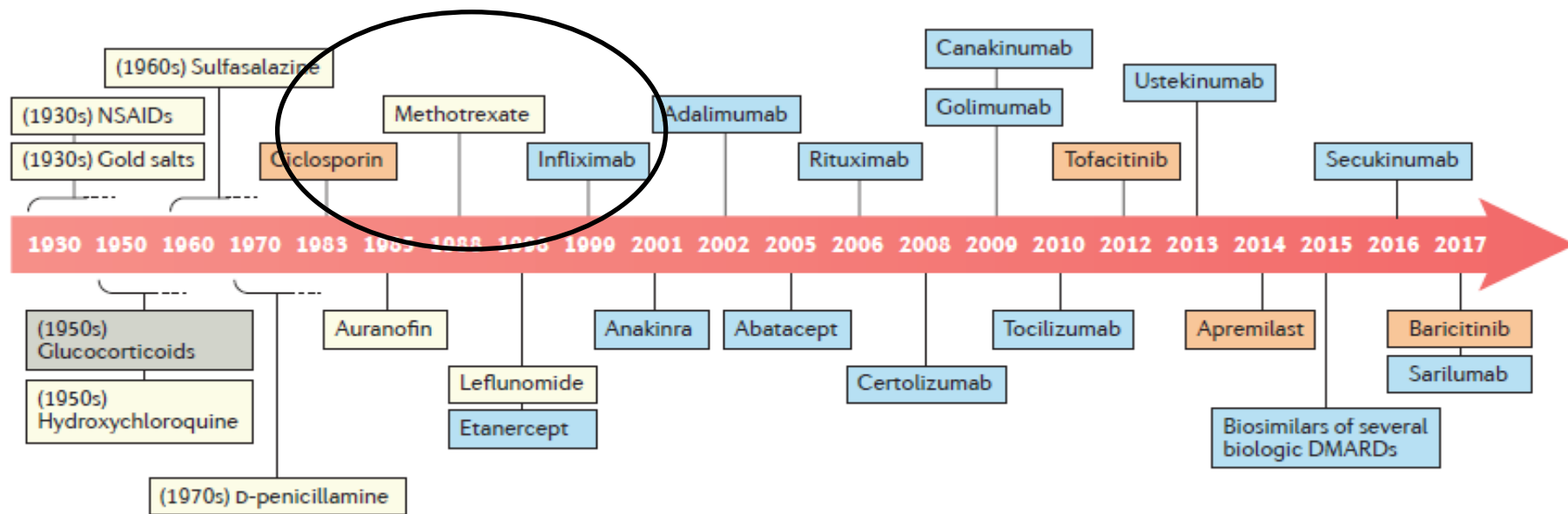


Philip Showalter  
Hench



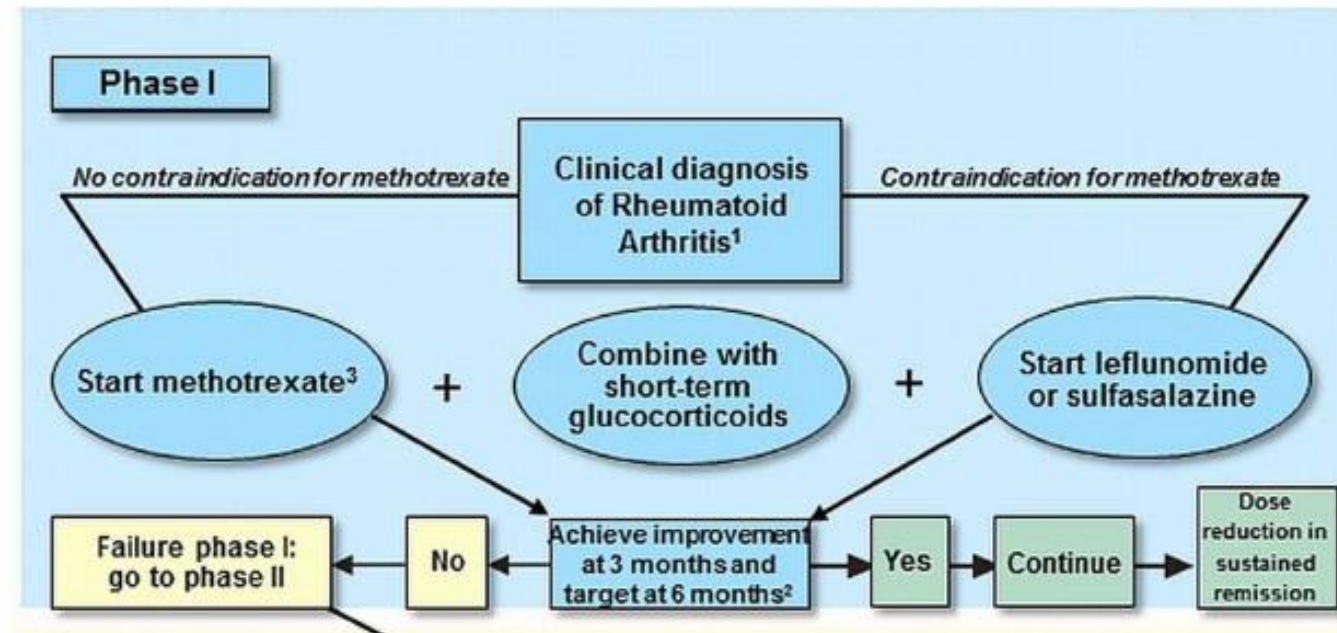
**DISEASE MODIFYING**  
ANTI-RHEUMATIC DRUGS (DMARDs)\*

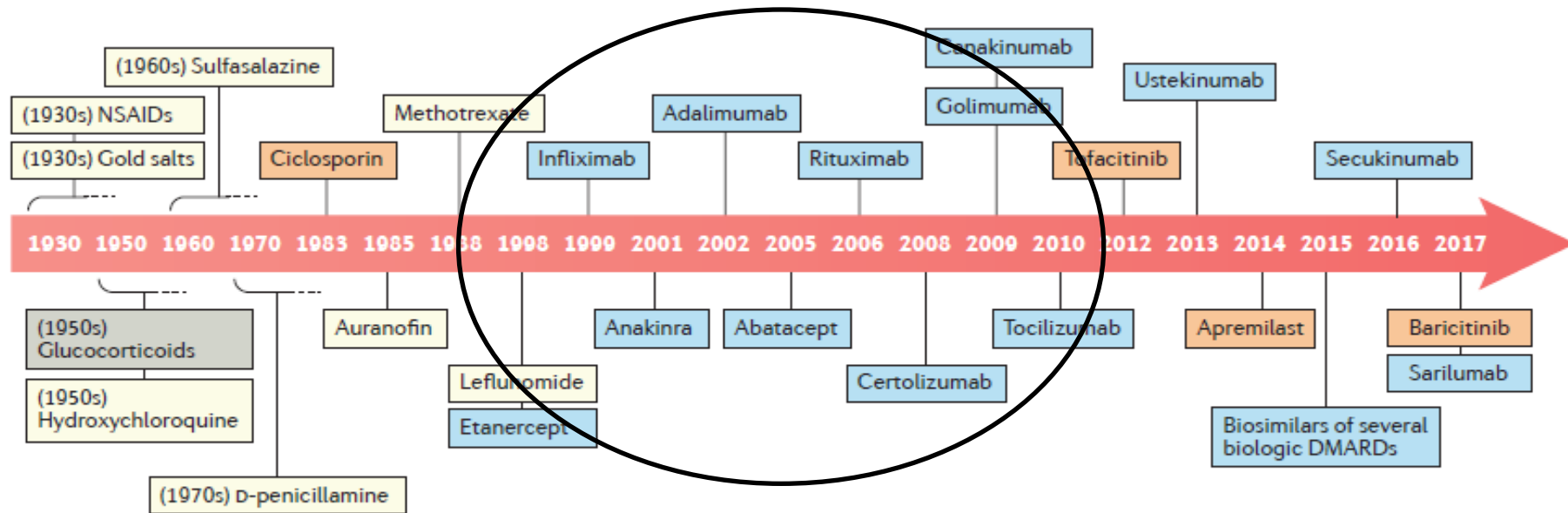




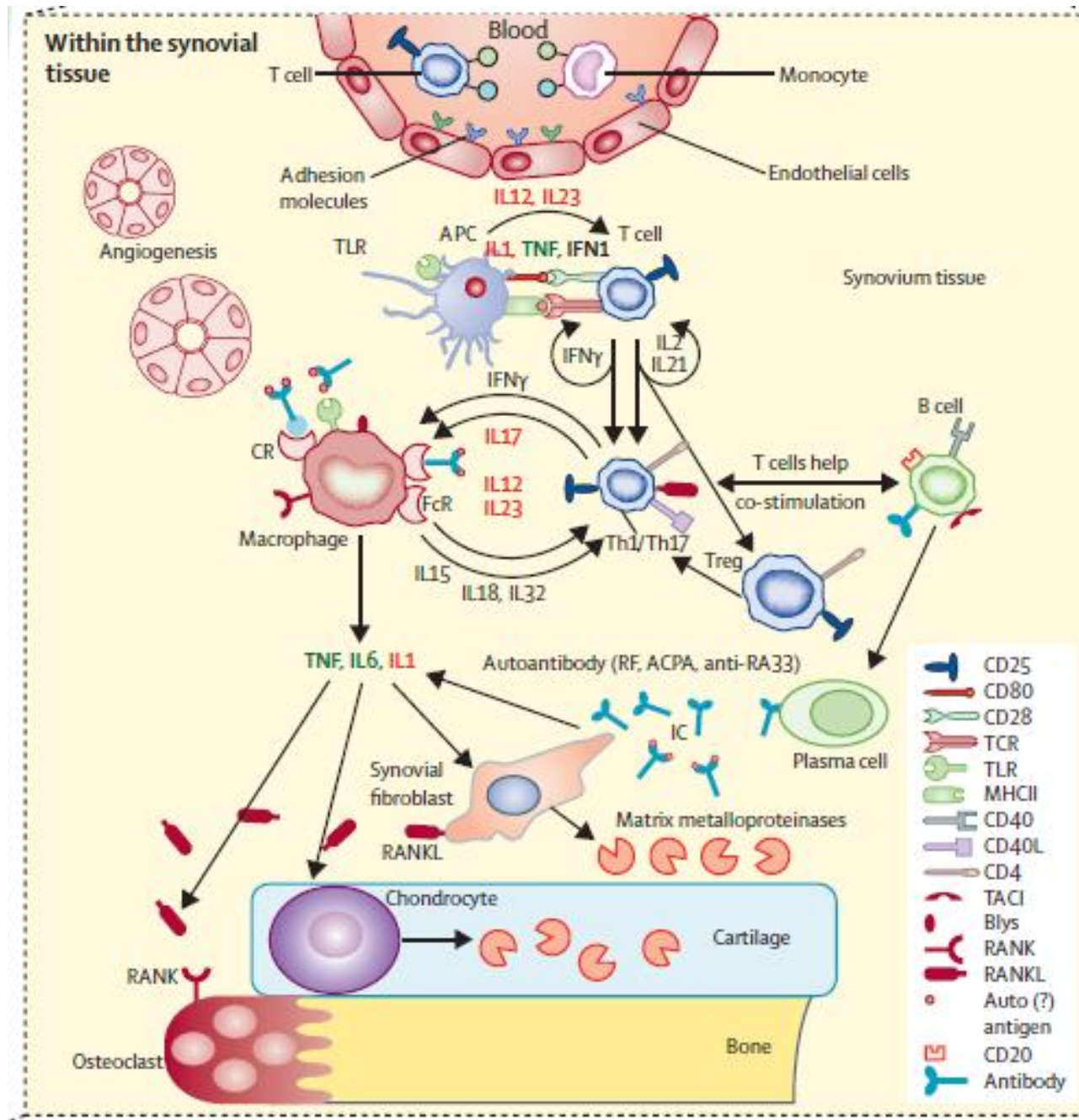
➤ Metotressato

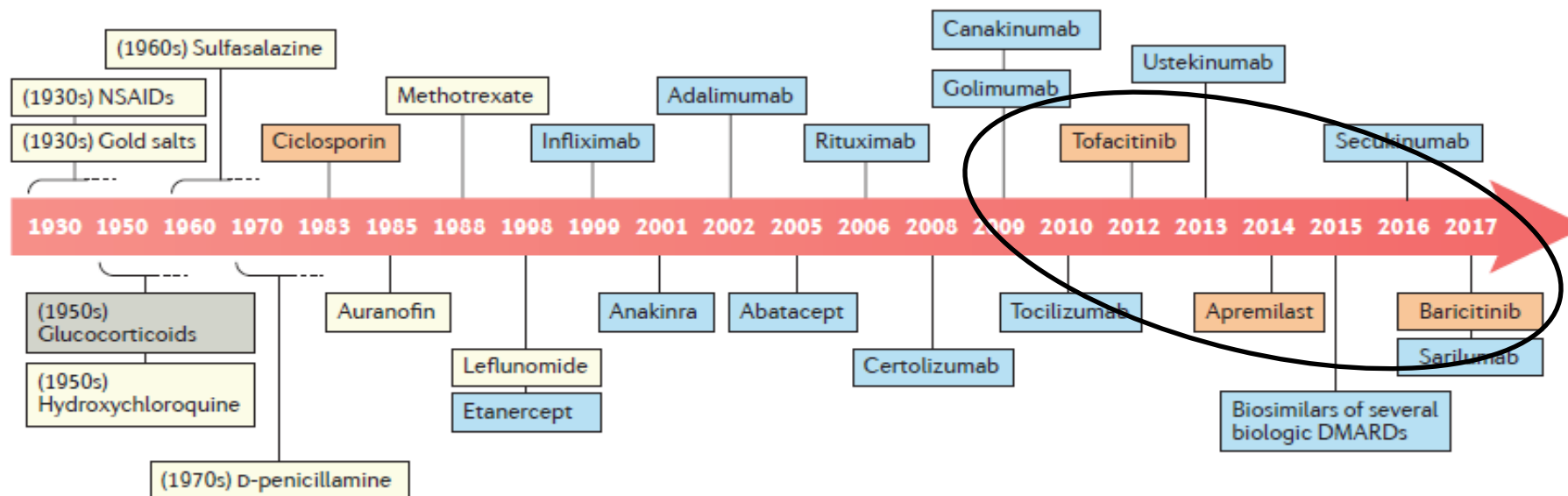
# EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update





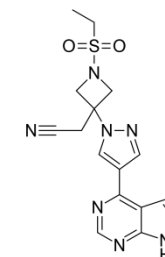
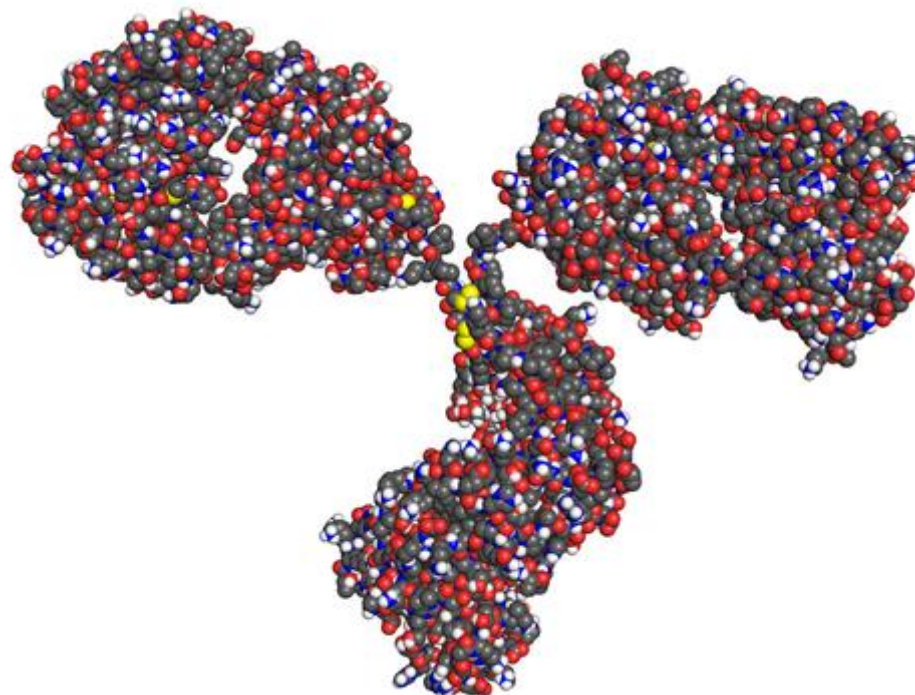
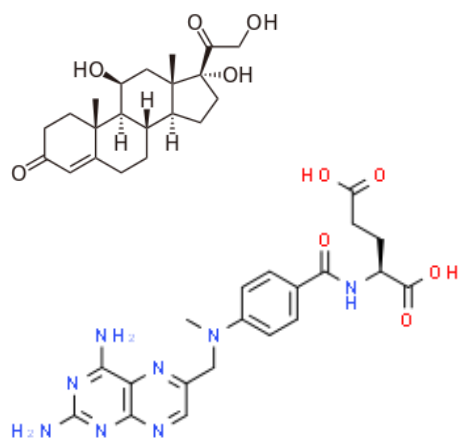
## ➤ Farmaci biologici





➤ Piccole molecole intracellulari





1930 1950 1960 1970 1983 1985 1988 1998 1999 2001 2002 2005 2006 2008 2009 2010 2012 2013 2014 2015 2016 2017



# **Attenzione agli effetti collaterali**

## **Rischio di infezione in corso di terapia con Farmaci Biologici**

- Valutazione dei fattori di rischio aggiuntivi (altre terapie, comorbidità)
- Screening pre-terapia e profilo di rischio
- Vaccinazioni
- Informazione sulla gestione delle infezioni, interventi, ecc..
- Riduzione del dosaggio dei cortisonici



**la Repubblica**

Artrite reumatoide, arriva in Italia  
un nuovo farmaco in compresse.

**CORRIERE DELLA SERA**

Artrite reumatoide, fino a 52  
settimane senza dolore.



**DONNA  
MODERNA**

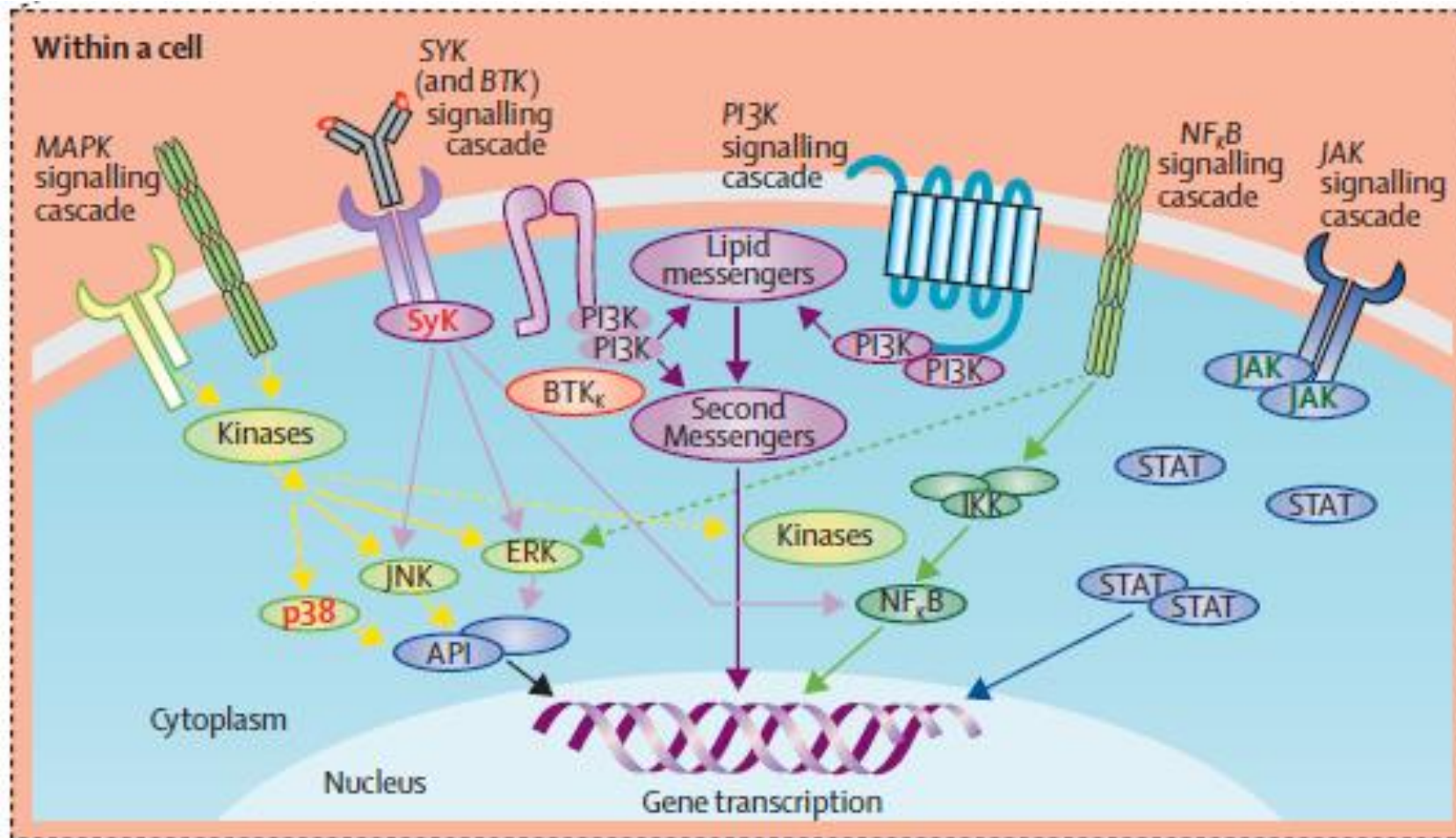
Artrite reumatoide, i nuovi farmaci  
in compresse.

**LA STAMPA**

Baricitinib, il nuovo farmaco  
contro l'artrite reumatoide.

# Malattie Reumatiche: presente

## Le piccole molecole



## La novità delle piccole molecole

- Efficacia rapida su infiammazione e dolore
- Somministrazione per via orale
- Maggiore maneggevolezza per la breve emivita
- Immunogenicità assente
- Azione più “modulata”
- Azione su un maggior numero di bersagli terapeutici

# Malattie Reumatiche: presente e futuro

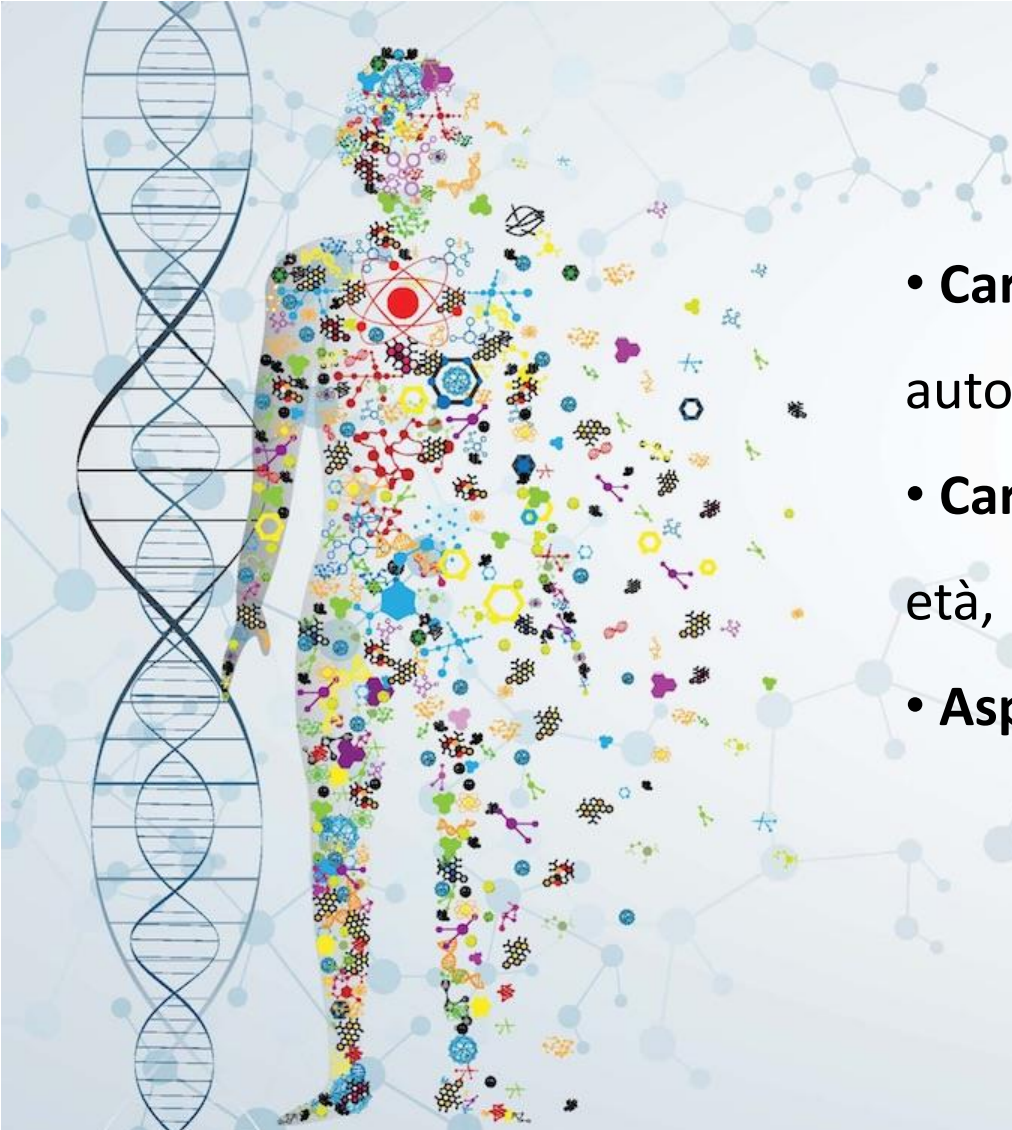
## Terapia personalizzata e Medicina di Precisione





# Malattie Reumatiche: presente e futuro

## Terapia personalizzata e Medicina di Precisione



- **Caratteristiche di malattia** (profilo autoanticorpale, sintomi associati)
- **Caratteristiche del paziente** (genere, età, BMI, comorbidità)
- **Aspetti psico-sociali e gestionali**

# RIFERIMENTI

<https://www.reumatologia.it>

# Grazie

Dott. ssa Gloria Crepaldi  
S.S.D.D.U Reumatologia  
A.O. Mauriziano Umberto I di Torino  
C.so Re Umberto 109

Segreteria 011/5082343  
Ambulatori 011/5082924