

DOCUMENTO CONGIUNTO DEL TAVOLO MMG/SPECIALISTI PER L'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA IN AMBITO REUMATOLOGICO

Dott. Renato CARIGNOLA (Reumatologia Ospedale S. Luigi di Orbassano) - **Dott.ssa Alda COSOLA** (Area Ricerca e Formazione) - **Daniela CROTTI** (Area Ricerca e Formazione) - **Dott. Marco FARINA** (Direttore del Distretto di Pinerolo) - **Dott.ssa Maria Roberta MARCIALIS** – (Reumatologia Ospedale di Rivoli) - **Dott. Raffaele PELLERITO** (Reumatologia Ospedale Mauriziano di Torino) - **Dott.ssa Clara Lisa PERONI** (Reumatologia Ospedale Molinette di Torino) – **Dott.ssa Barbara POCCIATI** (Programmazione e Controllo di Gestione ASL TO3) - **Dott.ssa Maria Giovanna PORTUESI** – (Reumatologia Ospedale di Pinerolo) - **Prof. Dario ROCCATELLO** (Reumatologia Ospedale S. Giovanni Bosco di Torino) - **Dott. Enrico TURBIL** (Medico di Medicina Generale ASL TO3) - **Dott.ssa Daniela ZANELLA** (Laboratorio Analisi Ospedale di Rivoli)

Tutor: **Dott.ssa Maria Milano** (Medico di Medicina Generale ASL TO3)

Progettista e Coordinatore esterno: **Dott.ssa Maria Milano** (Medico di Medicina Generale ASL TO3)

INDICE

1. Premessa	pagina 3
2. Introduzione	4
3. Significato degli esami ematochimici reumatologici	5
4. Esami I step: dai sintomi al sospetto di malattia reumatica	10
5. Esami II step: dal sospetto alla conferma della diagnosi	11
a. Le artriti	
b. Le connettiviti e le vasculiti	
6. Esami III step: il monitoraggio, quali esami, ogni quanto?	14
a. Per patologia	
b. Per farmaco assunto	
7. Indicazioni alla consulenza reumatologica	14
8. Indicazioni per le scelte del laboratorio per l'esecuzione degli esami ematochimici reumatologici	15
9. Bibliografia e sitografia	15

PREMESSA

La Regione Piemonte con il DGR 16-1829 del 07/04/2011 sull'Appropriatezza prescrittiva degli esami ematochimici dava indicazione alle ASL di inserire il protocollo suggerito tra le procedure interne delle ASL. Indicava inoltre di attivare, in accordo con le Organizzazioni rappresentative della Medicina Generale e della Pediatria, percorsi di formazione per rendere efficace l'utilizzo dei protocolli suindicati.

L'ASL TO 3 decideva di inserire i protocolli imponendoli quali Progetto Obiettivo obbligatorio per il 2012 per la Medicina Generale.

All'interno della Commissione Formazione per la Medicina Generale veniva progettato un percorso di formazione sul campo per i Medici di Medicina Generale per rendere accettabile e realizzabile detto Progetto Obiettivo. Il presupposto era che una prescrizione più consapevole e aggiornata da parte dei Medici di Medicina Generale, il coinvolgimento nel percorso anche dei medici specialisti, spesso grandi induttori di prescrizioni anche inappropriate, avrebbe consentito di ottenere risultati migliori da un punto di vista sia di appropriatezza che di riduzione dei costi con il grande valore aggiunto di attivare una comunicazione meno conflittuale e più collaborativa tra Medici di Medicina Generale, Specialisti e Asl.

Nel 2012 i 430 Medici di Medicina Generale dell'ASL TO3 hanno condiviso la conoscenza delle normative e delle indicazioni regionali rispetto agli esami a rischio di inappropriatezza e hanno analizzato i report individuali e di gruppo. Il processo formativo è stato sottoposto a valutazione di processo, di impatto e di risultato (outcome), secondo il modello Procede - Preceed di L. Green e W. Kreuter. Dei MMG partecipanti il 98% ha raggiunto il risultato minimo definito. In realtà il risultato del progetto finale è stato superiore all'atteso per due ordini di motivi: uno economico (il decremento delle prescrizioni inappropriate superiore al 30% è stato valorizzato in 3 milioni di euro) ed uno professionale, con l'apertura di una profonda riflessione nei MMG sul tema dell'appropriatezza e più in generale dei margini di miglioramento dell'attività professionale. Sono state inoltre evidenziate alcune aree indicate come maggiormente induttrici di prescrizione di esami ematochimici a rischio di inappropriatezza: la ginecologia, la nefrologia, la reumatologia e l'oncologia. Per queste aree è stata richiesta l'attivazione di tavoli tecnici tra Medici di Medicina Generale, medici Specialistici, Dirigenza dell'ASL e Metodologi della formazione per la costruzione di Percorsi Diagnostici condivisi concretizzati in protocolli da adottare. Il documento avrebbe l'intento di proporre l'utilizzo di alcuni esami di laboratorio utili all'inquadramento diagnostico ed al monitoraggio delle patologie in esame, tenendo conto della necessità di ottimizzare le risorse in una logica di appropriatezza prescrittiva. Non si intende fornire schemi di valore assoluto ma indicazioni di massima applicabili con competenza clinica nei quadri di presentazione comune, fermo restando che nelle situazioni complesse, atipiche e inusuali il ragionamento clinico deve portare a cercare soluzioni appropriate al caso in oggetto.

INTRODUZIONE

La reumatologia è un ambito complesso ove non sono utili esami di screening. I quadri di presentazione possono essere molteplici all'interno della stessa patologia, alcuni quadri iniziali possono essere comuni a patologie diverse; di conseguenza l'inquadramento nosologico e la diagnosi differenziale sono complessi e richiedono l'utilizzo di esami di laboratorio il cui risultato deve essere interpretato alla luce del sospetto clinico e del quadro sindromico generale.

Va tenuto conto che una patologia reumatica evolve nel tempo creando problemi sempre nuovi e diversi sia al paziente che al medico curante e d'altra parte alcune delle patologie reumatiche più comuni come l'osteoartrosi, l'artrite reumatoide, l'artrite psoriasica ed il reumatismo fibromialgico possono essere sospettate senza test di laboratorio. Per contro, richiedere esami di laboratorio dovrebbe essere finalizzato a confermare o escludere una potenziale patologia reumatica ipotizzata alla visita clinica.

Premesso ciò, il documento avrebbe l'intento di proporre l'utilizzo di alcuni esami di laboratorio utili all'inquadramento diagnostico e al monitoraggio della patologia in esame, tenendo conto della necessità di ottimizzare le risorse in una logica di appropriatezza prescrittiva. Si insiste sull'assunto che non si intende fornire schemi di valore assoluto ma indicazioni di massima applicabili con competenza clinica nei quadri di presentazione comune, fermo restando che nelle situazioni complesse, atipiche e inusuali il ragionamento clinico deve portare a cercare soluzioni appropriate al caso in oggetto.

Considerando che il passaggio logico dai sintomi di presentazione all'ipotesi diagnostica si basa sull'anamnesi accurata, sull'esame obiettivo mirato e sull'inquadramento generale del sintomo nel quadro generale del paziente, la responsabilità del percorso diagnostico iniziale è chiaramente di competenza del Medico di Medicina Generale.

SIGNIFICATO DEGLI ESAMI REUMATOLOGICI

Viene definita:

- **SPECIFICITA'**: la probabilità che un soggetto sano presenti un test negativo
- **SENSIBILITA'**: la probabilità che un soggetto malato presenti un test positivo

VES: misura la rapidità con cui le emazie sedimentano nel plasma, viene utilizzata la metodica di Westrgreen con provetta con EDTA. I valori di normalità variano con l'età e il sesso. La VES riflette, in maniera indiretta, la concentrazione dei reattanti di fase acuta; ha bassa sensibilità perché è influenzata da altri fattori quali il numero e la forma dei globuli rossi (l'anemia per es. aumenta i valori della VES) e può essere espressione di diverse patologie.

Si modifica più lentamente rispetto alla PCR e può dissociarsi da questa nelle connettiviti e in particolare nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES).

Ha il vantaggio di essere una metodica semplice ed eseguibile in tutti i laboratori o in qualsiasi studio medico.

Valori di VES lievemente alterati (20-50 mm/h) si possono riscontrare anche in situazioni non patologiche quali il periodo mestruale, la gravidanza e il post-partum.

PCR: è un alfa-globulina che reagisce con il polisaccaride C dello pneumococco, è un indice di infiammazione che non si modifica in corso di gravidanza, anemia e iperglobulinemia.

E' un esame scarsamente specifico ma molto sensibile. Aumenta in caso di infiammazioni di varia natura, può essere alterata anche in situazioni para-fisiologiche quali l'obesità o la presenza di dispositivi intrauterini. In tabella 1 le differenze tra VES e PCR.

VES	PCR
MENO COSTOSA	RELATIVAMENTE PIU' COSTOSA
PIU' INFORMAZIONI CLINICHE DISPONIBILI	MINORI INFORMAZIONI CLINICHE DISPONIBILI
RISENTE DI ETA', SESSO, FARMACI	INDIFFERENZA RISPETTO A ETA' E SESSO
RIFLETTE LIVELLI DI MOLTE PROTEINE PLASMATICHE, MOLTE DELLE QUALI NON LEGTE ALL'INFIAMMAZIONE	RIFLETTE IL VALORE DI UNA SINGOLA PROTEINA DELLA FASE ACUTA
LENTA RISPOSTA ALLO STIMOLO INFIAMMATORIO	RAPIDA RISPOSTA ALLO STIMOLO INFIAMMATORIO
RICHIEDE UN CAMPIONE DI SANGUE FRESCO	PUO' ESSERE ESEGUITA SU CAMPIONE CONSERVATO
RISENTE DELLA MORFOLOGIA DEI GLOBULI ROSSI	MISURAZIONE PRECISA E RIPRODUCIBILE
RISENTE DEL NUMERO DEI GLOBULI ROSSI	

Tabella 1. VES e PCR

Sia la VES che la PCR rientrano tra i parametri valutati nei criteri classificativi di artrite reumatoide (2010), e sono inserite negli indici di valutazione di attività di malattia dell'artrite reumatoide (DAS, SDAI).

ANA: o autoanticorpi antinucleo, sono gli 'hallmarks' sierologici dalle malattie sistemiche autoimmuni. La positività per ANA può essere riscontrata nel contesto di diverse patologie autoimmuni sistemiche, tra le quali il LES, la sclerosi sistemica, la connettivite mista, la sindrome di Sjogren, la polimiosite/dermatomiosite, nel "drug-induced lupus". Tuttuavia pazienti affetti da malattie autoimmuni organospecifiche della tiroide (Hashimoto e

Basedow), del fegato (epatite autoimmune, colangite autoimmune e cirrosi biliare primitiva) possono presentare positività per la ricerca di questi anticorpi.

Altri disordini in cui si può riscontrare la positività degli ANA sono le malattie croniche infettive, (mononucleosi, epatite C, endocardite batterica, tubercolosi, infezione da HIV) e nei disordini linfoproliferativi.

Gli ANA possono positivizzarsi in rapporto all'assunzione di certi farmaci, possono essere presenti a basso titolo nelle donne e con la senilità e loro significato clinico in questi contesti rimane marginale.

Sono possibili più patterns di cui i più comuni sono: omogeneo, punteggiato o speckled, periferico, nucleolare, centromerico, nuclear dots e citoplasmatico.

In caso di positività e di quadro clinico suggestivo, come esame di secondo livello, può essere utile ricercare anche gli anticorpi anti ds-DNA, che correlano con l'attività di malattia nel LES, e gli anticorpi anti ENA, che orientano fra i diversi tipi di malattia autoimmune. Si segnala che gli anticorpi anti-centromero sono frequentemente associati alla sclerodermia.

Si rimanda al capitolo sui test di laboratorio alcune raccomandazioni di esecuzione.

ENA: (l'acronimo di Antigeni Nucleari Estraibili); sono costituiti da un insieme di anticorpi specifici, tra questi: gli anticorpi anti SSA-Ro e gli anti SSB-La sono frequentemente associati con il riscontro di S. di Sjogren, gli anti-Jo1 alla dermato/polimiosite, gli anti Scl-70 alla sclerodermia.

Fattore Reumatoide (FR)(o RA test): è un anticorpo IgM diretto contro la porzione Fc delle immunoglobuline G (IgG), non comunemente rilevabile in circolo in assenza di uno stimolo antigenico, può essere presente nel setting di varie malattie reumatiche, nelle infezioni croniche e in altre patologie infettive così come nella popolazione sana (4% dei soggetti giovani e sani e nel 4-25% degli anziani sani). La sua utilità potrebbe essere stata storicamente sovrastimata.

Malattie autoimmuni associate alla presenza del FR:

- Artrite reumatoide (AR) 26-90%
- Sindrome di Sjogren 75-95%
- Connettivite mista 50-60%
- Lupus eritematoso sistemico 15-35%
- Polimiosite e dermatomiosite 5-10%
- Cirrosi biliare primitiva
- Crioglobulinemia

Malattie non autoimmuni associate alla presenza del FR:

- Infezioni croniche (tra le quali l'Epatite B e C, associata o meno a crioglobulinemia)
- Malattie polmonari infiammatorie e fibrosanti (sarcooidosi)
- Linfomi soprattutto a B cellule

Il FR ha uno scarso valore come test di screening o per escludere una malattia reumatica nei pazienti affetti da artralgie.

Anti CCP: sono anticorpi diretti contro il peptide citrullinato ciclico. Sono ad elevata specificità (89- 98%) e sensibilità per AR, al 50% all'esordio fino all'85% a malattia conclamata. In forme indifferenziate di artrite, in fase precoce, la positività è indicativa di sviluppo verso una AR. Può associarsi o meno alla presenza di FR. Valori elevati orientano

verso una malattia più aggressiva e soprattutto erosiva. Sono da ricercare in fase diagnostica, se positivi non ha senso ri-dosarli continuamente.

ANCA: costituiscono un gruppo di auto-anticorpi, prevalentemente del tipo IgG, diretti contro antigeni situati nel citoplasma dei granulociti neutrofili. L'uso combinato di una metodica di immunofluorescenza indiretta (IFI) e di tecniche ELISA che consente di ottenere una specificità > 95%.

Si distinguono in pANCA e cANCA. Gli anticorpi pANCA rivelano un pattern perinucleare. Nel caso dei cANCA l'immunofluorescenza mostra un pattern citoplasmatico diffuso. Il riscontro di ANCA è associato ad un gruppo di vasculiti primitive dei piccoli vasi chiamate "micropoliangiiti ANCA-associate", di solito sistemiche, talora limitate al rene. Altre situazioni cliniche ANCA-associate (con specificità antigenica diversa e non determinata dai laboratori se non ai fini di ricerca, e pattern di immunofluorescenza cosiddetto "atipico") sono le malattie infiammatorie croniche intestinali, specialmente il morbo di Crohn, le epatiti e le colangiti autoimmuni. E' importante sottolineare che le vasculiti ANCA associate sono malattie rare e che il dosaggio degli ANCA è gravato da un elevato numero di falsi positivi; questi esami vanno richiesti soltanto quando c'è un forte sospetto clinico (ad esempio in presenza di glomerulonefrite rapidamente progressiva, alveolite emorragica, sindrome rene-polmone, mononeurite multipla, vasculite leucocitoclastica, stenosi tracheale, sinusite intrattabile, granuloma retroorbitario).

Anticorpi associati a miosite: rappresentano un quadro eterogeneo ed ancora in fase di completa definizione. Al momento i comuni pannelli di anticorpi routinariamente testabili includono gli anti-Jo-1, diretti contro le aminoacil-tRNA sintetasi (e rilevabili in pazienti con miosite associata ad interstiziopatia polmonare, artrite e fenomeno di Raynaud) e gli anticorpi anti Mi2 (anti-elicasasi) che hanno un'elevata specificità per la dermatomiosite (esami esclusivamente di III livello).

Anticorpi anti-fosfolipidi (aPL): rappresentano una famiglia eterogenea di anticorpi diretti contro proteine leganti i fosfolipidi. I test routinariamente utilizzati e raccomandati dai criteri di classificazione includono la ricerca del Lupus anticoagulant (LAC), degli anticorpi anti-cardiolipina (aCL) e degli anti-beta2 glicoproteina (aβGPI). Sono da ricercare in quei pazienti che presentano una storia di trombosi arteriosa o venosa non giustificata per altri fattori di rischio per sesso ed età, di abortività ripetuta o complicanze ostetriche o un paradossale allungamento dell'aPTT negli screening pre-chirurgici. La loro ricerca fa parte del routinario completamento diagnostico nel contesto di patologie autoimmuni sistemiche e principalmente nel LES.

E' formalmente richiesto dagli attuali criteri laboratoristici che ai fini diagnostico-classificativi siano eseguiti tutti e tre i test contemporaneamente, comprensivi di LAC, IgG/IgM per aCL e aβGPI. A differenza di molte altre patologie autoimmuni, la diagnosi laboratoristica di sindrome da anticorpi antifosfolipidi può comprendere anche la positività di un solo test. Per questa ragione viene raccomandato estremo rigore nella valutazione dei test diagnostici e nel controllo della loro persistente positività (il ricontrollo dei tests va eseguito ad oltre 12 settimane dal primo riscontro di positività). (Linee Guida del Consorzio Regione Piemonte/Valle D'Aosta). In seguito, i tests non vanno più ripetuti prima di 12-18 mesi. La positività dei tests è indicativa per la presenza della sindrome da anticorpi antifosfolipidi solo in presenza degli specifici elementi clinici (trombosi o morbidità gravidica). Tuttavia, soprattutto nel contesto di positività riscontrate in corso di patologia autoimmune sistemica, la presenza di questi anticorpi va interpretata come fattore di rischio per eventi trombotici.

Il sistema del complemento è una cascata polienzimatica in cui il primo componente, attivandosi, scinde piccoli frammenti da molecole del secondo componente, ciascuna delle quali è attiva e agisce sugli altri componenti producendo numerosi effetti biologici sull'aderenza ai macrofagi, sulla liberazione di mediatori chimici e sulla chemiotassi. Il sistema è regolato da inibitori (ad esempio, l'inibitore della C1q esterasi). I componenti sono sintetizzati prevalentemente a livello epatico da: macrofagi, cellule mononucleate e fibroblasti. Costituisce un meccanismo di difesa con la funzione di eliminare immunocomplessi e cellule apoptotiche. Entra nei meccanismi patogenetici delle malattie da immunocomplessi. Il complemento totale può anche essere espresso come CH₅₀ cioè la quantità di complemento in grado di provocare la lisi del 50% di emazie di un sistema standard. In genere, il valore normale totale è 240 mg/dl, del C3 è 70-150 mg/dl, del C4 è 10-30mg/dl. Un profilo di C3 e C4 aumentato è evocativo di una condizione flogistica ("complemento infiammatorio"). Oltre che nel LES, un profilo ridotto si osserva nelle epatopatie, in conseguenza di un'iposintesi, nella glomerulonefrite acuta e nella glomerulonefrite membranoproliferativa, nell'enteropatia proteino-disperdente, nelle ustioni, nell'anemia emolitica autoimmune (idiopatica e secondaria) e nel deficit congenito del complemento. Nella crioglobulinemia si riscontrano valori di C4 caratteristicamente ridotti (talora indosabili).

Sistema HLA: si tratta di un'indagine di secondo livello la cui rilevanza consiste dell'associazione statistica tra la presenza dell'allele e la predisposizione a specifiche patologie. Per esempio si osserva che il 90-95% dei pazienti caucasici con Spondiloartirite presentano HLA B27 positivo. Si tratta di un esame di secondo livello in quanto il 10% della popolazione generale lo presenta senza essere affetta dalla malattia. Pertanto non deve essere utilizzato come test di screening. Lo stesso dicasi per l'antigene HLA B5 per la malattia di Behçet.

ASLO: (TAS, o ASLO in lingua inglese) è un anticorpo prodotto dall'organismo legante la streptolisina, una proteina ad azione emolitica prodotta da streptococchi. Il livello degli anticorpi inizia a salire in 1-3 settimane dopo l'infezione da streptococco, raggiunge il picco in 3-5 settimane, e poi torna a valori bassi in 6-12 mesi. Può rimanere elevato anche in pazienti asintomatici costituendo memoria di pregressa infezione; il livello può dipendere dalla stimolazione cronica in soggetti predisposti/esposti (mamme di bimbi piccoli, insegnanti, ecc), in assenza di altri elementi clinici non costituisce malattia. Il suo significato clinico in presenza di riscontri occasionali rimane marginale.

QPE: L'elettroforesi è in grado di evidenziare deficit o aumenti di IgG e in misura minore di IgA e IgM. Aumenti policlonali, in assenza di epatopatia cronica, soprattutto nel LES e nella sindrome di Sjogren, sono più efficacemente misurabili e meglio monitorati dalla loro determinazione quantitativa di cui l'elettroforesi rappresenta un esame complementare. La presenza di una componente monoclonale aumenta significativamente con l'età. Nella popolazione italiana si rileva una prevalenza del 5.6% nei soggetti di età > 50 anni e del 7.6% nei soggetti di età > 75 anni. Questi dati non giustificano certamente uno screening di popolazione ma l'esecuzione del QPE è indicata in casi selezionati, tra cui: sospetto clinico di discrasia plasmacellulare, monitoraggio dei pazienti con mieloma multiplo, monitoraggio dei pazienti con trapianto d'organo in trattamento immunosoppressivo, pazienti con neuropatia periferica demielinizzante. L'indicazione nelle patologie reumatologiche immunomediata è motivata dall'eventuale sviluppo di una componente monoclonale e di una patologia emolinfoproliferativa.

CPK: è un enzima che si trova in quantità elevata nei muscoli scheletrici, nel miocardio e nel cervello. La molecola del CK è dal punto di vista strutturale risulta costituita da due subunità facilmente dissociabili: M (Muscle) e B (Brain), l'associazione CK-MB ha particolare importanza nelle patologie cardiache.

L'aumento di CK viene classificato (ASSOCIAZIONE ITALIANA DI MIOLOGIA 2006, modificato) come: "lieve" se inferiore od uguale a 2 volte il valore normale, "moderato" se maggiore di 2 ed inferiore a 4 volte, "marcato" se maggiore di 4 ed inferiore a 10 volte e "severo" se superiore a 10 volte. Di solito i valori nelle femmine sono il 50% di quelli osservati nei maschi. I valori durante la gravidanza sono poco attendibili. Molte sono le cause "parafisiologiche" dell'aumento di CK: la temperatura esterna (durante il periodo estivo, con temperature superiori ai 28 gradi, i valori del CK sono normalmente circa doppi rispetto a quelli osservati nel periodo invernale); gli sforzi fisici; le attività sportive (per alcuni tipi di attività sportiva intensa l'aumento può superare di 10 volte la norma); le iniezioni intramuscolari; i traumi muscolari e gli interventi chirurgici; la provenienza da Paesi equatoriali. Ma vi sono anche molte condizioni patologiche associate ad aumento di CPK: secondarie a condizioni sistemiche (infezioni virali, connettivopatie quali miositi e polmiositi, celiachia, alterazioni elettrolitiche acute, infarto polmonare, infarto cardiaco, alcoolismo, predisposizione all'ipertermia maligna), secondarie ad alterazioni endocrinologiche (ipotiroidismo/ipertiroidismo), secondarie ad assunzione di farmaci (statine, farmaci antiretrovirali, immunosoppressori, beta-bloccanti, sartani, neurolettici, idrossiclorochina, venlafaxina, droghe quali eroina, cocaina, ecc). Poi vi sono incrementi nelle patologie neuromuscolari ad eziologia primitivamente neurogena (per esempio crisi convulsive) e ad eziologia primitivamente miogena (miopatie). In considerazione dell'ampia variabilità del dato va attentamente ponderato il significato e l'interpretazione del valore alterato.

Uricemia: l'acido urico è il prodotto finale del catabolismo delle purine, viene escreto per via renale (400-450 mg/die) e per via intestinale (200 mg/die). Quando in eccesso può precipitare a livello articolare e dei tessuti sottocutanei determinando un'artrite da microcristalli, nota nello specifico, come gotta. La gotta è l'artropatia infiammatoria più frequente nel maschio, anche se ne risulta affetto l'1-2% degli adulti di ogni sesso. La prevalenza della gotta aumenta con l'età, ed è stimata essere circa il 7% nei maschi > 65 anni e 3% nelle femmine > 85 anni (anche se l'incidenza e la prevalenza sono in aumento nelle donne in post-menopausa).

ESAMI I STEP: DAI SINTOMI AL SOSPETTO DI MALATTIA REUMATICA

Il gruppo di lavoro ha pensato, di partire dai quadri di presentazione più comuni, di suggerire gli esami utili a confermare l'ipotesi di malattia reumatologica e alla formulazione di un'ipotesi diagnostica di secondo livello.

Il gruppo ha concordato orientativamente che i sintomi più frequentemente presentati dai pazienti che sviluppano le malattie reumatologiche più diffuse sono: il dolore articolare non traumatico protratto, una stanchezza non spiegabile, il fenomeno di Raynaud e la secchezza delle mucose.

Gli esami suggeriti per sondare l'ipotesi di causa reumatica, dopo quelli che il medico ha già effettuato per escludere le altre cause, sono:

- **Dolore articolare (monoartrite di grossa articolazione, simmetrica di mani, a sede lombare...) da oltre 6-12 settimane:** la negatività di PCR rende poco probabile l'eziologia reumatica
- **Astenia protratta:** la negatività di PCR riduce le possibilità di una malattia sistemica a potenziale infiammatorio
- **Fenomeno di Raynaud: ANA e ENA.** Con raccomandazione di eseguire gli esami in laboratori affidabili. Raccomandabile escludere un'infezione da HCV (l'infezione da HCV è responsabile di oltre 90% delle crioglobulinemie)
- **Secchezza delle mucose: ANA e ENA.**

Il gruppo dei reumatologi ha chiesto di inviare i pazienti con sospetto di malattia reumatologica con questi esami di base, prevedendo di richiedere dopo loro inquadramento diagnostico gli esami di secondo livello. Considerando le lunghe liste d'attesa per una seconda visita con gli esami specifici richiesti sarebbe opportuno garantire una corsia preferenziale per il secondo appuntamento o farsi carico direttamente in ospedale degli approfondimenti nei casi più urgenti.

ESAMI II STEP: DAL SOSPETTO ALLA CONFERMA DELLA DIAGNOSI

Le malattie reumatiche croniche comprendono circa 150 malattie e sindromi progressive associate a dolore. Vengono generalmente classificate come segue:

1. Malattie articolari degenerative (Osteoartrosi, primaria o secondaria)
2. Artropatie infiammatorie (AR e forme correlate, Spondiloartriti)
3. Connettiviti (LES, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, sclerodermia, sindrome di Sjogren, polidermatomiosite, connettivite mista, connettivite indifferenziata) e Vasculiti sistemiche
4. Artriti associate ad agenti infettivi (dirette e reattive)
5. Artriti metaboliche (artriti da microcristalli, da deposito)
6. Reumatismi extrarticolari (diffusi e localizzati)
7. Sindromi neurologiche e neurovascolari (compressione e algodistrofia)
8. Malattie dell'osso (M. di Paget, osteoporosi)
9. Neoplasie e sindromi paraneoplastiche.
10. Manifestazioni reumatiche in corso di altre malattie
11. Miscellanea (Fenomeno di Raynaud, sarcoidosi, epatiti autoimmuni, etc)

Da un punto di vista epidemiologico, in Italia occupano il secondo posto, dopo le malattie dell'apparato circolatorio e colpiscono oltre sei milioni di persone. L'evoluzione cronica varia dal 20 all'80%. L'artrosi rappresenta il 70% circa dei problemi reumatologici, seguita dai reumatismi extra-articolari (13%), dai reumatismi infiammatori cronici (14%), dalle connettiviti (0,5%) e dalle altre malattie (2,5%). L'insorgenza può essere correlata con il genere e l'età (vedi tabella 1).

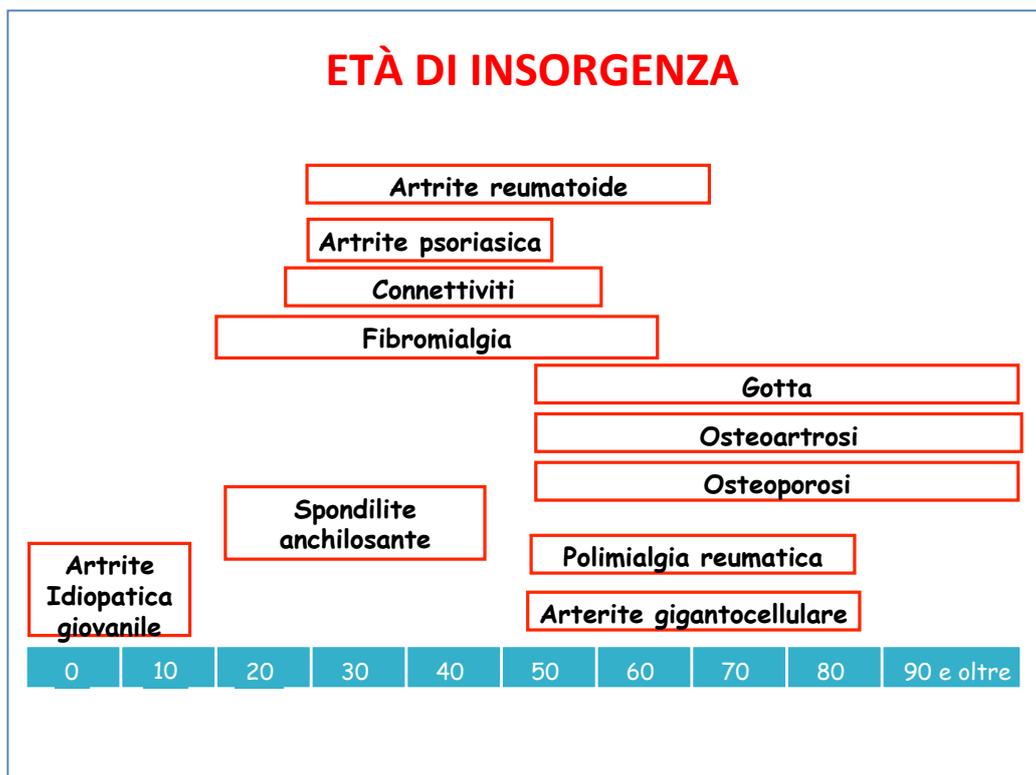


Tabella 1: le malattie reumatiche più frequenti e l'età di insorgenza.

Si è deciso di affrontare le patologie più frequenti o a più elevato impatto sociale.

a. Le artriti

Quadro presentazione	Ipotesi diagnostica	Accertamenti	Commenti
Dolore piccole art.	Artrite reumatoide –psoriasica; artrosi artrite microcristallina artrite reattiva-infettiva; artrite associata a IBD o connettivite	1° livello VES - PCR emocromo ALT creatinina uricemia 2° livello FR ACCP	indispensabili per valutare lo stato di flogosi (VES suscettibile di maggiori elementi di interferenza) <u>se negativi anche in successivo controllo a distanza di qualche mese la patogenesi infiammatoria di origine reumatologica risulta ragionevolmente poco probabile.</u> Restano possibili le diagnosi di fibromialgia, artrosi a patologie di altra natura sulla base del quadro clinico. per sospetto infettivologico valutare lo stato di anemia che può essere associato a malattie reumatologiche valutare interessamento epatico in corso di malattia reumatica valutazione eventuale danno renale in corso di connettiviti; maggiore probabilità di associazione con iperuricemia o dismetabolismi urine per eventuale infezione urinaria, attivazione del sedimento in senso infiammatorio connettivico utile in ipotesi di gotta ma non dirimente in corso di attacco acuto per pseudonormalità e possibilità di artrite da pseudogotta utile per la successiva impostazione terapeutica non diagnostico bassa sensibilità e specificità (esiste una percentuale di soggetti normali (5%) con RA test pos a basso titolo; può essere associato a patologie non primitivamente immunologiche) sensibilità 80% e specificità 96%; utile anche per decidere la strategia terapeutica possono essere presenti anche anni prima dei sintomi in pazienti che svilupperanno una AR possono predire la malattia erosiva; potrebbe essere ragionevole nei casi di sospetta AR chiedere i soli abCCP al posto della coppia FR - abCCP .
Dolore grandi articolazioni	Artrosi artrite microcristallina artrite infettiva; artrite reattiva-infettiva artrite reumatoide-psoriasica	Idem	Vedi sopra
Dolore mono-articolare	Artrosi artrite microcristallina Artrite reumatoide-psoriasica	Idem	Vedi sopra
Dolore muscolo – scheletrico diffuso	Fibromialgia	(Ves) – PCR emocromo	Utili per escludere un episodio flogistico e rafforzare l'ipotesi di fibromialgia
Dolore cingoli	Polimialgia reumatica	(Ves) – PCR emocromo	Altamente sensibili nella polimialgia (anche se raramente possono esserci pazienti polimialgici con indici di flogosi bassi); di importanza primaria la risposta al trattamento steroideo (diagnosi "ex iuvantibus)
Dolore rachide-bacino	Artrite psoriasica	1° VES , PCR	Fondamentale la ricerca personale e familiare di elementi di psoriasi
	Artrite microcristallina	VES PCR uricemia	(Vedi sopra)
	Artrosi spondilite - disciti Spondilite anchilopoietica	VES- PCR Emocromo Valutazione HLA	Utili per valutare lo stato infiammatorio; da ripetere se negativi in quanto possono variare nel tempo utili per monitorare l'andamento della malattia Per evidenziare componenti infettive. Non necessario per la diagnosi nei casi tipici Utile alla diagnosi solo in rari casi selezionati. Indica esclusivamente una maggiore o minore probabilità di malattia

b. Le connettiviti e le vasculiti

Quadro presentaz.	Ipotesi diagnostica	Accertamenti	Commenti
Raynaud	Idiopatico primitivo Sclerodermia LES Sjogren crioglobulinemia Altre (Artrite reumatoide, ecc)	ANA ENA	Se si presenta come fenomeno isolato a qualunque età Se sospettabile una crioglobulinemia (oltre 40-50 anni di età) normalmente correlata (oltre 90% dei casi) con infezione da HCV è indispensabile verificare la presenza dell'infezione e ricercare le crioglobuline.
Secchezza delle mucose	Sjogren primitivo Sjogren secondario (Sclerodermia, LES, crioglobulinemia-HCV- linked, artrite reumatoide, ecc)	ANA ENA Ra test	Se sospetto di crioglobulinemia utile anche C4 + HCV. Il QPE nella s di Sjogren è importante per rilevare un'eventuale ipergamma policlonale che indica una malattia evolutiva
Rash cutaneo volto	LES Dermatomiosite	ANA ENA	
Rash cutaneo tronco	LES Connettiviti indifferenziate	ANA ENA	
Porpora arti inferiori	Crioglobulinemia Porpora di Shonlein – Henoch Vasculite leucocitoclastica, vasculiti primitive sistemiche, vasculite orticarioide	VES, PCR Crioglobuline HCV ANCA C3, C4, ES DELLE URINE	Genotipo HCV, carica virale
Eritema nodoso	Infettivo (post-streptococcico..) Da farmaci (pillola anticoncezionale..) IBD Sarcoidosi	Emocromo PCR VES ASLO ACE	Nel LES può esserci VES alta e PCR normale Ulteriori approfondimenti richiedono : Quantiferon, ANA ed ENA test
Aftosi ricorrente cavo orale + /-Fotosensibilità + altro sintomo (astenia, artrite, rash malare, ecc)	Sospetto di connettivite, Behcet, IBD	Emocromo ANA ENA	Ulteriori approfondimenti richiedono: creatininemia, es urine e PCR
Inspessimento cutaneo delle dita che si estende alle metacarpo-falangee di entrambe le mani	Sclerodermia Connettivite mista	ANA ENA	
Eritema lillaceo o eliotropo con o senza edema palpebrale	Dermatomiosite	ENA CK	
Cefalea di nuova insorgenza	Arterite gigante cellulare	VES PCR	Soprattutto in soggetti con età > 50 anni
Livedo reticularis + altro sintomo sospetto per connettivite	APS, Lupus, altre connettiviti o vasculiti (particolarmente la panarterite nodosa)	LAC anti beta2-GPI, ACL, ANA, ENA, anti-DNA	Eventuali ANCA
Eritema periungueale	Dermatomiosite, Sclerodermia Lupus	ANA ENA	CK e anti-DNA nella diagnosi differenziale tra LES e Dermatomiosite

ESAMI III STEP: IL MONITORAGGIO: QUALI ESAMI, OGNI QUANTO

- Per patologia secondo le LG correnti
- Per farmaco assunto

PATOLOGIA	Esami follow up	TEMPI	Note
Artrite reumatoide Artrite psoriasica	PCR Emocromo, creatinina, AST, ALT, Es. urine	Ogni 3-6 mesi	Sono inserite le due forme più comuni ma genericamente può essere valido come follow up di tutte le forme di artrite
LES	PCR Emocromo, creatinina, AST, ALT, C3, anti-DNA, Es. urine	Ogni 3-mesi se malattia attiva	In caso di interessamento renale, CNS e cardiaco in corso di malattia attiva può essere richiesto un monitoraggio individualizzato.
Vasculite crioglobulinemica	PCR, Emocromo, creatinina, AST, ALT, C4, Es. Urine	Ogni 3-6 mesi	HCV-RNA nel paziente trattato
Arterite di Horton	PCR Emocromo, creatinina, AST, ALT, ALP, Es. urine	Anche ogni mese in fase iniziate se terapia steroidea alto dosaggio, aggiungendo la GLICEMIA, poi ogni 3-6 mesi	
Malattie da anticorpi antifosfolipidi (APS)	LAC, ACA; Antibeta2GPI	Ogni 12-18 mesi	

Per il monitoraggio degli effetti collaterali dei farmaci le indicazioni AIFA suggeriscono quanto sotto riportato:

FARMACO	Esami di follow up	Tempi	Note
Methotrexate, Leflunomide	Emocromo, creatinina, ALT, Es. urine	MTX - Ogni 15 giorni il primo mese, poi una volta al mese per i primi 6 mesi poi ogni 3 mesi.	Lef - Ogni 2 settimane per 6 mesi poi ogni 8 settimane
Sulfasalazina	Emocromo, creatinina, ALT, Es. urine	Ogni 2 settimane per 3 mesi, poi 1 volta al mese per 3 mesi, poi ogni 3 mesi	
Idrossiclorochina	Emocromo, creatinina, ALT, Es. urine	Emocromo dopo 15 giorni . Gli altri esami dopo tre mesi ed in seguito ogni 6 mesi	Visita oculistica ogni 6 mesi
Farmaci biotecnologici	Emocromo, creatinina, ALT, Es. urine	Ogni 3 mesi	

Chiaramente l'alterazione di un esame comporta la rapida effettuazione dei dovuti approfondimenti.

Si insiste sul significato di questo lavoro: vuole essere una linea d'indirizzo che non può sostituire il giudizio clinico e che va comunque applicata nel senso vero dell'appropriatezza, quindi il giusto esame, nel momento giusto alla persona giusta con tutti i necessari adattamenti agli specifici bisogni.

INDICAZIONI ALLA CONSULENZA REUMATOLOGICA

Data la complessità di quadri di presentazione già illustrata nell'introduzione, per una fine definizione diagnostica, quando si è tracciato il sospetto di malattia immunologica è opportuno l'invio del paziente in consulenza reumatologica, sicuramente con gli esami indicati nello step I, se possibile anche con quelli dello step II. Il valore diagnostico degli esami è funzione anche dell'accuratezza con cui sono stati eseguiti: è il motivo per il quale i colleghi reumatologici consigliano l'esecuzione presso laboratori che garantiscono l'aderenza alle Linee guida di controllo di qualità (VEQ).

Il follow up presso il centro specialistico è funzione della severità della malattia e della complessità della terapia adottata e varia nei casi. E' importantissima la collaborazione MMG e centro specialistico nell'ottimizzare la gestione domiciliare.

Ovviamente le riacutizzazioni devono avere un percorso preferenziale.

INDICAZIONI PER LE SCELTE DEL LABORATORIO PER L'ESECUZIONE DEGLI ESAMI EMATOCHIMICI REUMATOLOGICI

Al fine di ottimizzare le metodiche diagnostiche è importante che gli esami vengano effettuati presso i centri che sono in grado di garantire l'adesione alle Linee Guida Regionali e Nazionali nonché la partecipazione costante e documentata ai percorsi delle relative VEQ. Per quanto riguarda gli anticorpi antifosfolipidi, è cura del gruppo di studio regionale organizzare i controlli di qualità attraverso la metodica VEQ e determinare i laboratori che seguono le indicazioni del consorzio partecipando attivamente e positivamente ai controlli di qualità stessi.

BIBLIOGRAFIA

- I. Antonozzi, E. Gulletta "Medicina di Laboratorio: Logica & Patologia Clinica, Capitolo 30: Malattie autoimmuni e malattie reumatiche Sistemiche, Maurizio Sorice ed Elio Gulletta, Piccin, 2013
- Michael Laposata "Medicina di Laboratorio: la diagnosi nel laboratorio clinico. Capitolo 3: Patologie autoimmuni del tessuto connettivo e malattie da immunodeficienze, traduzione italiana a cura di D. Roccatello e S. Baldovino, Piccin, 2012
- Harrison, Principi di medicina interna, 18^a ed., Milano, CEA Casa Editrice Ambrosiana, 2012
- S.E. Self "Autoantibody testing for Autoimmune Disease", Clin Chest Med 31: 415, 2010
- S. Sciascia, G. Sanna, V. Murru, D. Roccatello GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. Rheumatology (Oxford). 2013 Jan 12.
- M. Bhagat "Utility of immunologic testing in suspected rheumatologic disease" Curr Allergy Asthma Rep 14: 405, 2014
- C. Bonaguri, A. Melegari, A. Ballabio et al "Italian multicentre study for application of a diagnostic algorithm in autoantibody testing for autoimmune rheumatic disease". Autoimmun Reviews 11:1, 2011
- M. Todoerti et al, Revisione sistematica della letteratura 2008-2012 e aggiornamento delle raccomandazioni per l'utilizzo del metotrexato nelle malattie reumatiche con focus sull'artrite reumatoide, Reumatismo 2013,65:227-240.

SITOGRAFIA

- <http://www.miologia.it>
- <http://www.immunoconcepts.com>
- UpToDate2013, F. Fervenza, M.D. Leise, D. Roccatello, R.A. Kyle: MC Syndrome