



Gli esami di laboratorio in Reumatologia *quali e perchè*

From “Evidence” through “Experience Based Medicine”... to the “Best Clinical Practice”

Marcello Govoni



**Sezione di Reumatologia
Dipartimento di Medicina Clinica e sperimentale
Università di Ferrara**

Il laboratorio in Reumatologia

1. Orientamento diagnostico iniziale
2. Precisazione diagnostica
3. Definizione di particolari subsets di malattia
4. Valutazione prognostica
5. Monitoraggio della malattia
6. Monitoraggio della terapia

Orientamento diagnostico iniziale

La richiesta degli esami di laboratorio
va sempre contestualizzata :

- sintomi e/o segni clinici “dominanti”
- età e sesso del paziente
- modalità di debutto
- comorbidità
- terapia concomitante
-

- In ambito reumatologico gli esami di laboratorio - in fase diagnostica - sono determinanti nel **10-15 %** dei casi
- Una anamnesi accurata può risultare determinante in oltre l'**80 %** dei casi

1° step

Set di esami di laboratorio per una iniziale e generica valutazione di base

- VES
- PCR
- emocromo
- elettroforesi proteine
- profilo epatico e renale
- glicemia
- es. urine

Indici di flogosi

Rispondono - anche se in modo NON assoluto -
al quesito : **c'è flogosi ?**

perché 2 ?

- sono determinati da diversi meccanismi fisiopatologici e influenzati da differenti situazioni
- hanno una cinetica diversa
- fanno parte di diversi indicatori clinimetrici (DAS, SDAI)
- consentono un rapido controllo incrociato anche se ...
- ... possono comportarsi diversamente in differenti condizioni patologiche

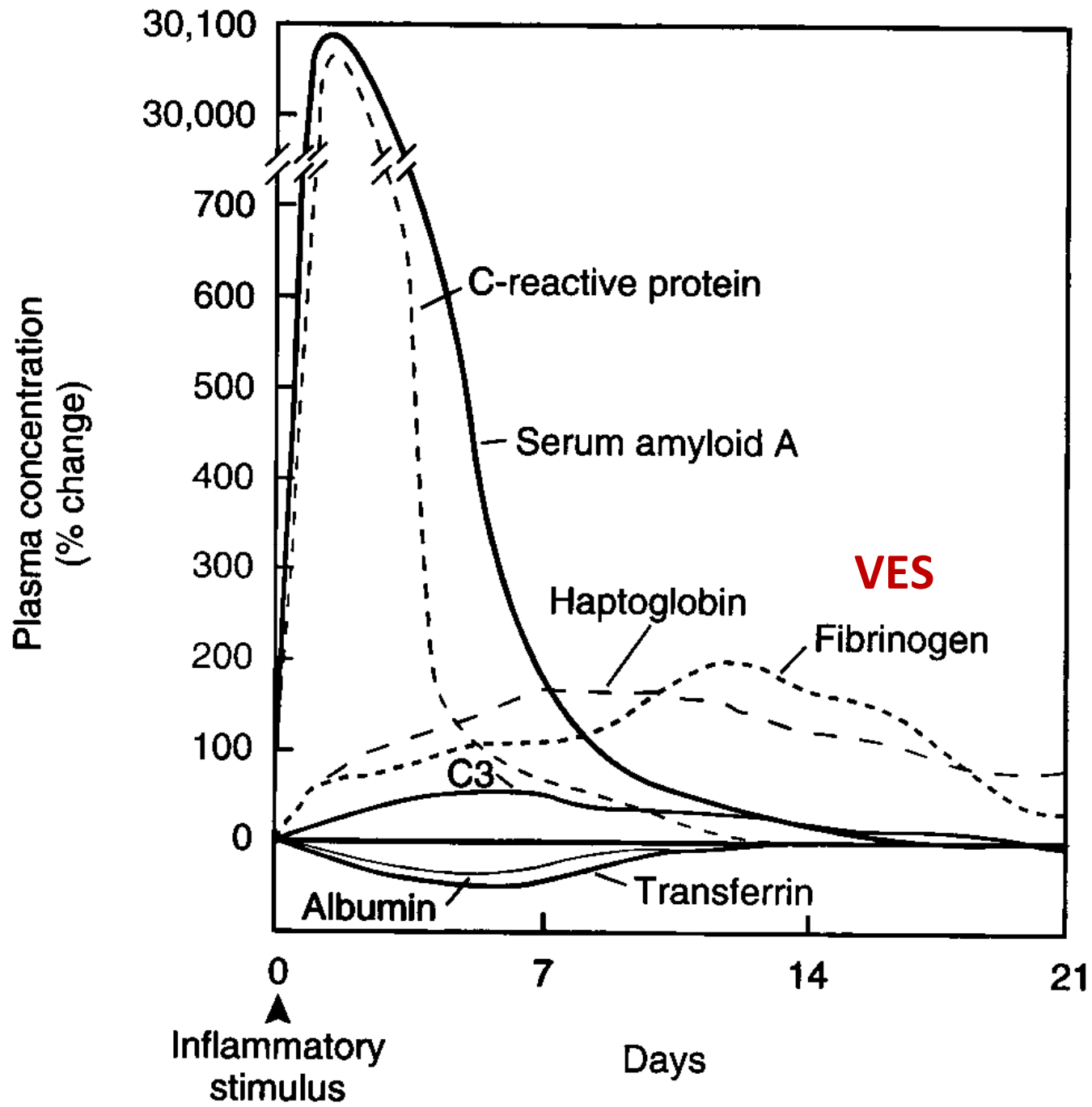


Table 45-2. Advantages and Disadvantages of Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein Determination

Characteristic	Erythrocyte Sedimentation Rate	C-Reactive Protein
Advantages	<p>Inexpensive (\$10-12) Much clinical information available</p>	<p>Rapid response to inflammatory stimulus Wide range of clinically relevant values are detectable Unaffected by age and gender Reflects value of a single acute-phase protein Can be measured on stored sera Quantitation is precise and reproducible</p>
Disadvantages	<p>Affected by age and gender Affected by red blood cell morphology Affected by anemia and polycythemia Reflects levels of many plasma proteins, not all of which are acute-phase proteins Responds slowly to inflammatory stimulus Requires fresh sample May be affected by drugs</p>	<p>Less clinical information available Relatively more expensive</p>

Situazioni “infiammatorie” nelle quali uno o più indici di flogosi possono essere **normali**

- AR all'esordio (50-60 % dei casi)
- Sclerodermia
- DM-PM
- LES (PCR)

oppure in presenza di concomitante

- terapia cortisonica o immunosoppressiva
- stato ipogammaglobulinemico
- policitemia
- epatopatia
-

Situazioni “non infiammatorie” nelle quali uno o più indici di flogosi possono essere **alterati**

- gravidanza
- mieloma multiplo
- stati anemici
- intenso esercizio fisico
- osteonecrosi asettica
- obesità
-

2° step

Set di esami di laboratorio per una valutazione diagnostica più mirata

- ANA
- Ra test / ACPA
- ANCA
- Ac. anti-fosfolipidi / LAC

- CPK e LDH (mioglobina)
- Uricemia
- Assetto tiroideo

In Reumatologia
(tranne pochissime eccezioni)
nessun esame
è
patognomonico
di una determinata patologia

2 esempi classici

Ra test +

- ECA
- fibrosi polmonare
- alcune parassitosi
- sarcoidosi
- anziani
- soggetti sani

ANA +

- ECA
- virosi
- farmaci
- parenti di pz con CTD
- anziani
- soggetti sani

Quali esami per un check sull'autoimmunità non organo-specifica ?

*Il laboratorio dell'autoimmunità è pieno
di insidie e va sempre interpretato alla
luce del quadro clinico*

2 esempi nel sospetto di :

connettivite

artrite reumatoide

Quando è lecito porre il sospetto di una patologia connettivica ?

**Quadri di apertura
delle connettiviti sistemiche**

**Artromialgie
Febbricola
Astenia**

“Puffy hand”

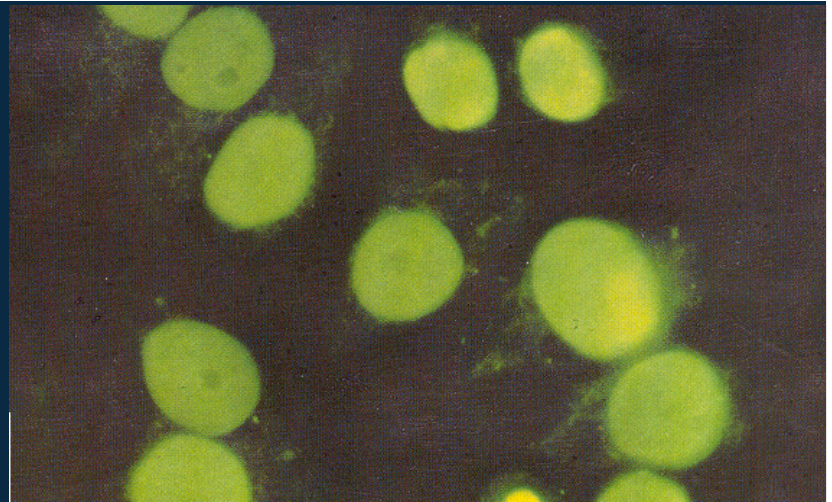
Fenomeno di Raynaud



**ANA
Capillaroscopia**

ANA

(screening iniziale)



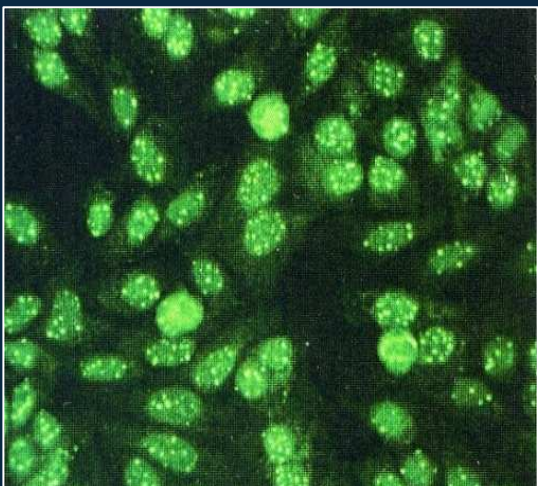
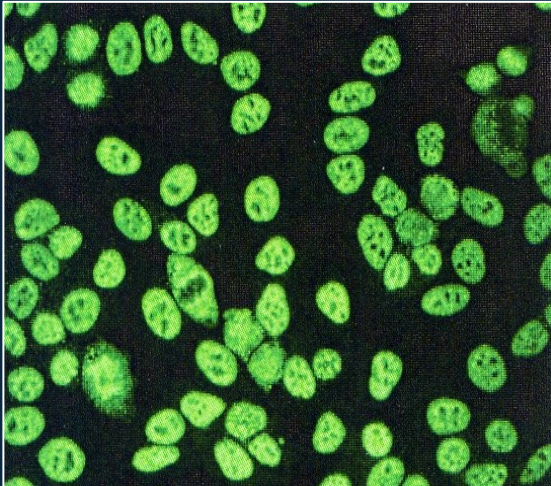
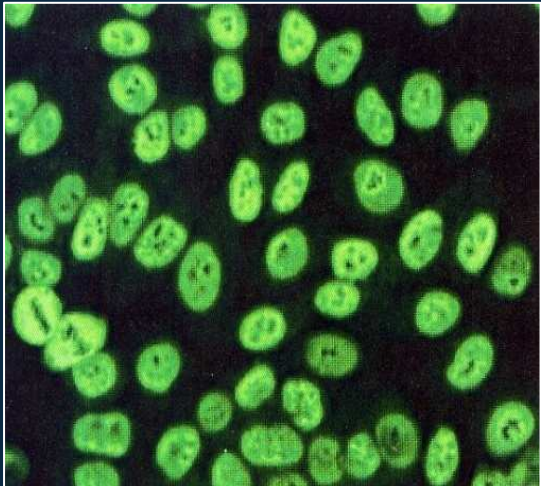
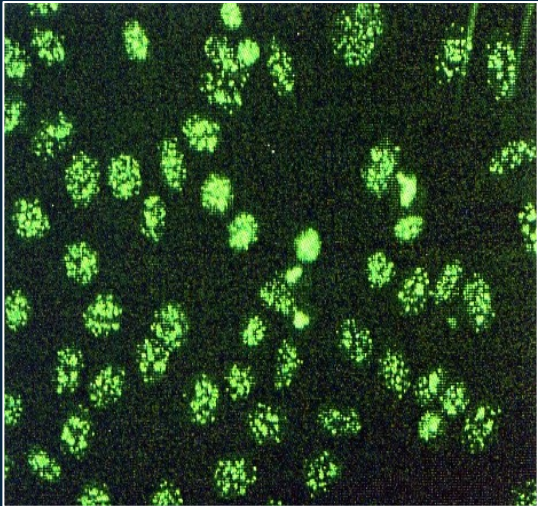
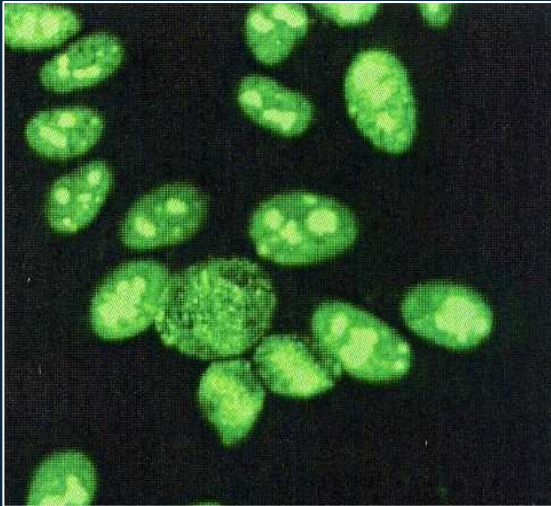
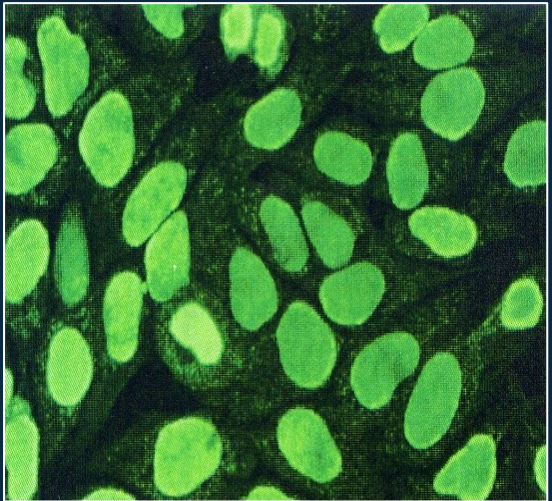
E' importante verificare:

- metodica (IFI, EIA)
- titolo
- pattern

Interpretazione del risultato :

NEGATIVO - BORDERLINE - POSITIVO

ANA patterns



In caso di ANA negativi

Non escludere a priori la
possibilità di una connettivite

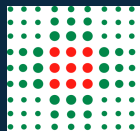
- **DM-PM**
- **S. da Ac. anti-fosfolipidi**
- **vasculiti**

In caso di ANA positivi

E' necessario eseguire :

- ricerca ac. **anti-ENA**
- ricerca ac. **anti-dsDNA**

ANA reflex



ANA REFLEX

NUCLEO
Con titolo = **1:80**

NUCLEO
Con titolo \geq 1:160

CITOPLASMA
Con titolo \geq 1:320



positivo basso titolo
STOP
indicazione eventuale
controllo dopo 3-6 mesi

positivo
pattern e titolo

AMA

ENA
(SSA e Jo-1)



ds-DNA (ELISA)
e ENA

2nd level

Conferma e Precisazione diagnostica

- **ENA**

- anti-Ro/SSA

- anti-La/SSB

- anti-Scl70

- anti-Sm

- anti-RNP

- anti-Jo1

S. Sjogren

Sclerodermia

LES

MCTD

S. anti-sintetasi

- **Ac. Anti-dsDNA** (IFI, EIA ?, FARR !)

LES

3rd level

Definizione di particolari subsets e valutazione prognostica

<i>Miosite-specifici</i>	<i>Miosite-associati</i>
<ul style="list-style-type: none">• Anti-Jo-1 (istidil-tRNA sintetasi)• Altri anti-aminoacil tRNA sintetasi• Anti-Mi-2• Anti-SRP	<ul style="list-style-type: none">• Anti-RoRNP• Anti-PM/Scl• Anti-U1snRNP• Anti-Ku

<i>Anticorpi</i>	<i>Quadro clinico</i>
Anti-Jo-1 e altri anti-sintetasi	<u>Sindrome antisintetasi</u> : esordio acuto, interstiziopatia polmonare, febbre, Raynaud, artrite, "mechanic's hands"; <u>risposta moderata alla terapia</u>
Anti-Mi-2	<u>Dermatomiosite</u> : esordio acuto, rash cutaneo; <u>prognosi favorevole</u> e buona risposta alla terapia
Anti-SRP	<u>Polimiosite severa</u> : esordio acuto, astenia importante, impegno cardiaco; <u>scarsa risposta alla terapia</u>

In caso di ANA borderline

(titoli compresi tra 1:80 - 1: 160)

E' opportuno :

- considerare comunque la possibilità di una CTD
- monitorare il quadro clinico
- ricontrollare il dato a distanza di 3-6 mesi
- considerare anche ipotesi alternative
(*tiroiditi AI, epatiti AI, infezioni virali, positività aspecifiche ...*)

Esami dell'autoimmunità non organo-specifica che non è necessario ripetere una volta accertata la diagnosi

- **ANA**
- **Ac. anti-fosfolipidi e LAC**

Talora richiesti in occasione di rivalutazione diagnostica

Early arthritis: confusing conditions

“One of the most challenging aspects of managing RA is making the diagnosis early”

Cannella AC & O’Dell, Drugs 20



VES, PCR, ANA, Ratest, **Ac. anti-citrullina**

Valore diagnostico e prognostico degli anticorpi anti-peptide ciclico citrullinato (**anti-CCP**) nell'AR

- Sensibilità uguale o di poco inferiore al FR IgM (test di II generazione)
- Specificità maggiore del FR IgM
- Anti-CCP positivi in 1/3 dei casi di AR con FR negativo (*Vallbracht I. Ann Rheum Dis 2004*)
- Anti-CCP predittivi di danno erosivo

Monitoraggio della malattia

- Anti-dsDNA, C3, C4
 - PCR, VES
 - CPK
 - FAL
 - cANCA (?)
 - β 2m, γ -globuline (?)
 - criocrito, C3, C4
 - uricemia
- LES
- AR, PMR, GCA
- DM-PM
- Paget
- Wegener
- S. Sjögren
- CME
- Gotta

Monitoraggio dell'interessamento
d'organo

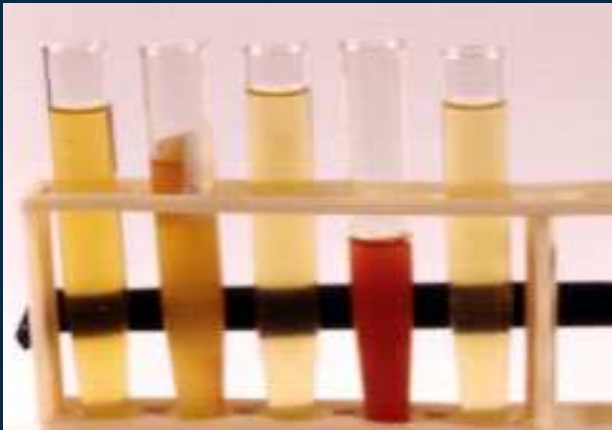
Monitoraggio della terapia

Esami desueti o di dubbia utilità

Immunocomplessi circolanti

Waler-Rose

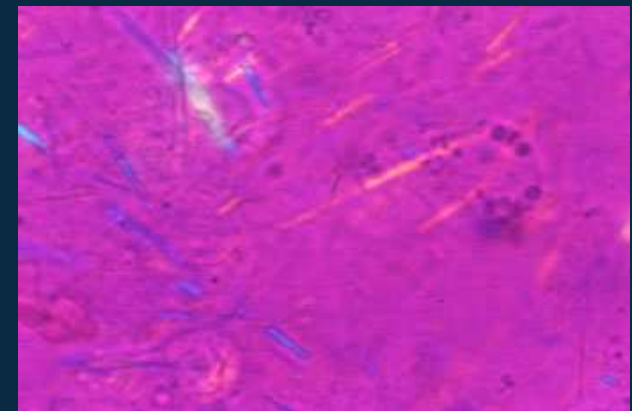
Titolo anti-streptolisinico



Esame del liquido sinoviale

Fornisce informazioni utili soprattutto :

- in caso di monoartrite
- nel sospetto di una artropatia microrcristallina (MSU, CPPD, HA)
- nel sospetto di una artrite settica
- nel sospetto di una emartro



Conclusioni

- Il laboratorio reumatologico è ricco di “**falsi positivi**” e “**falsi negativi**”
- Il procedimento diagnostico deve avanzare per steps successivi, razionali e clinicamente contestualizzati
- Ogni alterazione ha sempre una spiegazione