

# **La diagnosi precoce in reumatologia**

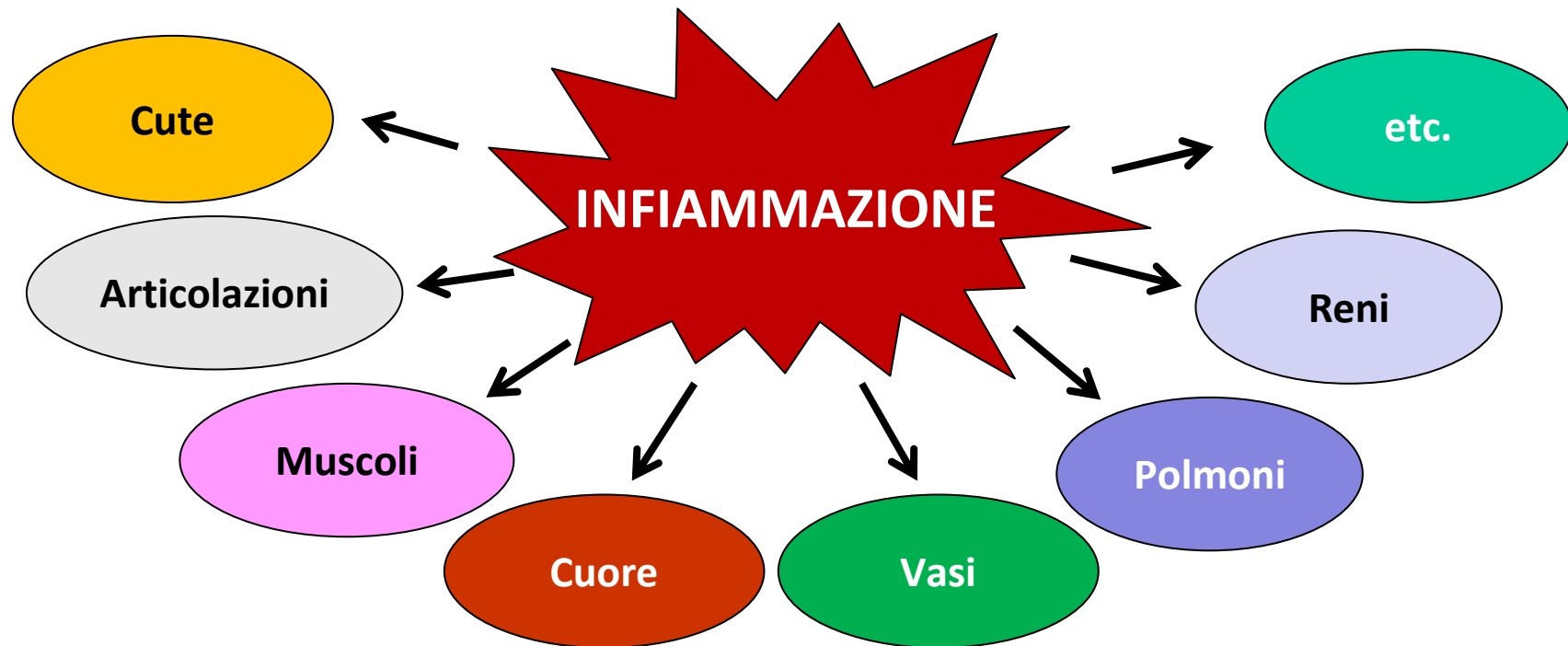
**Ferrara, 16 giugno 2012**

## **I quadri di apertura delle connettiviti maggiori**

**Melissa Padovan**

**Sezione di Reumatologia  
Dipartimento Medicina Clinica e  
Sperimentale**

# Connettiviti Sistemiche o Malattie Autoimmuni Sistemiche



---

**TESSUTO CONNETTIVO**

# Definizione

**Malattie autoimmuni sistemiche** nelle quali il sistema immunocompetente perde la tolleranza verso il “SELF” e, cronicamente attivato in modo abnorme, esplica un’azione auto-aggressiva

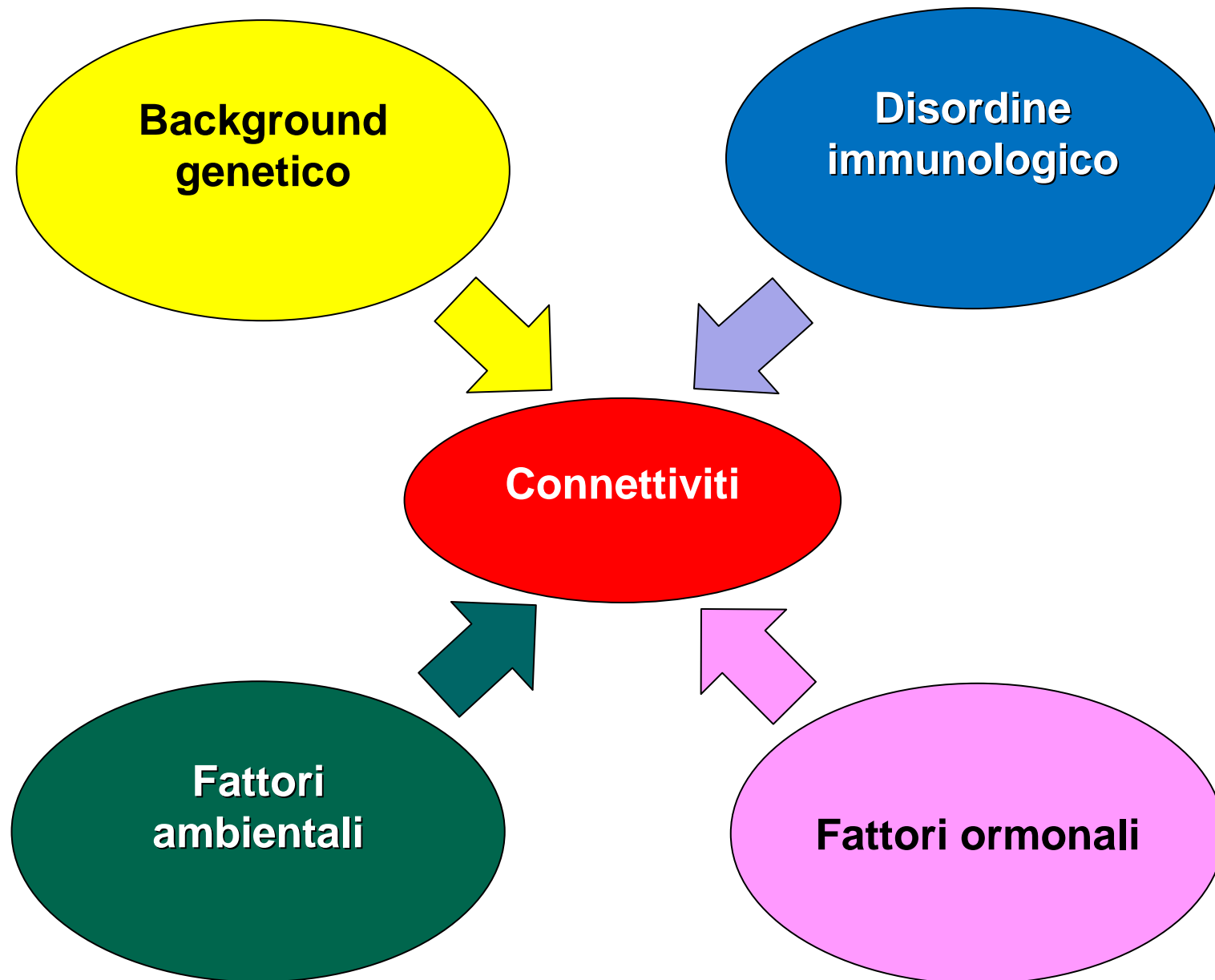
*Sono caratterizzate da :*

- **Impegno pluridistrettuale (organi target)**
- **Reazione biologica autoimmune (non-organo specifica)**

## AUTOANTICORPI

Patogeneticamente rilevanti o espressione della disregolazione della RI

# Connettiviti sistemiche : malattie a genesi **multifattoriale**



# 1. “Diatesi” autoimmune

La maggior parte delle malattie autoimmuni sono multigeniche

Sono coinvolti diversi geni che codificano per molecole implicate nell'immuno-regolazione

Malattie	HLA-B8	HLA-DR2	HLA-DR3	HLA-DR4	HLA-DR5
LES	X	X	X		
Sindrome di Sjögren	X	X	X		
Polimiosite			X		X
Sclerosi sistemica				X	X
Artrite reumatoide	X	X	X	X	
Morbo celiaco	X		X		
Sclerosi multipla	X	X	X		
Miastenia gravis	X		X		
Diabete mellito (I.D.)	X		X		
Malattia Graves	X		X		
Sindrome di Goodpasture		X			
Pemphigus vulgaris				X	
Tiroidite AI	X		X		

## 2. Alterazioni immunologiche

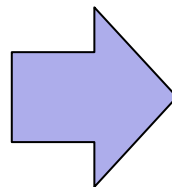
- Linfociti B
- Linfociti T autoreattivi
- Linfociti T regolatori
- APC
  
- Linfociti NK
- Monociti/macrofagi
- Toll Like Receptors

**Immunità adattativa**

**Immunità innata**

**+ ALTERAZIONI DEL NETWORK CITOCHINICO e dei sistemi di modulazione (T-reg) della risposta immunitaria**

**IMMUNOFLOGOSI**



anticorpo (C) - mediata  
cellulo - mediata  
citochino - mediata

# ALTRI FATTORI

## 3. FATTORI AMBIENTALI

Raggi ultravioletti

Fumo

Farmaci

Esposizione a tossici

Agenti infettivi

... ..

## 4. FATTORI ORMONALI

$F > M$

Estrogeni

Prolattina

Gravidanza

## Malattie reumatiche: epidemiologia

• Artrosi	70 %	3.900.000
• Reum. extra-articolari	13 %	700.000
• Reum. infiamm.cronici	12 %	600.000
• Artriti microcristalline	2 %	100.000
• <b>Connettiviti</b>	<b>0.5 %</b>	<b>30.000</b>
• Altre malattie	2.5 %	130.000
• Totale	>	5.000.000

# Connettiviti Maggiori (S.I.R. 1998)

- **Lupus eritematoso sistemico**
- **Sindromi sclerodermiche**
- **Sindrome di Sjögren**
  
- **Sindromi da sovrapposizione (*overlap*)**
- **Connettiviti indifferenziate**
- **Miositi**
- **Sindrome da anticorpi antifosfolipidi**

# Aspetti clinici

## Ampia eterogeneità clinica

### Tipologia di presentazione

- malattia d'organo
- malattia sistemica

### Organi target (prevalenti)

- articolazioni
- cute, muscoli
- polmone, reni
- vasi, SNC ...

### Gravità

- forme sub-cliniche
- forme severe

# OVERLAP

“Costellazione” di segni e sintomi che possono associarsi :

- *contemporaneamente all’esordio*
- *in successione cronologica*

- **Associate a specifici markers autoanticorpali**
  - Connettivite mista (anti-U1RNP)
  - Sindrome da anti-tRNA sintetasi (anti-tRNA sintetasi)
  - Polimiosite –sclerodermia (anti-PM/Scl)
  - Lupus eritematoso sistemico-sindrome di Sjögren (anti-La/SSB)
- **Non associate a specifici markers autoanticorpali**
  - Sindrome di Sjögren-altre connettiviti
  - Sindrome Rhupus (artrite reumatoide-lupus eritematoso sistemico)
  - Sclerolupus (sclerosi sistemica-lupus eritematoso sistemico)
  - Sclerosi sistemica-cirrosi biliare primitiva-sindrome di Sjögren
  - Altre

# Manifestazioni comuni alle connettiviti (aspecifiche)

## CLINICHE

Astenia  
febbricola  
Artrite non erosiva  
Edema alle mani  
Fenomeno di Raynaud  
Ipomotilità esofagea  
Polmoniti interstiziali  
Sierositi

## LABORATORISTICHE

Piastrinopenia  
Anemia  
ANA  
Aumento della VES  
anti-nRNP  
Ipergammaglobulinemia  
anti-ssDNA  
anti-Ro/SSA  
Fattore reumatoide  
Ac. antifosfolipidi

# Manifestazioni **specifiche** delle connettiviti



## **LES**

**Ac. anti-DNA**

**Ac. anti-Sm**

## **DM-PM**

**Ac. anti-Jo1**

## **Sclerodermia**

**Ac. anti-Scl70**

**Ac. anti-centromero**

# Lupus

Manifestazioni  
cutanee

comuni, rare ed  
atipiche



*Obermoser et al., Lupus 2010*

# Manifestazioni generali

## **Febbre**

febbricola, febbre continua, remittente, intermittente, ricorrente. La febbre nelle connettiviti può essere causata dalla malattia o da complicanze infettive.

## **Stanchezza (astenia)**

La stanchezza consiste in una perdita della forza fisica alla quale si associa generalmente una ridotta resistenza alla fatica.

# Cause piu' frequenti di stanchezza nelle connettiviti

## Cause fisiche

Attività di malattia

Altre cause

**Anemia**

**Ipotiroidismo**

**Infezioni**

**Alterazioni elettrolitiche**

↓ potassio o magnesio nel sangue

**Atrofia e/o debolezza muscolare**

Post-infiammatoria

Da disuso

**Farmaci**

Cortisone (miopatia, diabete, insuff. surrenalica)

Idrossiclorochina (miopatia)

Statine (miopatia)

Antiipertensivi (miopatia, ipotensione)

## Cause psicologiche

Depressione

Disturbi del sonno

## Artromialgie

Dolori muscolari e articolari, spesso diffusi e consensuali alla febbre

## Artrite e tendiniti

**Sono tra le manifestazioni d'esordio più frequenti**

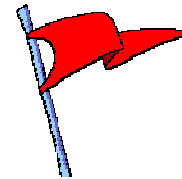
Artrite: dolore e segni di infiammazione (gonfiore, calore, rossore e impotenza funzionale) in una o più articolazioni

Tendinite: dolore e segni di infiammazione in corrispondenza di un tendine

All'inizio, i sintomi ed i segni possono essere insufficienti o troppo aspecifici per inquadrare il problema

Quando è lecito porre il sospetto di una patologia connettivica ?

## Quadri di apertura



Artromialgie diffuse  
Febbre / febbricola  
Astenia

Artrite non erosiva  
Fenomeno di Raynaud  
Puffy hand



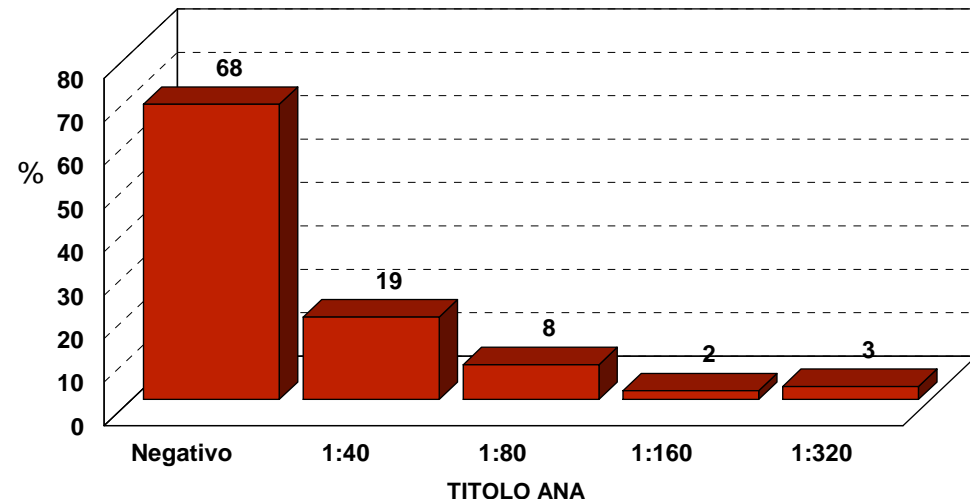
**ANA & Capillaroscopia**

# Il significato clinico degli ANA

- Oltre la metà dei soggetti con ANA positivi non ha una patologia autoimmune identificata
- In più del 40 % di soggetti ANA positivi a titolo 1 : 640 non è stata identificata alcuna patologia connettivica
- La presenza di ANA non può essere utilizzata per discriminare tra soggetti sani e malati
- Nei soggetti sani gli ANA, in genere, sono :
  - a basso titolo
  - spesso polireattivi
  - a bassa affinità
  - spesso di classe IgM

Test di screening di 1° livello

Range of Antinuclear Antibodies in "Healthy" Individuals  
(Tan EM, et al. Arthritis Rheum 1997; 40:1601-11)



# 1<sup>st</sup> level : orientamento diagnostico

## ANA : frequenza (%) nelle diverse malattie

<b>Connettivite mista</b>	<b>100</b>	<b>Epatite cronica autoim.</b>	<b>40-80</b>
<b>Lupus eritematoso sistemico</b>	<b>95-100</b>	<b>Tiroidite autoimmune</b>	<b>30-50</b>
<b>Sclerosi sistemica</b>	<b>70-95</b>	<b>Cirrosi biliare primitiva</b>	<b>30-50</b>
<b>Sindrome di Sjögren</b>	<b>50-80</b>	<b>Fibrosi polmonare</b>	<b>30-50</b>
<b>Dermatomiosite</b>	<b>30-50</b>	<b>Epatite cronica HBV</b>	<b>15-20</b>
<b>Artrite reumatoide</b>	<b>30-60</b>	<b>Neoplasie</b>	<b>7-63</b>

# Farmaci & lupus-like syndrome

**Antiaritmici** ( procainamide, chinidina, ...)

**Antipertensivi /diuretici**( metildopa, captopril, enalapril, atenololo, idroclorotiazide...)

**Antipsicotici** (litio, clorpromazina, ...)

**Anticonvulsivanti** (carbamazepina, fenitoina, ...)

**Antibiotici** (isoniazide, minociclina,...)

Sulfasalazina

anti-TNF

IFN

timololo gtt oculari, ...

# In caso di ANA negativi

Non escludere a priori la  
possibilità di una  
connettivite

- **DM-PM**
- **S. da Ac. anti-fosfolipidi**
- **vasculiti**



# Capillaroscopia peri-ungueale



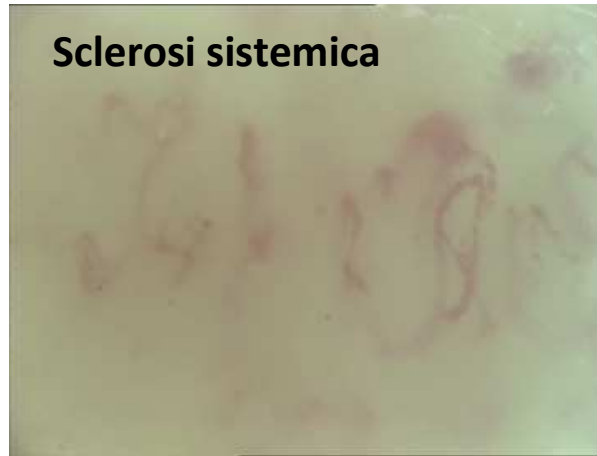
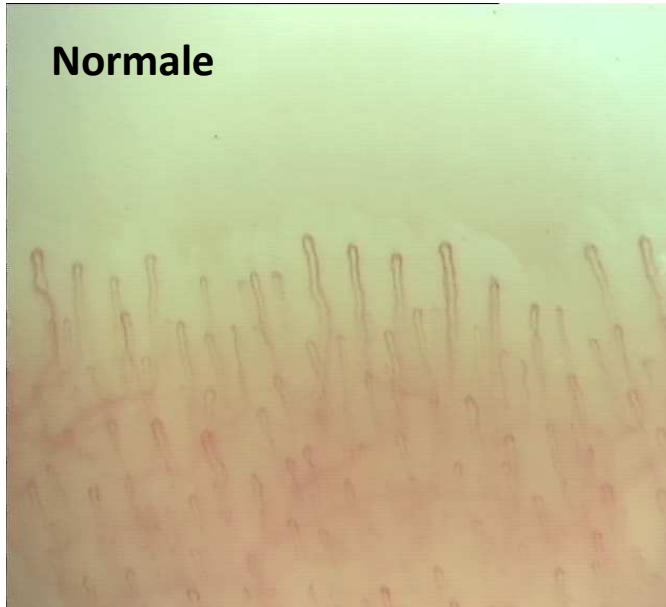
- metodica semplice
- non-invasiva
- ripetibile
- costo contenuto

# Capillaroscopia nelle connettiviti

<b><i>Sclerosi sistemica</i></b>	<b>+++++</b>
<b><i>DM/PM</i></b>	<b>+++</b>
<b><i>MCTD</i></b>	<b>+++</b>
<b>LES</b>	<b>+/-</b>
<b>S. Sjögren</b>	<b>+/-</b>
<b>Crioglobulinemia</b>	<b>+/-</b>
<b>Fascite eosinofila</b>	<b>+/-</b>

# Prevalenza del F. di Raynaud nelle connettiviti

- Sclerosi sistemica > 95 %
- MCTD > 90 %
- LES 40 %
- S. Sjögren 30 %
- DM/PM 20 - 30 %
  
- *Artrite reumatoide* 10 %
  
- *Popolazione generale (F)* 5 - 10 %



- Visibilita'
- Morfologia delle anse
- Orientamento delle anse
- Densita' capillare
- Lunghezza delle anse
- Diametro delle anse
  - Tortuosita' delle anse
  - Ectasie e microaneurismi
  - Megacapillari
  - Aree avascolari
  - Neoangiogenesi
  - Microemorragie



# Interpretazione del Fenomeno di Raynaud



- Valutazione clinico-anamnestica
- Anamnesi familiare per CTD
- ANA (*pattern e titolo*)
- Capillaroscopia

# Fenomeno di Raynaud primario



- Episodi spontanei di vasospasmo acrale con pallore o cianosi
- Normale pulsatilità dei polsi periferici
- Assenza di ulcere cutanee o gangrena digitale
- **Assenza di anticorpi antinucleo**
- **Normalità della capillaroscopia periungueale**



- **Anamnesi familiare**
- **Capillaroscopia**
- **ANA**

negativa  
normale  
negativi

positiva per CTD  
alterata  
ANA positivi



Raynaud  
primario

Raynaud  
secondario

## **Approfondimento e Sorveglianza**

*non dimenticare possibili **altre cause reumatologiche**  
(....vasculiti, crioglobulinemia, S. da Ac. Antifosfolipidi ...)*

# *e non*

- Anti emicranici a base di ergotamina
- beta-bloccanti
- preparati erboristici e decongestionanti vie aeree contenenti efedrina
- terapie estro-progestiniche
- consumo di cocaina o anfetamine
- thè, caffè, bevande eccitanti/energetiche
- ...

# Caso clinico

## MS, donna 42 anni

### **(2005)**

- Comparsa di F. di Raynaud
- Artralgie persistenti a mani e polsi
- Anticorpi antinucleo pos 1:320 - 1:160
- Capillaroscopia: alterazioni aspecifiche

### **(2006)**

- scomparsa delle manifestazioni articolari
- persistenza del fenomeno di Raynaud nel periodo invernale
- xeroftalmia ( ma non xerostomia)
- leucopenia: GB 3900/mm<sup>3</sup> (vn 4500/mm<sup>3</sup>)
- ANA pos 1:160, anti-DNA ed ENA neg

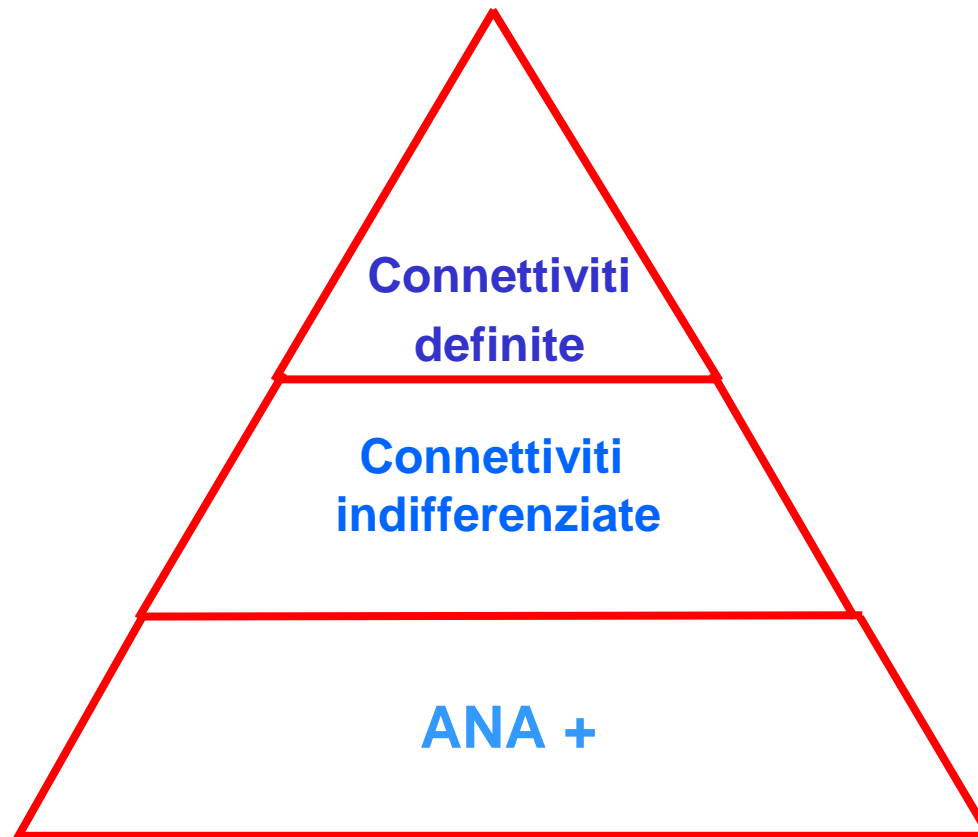
### **(2008)**

- Gravidanza: nascita a termine di un bambino normopeso
- F. di Raynaud come unica manifestazione riferita
- ANA 1:320
- Nel puerperio riaccutizzazione delle manifestazioni articolari con artrite di mani e polsi trattata con basse dosi di corticosteroidi

### **(2011) Ultima osservazione**

- Fenomeno di Raynaud stabile
- ANA pos 1:160 punteggiato
- Nessuna terapia in corso

**A volte la condizione di indeterminatezza diagnostica  
può perdurare, non consentendo di inquadrare il  
problema in una CTD definita**



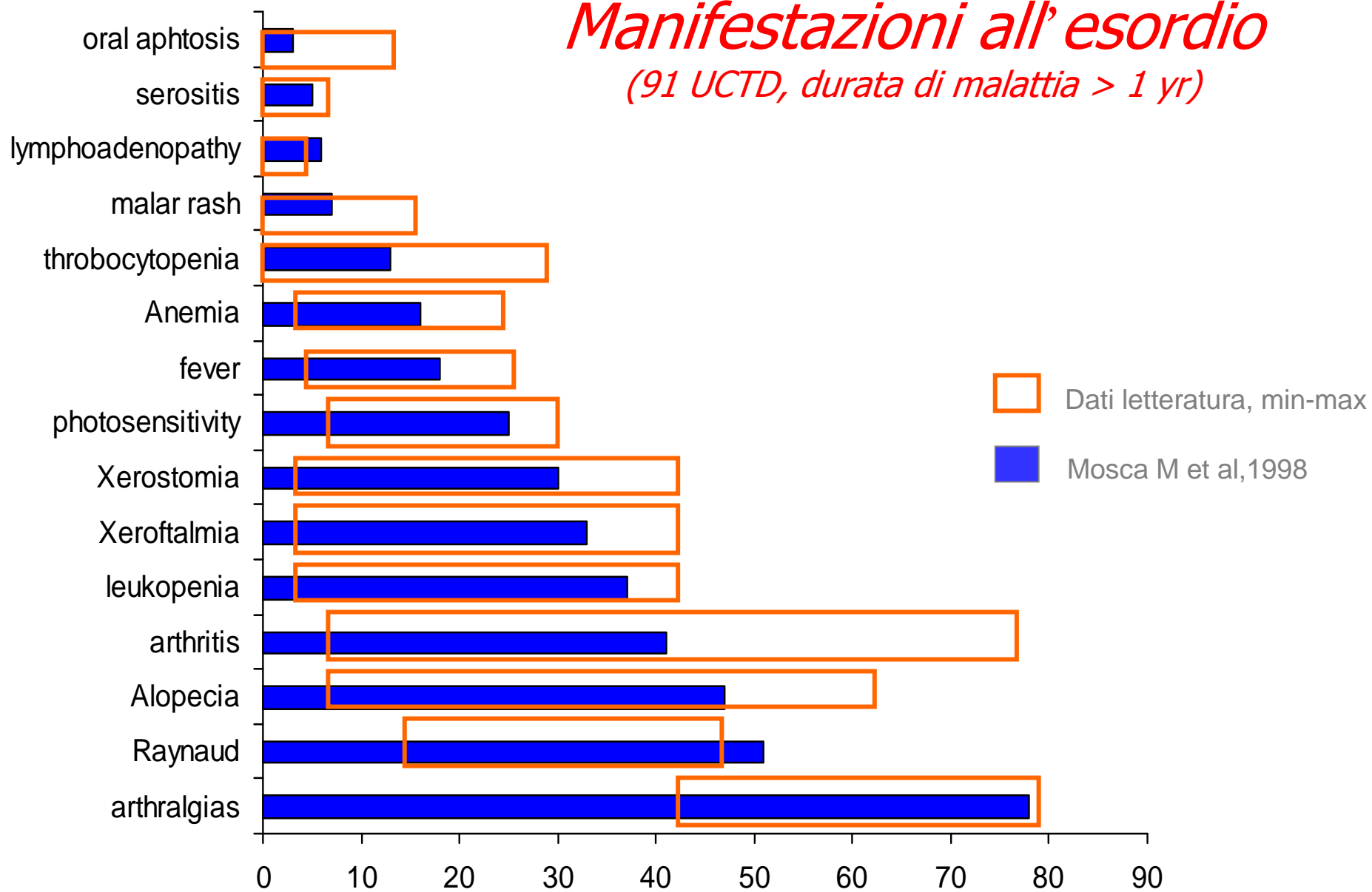
# Undifferentiated Connective-Tissue Disease UCTD

E' esperienza clinica comune l'esistenza di condizioni caratterizzate da manifestazioni cliniche suggestive di connettivite che presentano un profilo indefinito e non soddisfano alcun criterio classificativo

Presenza di segni e sintomi suggestivi di malattia autoimmune sistemica MA NON sufficienti per classificare/diagnosticare una connettivite "definita"

# Manifestazioni all'esordio

(91 UCTD, durata di malattia > 1 yr)



# Le UCTD evolvono verso connettiviti definite?

91 UCTD  
(M: 4 / F: 87)

Dati letteratura

30%

26 (29%)

2 SS  
1 RA  
1 SSc

Mean follow up 151.6 ± 77.4  
Minimum follow up duration 3 years

# Fattori predittivi per evoluzione in LES

Danieli (1998)	Febbre, anti-dsDNA
Calvo-Alèn (1996)	Lupus discoide, sierosite, ANA omog, anti-Sm
Danieli (1999)	Febbre, anti-cardiolipina, anti-dsDNA
Mosca (2002)	Anti-cardiolipina, specificità anticorpali multiple
Cavazzana (2001)	Leucopenia, anti-dsDNA
Bodolay (2003)	Sierosite, fotosensibilità, febbre, ANA omog, anti-dsDNA

## UCTD stabili (70%)

- Entità cliniche a sé stanti
- Caratterizzate dalla presenza di manifestazioni cliniche lievi e aspecifiche
- Profilo sierologico semplificato e stabile
- Potenziali modelli di studio delle malattie autoimmuni sistemiche sul significato patogenetico autoanticorpi

# Conclusione

- La conoscenza dei più comuni quadri di apertura è fondamentale per un iniziale orientamento diagnostico
- Il laboratorio è ricco di “*falsi positivi*” e “*falsi negativi*” ed il procedimento diagnostico deve avanzare per steps successivi, razionali e clinicamente contestualizzati
- Il ruolo del reumatologo è fondamentale per :
  - guidare le fasi successive del processo diagnostico
  - la identificazione di eventuali subsets clinici
  - la valutazione prognostica
  - la stadiazione della patologia
  - la messa a punto di un programma terapeutico mirato

Grazie !