

MALATTIE REUMATICHE:

COSA SONO E COME CURARLE

Dott. ssa Gloria Crepaldi
S.S.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-entesoartriti
2. Connennitivi 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 %
- Connennitivi 0,5 %

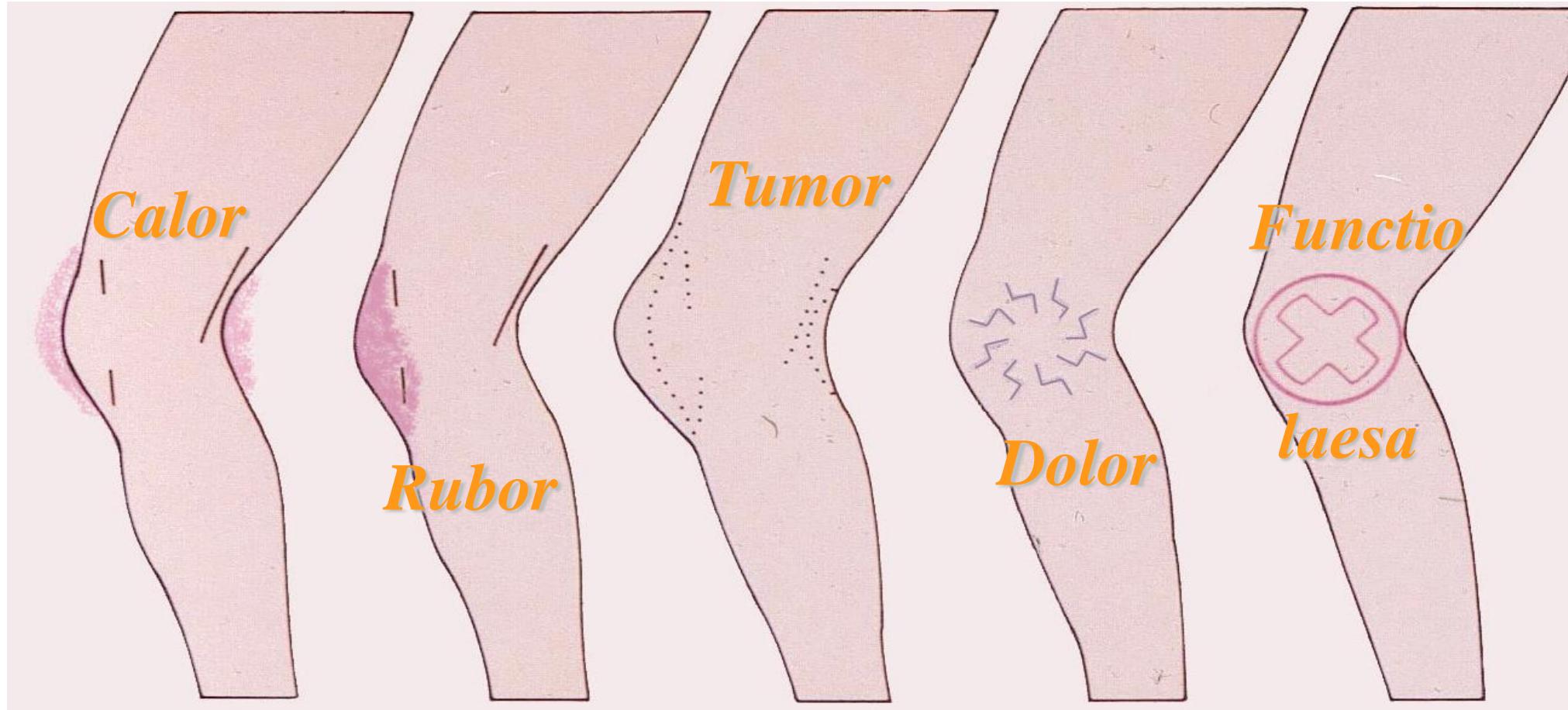
Dolore in Reumatologia

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.

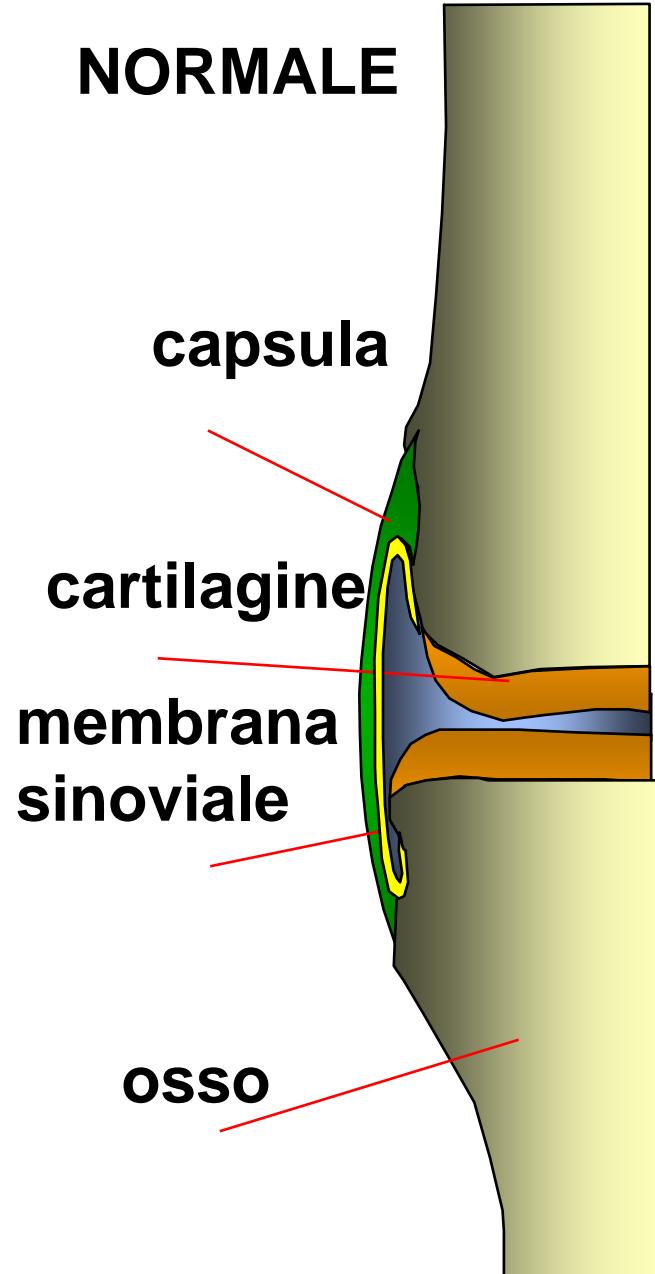
Meccanico: localizzato, presente prevalentemente al carico, peggiora con l'attività fisica e trae beneficio dal riposo; la rigidità mattutina si protrae solo per pochi minuti. E' caratteristico dell'artrosi.

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

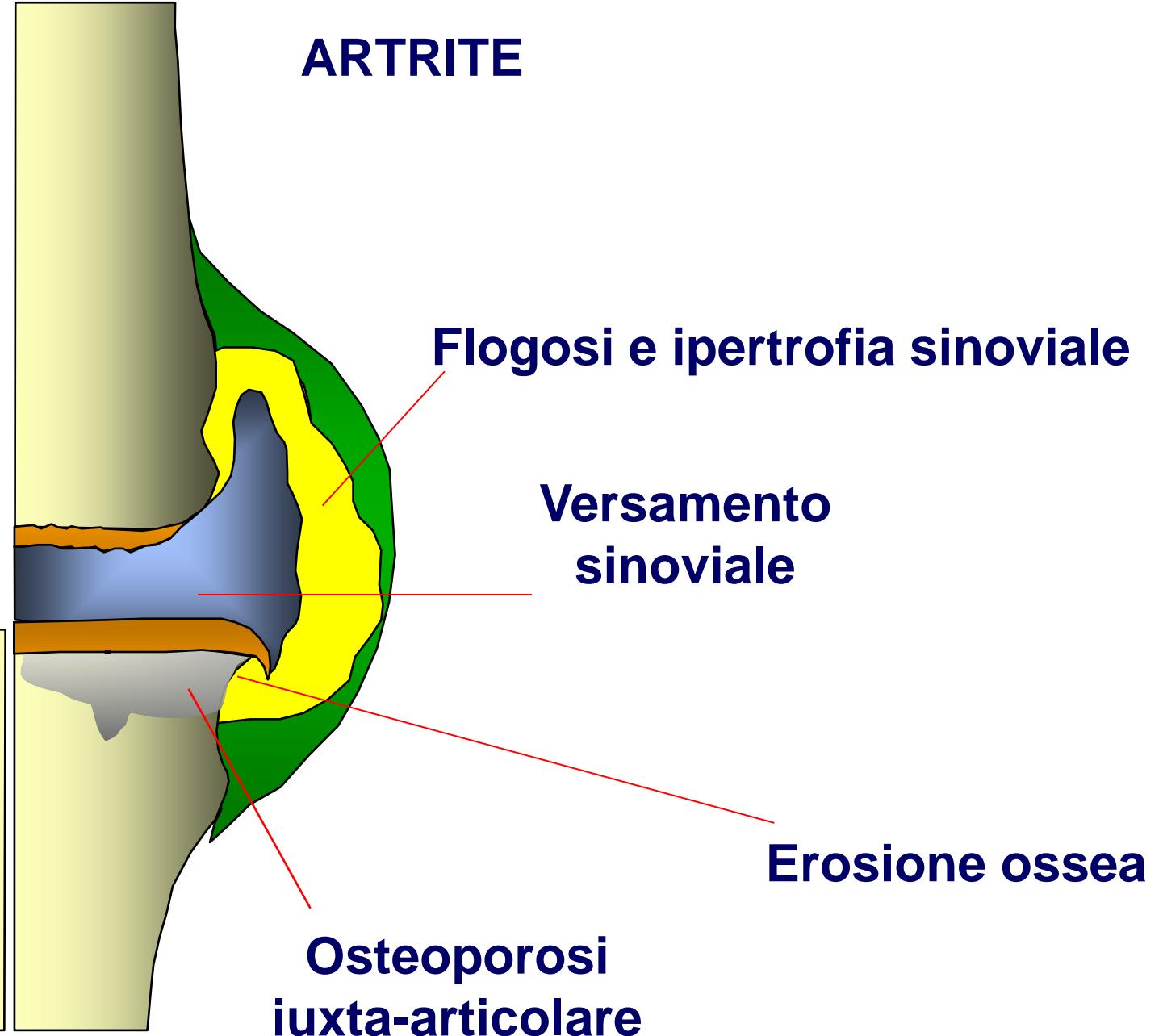
Segni cardinali dei processi infiammatori



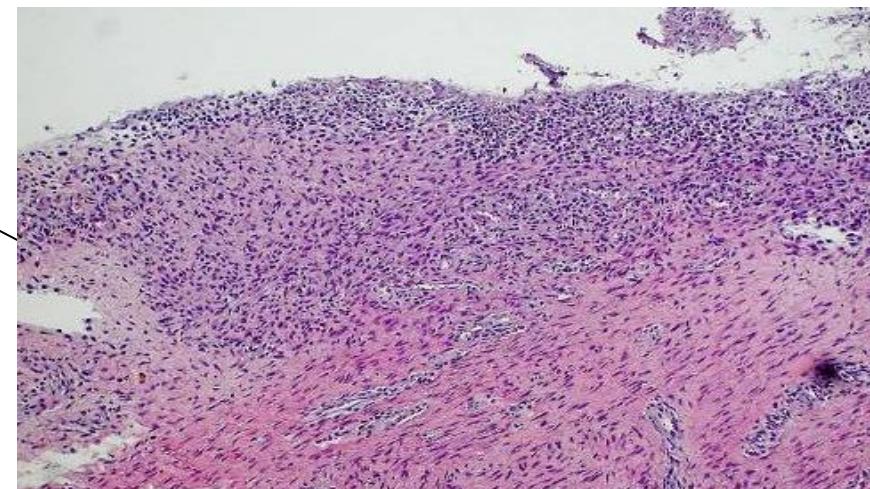
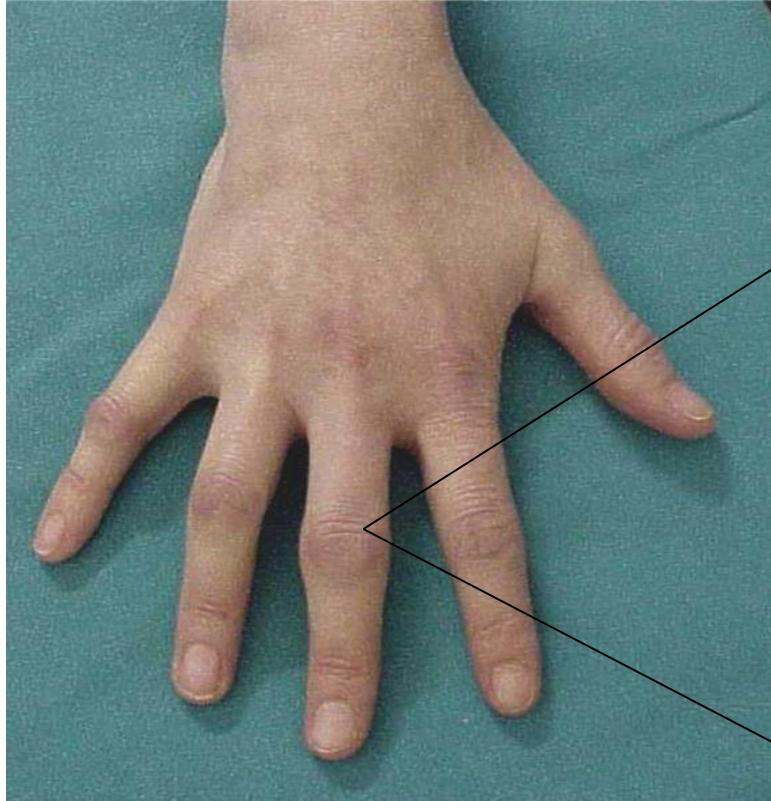
NORMALE



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 %
Italia	0.3 - 0.5% (F 0.6% M 0.25%)
	170.000 (F) + 60.000 (M) = 230.000 (malati di AR)

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)

CONNELLITIVI E VASCULITI

Lupus eritematoso sistemico

Sclerosi sistemica

Polimiositi e dermatomiositi

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 sistematici (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)

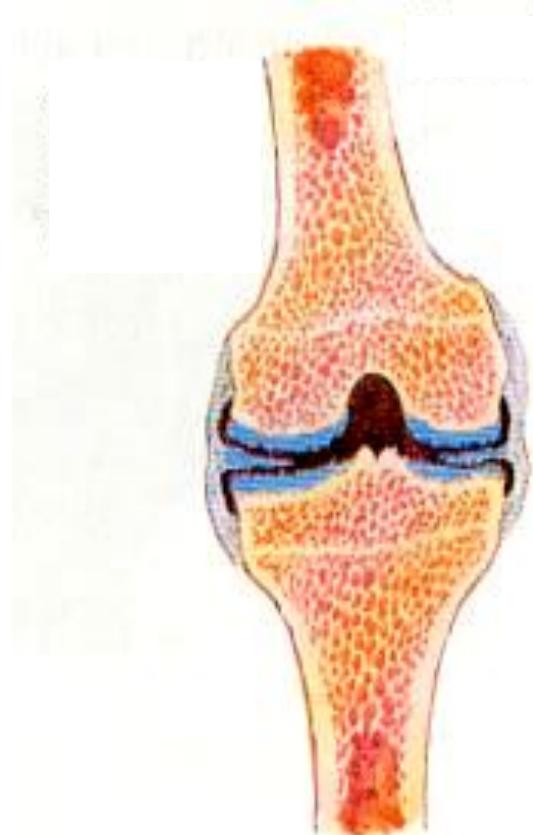
Artrosi primaria

- 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



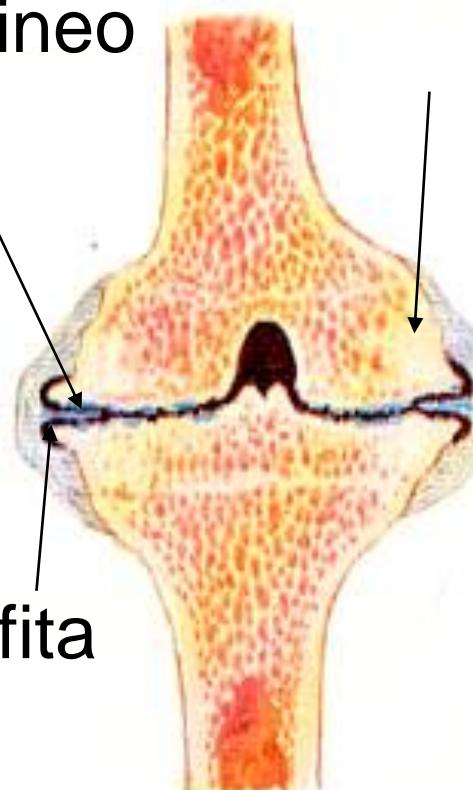
ARTROSI

danno
cartilagineo

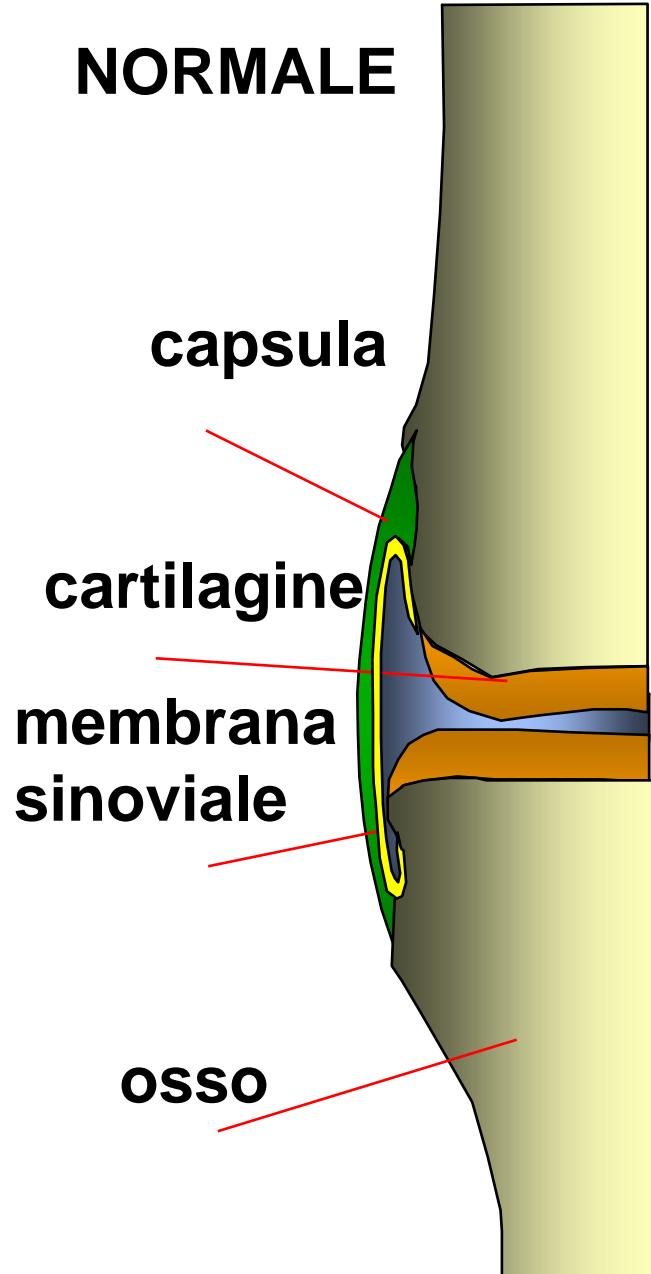


osteofita

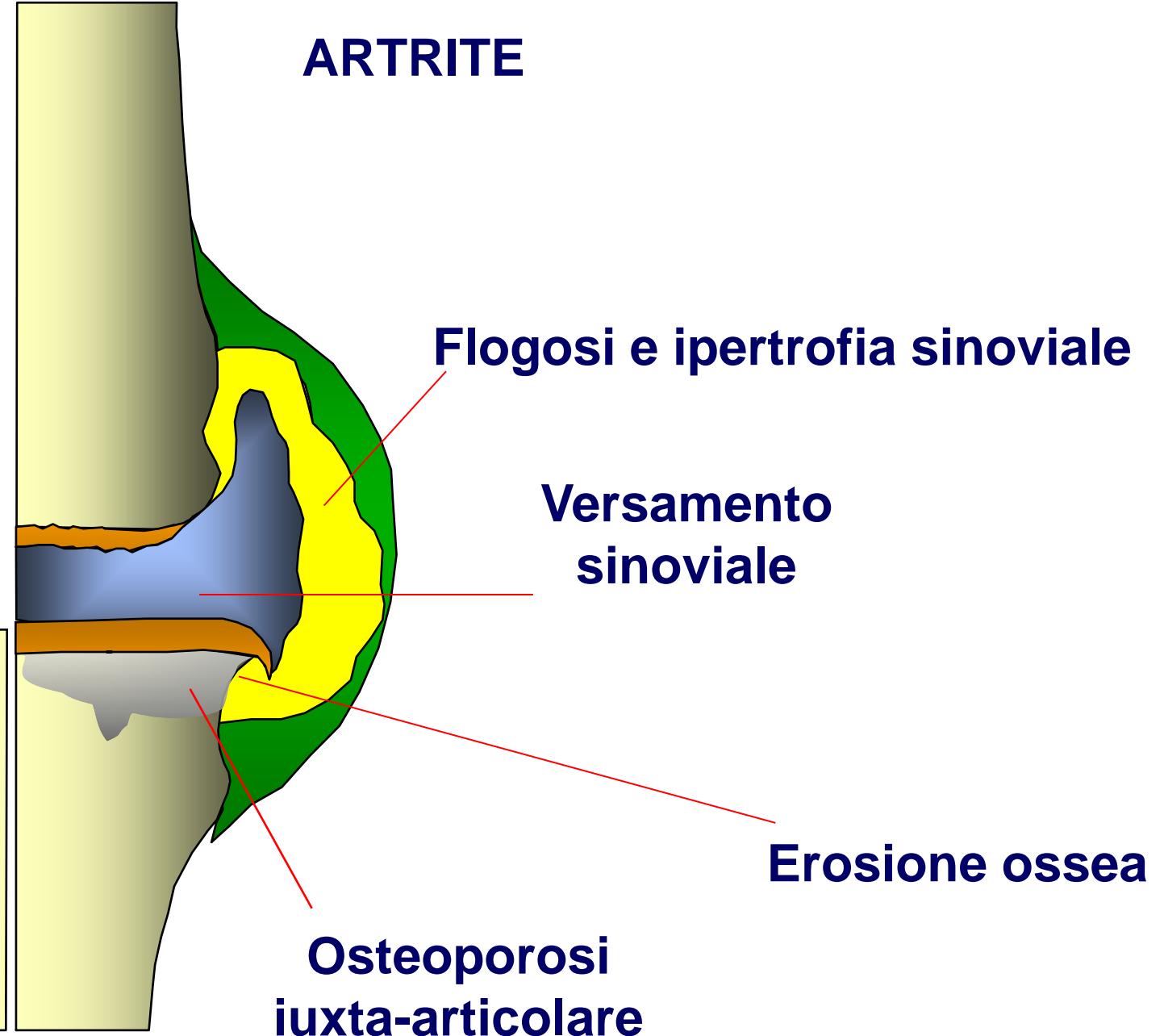
sclerosi osso
subcondrale



NORMALE



ARTRITE



REUMATISMI EXTRA-ARTICOLARI

Reumatismi extra-articolari localizzati

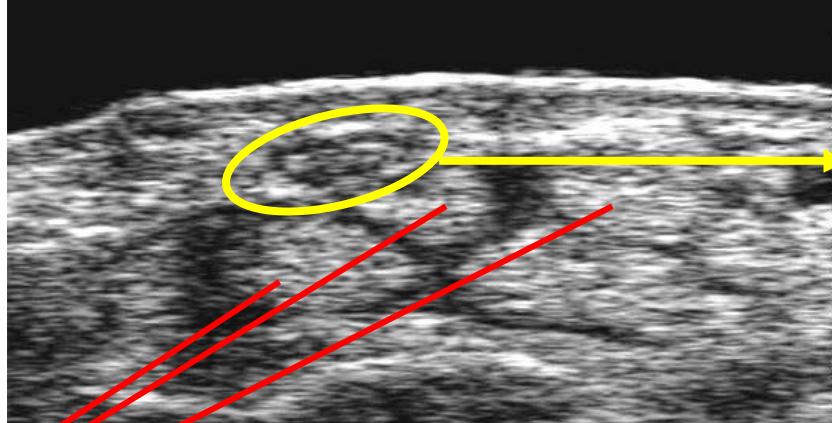
- Entesopatie
- Tenosinoviti (ex stenosante di de Quervain)
- Tendinosi e rotture tendinee
- Borsiti
- Aponeurosi, fasci e capsuliti
- Cisti sinoviali

Sindromi miofasciali

Reumatismi extra-articolari generalizzati

- Fibromialgia
- Iperostosi scheletrica idiopatica diffusa (DISH)

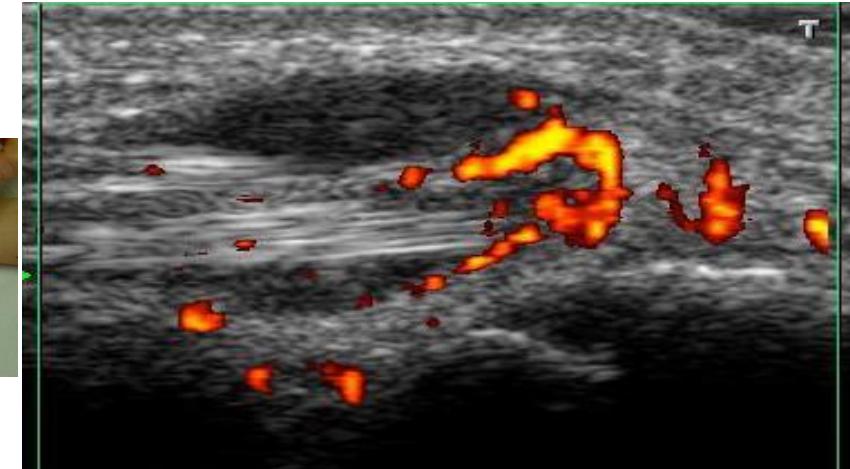
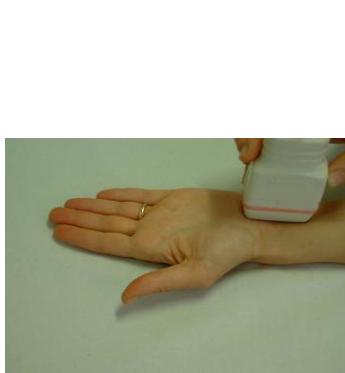
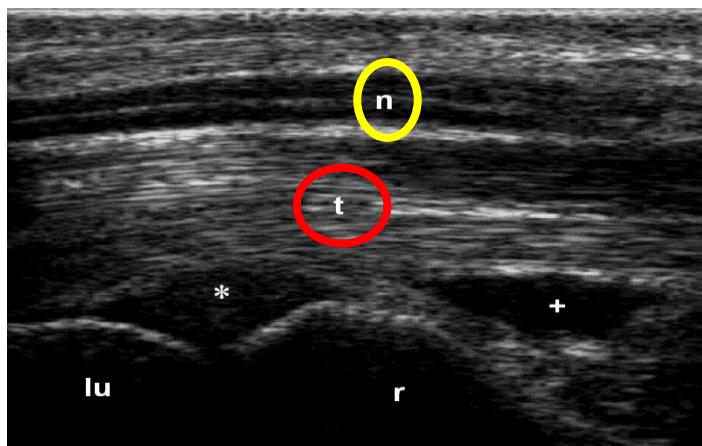
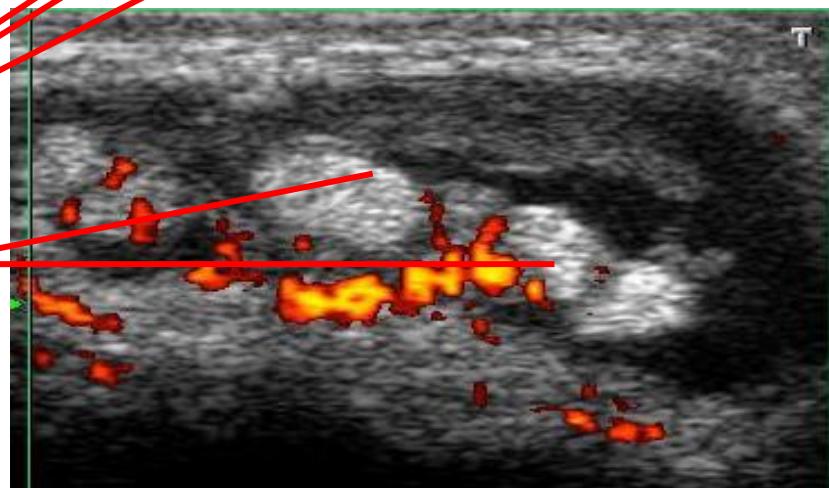
sindrome del canale carpale



Nervo
mediano



Tendini flessori



MALATTIE DELL'OSSO

Osteoporosi generalizzate

- Primitive (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

Esami ematologici

Emocromo

Coagulazione

Complementemia

Autoanticorpi

Fattori reumatoiidi

Anticorpi antinucleo

ANCA

Ab anticardiolipina

Crioglobuline

Esame urine

Esami metabolici

Uricemia

fx renale ed epatica

Calcemia, ferritinemia

Enzimi muscolari

Esame del liquido sinoviale

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 TNFa 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)

	VES	PCR
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 connettività 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

Crioglobulinemia mista ~ 100%

Sindrome di Sjögren ~ 80%

Artrite reumatoide ~70%

LES, MCTD ~ 50%

Altre connettiviti ~ 30%

Artrite cronica giovanile < 10%

Gotta, altri reumatismi < 10%

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

Malattie ematologiche

- 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 arrite, 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

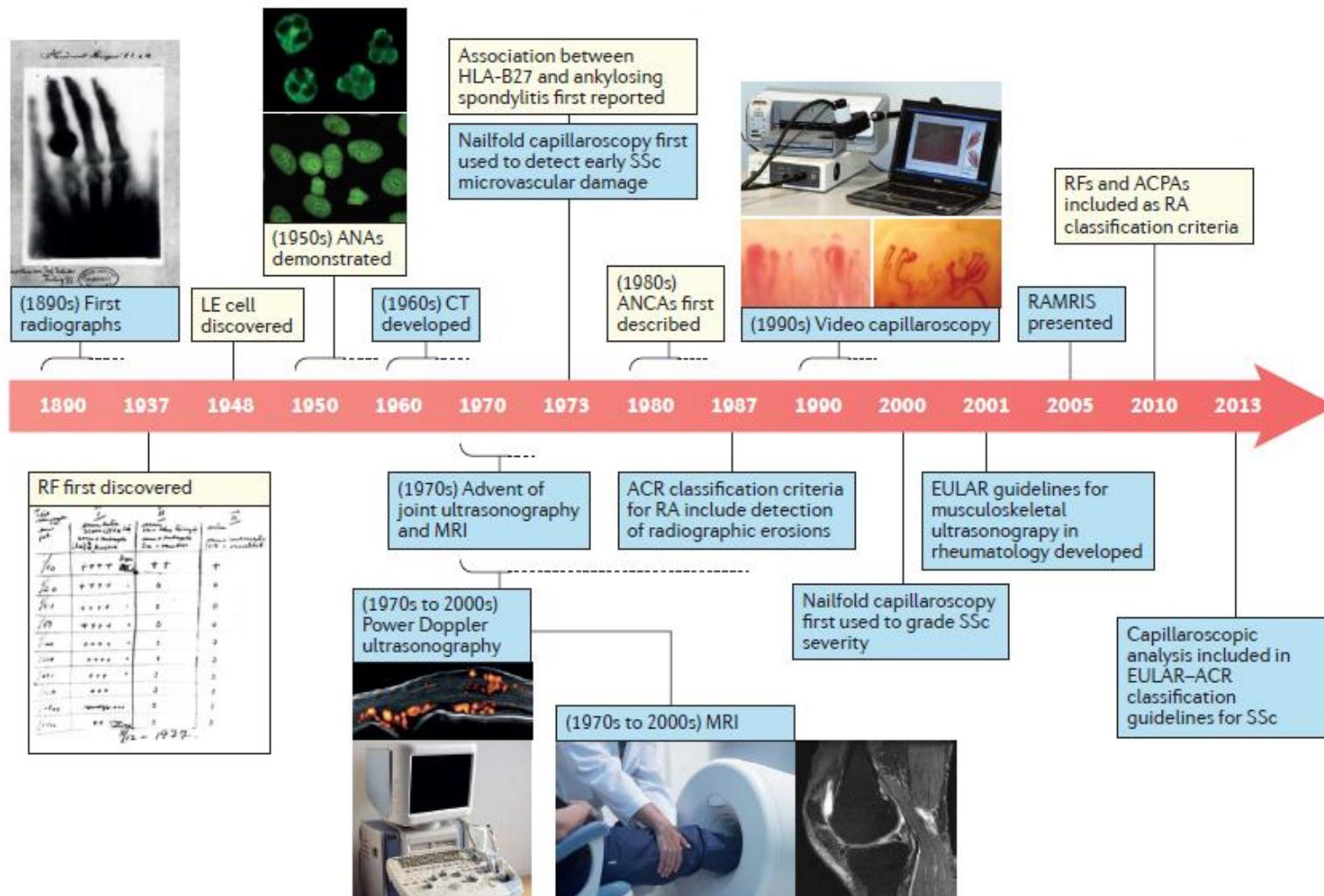
- Sinovite
- Edema osseo midollare
- Erosioni
- Versamento
- Alterazioni tendinee, borse, legamenti
- Tenosinoviti
- Cartilagine (alta risoluzione)

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

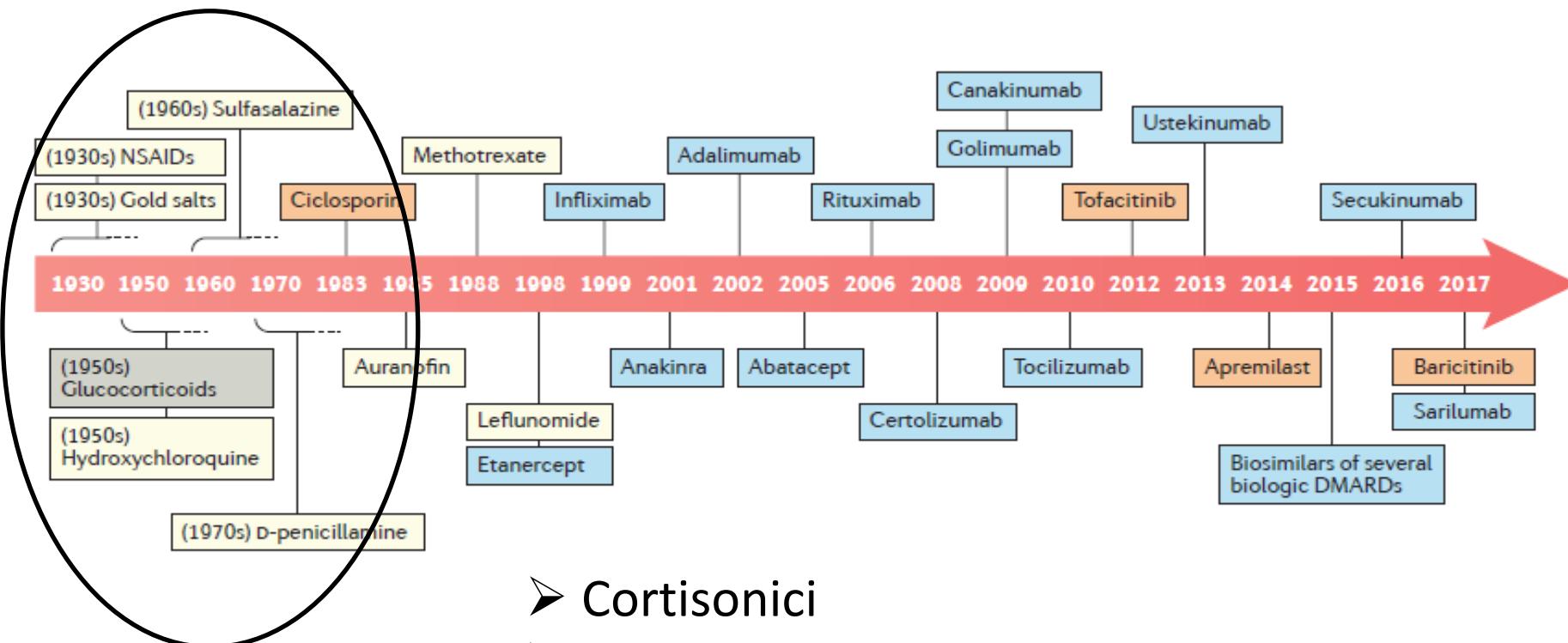
ESAMI UTILI:

- Rx segmenti scheletrici
- Anticitrullina
- ANA

VISITA REUMATOLOGICA



Malattie Reumatiche: terapia



- Cortisonici
- Farmaci sintetici

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1950



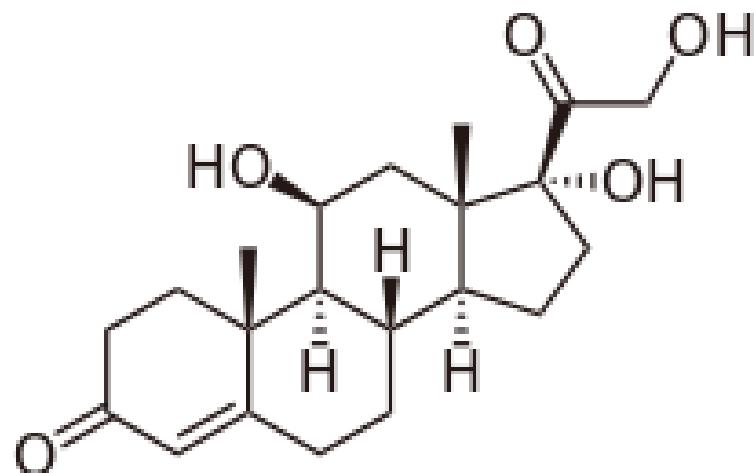
Edward Calvin
Kendall

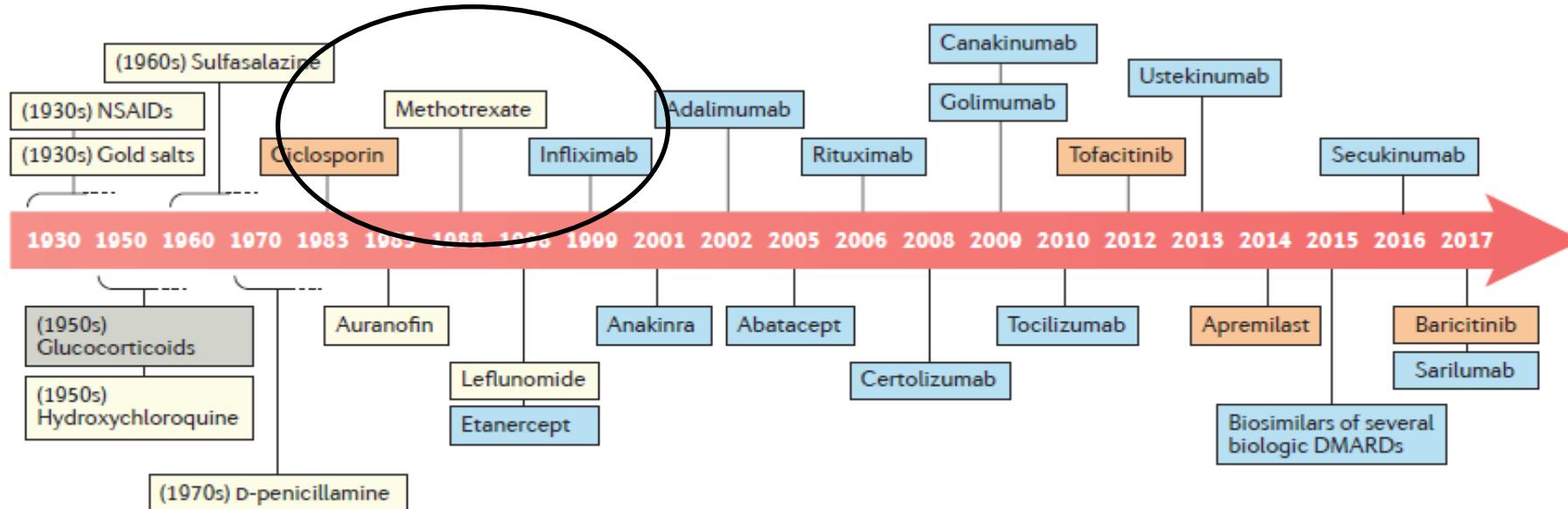


Tadeus Reichstein



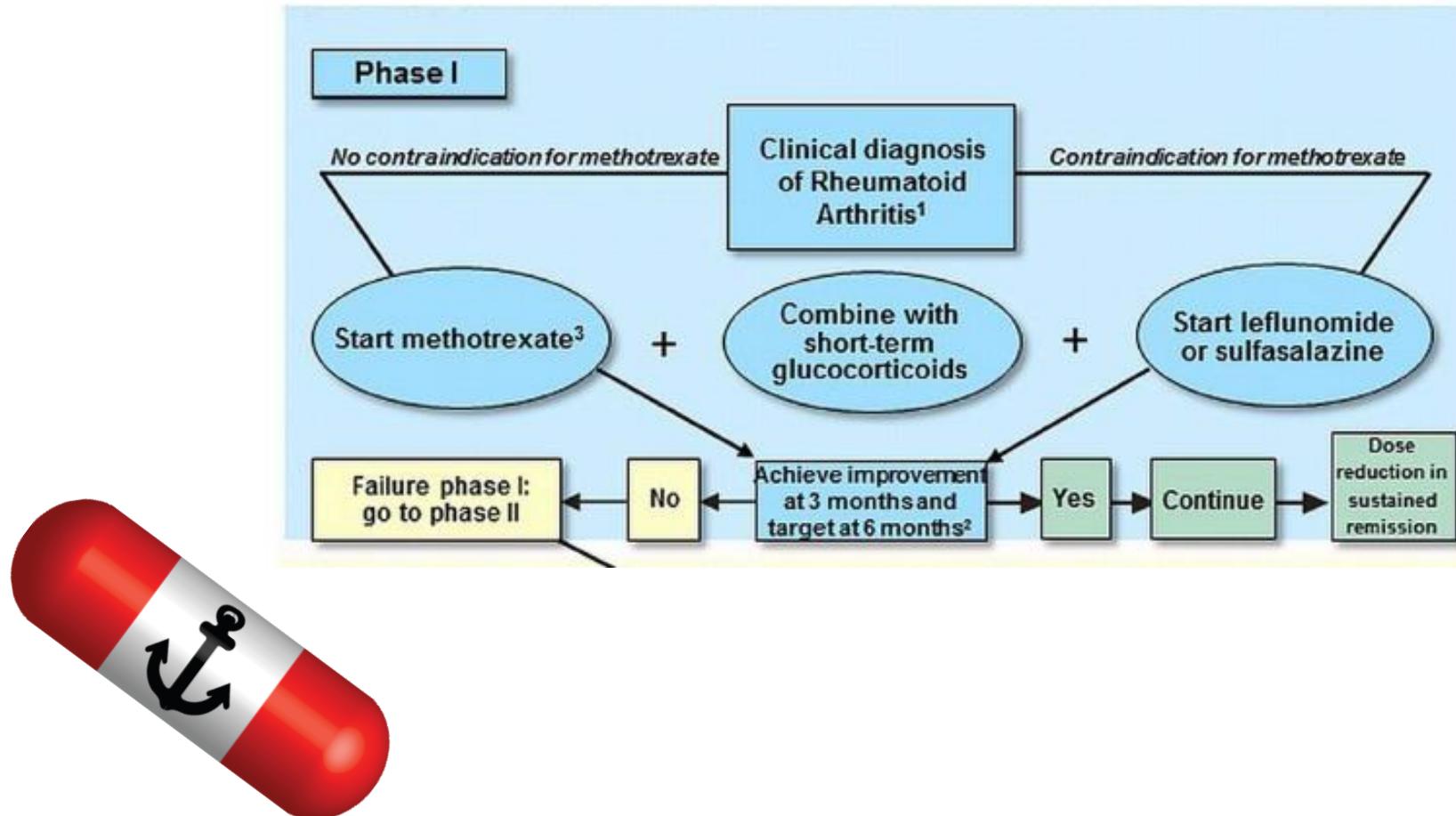
Philip Showalter
Hench

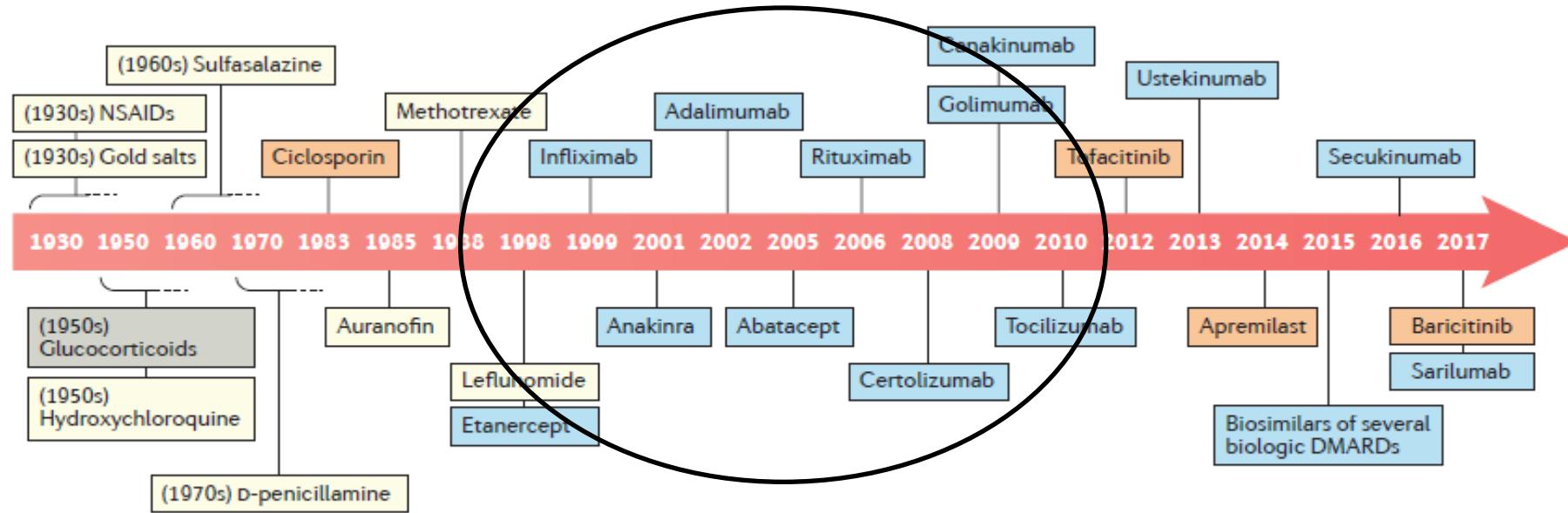




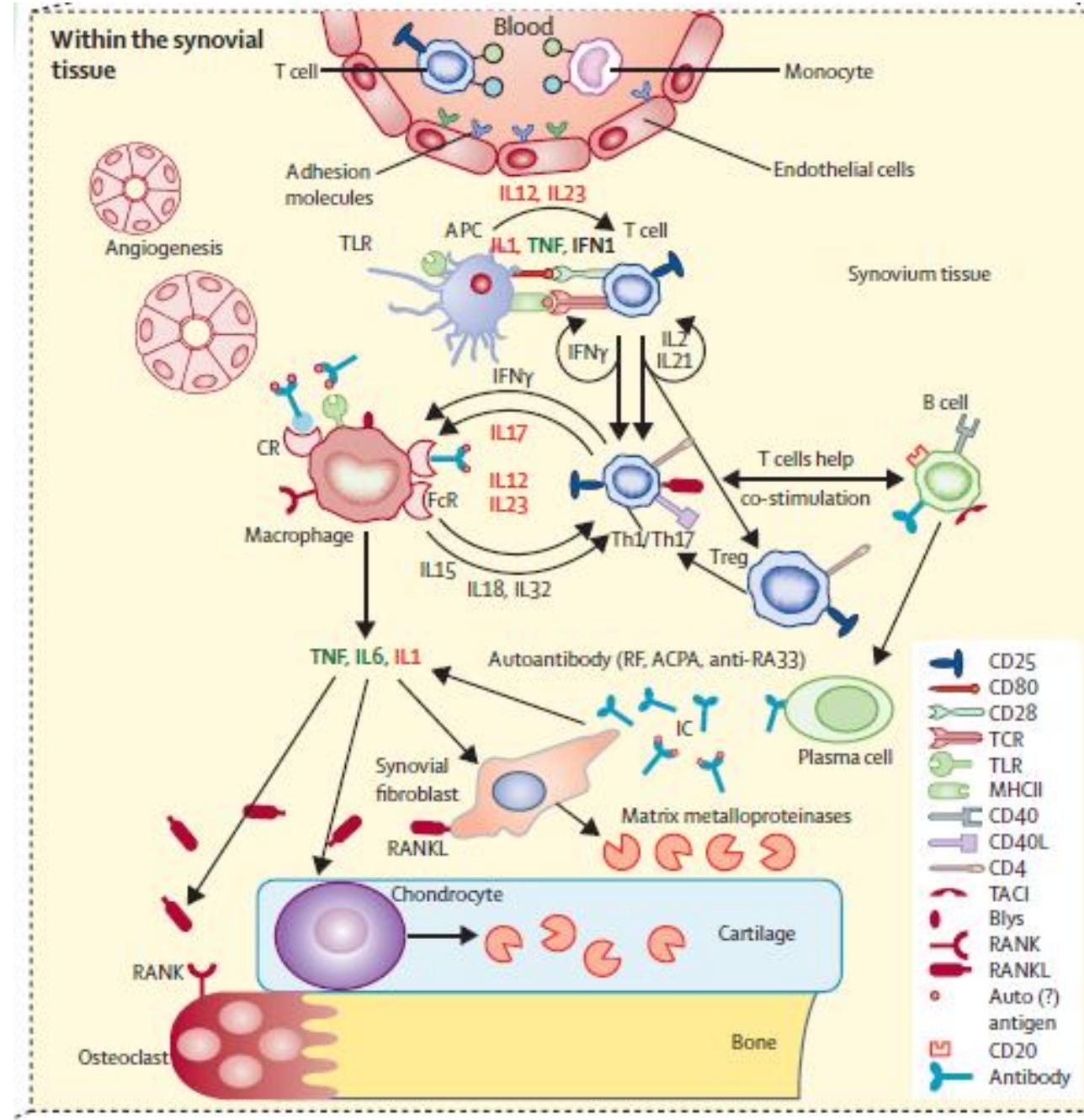
➤ Metotressato

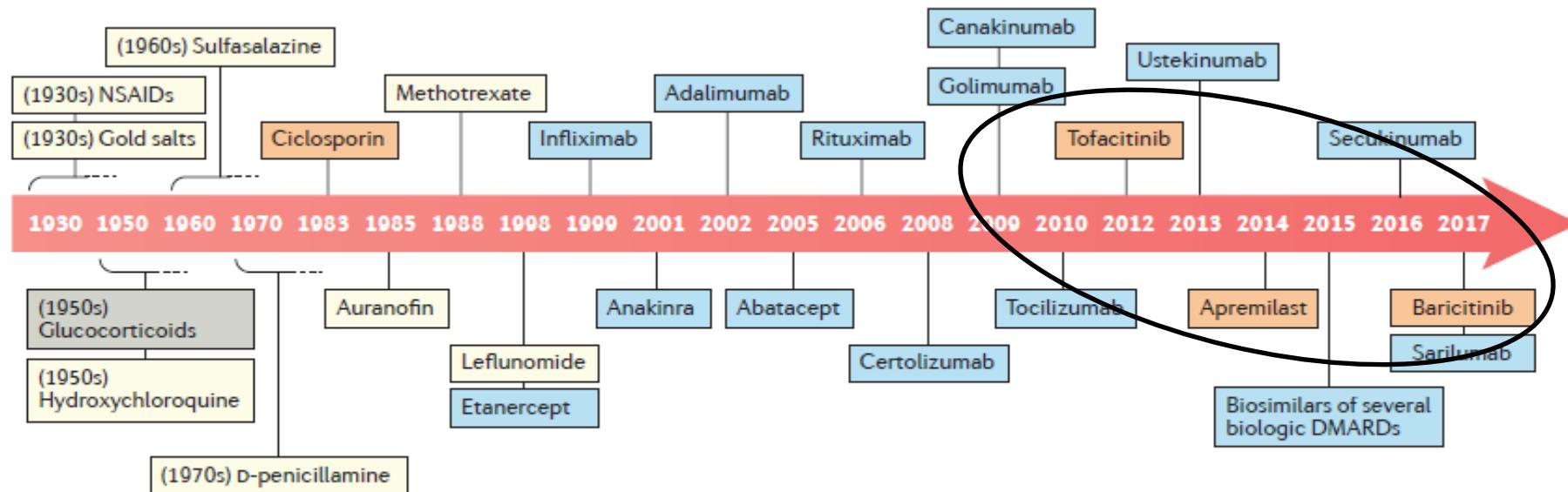
EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update



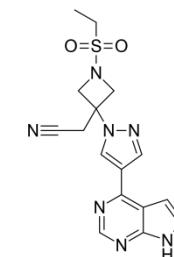
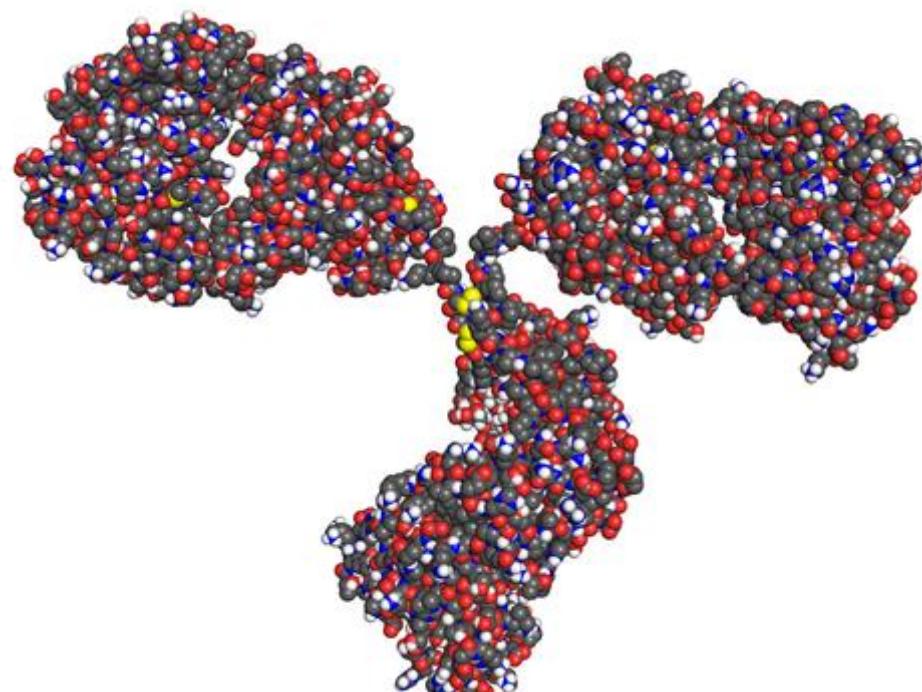
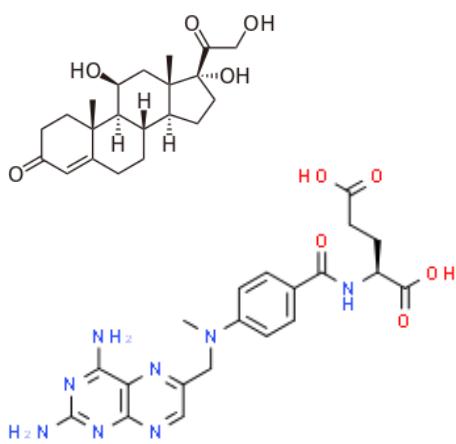


➤ Farmaci biologici

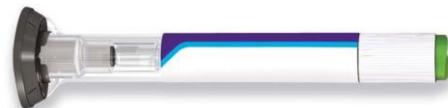




➤ Piccole molecole intracellulari



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.



**DONNA
MODERNA**

Artrite reumatoide, i nuovi farmaci
in compresse.

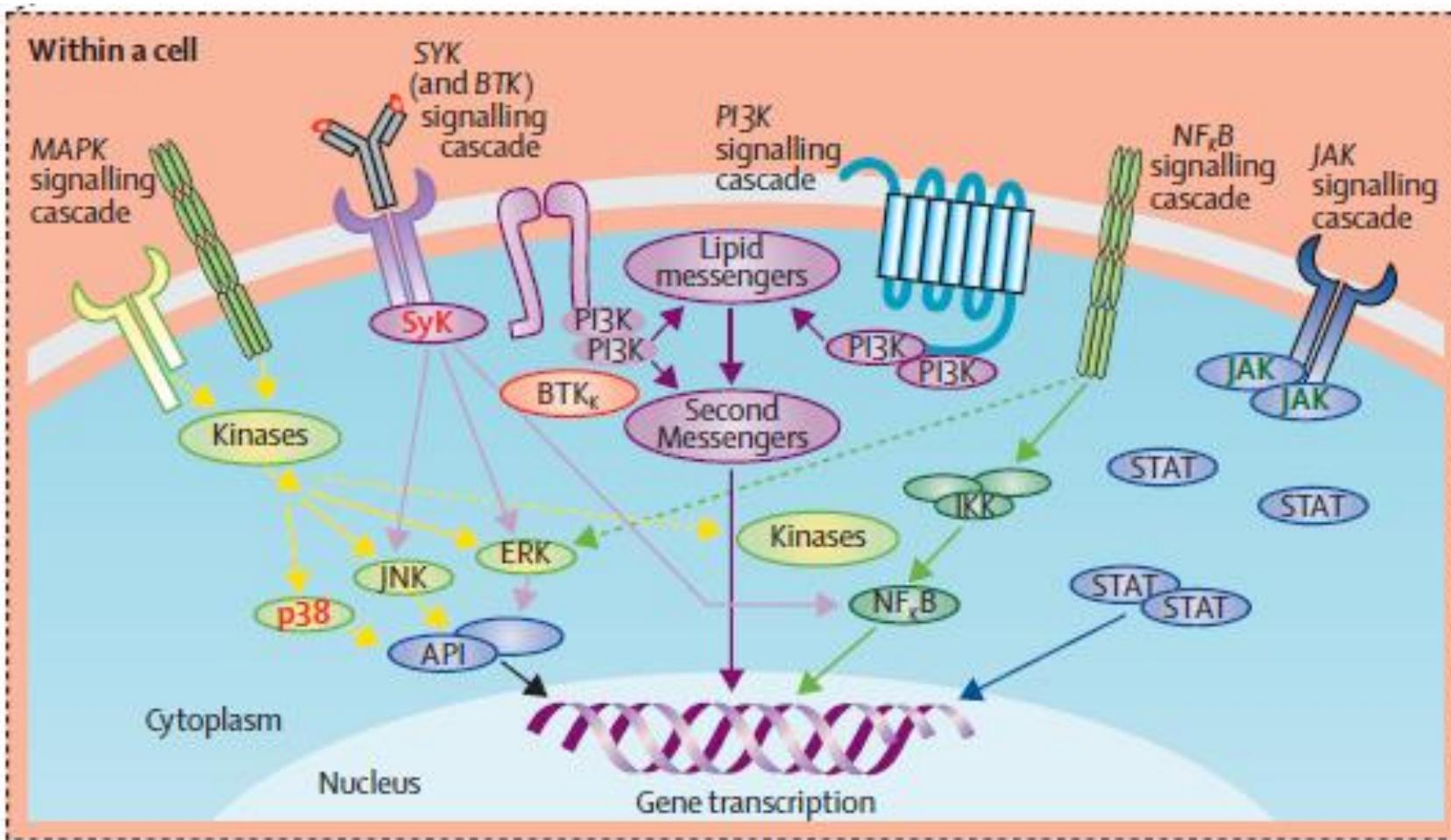
LA STAMPA

Baricitinib, il nuovo farmaco
contro l'artrite reumatoide.

CORRIERE DELLA SERA
Artrite reumatoide, fino a 52
settimane senza dolore.

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.U Reumatologia
A.O. Mauriziano Umberto I di Torino
C.so Re Umberto 109

Segreteria 011/5082343
Ambulatori 011/5082924