

FONDAMENTI DI REUMATOLOGIA

FONDAMENTI DI REUMATOLOGIA

a cura di

ANTONIO ZOPPINI



Copyright © MMV
ARACNE editrice S.r.l.

www.aracneeditrice.it
info@aracneeditrice.it

via Raffaele Garofalo, 133 a/b
00173 Roma
(06) 93781065
fax (06) 72678427

ISBN 88-7999-134-5

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento anche parziale,
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

*Non sono assolutamente consentite le fotocopie
senza il permesso scritto dell'Editore.*

I edizione: settembre 1996
I ristampa: maggio 2003

PREFAZIONE

La Reumatologia è la disciplina che si interessa della patologia dell'apparato locomotore e dei tessuti connettivi. A differenza di altre discipline, il cui campo di interesse è facilmente intuibile dalla definizione, questo non lo è altrettanto per la Reumatologia. Gli antichi greci indicavano come "reumatismo", da ῥῶμα (scorro), il flusso di umori patologici, che provocava malattie nelle articolazioni. Questa l'origine del termine Reumatologia.

Le malattie reumatiche sono circa 120 e molte di queste sono invalidanti. È questo il motivo per il quale nei paesi più progrediti, a questa disciplina, molto trascurata in passato, viene ora data molta importanza, al fine di prevenirne i danni e di limitarne i costi, attualmente molto elevati, anche a causa del prolungamento della vita media degli individui.

Negli USA il 40% delle visite del generalista sono dovute a malattie reumatiche. In Italia si calcola che 5 milioni di persone siano affette da malattie reumatiche. La necessità quindi che il neolaureato conosca le affezioni più importanti della patologia reumatica e che sappia poi orientarsi di fronte ai quadri meno frequenti. Da questa considerazione sono nate "I Fondamenti di Reumatologia", manuale che limita l'esposizione alle malattie reumatiche più importanti, che costituiscono poi gli argomenti di esame. Su consiglio degli studenti sono stati eliminati argomenti propedeutici di base già ben conosciuti, altri invece si è creduto opportuno ricordarli brevemente.

L'esposizione dei singoli capitoli privilegia, anche nell'ordine di presentazione, il quadro clinico, perchè il medico deve essere innanzitutto un bravo clinico, deve cioè saper riconoscere i vari quadri morbosi interpretando segni e sintomi del malato in maniera razionale, in base alle conoscenze di patologia, e saper confermare il sospetto diagnostico attraverso gli esami di laboratorio e strumentali. Le conoscenze di patologia costituiscono poi anche il razionale di base per una corretta impostazione terapeutica.

Ogni capitolo di patologia reumatica è preceduto dalla classificazione relativa alle malattie in esso comprese, secondo la Società Italiana di Reumatologia (SIR).

Il manuale risulterà anche di particolare utilità per tutti quei Medici che si sono laureati in anni nei quali la Reumatologia era solamente un esame facoltativo, o che non possiedono un testo recente della materia.

Il manuale è stato redatto dai Docenti dell'Istituto di Reumatologia con la collaborazione di Aiuti e Assistenti. Ogni Docente si è fatto carico di alcuni capitoli, che vengono affrontati nel corso dell'anno accademico, e che sono oggetto di esame.

INDICE GENERALE

Capitolo Primo

FISIOPATOLOGIA DELL' APPARATO LOCOMOTORE E DEL TESSUTO CONNETTIVO

1. Anatomia delle articolazioni (A. Zoppini, A. Sili Scavalli)	»	15
2. Fisiologia del tessuto connettivo (A. Zoppini, A. Sili Scavalli)	»	19
3. Eziopatogenesi delle malattie articolari (A. Zoppini, A. Iagnocco)	»	23
4. Il sistema HLA (A. Zoppini, A. Iagnocco)	»	29

Capitolo Secondo

SINTOMI, SEGNI, DATI DI LABORATORIO E INDAGINI STRUMENTALI IN REUMATOLOGIA

1. Sintomi e segni articolari (G. Coari)	»	35
Introduzione	»	35
Anamnesi	»	35
Segni	»	38
2. Dati di laboratorio e indagini strumentali (G. Coari)	»	43
Esami di laboratorio	»	43
Analisi di routine	»	44
Indici di attività di malattia	»	45
Analisi immunologiche	»	48
<i>I fattori reumatoidi</i>	48	
<i>Gli anticorpi antinucleari</i>	49	
<i>Gli anticorpi anticitoplasma</i>	53	
<i>Gli anticorpi anticardioplipina</i>	53	
<i>Le crioglobuline</i>	54	
<i>Gli immunocomplessi circolanti</i>	54	
<i>Il complemento</i>	55	
Indici di infezione	»	56
Analisi per il metabolismo minerale	»	57
Uricemia ed uricuria	»	60
Esame del liquido sinoviale	»	62
Esami strumentali	»	66
Densitometria ossea	»	76

Capitolo Terzo

ARTROSI

1. Artrosi (A. Ciocci)	»	83
Epidemiologia	»	83
Quadro clinico	»	87
<i>Aspetti generali</i>		87
<i>Prognosi</i>		88
<i>Localizzazioni</i>		89
Eziopatogenesi	»	98
<i>Eziologia</i>		98
<i>Patogenesi</i>		101
<i>Eziopatogenesi della discoartrosi</i>		105
Anatomia patologica	»	107
Accertamenti diagnostici e diagnosi differenziale.....	»	109
Terapia	»	111
Altre forme di artrosi	»	113
<i>Malattia iperostotante o poliartropatia iperostotante dismetabolica</i>		113
<i>Condromalacia della rotula</i>		116
<i>Artropatia acromegalica</i>		116

Capitolo Quarto

REUMATISMI INFIAMMATORI CRONICI

1. Artrite reumatoide (A. Zoppini, A. Sili Scavalli)	»	121
Quadro clinico	»	121
<i>Modalità di esordio</i>		123
<i>Quadro articolare</i>		123
<i>Esame delle singole articolazioni</i>		124
<i>Localizzazioni extra-articolari</i>		127
Varianti cliniche	»	132
<i>Artrite reumatoide dell'infanzia</i>		132
<i>Artrite reumatoide dell'anziano</i>		132
<i>Morbo di Still dell'adulto</i>		133
<i>Sindrome di Kaplan</i>		133
Storia naturale e decorso	»	133
Eziopatogenesi	»	133
Patologia	»	134
Anatomia patologica	»	136
Diagnosi	»	138
Prognosi	»	139
Accertamenti diagnostici	»	139
<i>Esami bioumorali</i>		140
<i>Diagnostica per immagini</i>		141
Terapia	»	141

Capitolo Quinto

SPONDILOARTRITI

1. Spondiloartriti (E. Taccari)	» 147
Classificazione	» 147
Spondilite anchilosante	» 147
<i>Accertamenti diagnostici</i>	153
Artrite psoriasica	» 157
<i>Criteri diagnostici e diagnostica differenziale</i>	161
Artriti reattive e spondiloartriti enteropatiche	» 164
Artriti reattive	164
Reumatismo articolare acuto	169
Accertamenti diagnostici	174
Spondiloartriti enteropatiche	177
<i>Artriti associate o complicanti malattie infiammatorie</i>	
<i>croniche intestinali</i>	178
<i>Artriti coesistenti con patologie infiammatorie croniche intestinali</i>	
<i>di scarsa rilevanza clinica o con lesioni intestinali asintomatiche</i>	180
<i>Artriti coesistenti con interessamento intestinale</i>	
<i>con altre patologie sistemiche</i>	180
2. Artriti croniche giovanili (A. Zoppini, A.S. Scavalli)	» 183
Artrite reumatoide giovanile	» 183
<i>Quadri clinici</i>	183
Spondilite anchilosante giovanile	» 190
Artrite psoriasica giovanile	» 191
Tabelle sinottiche	» 196

Capitolo Sesto

CONNETTIVITI

1. Connettiviti (A. Zoppini)	» 201
2. Lupus Erimatoso Sistemico (LES) (A. Zoppini, A. Spadaro)	» 203
Quadro clinico	» 203
Quadro sinottico	» 214
3. Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (A. Zoppini, A. Spadaro)	» 217
Quadro clinico	» 217
Esami di laboratorio	» 218
Esami strumentali	» 220
Terapia	» 221
Quadro sinottico	» 223
4. La sindrome di Sjögren (A. Zoppini, V. Ricciari)	» 225
Quadro clinico	» 225

5. Poli-dermatomiosite (<i>G. Coari</i>)	» 235
Varianti cliniche	» 236
6. Sclerosi sistemica o Slerodermia (<i>A. Ciocci, M. Di Franco, M.T. Mauceri</i>) ..	» 245
7. Connettivite mista (<i>L. Zorzin</i>)	» 255
Quadro clinico	» 255
Accertamenti diagnostici	» 255
Terapia	» 257
8. Vasculiti (<i>A. Zoppini, A. Iagnocco</i>)	» 259
Arterite gigantocellulare e polimialgia reumatica	» 263
Malattia di Takayasu	» 267
Malattia di Kawasaki	» 267
Sindrome di Churg–Strauss	» 268
Panarterite nodosa	» 269
Granulomatosi di Wegener	» 272
Sindrome di Schönlein–Henoch	» 273
Crioglobulinemia mista	» 275
Vasculiti da ipersensibilità	» 276
Vasculiti in corso di malattie infettive o di connettiviti	» 276
Vasculite ipocomplementemica	» 277
Morbo di Behçet	» 277
Policondrite ricorrente	» 279
Fenomeno di Raynaud	» 280

Capitolo Settimo

ARTROPATIE DA ALTERAZIONI METABOLICHE

Classificazione	» 282
1. Artropatie microcristalline (<i>E. Taccari</i>)	» 283
Gotta	» 284
Epidemiologia	284
Quadro clinico	284
Varianti cliniche	287
Eziopatogenesi	288
Anatomia patologica	290
Criteri diagnostici e diagnosi differenziale	292
Prognosi	293
Terapia	294
Artriti da microcristalli di fosfati di calcio	» 296
Cidrocalcinosi articolare	296
Altre patologie da fosfati di calcio microcristallini	300
Artropatie da altri microcristalli	» 300
Ossalato di calcio	300
Cristalli di colesterolo	301
Cristalli di proteine	301
Cristalli cortisonici	301

Capitolo Ottavo

CLASSIFICAZIONE DELLE MALATTIE DELL'OSSO

1. Osteoporosi (L. Zorzin)	» 305
Quadro clinico	» 305
2. Osteomalacia (L. Zorzin)	» 321
Quadro clinico	» 322
Eziopatogenesi	» 322
Anatomia patologica	» 324
Accertamenti diagnostici	» 324
Terapia	» 324
3. Malattia ossea di Paget (L. Zorzin, P. Ciccarone)	» 327
Quadro clinico	» 327
Eziopatogenesi	» 329
Anatomia patologica	» 330
Accertamenti diagnostici	» 331
Diagnosi differenziale	» 332
Terapia	» 333

Capitolo Nono

REUMATISMI EXTRA-ARTICOLARI
E SINDROMI NEUROLOGICHE DA INTRAPPOLAMENTO

1. Reumatismi extra-articolari (L. Zorzin, M.L. Sorgi)	» 337
Reumatismo fibromialgico	» 337
Periartriti	» 342
Periartriti della spalla	342
Tendiniti della cuffia dei rotatori	343
Tendiniti calcifiche	346
Borsiti	346
Capsulite adesiva o spalla congelata	347
Rottura della cuffia dei rotatori	348
Tendinite e rottura del capo lungo del bicipite	348
Terapia della periartrite della spalla	349
Periartriti dell'anca	350
Borsite Trocanterica	351
Tendiniti di Inserzione o Entesiti	» 354
Epicondilite omerale	355
Epitrocleite o Epicondilite Mediale	356
Tendinite Achillea	357
Tendinite Rotulea	357
Tenosinoviti	» 358

Borsiti	» 359
<i>Borsite oleocranica</i>	360
<i>Borsite prepatellare</i>	360
<i>Borsite anserina o della zampa d'oca</i>	361
<i>Borsite achillea</i>	361
Aponevrositi e Fasciti	» 362
2. Sindromi di Intrappolamento (<i>L. Zorzin, M.L. Sorgi, P. Ciccarone</i>)	» 367
Le sindromi dello sbocco toracico	» 367
La sindrome del Tunnel carpale.....	» 368
La sindrome del Tunnel ulnare	» 370
La sindrome del Tunnel tarsale	» 371

Capitolo Primo

FISIOPATOLOGIA DELL' APPARATO LOCOMOTORE E DEL TESSUTO CONNETTIVO

1. Anatomia delle articolazioni (*A. Zoppini, A. Sili Scavalli*)
2. Fisiologia del tessuto connettivo (*A. Zoppini, A. Sili Scavalli*)
3. Eziopatogenesi delle malattie articolari (*A. Zoppini, A. Iagnocco*)
4. Il sistema HLA (*A. Zoppini, A. Iagnocco*)

Anatomia delle articolazioni

A. Zoppini, A. Sili Scavalli

Le articolazioni vengono classificate seguendo il criterio istologico o in base al grado di mobilità articolare. Quest'ultima classificazione basata sull'estensione del movimento articolare identifica tre diverse tipologie articolari:

- 1) le *sinartriosi* articolazioni fisse o rigide;
- 2) le *anfiartrosi* articolazioni semimobili nelle quali il grado di mobilità è legato allo spessore della fibrocartilagine interposta tra i due segmenti scheletrici;
- 3) le *diartrosi* articolazioni mobili.

La classificazione delle articolazioni basata sull'istologia prende in considerazione il tessuto di connessione tra due segmenti scheletrici. Anche in questo caso si distinguono tre diversi tipi di articolazione:

- 1) l'articolazione di *tipo fibroso* in cui le superfici ossee contrapposte sono unite da tessuto fibroso;
- 2) l'articolazione di *tipo cartilagineo* in cui è presente tessuto cartilagineo quale elemento di connessione articolare;
- 3) l'articolazione di *tipo sinoviale* in cui le superfici articolari sono separate da una cavità articolare rivestita dalla membrana sinoviale.

Le articolazioni di tipo fibroso vengono ulteriormente suddivise in tre gruppi:

- 1) le *suture* che non permettono alcun tipo di movimento e articolano le ossa del cranio dove larghe superfici ossee sono separate soltanto da tessuto connettivo;
- 2) le *sindesmosi*, in cui i due segmenti scheletrici sono uniti da un legamento interosseo, come nell'articolazione tibiofibulare distale, o da una membrana interossea, come tra il sacro e l'ileo;
- 3) le *gonfosi*, speciali articolazioni degli elementi dentari con la mascella e la mandibola.

Le articolazioni cartilaginee sono invece suddivise in due gruppi:

- 1) le *sinfisi* in cui le superfici ossee adiacenti sono unite da un disco cartilagineo costituito essenzialmente da connettivo fibrocartilagineo o fibroso, come la sinfisi pubica o l'articolazione manubriosternale;
- 2) le *sincondrosi* che sono composte da cartilagine ialina e compaiono durante la fase di crescita dello scheletro, come ad esempio la lamina cartilaginea di accrescimento tra l'epifisi e la diafisi di un osso tubulare.

Le articolazioni sinoviali costituiscono una tipologia specializzata di articolazione, si ritrovano principalmente nello scheletro appendicolare e consentono

movimenti molto ampi. Queste articolazioni sono formate fundamentalmente dalle seguenti strutture: la capsula articolare, l'osso subcondrale, la cartilagine articolare, la membrana sinoviale (MS), il cavo articolare e il liquido sinoviale (LS). Le superfici ossee sono legate insieme da una capsula fibrosa che può essere rinforzata da legamenti accessori. La porzione interna della superficie articolare dei segmenti scheletrici contrapposti è separata da uno spazio, la cavità articolare. La capsula articolare è costituita da connettivo fibroso, ricco di fibre collagene, che si fissa ai capi articolari avvolgendo l'articolazione. L'osso subcondrale costituisce la parte finale dei segmenti scheletrici ed è formato da due strati: il primo è composto da tessuto osseo compatto a contatto della cartilagine articolare, lo strato sottostante è invece formato da tessuto osseo spugnoso costituito da un sistema di trabecole orientate secondo le direzioni delle linee di forza. La cartilagine articolare che riveste i capi articolari è formata da cartilagine ialina, priva di vascolarizzazione e innervazione, la cui nutrizione deriva in massima parte dal LS. La cartilagine articolare è costituita da cellule, i condrociti, e da sostanza intercellulare.

La sostanza intercellulare è formata da sostanza fondamentale e da fibre collagene. La sostanza fondamentale contiene acqua, elettroliti e complessi proteino-polisaccaridici (proteoglicani, acido ialuronico). Le fibre collagene invece rappresentano l'intelaiatura della cartilagine, conferendole una notevole resistenza agli stiramenti.

I condrociti possiedono una notevole attività metabolica, partecipando sia alla sintesi che al catabolismo dei costituenti della sostanza fondamentale.

La cartilagine articolare può essere suddivisa in 4 strati. Il primo strato, superficiale, è costituito da fibre collagene orientate parallelamente alla superficie articolare, con condrociti piccoli e appiattiti. Il secondo strato, intermedio, contiene fibre collagene orientate obliquamente, in modo disordinato, e condrociti voluminosi, dispersi all'interno della sostanza intercellulare. Nel terzo strato, profondo, le fibre collagene sono orientate perpendicolarmente alla superficie insieme ai condrociti. L'ultimo strato infine è formato da cartilagine calcificata.

La cartilagine articolare consente lo scivolamento delle superfici articolari a contatto e la ripartizione del carico articolare.

La superficie interna della capsula articolare è formata dalla MS, che è altamente vascolarizzata e ricopre le porzioni non articolari delle articolazioni sinoviali e qualsiasi legamento o tendine intra-articolare. La MS ricopre anche le superfici ossee intracapsulari che non sono rivestite dalla cartilagine, più spesso nella porzione periferica dell'articolazione (cosiddette aree nude). La MS mostra caratteristiche strutturali variabili nei differenti segmenti articolari. Generalmente sono presenti due strati sinoviali, uno superficiale sottile, la cosiddetta "intima", e uno profondo vascolarizzato, il cosiddetto "strato subintimale". In alcune

sedi non è possibile differenziare i due strati. Nella MS sono presenti principalmente due tipi di collagene. Il collagene di tipo VI è presente nella matrice extracellulare dello strato limitante della MS normale, mentre il collagene di tipo III si ritrova sia nello strato superficiale che in quello subintimale. L'intima sinoviale contiene da una a quattro linee di cellule immerse in una matrice granulare, in cui si riconoscono principalmente due diversi tipi cellulari. Le cellule di tipo A, simil-macrofagiche, che contengono un vasto apparato di Golgi e molte microvescicole, corpi residui e lisosomi. Il nucleo di queste cellule presenta una cromatina densa. Le cellule di tipo B, simil-fibroblastiche presentano un grande reticolo endoplasmatico rugoso con pochi processi cellulari e vacuoli. La cromatina nucleare è meno densa, i vacuoli citoplasmatici e le vescicole sono rare. Si ipotizza che le cellule di tipo A svolgano una funzione similmacrofagica, mentre le cellule tipo B abbiano una funzione prevalentemente di sintesi, simil-fibroblastica. Attualmente si ipotizza che ogni cellula abbia più di una funzione in risposta a stimoli diversi che portano le cellule a modulare la loro struttura interna ai cambiamenti funzionali.

Nella MS si può osservare un terzo tipo cellulare, la cellula di tipo C che sembra rappresentare una cellula in stato funzionale di transizione tra un elemento di tipo A e uno di tipo B. Nelle colture cellulari la MS produce collagene (tipo I e III), collagenasi e proteinasi latenti, un attivatore delle collagenasi, un inibitore delle metalloproteinasi, acido ialuronico, proteoglicani, mentre sotto stimolo è in grado di produrre l'interleuchina-1.

All'interno delle articolazioni è presente il LS, un filtrato del plasma che attraversa le fenestrazioni dell'endotelio dei capillari sottosinoviali per giungere nello spazio articolare, dove si unisce all'acido ialuronico secreto dalle cellule sinoviali. In condizioni fisiologiche il volume del LS è molto basso, con un numero di leucociti inferiore ai 200 e con una percentuale di polimorfonucleati inferiore al 25%.

BIBLIOGRAFIA

- RESNICK & NIWAYAMA, *Diagnosis of bone and joint disorders*, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 2^a ed., 1988, Vol. I.
- D.L. GARDNER, *Pathological basis of the connective tissue diseases*, London, Edward Arnold, 1^a ed., 1992.
- J.H. KLIPPEL, A. DIEPPE, *Rheumatology*, London, Mosby Ed., 1994.
- KELLEY, HARRIS, RUDDY, SLEDGE, *Textbook of rheumatology*, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 4^a ed., 1993, Vol. I.
- J. McCARTY, J. KOOPMAN, *Arthritis and allied conditions*, Philadelphia, Lea & Febiger, 12^a ed., 1993, Vol. I.

