I° SEMINARIO ANNO ACCADEMICO 2001 – 2002

INTRODUZIONE ALLA DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE

dott. Dario Vitale

INTRODUZIONE ALLA DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE: PROBLEMI MECCANICI E NON MECCANICI

In presenza di una sintomatologia dolorosa a carico delle articolazioni o dei muscoli o delle strutture extrarticolari (capsule articolari, guaine tendinee, entesi) siamo nel dominio della Reumatologia. Si definiscono malattie reumatiche o reumatismi le condizioni morbose che determinano disturbi a carico dell'apparato locomotore e in generale dei tessuti connettivi di tutto l'organismo.

CLASSIFICAZIONE SEMPLIFICATA DELLE PRINCIPALI MALATTIE REUMATICHE O REUMATISMI CON PREVALENTE IMPEGNO ARTICOLARE	
Infiammatorie (artriti)	**Degenerative (artrosi)**
➢ **Da meccanismi autoimmunitari** (artrite reumatoide, artriti sieronegative, artriti croniche giovanili) ➢ **Da agenti infettivi** (artriti infettive, artriti reattive) ➢ **Da microcristalli** (gotta, condrocalcinosi)	➢ **Osteoartrosi primaria** ➢ **Osteoartrosi secondaria**

IL DOLORE

MECCANICO	*MODALITA'*	*INFIAMMATORIO*
ESORDIO ACUTO SFORZI, TRAUMATISMI	EVENTUALI CONCOMITANZE O CAUSE SCATENANTI	ESORDIO INSIDIOSO FEBBRI, TONSILLITI O EPISODI VIRALI, CAMBIAMENTI CLIMATICI
	INTENSITA' E FARMACI CHE LO MIGLIORANO	GOTTA: COLCHICINA OSTEOMA OSTEOIDE: ASPIRINA
ANATOMICO	SEDE ED IRRADIAZIONI	DIFFUSO
• AGGRAVATO DAL MOVIMENTO (ECCESSIVO) • MIGLIORATO DAL RIPOSO • NON RISVEGLIA IN GENERE IL MALATO DI NOTTE (A PARTE LA SPALLA)	PEGGIORAMENTO O MIGLIORAMENTO	• E' MIGLIORATO POCO O NIENTE DAL RIPOSO • RISVEGLIA IL MALATO DI NOTTE • E' MOLTO ACUTO NELLE PRIME ORE DEL MATTINO
TENDENZA ALL'ATTENUAZIONE	EVOLUZIONE NEL TEMPO	TENDENZA ALL'ACCENTUAZIONE E ALLA PERMANENZA COINVOLGIMENTO DI ALTRE ARTICOLAZIONI
DISCRETA DI BREVE DURATA AL MATTINO O DOPO UN PERIODO DI ECCESSIVA UTILIZZAZIONE (ARTICOLAZIONI PORTANTI)	RIGIDITA' (STIFNESS)	IMPORTANTE MANCA RARAMENTE IN ASSENZA DI TRATTAMENTO PROLUNGATA HA BISOGNO DI UNA "MESSA IN MOTO" MATTUTINA LUNGA E PENOSA
ASIMMETRICA	RIDUZIONE DELLA MOTILITA'	SIMMETRICA
LOCALE	SPASMO MUSCOLARE	DIFFUSO
ASSENTE	IMPEGNO SISTEMICO	PRESENTE

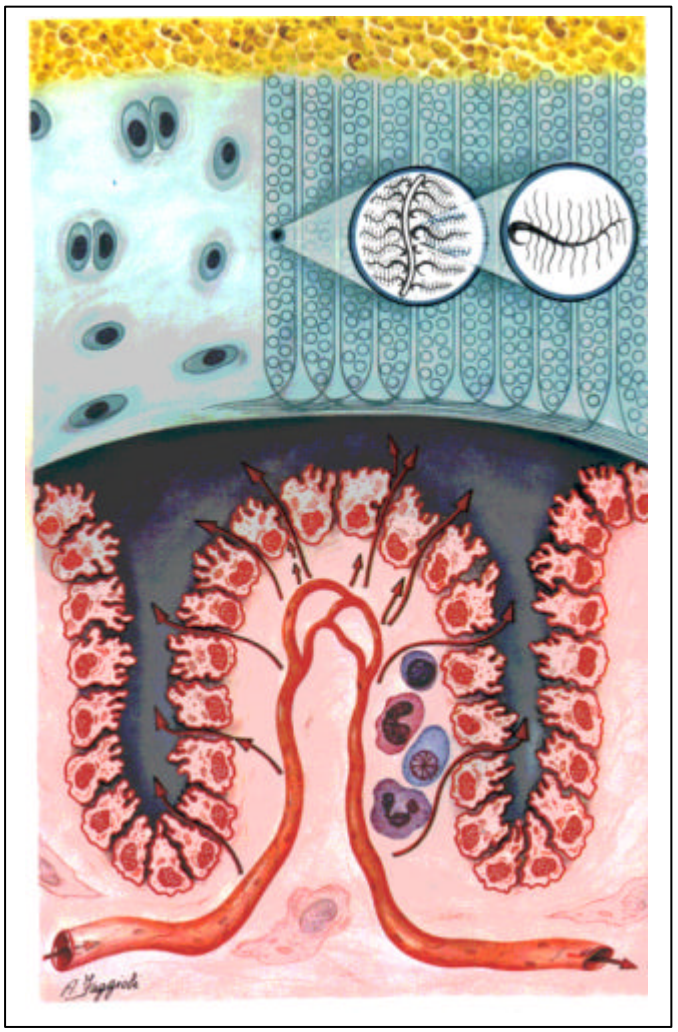
LE ARTICOLAZIONI SINOVIALI - IL DOLORE ARTICOLARE

A motivo della loro complessa struttura, le articolazioni sinoviali possono andare facilmente incontro a processi infiammatori e degenerativi. I primi prendono origine nella membrana sinoviale, i secondi nella cartilagine articolare.

La *membrana sinoviale*, posta all'interno della capsula articolare, è costituita da uno strato superficiale, detto intima, e da uno strato subintimale. L'intima è costituita da cellule specializzate, i sinoviociti; lo strato subintimale è formato da connettivo lasso, in condizioni normali povero di cellule.

Dividiamo la membrana sinoviale in due zone diverse dal punto di vista anatomo-funzionale:

a) *strato sinoviale tipo semplice; con zone povere in cellule, che possono assumere un aspetto pavimentoso (varietà endotelioide) nella parte che prospetta la cavità articolare, alternate a zone dove la sinoviale è esclusivamente formata dagli stessi fasci collageni della capsula (varietà cheratoide) . Il tipo semplice si riscontra nelle zone sottoposte a forti sollecitazioni meccaniche, la sua vascolarizzazione è relativamente scarsa.*
b) *strato sinoviale tipo reticolo-istiocitario; ha una componente stromale di tipo reticolare ed una componente cellulare di tipo soprattutto istiocitario (ma anche fibrociti,linfociti, plasmacellule, mastcellule, monociti) disposti in più piani. Questo complesso cito-stromale spesso si adagia su uno strato adiposo che lo separa dalle fibre della capsula (frange e villi). E' reperibile nelle zone meno sottoposte a sollecitazione. Fa parte del sistema reticolo-endoteliale di cui partecipa alle funzioni: fagocitaria – antibatterica – emocateretica – nel ricambio intermedio di lipidi, protidi, ferro. Ha grandi potenzialità rigenerative. Secerne la sinovia.*



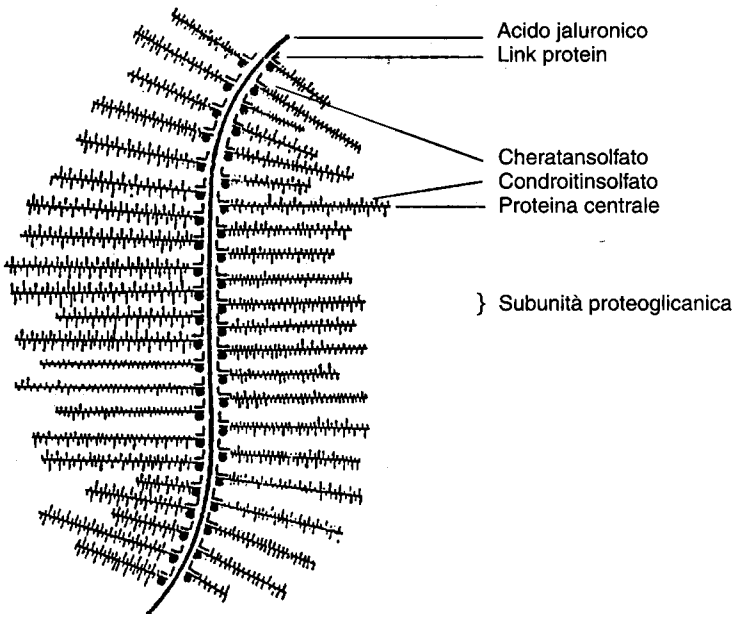
I sinoviociti non poggiano su una membrana basale, pertanto vi è continuità tra gli spazi intercellulari del connettivo subintimale e la cavità articolare, che può essere quindi assimilata ad un gigantesco spazio intercellulare.

Il tessuto subintimale è dotato di una ricca vascolarizzazione con formazione di fitte reti capillari con anse che si spingono quasi a raggiungere la superficie libera della sinoviale.

L'assenza di membrana basale e il tipo di vascolarizzazione hanno lo scopo di favorire la filtrazione del liquido interstiziale che, elaborato dai sinoviociti, va a costituire il liquido sinoviale (o sinovia) deputato alla nutrizione della cartilagine articolare e alla lubrificazione dell'articolazione.

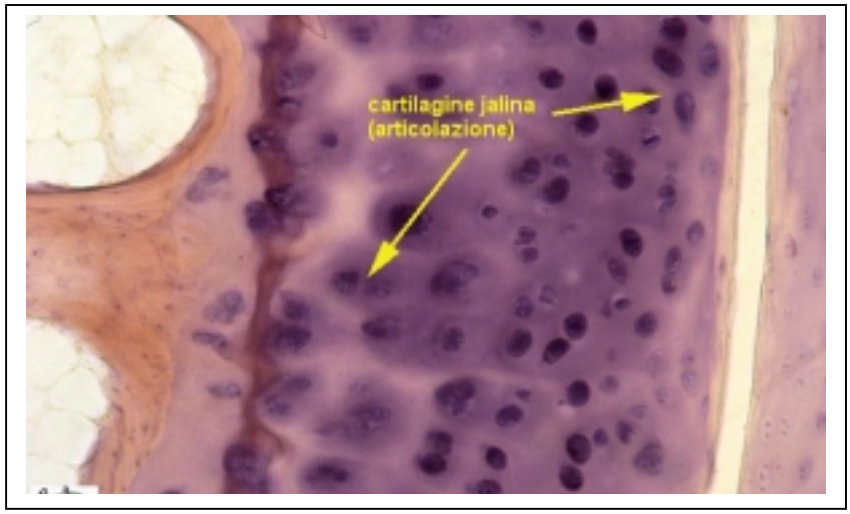
La ricca vascolarizzazione della sinoviale spiega la particolare reattività di questo tessuto, che può facilmente andare incontro a processi essudativi per aumento della permeabilità vasale e a processi infiltrativi per migrazione e colonizzazione di cellule infiammatorie.

La *cartilagine articolare* o cartilagine di incrostazione è una cartilagine jalina che riveste i capi ossei articolari. E un tessuto altamente differenziato, le cui cellule (condrociti) hanno sede in lacune scavate entro l'abbondante sostanza fondamentale o matrice jalina intercellulare. Immersa nella sostanza fondamentale è una complessa impalcatura di fibre collagene, le quali sono ancorate all'osso subcondrale e si dirigono verticalmente fino a disporsi in senso orizzontale in superficie, dove formano una serie di arcate. La trama collagena trattiene nelle sue maglie delle complesse strutture micellari, gli aggregati di proteoglicani. I proteoglicani sono raggruppati attorno ad un filamento di acido jaluronico di elevato peso molecolare con l'intervento di glicoproteine di legame. I proteoglicani a loro volta sono costituiti da una catena proteica centrale (core protein) alla quale sono attaccate numerose catene di glicosaminoglicani solfatati (polimeri disaccaridici rappresentati da condroitinsolfato e cheratansolfato).



Le catene di glicosaminoglicani solfatati presentano un'elevata concentrazione di cariche negative che, per reciproca repulsione, conferiscono notevole rigidità al sistema e mantengono legata una cospicua quantità di molecole d'acqua. L'interazione proteoglicani / collagene spiega le peculiari doti di visco-elasticità e resistenza alla pressione della cartilagine articolare e come esse possano venire meno, quando questa complessa architettura venga minata nella sua integrità.

La ***cartilagine jalina*** riveste le superfici articolari delle ossa.



Essa è priva del pericondrio e consente lo scorrimento delle superfici scheletriche impegnate nelle diartrosi.

I condrociti hanno forma e disposizione molto particolari condizionate dalle sollecitazioni meccaniche: quelli dello strato superficiale sono ovoidali con l'asse maggiore disposto tangenzialmente alla superficie libera (strato tangenziale). In profondità hanno forma globosa disposti ad arco (strato intermedio), poi riuniti in gruppi isogeni allungati e orientati perpendicolarmente all'osso subcondrale (strato radiale).

Nell'adulto e nel vecchio la distribuzione dei condrociti è più regolare e nello strato radiale la matrice è mineralizzata (strato calcificato).

In rapporto alla distribuzione dei condrociti e delle fibre collagene, nella cartilagine articolare si possono distinguere:

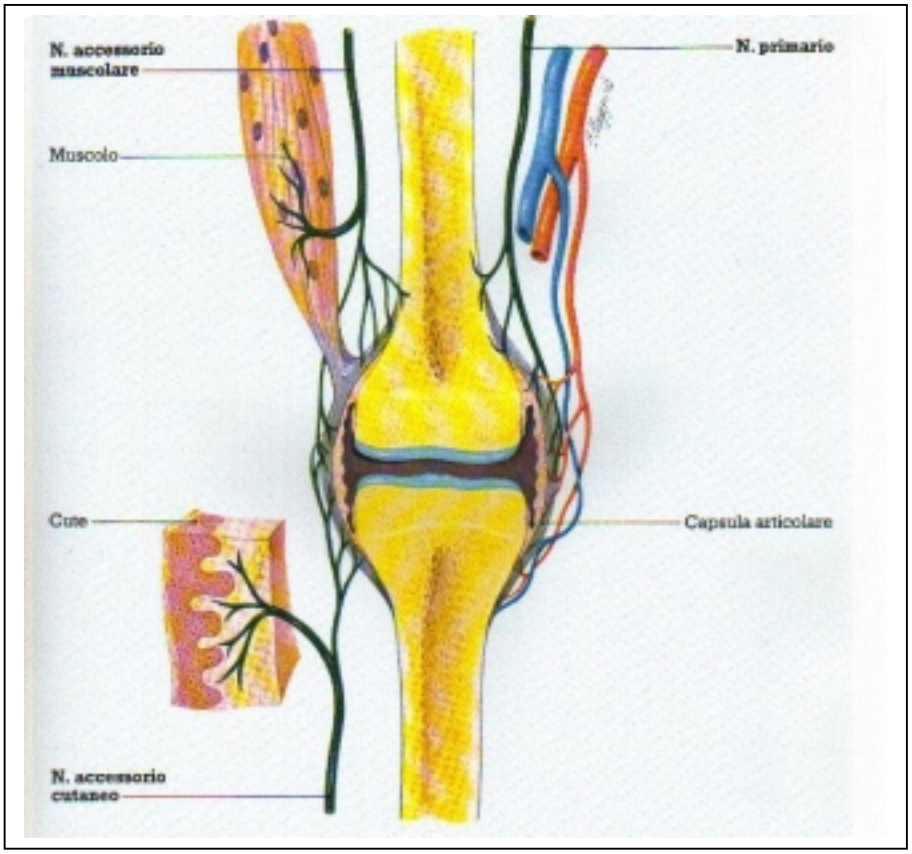
- strato superficiale o *lamina splendens* – fibre collagene a decorso orizzontale
- strato intermedio – fibre a decorso irregolare
- strato profondo – fibre a decorso verticale, elevato contenuto in proteoglicani ed acqua, elevata densità di condrociti
- cartilagine calcificata o *tide mark*

Le proprietà biomeccaniche della cartilagine articolare dipendono soprattutto dalla composizione della matrice extracellulare, costituita da:

a) una rete tridimensionale costituita da fibre collagene, disposte con diverso orientamento spaziale a seconda delle linee di forza delle sollecitazioni meccaniche, che ancora la cartilagine all'osso e le conferisce resistenza alle forze di trazione e di taglio.
b) una gelatina porosa, fortemente idratata racchiusa nella rete fibrillare del collagene, costituita da aggregati macromolecolari di subunita' proteoglicaniche assemblate con acido jaluronico; una specie di spugna plastica e flessibile in grado di sopportare considerevoli forze compressive. Questi macroaggregati presentano una fitta rete di cariche negative che per reciproca repulsione conferiscono stabilità al sistema e consentono di legare grandi quantità di acqua, che viene ceduta sotto carico e riassunta al termine della compressione, permettendo alla cartilagine di deformarsi reversibilmente.

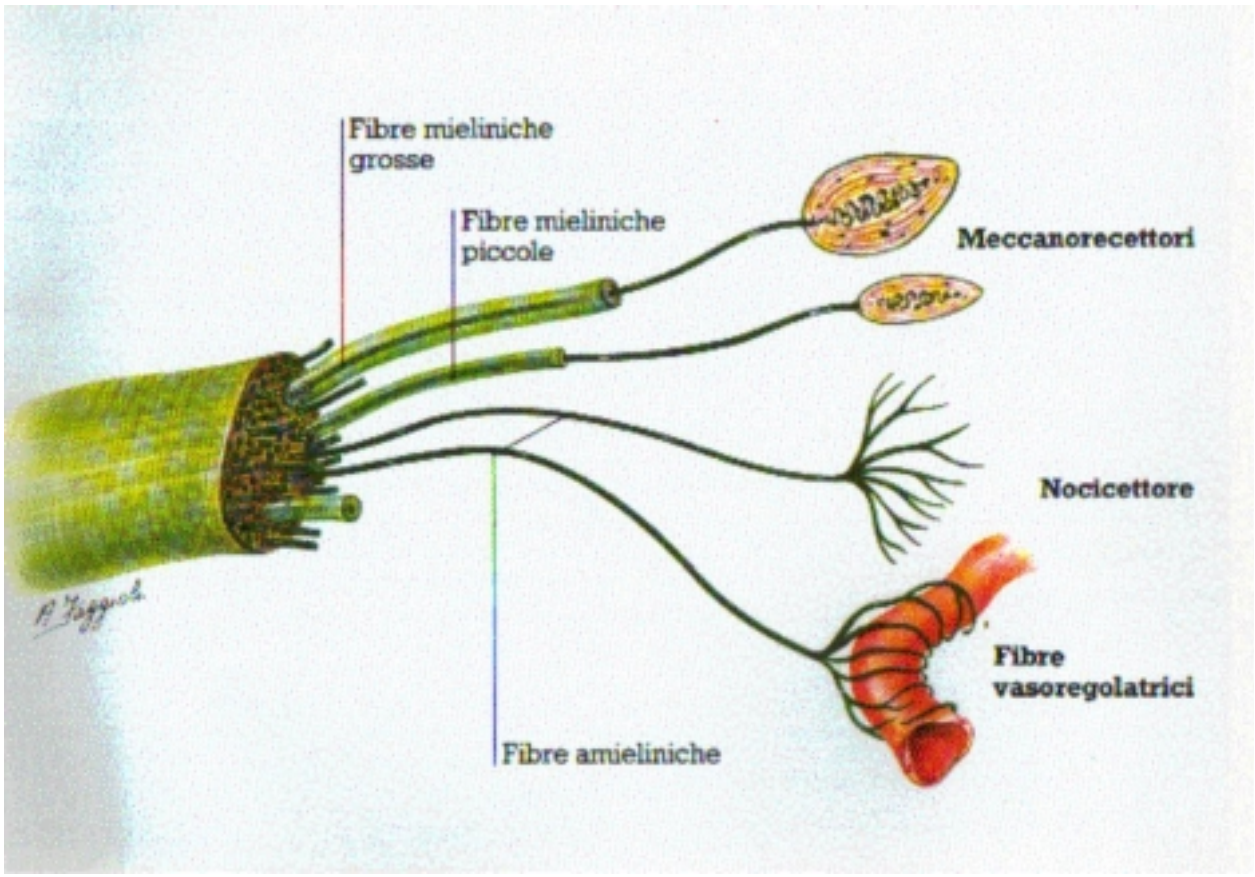
Innervazione delle articolazioni

Le articolazioni sono strutture riccamente innervate. Ogni articolazione é dotata di innervazione multipla ad opera di due tipi di nervi: i nervi primari e i nervi accessori .



I *nervi articolari primari* sono piccoli nervi che penetrano nella capsula articolare diramandosi dai nervi periferici adiacenti, accompagnati di solito dai vasi che forniscono l'apporto sanguigno all'articolazione (fascicolo vascolo-nervoso). I nervi poi si ramificano dando luogo a numerose terminazioni che si distribuiscono alla capsula articolare e al periostio sul quale quest'ultima si inserisce.
I *nervi articolari accessori* sono rappresentati da ramificazioni provenienti o dai nervi intramuscolari dei muscoli adiacenti all'articolazione o, nel caso di articolazioni superficiali (ginocchio, caviglia, gomito etc.), dai nervi cutanei che innervano la cute sovrastante l'articolazione.

La molteplicità dei nervi che innervano ogni singola articolazione spiega come sia estremamente difficile denervare chirurgicamente una articolazione sezionandone i nervi articolari, molti dei quali sono così minuti da poter essere identificati solo al microscopio.
E' importante inoltre ricordare che nessuna articolazione dell'organismo, né degli arti né della colonna vertebrale, é innervata da fibre afferenti che provengono da un unico segmento (metamero) del midollo spinale. Ogni articolazione é fornita di una *innervazione plurisegmentaria*, e l'intersegmentalità varia notevolmente da articolazione ad articolazione: ad esempio nella colonna vertebrale il grado di intersegmentalità dell'innervazione delle articolazioni interapofisarie é massimo nel tratto cervicale, intermedio nel tratto dorsale e minimo nel tratto lombare, dove per altro nessuna articolazione lombare è innervata da meno di 3 radici nervose dorsali contigue.

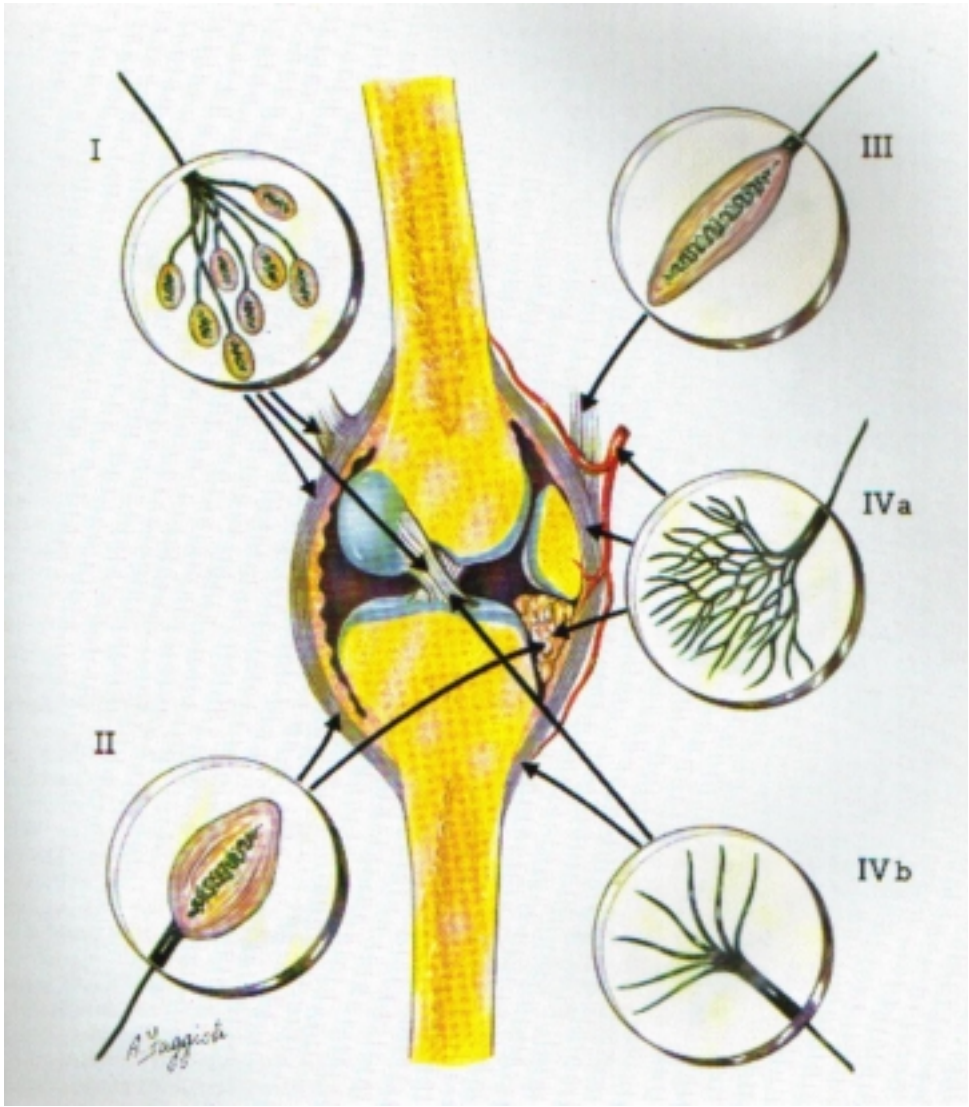


Ogni nervo articolare, primario o accessorio, contiene fibre di calibro molto vario compreso tra un massimo di 17 μm ed un minimo inferiore a 1 μm.

Circa la metà (45-55%) delle fibre è rappresentata da fibre con diametro inferiore ai 5 μm, di cui quelle comprese tra i 2 e i 5 μm sono piccole fibre mieliniche, quelle sotto i 2 μm sono fibre amieliniche.
Tutte le fibre comprese tra i 2 e i 5 μm e la maggioranza di quelle amieliniche sono le fibre afferenti dai recettori di IV tipo, responsabili della trasmissione a bassa velocità degli impulsi che danno luogo alla sensazione dolorosa. Le restanti fibre amieliniche sono fibre adrenergiche simpatiche postgangliari, la cui attività efferente controlla il diametro dei vasi articolari e quindi influenza l'apporto sanguigno alle articolazioni.
Le fibre con diametro tra i 6 e i 12 μm (approssimativamente 40-45% del totale) sono fibre mieliniche di medio calibro che innervano i recettori di I e II tipo. Le fibre di calibro maggiore (13-17 μm di diametro) costituiscono solo il 10 o meno del 10% delle fibre e sono le fibre che innervano i recettori di III tipo.

Recettori articolari

I recettori nervosi presenti nelle articolazioni, in rapporto alla loro struttura e alla loro funzione, sono distinguibili in 4 tipi: I, II, III e IV tipo.



I *recettori del I tipo* sono rappresentati da corpuscoli ovoidali raggruppati a grappolo con disposizione tridimensionale (fino a 8 corpuscoli per grappolo). Sono localizzati alla periferia delle capsule articolari e nelle inserzioni dei legamenti più importanti. Ogni grappolo è innervato da una piccola fibra mielinica che penetra nella capsula tramite il nervo articolare.

I recettori del I tipo si comportano come meccanorecettori con bassa soglia di stimolazione, capaci di adattamento lento. Vengono stimolati anche da leggere forze tensive, alcuni emettono impulsi a bassa frequenza (10-20 Hz) anche quando l'articolazione è immobile in posizione neutra. La forza tensiva origina dalla contrapposizione della trazione in fuori esercitata dai muscoli e dalle aponeurosi attaccati alla capsula con la trazione in dentro esercitata dalla pressione intraarticolare che è ovunque inferiore di 5-10 mm Hg di quella atmosferica.Quando l'articolazione si muove attivamente o passivamente, i recettori del I tipo sottoposti a trazione aumentano la loro frequenza di scarica, mentre quelli delle zone in rilassamento la riducono. I recettori del I tipo si comportano quindi come meccanorecettori statici e dinamici, essendo sollecitati dalla posizione e dal movimento dell'articolazione, dalla tensione isotonica o isometrica dei muscoli adiacenti, dalle variazioni della pressione intraarticolare o atmosferica, nonché dall'applicazione di trazione in senso assiale.

I *recettori del Il tipo* sono rappresentati da corpuscoli conici allungati con una spessa capsula multilamellare che ricordano i corpuscoli di Pacini dei tessuti extraarticolari. I recettori del II tipo si ritrovano nel tessuto fibroso capsulare e nei batuffoli adiposi intraarticolari. Sono innervati, singolarmente o a gruppetti di 2-4 corpuscoli, da fibre afferenti mieliniche di maggior calibro (9-12 μm) rispetto a quelle dei recettori del I tipo e che quindi trasmettono a maggiore velocità. Si comportano come meccanorecettori a bassissima soglia e a rapida adattabilità: emettono brevi salve di impulsi solo quando le articolazioni si muovono attivamente o passivamente o vengono sottoposte a trazione. I recettori del II tipo quindi sono in pratica dei meccanorecettori solo di tipo dinamico (o di accelerazione).

I *recettori del III tipo* sono rappresentati da recettori corpuscolari identici agli organi tendinei di Golgi. Sono grossi corpuscoli fusiformi con una sottile capsula situati, singolarmente o in gruppetti di 2-3, in prossimità dell'inserzione dei legamenti delle articolazioni degli arti (non della colonna). Sono innervati dalle fibre mieliniche di grosso diametro (13-17 μm) decorrenti nei nervi articolari. Si comportano come meccanorecettori ad alta soglia e con scarso adattamento: sono completamente inattivi nelle articolazioni immobili o nei movimenti con escursione limitata. Diventano attivi solo alle massime escursioni dei movimenti o quando venga applicata una forte trazione assiale; in queste circostanze emettono impulsi che viaggiano ad elevata velocità e che tendono a persistere nel tempo se la tensione dei legamenti non viene eliminata.

I *recettori del IV tipo* consistono in terminazioni di natura non corpuscolata, delle quali si riconoscono 2 varietà.

La prima varietà (tipo IV a) è rappresentata da plessi di fibre amieliniche disposte a reticolo tridimensionale, che si disperdono nell'intero spessore delle capsule articolari (comprese le capsule delle articolazioni interapofisarie della colonna vertebrale), nei batuffoli adiposi articolari e nell'avventizia delle arterie e delle arteriole che apportano sangue ai tessuti articolari. Ogni capsula articolare quindi è fornita di un sistema di recettori plessiformi a disposizione interstiziale e perivascolare. I meccanorecettori delle capsule articolari (tipo I e II) sono distribuiti negli interstizi tra i plessi del IV tipo, così che in ogni capsula articolare vi è un intimo rapporto tra i due sistemi (corpuscolati e non corpuscolati) di recettori.

La seconda varietà di terminazioni del IV tipo (tipo IV b) consiste in terminazioni nervose amieliniche libere, presenti in tutti i legamenti articolari (compresi i legamenti della colonna vertebrale: fittamente distribuite nel legamento longitudinale posteriore, meno fittamente nel legamento longitudinale anteriore, sparse nei legamenti interspinosi e nei legamenti gialli), nei tendini e nelle inserzioni tendinee. Le terminazioni del IV tipo costituiscono il sistema dei *recettori nocicettivi,* del sistema cioè la cui stimolazione dà luogo all'esperienza del dolore articolare. In circostanze normali questo sistema, a differenza del sistema meccanorecettore corpuscolato, rimane completamente inattivo. In condizioni patologiche esso viene attivato

do le sue fibre amieliniche vengono depolarizzate per lo sviluppo elevate tensioni (o addirittura la rottura) nelle capsule e/o nei legamenti articolari o per esposizione a sostanze chimiche (sostanze algogene) in grado di stimolarle.

Anche dal punto di vista clinico non va infine dimenticato che non esistono recettori di alcun tipo né nella cartilagine articolare, né nel tessuto sinoviale, né nei menischi intraarticolari, così come non ne esistono nei dischi intervertebrali. Il dolore quindi non può prendere origine da queste strutture, la cui rimozione pertanto non può avere alcun effetto, se non indiretto, su una eventuale sintomatologia dolorosa (ad esempio eliminazione della compressione di una radice nervosa).

Funzioni dei recettori articolari

Dal punto di vista funzionale i sistemi di recettori articolari operano in 3 sfere di attività: reflessogena, propriocettiva e nocicettiva.

La *funzione reflessogena* è in rapporto all'attività dei meccanorecettori e si esprime sotto forma di riflessi artrostatici (in rapporto prevalentemente con l'attività dei recettori del I tipo) e di riflessi artrocinetici (in rapporto con i recettori del I e del II tipo).

I *riflessi artrostatici* dipendono dall'attività di unità motorie di svariati muscoli in risposta alla scarica di tipo continuo afferente dai meccanorecettori del I tipo.

I *riflessi artrocinetici* consistono in effetti coordinati di tipo facilitativo o inibitorio nei confronti delle unità motorie dei muscoli coinvolti nelle risposte ai movimenti articolari o all'applicazione di trazione alle articolazioni. In caso di movimenti o trazione eccessivi i riflessi artrocinetici vengono profondamente modificati in risposta all'attivazione anche dei meccanorecettori del III tipo.

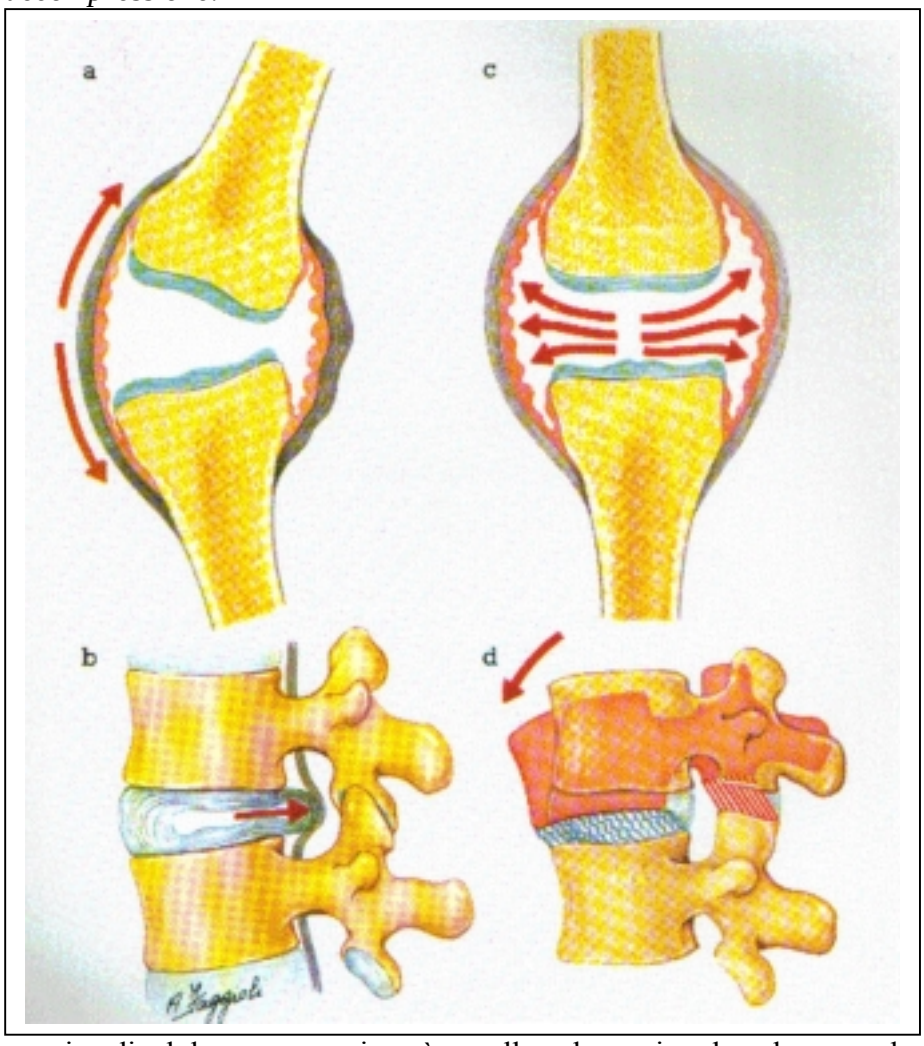
L'attivazione dei recettori del IV tipo o per stress meccanici delle capsule o dei legamenti articolari (ad esempio distorsioni) o per liberazione di sostanze algogene (ad esempio malattie infiammatorie delle articolazioni) può alterare la funzione reflessogena (riflessi nocicettivi articolari). In questo caso possono prodursi importanti distorsioni dei riflessi muscolari sia statici che dinamici, che clinicamente si manifestano con anomalie dei movimenti o degli atteggiamenti posturali, in quanto i meccanismi coordinati di facilitazione e di inibizione sono modificati per la sovrapposizione delle afferenze nocicettive sui normali schemi reflessogeni in risposta all'attività afferente dai meccanorecettori.

Anche *la funzione propriocettiva* è in rapporto con l'attività dei meccanorecettori. Questa viene integrata con quella dei meccanorecettori miotatici (fusi muscolari) e cutanei, contribuendo alla formazione della sensazione posturale (consapevolezza della posizione assunta a riposo dalle singole articolazioni) e della sensazione cinestesica (consapevolezza dei rapporti tra i diversi segmenti corporei quando l'articolazione è in movimento).

La funzione nocicettiva è in rapporto con l'attivazione dei recettori del IV tipo, responsabili dell'evocazione del dolore articolare, i quali sono distribuiti, come si è detto, nel tessuto fibroso capsulare, nei legamenti e nei cuscinetti adiposi delle articolazioni. L'attivazione di questi recettori può avvenire sostanzialmente secondo due modalità: o per sviluppo di anormali stress meccanici nei tessuti articolari (dolore articolare meccanico) o per accumulo nel liquido interstiziale di agenti chimici irritanti (dolore articolare chimico).

Dolore articolare meccanico

Un dolore articolare di tipo meccanico è facilmente evocato quando la capsula articolare o i legamenti articolari vengono sottoposti a trazioni eccessive, come nel caso di distorsioni (a) , fratture intraarticolari, stiramento ad opera di materiale erniato (ad esempio ernia posteriore del disco intervertebrale)(b). Altra causa frequente di dolore articolare di natura meccanica sono le alterazioni del gradiente pressorio tra atmosfera esterna e cavità articolare con conseguente aumento della tensione della capsula articolare. Ciò può risultare o da un aumento della pressione intraarticolare (per esempio per formazione di un versamento articolare da emorragia o essudazione) o da una marcata riduzione della pressione atmosferica esterna (c).*E' osservazione banale che nei pazienti con dolore cronico articolare i dolori si riacutizzano nell'imminenza del cattivo tempo, quando la pressione barometrica cade, così come dolori articolari possono insorgere negli scalatori che raggiungono alte quote o nei nuotatori subacquei che non osservano i tempi di decompressione.*



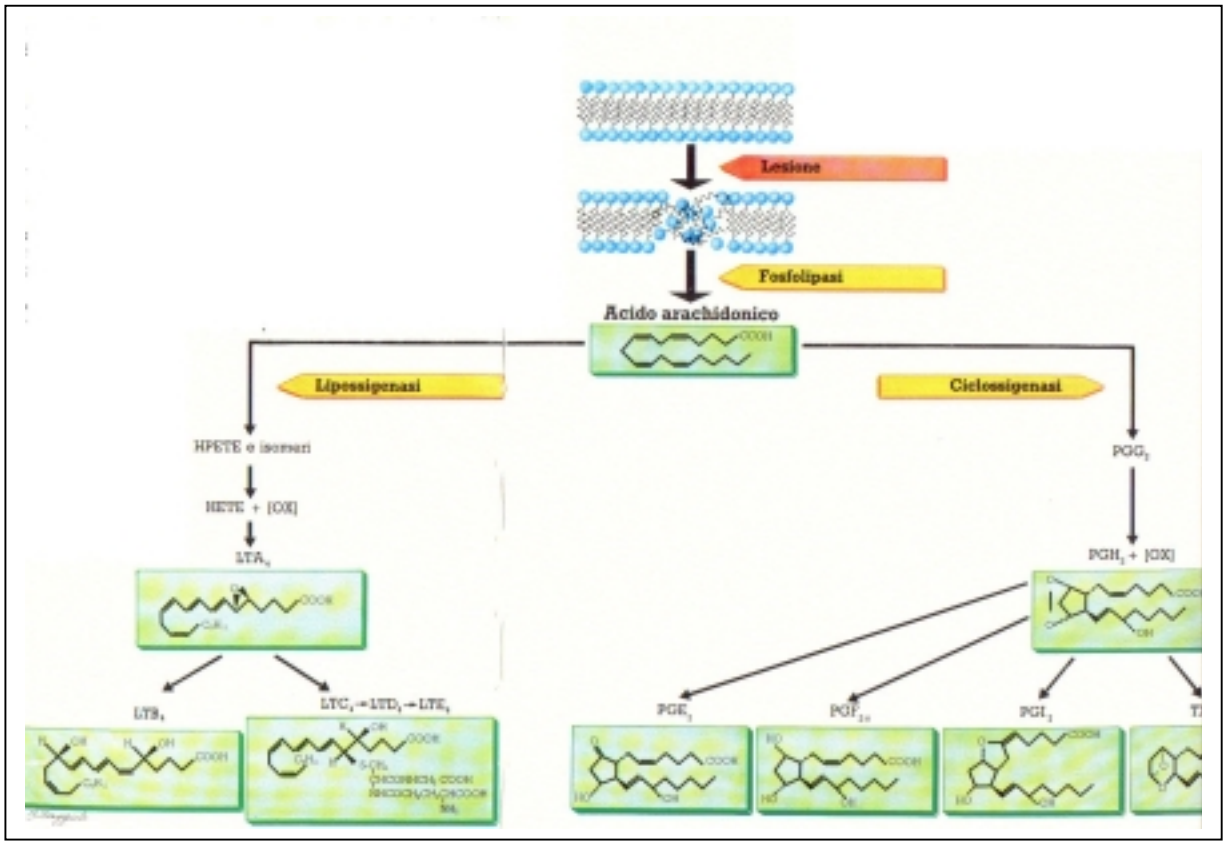
Altro esempio di dolore meccanico è quello che coinvolge le capsule delle articolazioni interapofisarie vertebrali e che è una comune causa di dolore cervicale o lombare (d). Quando vi sia la riduzione in altezza di uno o più dischi intervertebrali, oppure vi sia una riduzione in altezza dei corpi vertebrali (come si verifica in certe forme di osteoporosi), le capsule delle articolazioni interapofisarie dei segmenti posti al di sopra del o dei metameri affetti vengono
sottoposte ad una tensione eccessiva quando il paziente è in piedi o si siede, con conseguente insorgenza di dolore cervicale o lombare. Analogo fenomeno può verificarsi a carico delle articolazioni vertebrali o degli arti in conseguenza di posture viziate o obbligate, come si verifica in numerose occupazioni.

Dolore articolare chimico

Il dolore articolare chimico insorge quando le terminazioni nervose sono attivate dalle alterazioni nella composizione chimica del liquido interstiziale che è in equilibrio con il liquido sinoviale contenuto nella cavità articolare. Le principali sostanze che hanno questo effetto sono l'acido lattico, gli ioni K^+, le chinine, la serotonina, l'istamina, i radicali dell'ossigeno "attivo". Queste sostanze originano dalle cellule dei tessuti ischemici, traumatizzati o infiammati in modo acuto o cronico.

Come oramai é ben noto, un ruolo determinante nell'evocazione del dolore articolare è svolto dalle *prostaglandine,* in particolare dalla PGE2 e dalla prostaciclina (PGI_2). Queste sostanze, di per sé scarsamente o addirittura non algogene, sono dotate di azione algesizzante, sono cioè in grado di sensibilizzare le terminazioni nervose agli stimoli algogeni amplificandone la capacità di stimolare i nocirecettori.

Ogni danneggiamento cellulare che comporti la liberazione dei fosfolipidi delle membrane cellulari permette l'attivazione di una serie di reazioni chimiche che, tramite l'ossigenazione dell'acido arachidonico, provoca la produzione di prostaglandine e assume quindi un ruolo iperalgesizzante a livello locale .



I derivati dell'acido arachidonico svolgono un ruolo centrale nell'attivazione *del processo infiammatorio.* Come è stato recentemente chiarito, l'acido arachidonico segue 2 vie principali di metabolizzazione.

Per azione dell'enzima ciclossigenasi l'acido arachidonico viene trasformato in derivati contenenti nella loro formula di struttura un anello a *5* atomi di carbonio; i primi composti derivati dall'acido arachidonico sono rappresentati dagli endoperossidi ciclici PGG_2 e PGH_2 a vita molto breve; la PGH_2 deriva dalla PGG_2 per eliminazione di un radicale ossigeno; dalla PGH_2 derivano a loro volta le prostaglandine PGE_2 e $PGF_2\alpha$, la prostaciclina (PGI_2) e i trombossani (TXA_2 con il derivato inattivo, TXB_2).

La seconda via di metabolizzazione dell'acido arachidonico è operata dall'enzima lipossigenasi che dà luogo a numerosi composti non ciclizzati. Nei leucociti polimorfonucleati il più importante metabolita è rappresentato dall'acido 5-idroperossi-6, 8, 11, 14-eicosatetraenoico (5-HPETE) il quale è il precursore dei *leucotrieni.* Dal 5-HPETE deriva il leucotriene A (LTA_4), il quale può trasformarsi per idratazione enzimatica in leucotriene B (LTB_4) oppure combinarsi con il glutatione ad opera di una glutatione-S-transferasi dando luogo al leucotriene C (LTC_4); quest'ultimo viene convertito dalla gamma-glutamiltranspeptidasi in leucotriene D (LTD_4), il quale è successivamente degradato a leucotriene E (LTE_4). I leucotrieni C e D sono stati identificati con la SRS-A (slow-reacting substance of anaphylaxis), la cui azione broncocostrittrice era stata osservata più di 40 anni prima. Oltre all'iperalgesia, i derivati dell'acido arachidonico provocano vasodilatazione, aumento della permeabilità vascolare e richiamo di elementi fagocitari, contribuendo in maniera sostanziale all'insorgenza dei fenomeni dell'infiammazione: congestione, edema, infiltrato cellulare.

L'INTERROGATORIO

Ricerca in particolare:

- **Antecedenti articolari o familiari**
- **Episodi febbrili o anginosi**
- **Affezioni della pelle (psoriasi) o delle mucose**
- **Affezioni digestive (gastriche o intestinali)**
- **Affezioni urinarie (uretriti)**
- **Antecedenti tubercolari**
- **Malattie endocrine o metaboliche (distiroidismi, diabete)**

ESAME OBIETTIVO

A. ISPEZIONE

- **Modificazioni del colore della cute**
- **Postura**
- **Tumefazioni**
- **Amiotrofie**
- **Anomalie degli assi articolari**

B. PALPAZIONE

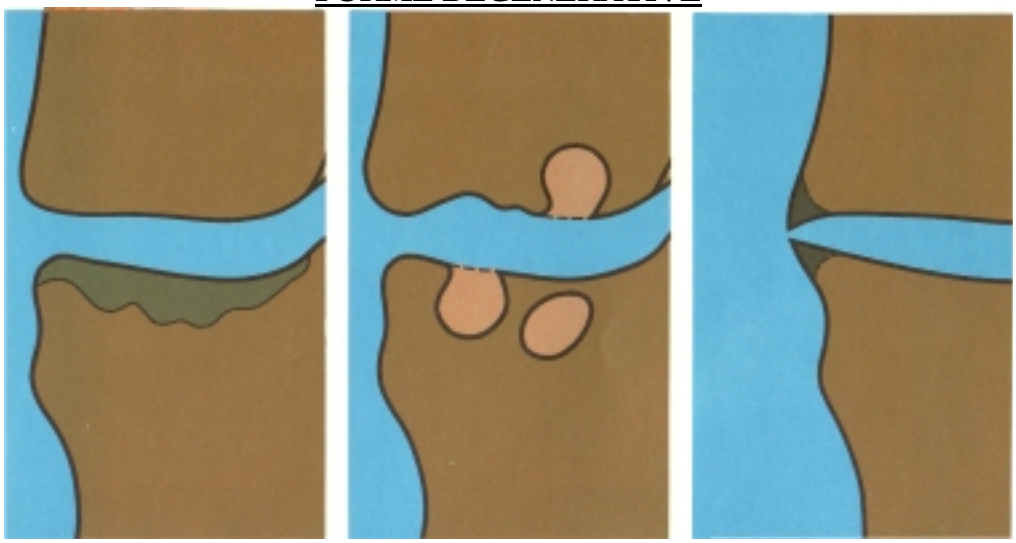
- **Aumento del calore locale**
- **Dolore alla pressione (tenderness)**
- **Carattere e sede anatomica di origine della tumefazione**

C. STUDIO DELLA MOBILITA'

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

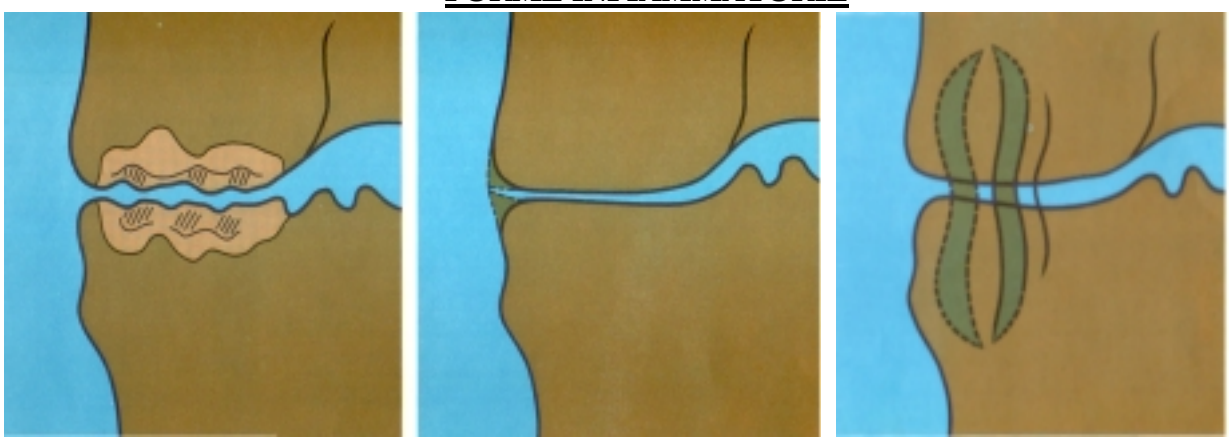
La radiologia (convenzionale, a bassa tensione o digitalizzato) rappresenta a tutt'oggi l'esame più utile e di prima scelta

FORME DEGENERATIVE



- OSTEOSCLEROSI SUBCONDRALE
-GEODI (CISTI) SUBCONDRALI
-REAZIONI OSTEOPRODUTTIVE DI TIPO OSTEOFITOSICO
- RESTRINGIMENTO DELL'INTERLINEA ARTICOLARE (LOCALIZZATO)

FORME INFIAMMATORIE



- **DEMINERALIZZAZIONE OSSEA ED EROSIONI**
- **RESTRINGIMENTO DELL'INTERLINEA ARTICOLARE (UNIFORME)**
- **REAZIONI OSTEOPRODUTTIVE NON OSTEOFITICHE**
- **ISPESSIMENTO DELLE PARTI MOLLI ARTICOLARI**

ALTERAZIONI ARTICOLARI DELLE FORME DEGENERATIVE

OSTEOSCLEROSI SUBCONDRALE
È un fenomeno reattivo nelle zone con alterato carico, dovuto a reazione osteoproduttiva dell'osso subcondrale.

GEODI (CISTI) SUBCONDRALI
Sono determinate dalla penetrazione di liquido sinoviale nella spongiosa ossea attraverso le discontinuità presenti nella cartilagine patologica, in corrispondenza delle aree di maggiore carico.

OSTEOFITI
Rappresenterebbero un tentativo di compensare un carico eccessivo con un aumento della superficie di contatto.

RESTRINGIMENTO DELL'INTERLINEA ARTICOLARE
Si verifica per condromalacia e riduzione dello spessore cartilagineo, localizzati nelle zone di sovraccarico.

ALTERAZIONI ARTICOLARI DELLE FORME INFIAMMATORIE

DEMINERALIZZAZIONE OSSEA ED EROSIONI

OSTEOPOROSI IUXTAARTICOLARE – è espressione dell'iperemia conseguente alla flogosi sinoviale con aumento del turnover dell'osso subcondrale.

EROSIONI – sono il più significativo ed importante segno radiografico di reumatismo infiammatorio cronico.

- **EROSIONI MARGINALI: "**bare areas", aree nude non protette e per prime sensibili all'aggressione del panno sinoviale.
- **EROSIONI CENTRALI**
- **EROSIONI COMPRESSIVE –** dove intervengono fenomeni biomeccanici.
- **EROSIONI PSEUDOCISTICHE (PSEUDOGEODI):** arre osteolitiche di tipo cistico in comunicazione costante con il cavo articolare. Derivano da microfratture con necrosi e riassorbimento osseo e successiva penetrazione di liquido o panno sinoviale.

DIMINUZIONE DELL'INTERLINEA ARTICOLARE PRECOCE E SIMMETRICA

REAZIONI OSTEOPRODUTTIVE – consistono nella calcificazione / ossificazione di legamenti o di tessuti fibrosi periarticolari. Sono tipiche delle artriti sieronegative, spesso in sede di entesi.
A livello del rachide distinguiamo:

- sindesmofiti – a carico dell'annulus, marginali, tipici della PSA.
- pseudosindesmofiti – a carico del corpo vertebrale, non marginali, tipici di artrite psoriasica e sindrome di Reiter.

ISPESSIMENTO DELLE PARTI MOLLI

a. intraarticolare: panno sinoviale
b. extraarticolare: noduli, tofi.

INDAGINI DI LABORATORIO

Gli esami utili nella maggior parte dei casi sono quelli più correnti e meno costosi che definiamo generici o "di base"

ESAMI GENERICI O DI BASE

SANGUE

- EMOCROMO E FORMULA LEUCOCITARIA
- VES
- PCr

URINE

- ESAME COMPLETO

LIQUIDO SINOVIALE

- CARATTERISTICHE FISICHE
- CONTA NUMERICA E DIFFERENZIAZIONE DELLE CELLULE
- PROTEINE TOTALI
- RICERCA DI MICROCRISTALLI
- ESAME COLTURALE

ESAMI SPECIFICI

SANGUE

- FATTORE REUMATOIDE
- ANTICORPI ANTINUCLEO E LORO SPECIFICITA'
- ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI
- COMPLEMENTO (TOTALE E FRAZIONI)
- TAS
- IMMUNOCOMPLESSI CIRCOLANTI
- CRIOGLOBULINE
- ENZIMI MUSCOLARI
- URICEMIA
- CALCEMIA, FOSFATEMIA
- HLA

URINE

- URICURIA
- CALCIURIA, FOSFATURIA
- IDROSSIPROLINURIA

LIQUIDO SINOVIALE

- COMPLEMENTO
- ENZIMI
- BETA2-MICROGLOBULINA

IL LIQUIDO SINOVIALE

Viscoso, incolore, simile all'albume dell'uovo (sinovia), è presente in piccola quantità nelle articolazioni normali (meno di 3ml nel ginocchio). È un dialisato del plasma, che filtra dalle fenestrature dell'endotelio dei vasi sub-sinoviali ed attraversa il connettivo lasso della membrana sinoviale (barriera emato-sinoviale) mescolandosi con l'acido jaluronico prodotto dai sinoviociti di tipo B .Le sue proprietà lubrificanti sono legate ad una glicoproteina, la lubricina.

NELLA DIAGNOSTICA DELLE MALATTIE ARTICOLARI L'ESAME DEL LIQUIDO SINOVIALE RIVESTE LA STESSA IMPORTANZA DELL'ESAME DELLE URINE NELLA DIAGNOSTICA DELLE MALATTIE DELL'APPARATO URINARIO

	LEUCOCITI /mml	***COLORE***	***ASPETTO***	***VISCOSITA'***
TIPO I NON INFIAMMATORIO	**<2000**	**GIALLO CHIARO**	**LIMPIDO**	**CONSERVATA**
TIPOII MODERATAMENTE INFIAMMATORIO	**2000-5000**	**GIALLO CHIARO**	**SUB-LIMPIDO**	**MODERATAMENTE RIDOTTA**
TIPO III FRANCAMENTE INFIAMMATORIO	**5000-50. 000**	**GIALLO CARICO**	**TORBIDO**	**RIDOTTA**
TIPO IV INFETTIVO	**>50 000**	**GIALLO-VERDASTRO**	**OPACO**	**VARIABILE**

TIPO I NON INFIAMMATORIO	- **OSTEOARTROSI** - **OSTEOCONDRITE** - **OSTEONECROSI ASETTICA** - **TRAUMA**
TIPO II MODERATAMENTE INFIAMMATORIO	- **LES** - **SCLERODERMIA** - **REUMATISMO ARTICOLARE ACUTO**
TIPO III FRANCAMENTE INFIAMMATORIO	- **ARTRITE REUMATOIDE** - **ARTRITE PSORIASICA** - **GOTTA** - **PSEUDOGOTTA** - **SINDROME DI REITER**
TIPO IV INFETTIVO	- **ARTRITI INFETTIVE**

Lubrificazione dei capi articolari

La lubrificazione dei capi articolari avviene con diverse modalità a seconda dello stato di quiete o di moto dell'articolazione ed in funzione dell'entità del carico.

- Lubrificazione di tipo idrostatico: si verifica con l'articolazione in quiete ed in scarico o in carico lieve.
- Lubrificazione di tipo idrodinamico: durante il movimento il liquido viene fatto scorrere continuamente rinnovando il film lubrificante sulle superfici articolari.
- Lubrificazione per strati molecolari: l'articolazione è ferma in carico ed il film lubrificante è costituito da uno strato monomolecolare di sostanze ad alto peso molecolare (quelle a peso molecolare minore sono penetrate nella cartilagine attraverso i pori); alcune componenti del film (probabilmente la lubricina) interagiscono con i proteoglicani di superficie stabilizzando il film lubrificante.
- Lubrificazione per punti di contatto: in condizioni di carico particolarmente elevato si ha contatto tra le due superfici cartilaginee che, presentando delle ondulazioni, stabiliscono il contatto per punti ben delimitati, con formazione di sacche di liquido sinoviale con alte concentrazione di sostanze ad alto peso molecolare.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE BASATA SULLA CLASSIFICAZIONE DEL LIQUIDO SINOVIALE (CLASSIFICAZIONE PARZIALE)

Non infiammatorio	Infiammatorio	Settico	Emorragico
Amiloidosi	Sinovite acuta da cristalli (gotta e pseudogotta)	Infezioni batteriche	Terapia anticoagulante
Sindrome di Ehlers-Danlos	Spondilite anchilosante		Emangioma
Osteoartropatia polmonare ipertrofica	Malattia di Lyme		Emofilia
Malattie metaboliche che causano osteoartrosi	Infezioni batteriche poco virulente o parzialmente trattate		Artropatia neurogena (neuropatica)
Artropatia neurogena (neuropatica)	Artrite psoriasica		Sinovite villonodulare pigmentosa
Osteoartrosi	Artrite reattiva		Scorbuto Trombocitopenia
Osteocondrite dissecante Osteocondromatosi	Enterite regionale		Trauma con o senza frattura
Malattia drepanocitica	Sindrome di Reiter		Tumore
Infiammazione in fase di remissione o nelle prime fasi	Artrite reumatoide		
Traumi	Colite ulcerosa		

MALATTIE DI PERTINENZA REUMATOLOGICA

Artriti *(Inflammatory Arthritis)*

Artrite reumatoide, artrite reumatoide giovanile, artriti reattive, artrite psoriasica, artriti associate a enteriti, spondilite anchilosante, malattia di Lyme, artriti infettive

Connettiviti *(Connective Tissue Disease)*

Lupus eritematoso sistemico, sclerodermia, sindrome di Sjogren, dermatomiosite, polimiosite, connettivite mista, connettiviti non specificate (UCTD), polimialgia reumatica, sindrome da anticorpi antifosfolipidi

Vasculiti sistemiche *(Systemic Vasculitis)*

Porpora di Schònlein-Henoch, poliarterite nodosa, granulomatosi di Wegener, arterite a cellule giganti, arterite di Takayasu, sindrome di Churg-Strauss, crioglobulinemia, sindrome di Behcet, vasculiti da ipersensibilità

Malattie reumatiche poco comuni *(Uncommon Rheumatic Diseases)*

Amiloidosi, emocromatosi, policondrite ricorrente, sarcoidosi

Osteoartrosi *(Osteoarthritis)*

Malattie muscoloscheletriche regionali *(Regional Musculoskeletal Disorders)*

Malattia degenerativa del disco, radicolopatia, stenosi del canale spinale, borsiti / tendiniti, tenosinoviti, sindrome da ipermobilità, sindrome da dolore regionale, sindrome da uso eccessivo *(repetitive use, RSI)*

Fibromialgia/Dolore miofasciale *(Fibromyalgial / Myofascial Pain)*

Malattie metaboliche dell'osso *(Metabolic BoneDisease)*

Osteoporosi, morbo di Paget, artropatie in corso di malattie endocrine, distrofia simpatica riflessa, osteodistrofia renale, osteomalacia

Artropatie da microcristalli *(Crystal Induced Artropathy)*

Gotta, malattia da deposizione di cristalli di pirofosfato diidrato, malattia da deposizione di idrossiapatite, malattia da deposizione di calcio ossalato

Bambini con malattie reumatiche *(Children with Rheumatic Diseases)*

Donne in gravidanza con malattie reumatiche *(Pregnant* ***Women with Rheumatic Diseases)***

CLASSIFICAZIONE DELLE MALATTIE REUMATICHE

REUMATISMI INFIAMMATORI

Cronici dell'adulto
- Artrite reumatoide e varianti (morbo di Still dell'adulto, sindrome di Felty ecc.)
- Spondiloartriti e artriti sieronegative
  - Spondiloartrite anchilosante
  - Morbo di Reiter e artriti reattive
  - Artrite psoriasica
  - Artriti associate a enteropatie croniche (morbo di Crohn, colite ulcerosa, morbo di Whipple)

Cronici dell'infanzia e dell'adolescenza
- Artrite reumatoide
  - a esordio sistemico (morbo di Stili)
  - a esordio poliarticolare
  - a esordio mono-oligoarticolare Mono-oligoartrite a evoluzione spondiloartritica Artrite psoriasica

Transitori o ricorrenti
- Reumatismo palindromico
- ldrartro intermittente
- Sinovite transitoria dell'anca
- Febbre mediterranea familiare

ARTRITI DA AGENTI INFETTIVI

Artriti infettive
- Artriti (e spondilodisciti) batteriche da Gram-positivi
  da Gram-negativi da micobatteri da spirochete
- Artriti virali
- Artriti micotiche
- Artriti parassitarie

Artriti reattive (v. anche reumatismi infiammatori)
- Secondarie a infezione dell'orofaringe, da streptococco di gruppo A
  - Reumatismo articolare acuto (febbre reumatica) Reumatismo postanginoso non evolutivo
- A possibile evoluzione spondiloartritica (sindrome di Reiter)
  - secondarie a infezioni gastrointestinali *(Shigella, Salmonella, Yersinia, Campylobacter* ecc.)
  - secondarie a infezioni genitourinarie *(Chlamydia, Mycoplasma*, Neisseria ecc.)
- Secondarie a infezioni virali (adenovirus, Coxsackie, rosolia, epatite ecc.)
- Altre
  - Malattia di Lyme
  - Endocarditi batteriche
  - Brucellosi
  - Malattie suppurative della pelle
  - Tubercolosi, lebbra ecc.
  - Bypass intestinale
  - Parassitosi
- Vaccinazioni antivirali (epatite, rosolia ecc.)

CONNETTIVITI

Lupus eritematoso sistemico
- Classico
- Da deficit congeniti del complemento
- Da farmaci

Sclerosi sistemica (sclerodermia)
- Sistemica (diffusa, limitata)
- Associata ad altre malattie (neoplasie, cirrosi biliare primitiva ecc.)
- Localizzata

Polimiosite/dermatomiosite
- Polimiosite classica
- Dermatomiosite classica
- Dermatopolimiosite paraneoplastica
- Dermatomiosite dell'infanzia
- Dermatopolimiosite associata ad altre connettiviti

Sindrome di Sjogren
- Primitiva
- Secondaria (associata ad altre connettiviti)

Fascite diffusa
Con o senza eosinofilia

Sindromi da sovrapposizione *(overlap)*
Connettivite mista (sindrome di Sharp) Altre sindromi da sovrapposizione

Vasculiti
Gruppo della poliarterite
Poliarterite nodosa classica
Poliarterite nodosa localizzata
Granulomatosi allergica di Churg-Strauss
Granulomatosi di Wegener
Gruppo delle arteriti gigantocellulari
Arterite di Horton
Arterite di Takayasu
Gruppo delle microangioiti
Crioglobulinemia mista essenziale
Sindrome di Schònlein-Henoch
Angioite da ipersensibilità (malattia da siero e altre)
Vasculite ipocomplementemica
Altre
Eritema nodoso
Malattia di Behcet
Malattia di Kawasaki

Polimialgia reumatica

Panniculite ricorrente (sindrome di Weber-Christian)

Policondrite ricorrente

ARTROPATIE DA ALTERAZIONI METABOLICHE SINDROMI NEUROLOGICHE E NEUROVASCOLARI

Artriti da microcristalli
Da urato monosodico (gotta acuta, cronica) primaria
secondaria (insufficienza renale, farmaci, emopatie ecc.)
Da pirofosfato di Ca (condrocalcinosi acuta, cronica) primaria
secondaria (diabete, iperparatiroidismo, emocromatosi ecc.)
Da idrossiapatite
primitiva
secondaria (emodialisi ecc.)
Da ossalato di Ca
Iatrogene da iniezione intrarticolare di farmaci (cortisonici ecc.)

Artropatie da deposito
Gotta tofacea
Amiloidosi
Emocromatosi
Morbo di Wilson
Tesaurismosi lipidiche

OSTEOARTROSI E ALTRE FORME DEGENERATIVE

Osteoartrosi primaria
Diffusa
Localizzata (noduli di Heberden e di Bouchard; rizoartrosi del pollice, artrosi erosiva delle dita ecc.)

Osteoartrosi secondaria
A displasie e dismorfismi
A traumi
A sovraccarico funzionale
da obesità, scoliosi, dismetrie arti inferiori ecc.
da attività sportiva e lavorativa
Ad artriti
A malattie congenite del connettivo (sindrome di Marfan, sindrome di Morquio, mucopolisaccaridosi ecc.)
A condropatie primitive (condromatosi articolare, osteocondrite dissecante)
A condropatie endocrino-metaboliche (diabete, condrocalcinosi, ocronosi ecc.)
A osteopatie (morbo di Paget, osteonecrosi asettiche ecc.)

Degenerazione del disco intervertebrale (discartrosi)

Poliartropatia iperostosante dismetabolica (DISH)

Artropatia acromegalica

Condromalacia della rotula

Neuropatie da compressione
Radicolare (cervicalgie, sciatalgie eco.) Tronculare (sindromi dello sbocco toracico, del femorocutaneo o meralgia parestesica, del tunnel carpale, del tunnel tarsale ecc.)

Sindromi algodistrofiche (primitive e secondarie)
unipolari (della mano, della spalla, dell'anca ecc.)
bipolari (sindrome spalla-mano, anca-piede ecc.)

Artropatie neurogene
Artropatia di Charcot (tabetica, siringomielica ecc.)
Artropatia diabetica

REUMATISMI EXTRARTICOLARI

Generalizzati
Reumatismo fibromialgico (fibrosite, reumatismo muscolare)

Localizzati
Periartriti
della spalla (spalla bloccata, tendinopatia calcifica ecc.)
dell'anca
Tendiniti d'inserzione o entesiti (epicondilite, entesopatia achillea ecc.)
Tenosinoviti (tenosinovite di De Quervain, dito a scatto ecc.)
Borsiti (olecranica, prerotulea, borsite della zampa d'oca ecc.)
Aponeurosi e fasciti (morbo di Dupuytren, morbo di Ledderhose)

MALATTIE DELL'OSSO

Osteoporosi
Primaria
Secondaria

Osteomalacia

Malattia di Paget

Osteite condensante dell'ileo

Osteite condensante del pube

Osteonecrosi asettiche

Osteiti infettive e tossiche (fluoro ecc.)

Altre

NEOPLASIE E SINDROMI PARANEOPLASTICHE

Neoplasie delle articolazioni
Benigne
Maligne

Sinovite villonodulare

Sindromi paraneoplastiche
Osteoartropatiche (osteoartropatia pneumica ipertrofizzante, artrite similreumatoide)
Connettivitiche (dermato-polimiosite, polimialgia reumatica, panniculite, vasculite, sclerodermia ecc.)

MANIFESTAZIONI REUMATICHE IN CORSO DI ALTRE MALATTIE

Apparato respiratorio
Reumatismo della sarcoidosi, ippocratismo digitale dell'insufficienza respiratoria cronica ecc.

Cute e mucose
Artropatia della pustolosi palmoplantare, della sindrome pluriorifiziale di Stevens-Johnson, dell'eritema multiforme, della reticolocitosi multicentrica ecc.

Apparato emolinfopoietico
Artropatia talassemica, emofilica, drepanocitosica, del mieloma multiplo ecc.

MISCELLANEA

Sindrome di Tietze

Miosite ossificante

Fenomeno di Raynaud

Artrogriposi multipla congenita

Camptodattilia familiare

Metatarsalgia di Morton

Sindrome di Parsonage-Turner

Coccigodinia

Apparato digerente
Artrite liponecrotica delle malattie del pancreas, artropatia dell'epatite cronica attiva eco.

Apparato cardiocircolatorio.
Ippocratismo digitale delle cardiopatie cianogene, sindrome spalla-mano postinfartuale ecc.)

Apparato urinario
Osteodistrofia renale ecc.

Apparato endocrino
Acropachia tiroidea, osteoartropatia ipertrofizzante reversibile della gravidanza, osteoartropatia dell'iperparatiroidismo ecc.

Malattie metaboliche
Artriti delle iperlipidemie ecc.

Malattie nervose e mentali
Sindrome similreumatica dell'ansia e della depressione ecc.

INTRODUZIONE ALLA DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE: PROBLEMI MECCANICI E NON MECCANICI **1**

IL DOLORE **2**
MECCANICO 2
MODALITA' 2
INFIAMMATORIO 2

LE ARTICOLAZIONI SINOVIALI - IL DOLORE ARTICOLARE **3**
Innervazione delle articolazioni 5
Recettori articolari 8
Funzioni dei recettori articolari 10
Dolore articolare meccanico 11
Dolore articolare chimico 12

L'INTERROGATORIO **14**

ESAME OBIETTIVO **14**

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI **15**

INDAGINI DI LABORATORIO **17**
IL LIQUIDO SINOVIALE 18

MALATTIE DI PERTINENZA REUMATOLOGICA **20**

CLASSIFICAZIONE DELLE MALATTIE REUMATICHE **21**