



ORDINE
MEDICI CHIRURGHI
E ODONTOIATRI
DELLA PROVINCIA
DI BRESCIA

COMMISSIONE CULTURA

Coordinatore: Dott. Germano Bettoncelli

Corso di Aggiornamento

BRESCIA: LA MEDICINA DI LABORATORIO

Gestione integrata ed appropriatezza dei percorsi diagnostici

Sala Conferenze Ordine Medici ed Odontoiatri - Via Lamarmora n. 167 (Palazzo il Diamante) - Brescia

La malattia reumatica

- Reumatologo: Prof.ssa Angela Tincani
Dr. Franco Franceschini
- MMG Senior: Dr. Lorenzo Comini
- MMG in formazione: Dr.ssa Mariasole Cattaruzza

CASO CLINICO

Dr. Lorenzo Comini – Dr.ssa Mariasole Cattaruzza

GIOVANNA, 45 aa

Anamnesi Patologica Prossima

La paziente si presenta in ambulatorio lamentando dolori articolari e tumefazione della mano e del polso destro da circa 10 giorni.

All'anamnesi Giovanna riferisce che il dolore è comparso a distanza di qualche giorno da un episodio influenzale e si manifesta soprattutto al mattino con progressiva risoluzione nel corso della giornata.

Riferisce di non aver assunto terapia.

Familiarità: positiva per ipertensione arteriosa, negativa per malattie reumatologiche.

Oggettività

Esame obiettivo generale:

- FC 76 bpm, regolare
 - PA 120/76 mmHg
 - Altezza 162 cm
 - Peso 63 kg
- BMI 24

Esame obiettivo polso e mano dx: lievemente tumefatti, dolenti e dolorabili.

Restante valutazione oggettiva negativa.

Terapia:

- ibuprofene 600 mg: 1 cp 2 volte al giorno (massima dose 1 cp ogni 8 ore) per 7-8 giorni
- riposo funzionale

Follow-up: rivalutazione ambulatoriale in caso di persistenza o peggioramento dei sintomi.

Anamnesi Patologica Prossima

La paziente si presenta in ambulatorio dopo 1 mese: riferisce, dopo iniziale benessere, ricomparsa e peggioramento della sintomatologia al termine della terapia antinfiammatoria.

In particolare Giovanna lamenta dolori articolari diffusi, soprattutto alle articolazioni dei polsi e delle mani, bilateralmente, e della caviglia sinistra.

Cosa indaghiamo?

- Quali articolazioni dolenti? Distribuzione simmetrica?
- Modalità d'insorgenza del dolore? Modalità di coinvolgimento articolare?
- Caratteristiche del dolore a riposo o durante attività fisica?
- Rigidità mattutina? Per quanto tempo persiste?
- Febbre? Sintomi sistemici?

Anamnesi Patologica Prossima

Giovanna riferisce che il dolore si manifesta soprattutto al mattino e si associa a rigidità ed impaccio motorio della durata di circa un'ora.

Il coinvolgimento di un numero di articolazioni progressivamente maggiore e le caratteristiche del dolore suggeriscono un possibile processo di pertinenza reumatologica.

La paziente non lamenta febbre o altri sintomi sistemici.

In considerazione del sospetto diagnostico approfondiamo altri elementi anamnestici.

Anamnesi Fisiologica

È nata da parto eutocico; sviluppo psicofisico nella norma.

Ha due fratelli (38 e 42 anni) in abs. Il papà (67 anni) è affetto da ipertensione arteriosa dall'età di 58 anni; la mamma (65 anni) assume ramipril 5 mg per riscontro recente di valori pressori elevati.

Menarca dall'età di 12 anni con cicli mestruali riferiti regolari.

E' sposata, vive con il marito; ha avuto tre gravidanze fisiologiche e sono nati a termine tre figli da parto eutocico. Non aborti spontanei.

Diplomata, per 6 anni ha fatto la segretaria, attualmente è casalinga.

Dieta varia, alvo regolare, diuresi nella norma.

Fuma 6-7 sigarette al giorno, astemia, beve 2-3 caffè al giorno. Attività fisica leggera. Non pratica sport.

Anamnesi Patologica Remota

La paziente non assume farmaci; riferisce allergia (reazione ortocarioide) ad amoxicillina.

A 12 anni tonsillectomia ed adenoidectomia per episodi di tonsilliti ricorrenti.

A 15 anni intervento di appendicectomia in elezione.

La paziente riferisce poi:

- non poliabortività, non episodi di trombosi,
- non disturbi visivi,
- non fenomeno di Raynaud,
- non comorbidità

Oggettività

Esame obiettivo generale:

FC 84 bpm, regolare

PA 132/70 mmHg

T 36,3°C

Valutazione delle articolazioni dolenti:

- ✓ segni di flogosi locale ed interessamento bilaterale e simmetrico delle articolazioni interfalangee prossimali, metacarpofalangee, dei polsi e della caviglia sinistra
- ✓ squeeze test: positivo

Restante obiettività: nella norma, non lesioni cutanee o ungueali, non fotosensibilità, non disturbi oculari, non xerostomia/xeroftalmia.

Red flags

- dolore articolare cronico ($\geq$ a 6 settimane)
- dolore con caratteristiche di tipo infiammatorio
- rigidità mattutina > 1 ora
- 3 o più articolazioni coinvolte
- interessamento delle articolazioni interfalangee prossimali e metacarpofalangee con andamento aggiuntivo
- simmetria dell'interessamento articolare
- segni obiettivi di flogosi

Diagnosi differenziale

Artriti Infiammatorie

- Artrite reumatoide
- Artriti post virali
- Artrite psoriasica
- Artrite da enteropatia cronica
- Artrite settica
- Gotta

Diagnosi differenziale

Artriti non infiammatorie

- Artrosi generalizzata

Connettivopatie

- Les
- Sclerodermia
- S. Sjogren
- Connettivite Indifferenziata
- S. anti fosfolipidi
- S. paraneoplastiche

Quali esami di primo livello?

- Emocromo+ F.L.
- VES - PCR
- Creatinina - Uricemia – urine completo
- Elettroforesi siero-proteine – Alt – Ast
- Fattore Reumatoide – anti CCP (?)
- ANA con titolo (?)
- Rx articolazioni colpite
- Ecografia articolare (?)

Terapia in attesa della diagnosi

Cosa fare?

- Nessuna terapia nonostante il dolore
- Inizio terapia con FANS? Inibitori Cox-2?
- Inizio terapia con paracetamolo?
- Inizio terapia con oppioidi minori o con farmaci associati ad es. paracetamolo + codeina oppure paracetamolo + tramadolo ?
- Inizio terapia con oppioidi maggiori tipo ossicodone?

Terapia in attesa della diagnosi

Cosa non fare?

- Non prescrivere terapia steroidea in assenza di una diagnosi certa!!

Risultato accertamenti diagnostici

- Emocromo +FL nella norma
- Ves 42 mm (v.n. 2-12 mm)
- PCR 5,2 mg/dl (v.n. <0.5 mg/dl)
- FR 200 UI/ml (v.n. <14 UI/ml)
- Anti CCP neg
- ANA neg
- Creatinina - uricemia - urine nella norma

Sospetto diagnostico

- Sulla base dei dati anamnestici
- dell'esame obiettivo
- della presenza di criteri classificativi per la diagnosi ACR-EULAR 2010 (?)
(sensibilità e specificità)
- dei dati di laboratorio

Viene posto il sospetto di Artrite Reumatoide ed il paziente viene inviato dal Reumatologo

Quando inviare il paziente allo specialista?

- Subito in presenza di una tumefazione articolare
- Subito se in presenza di 3 o più articolazioni colpite, Squeeze test positivo, rigidità mattutina > di 30'?
- Dopo gli esami di primo livello in presenza di FR e test specifici positivi o anche solo in presenza di VES e PCR elevate?
- Tempi di attesa....quando apporre il bollino verde?

La parola al clinico ...cosa fare?

Prof.ssa Angela Tincani

Corso di Aggiornamento

BRESCIA: LA MEDICINA DI LABORATORIO

Gestione integrata ed appropriatezza dei percorsi diagnostici

Sala Conferenze Ordine Medici ed Odontoiatri - Via Lamarmora n. 167 (Palazzo il Diamante) - Brescia

LA ARTRITE REUMATOIDE

TRA L MEDICO DI MEDICINA GENERALE E LO SPECIALISTA REUMATOLOGO



Angela Tincani



U.O.Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili di Brescia
Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia

ARTRITE REUMATOIDE

Manifestazioni articolari

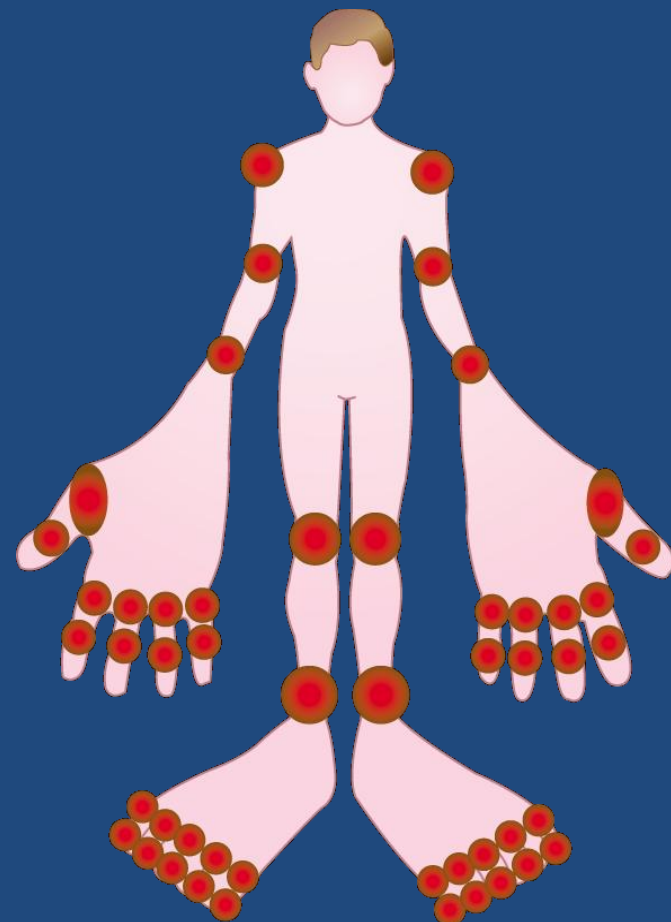


ARTRITE REUMATOIDE

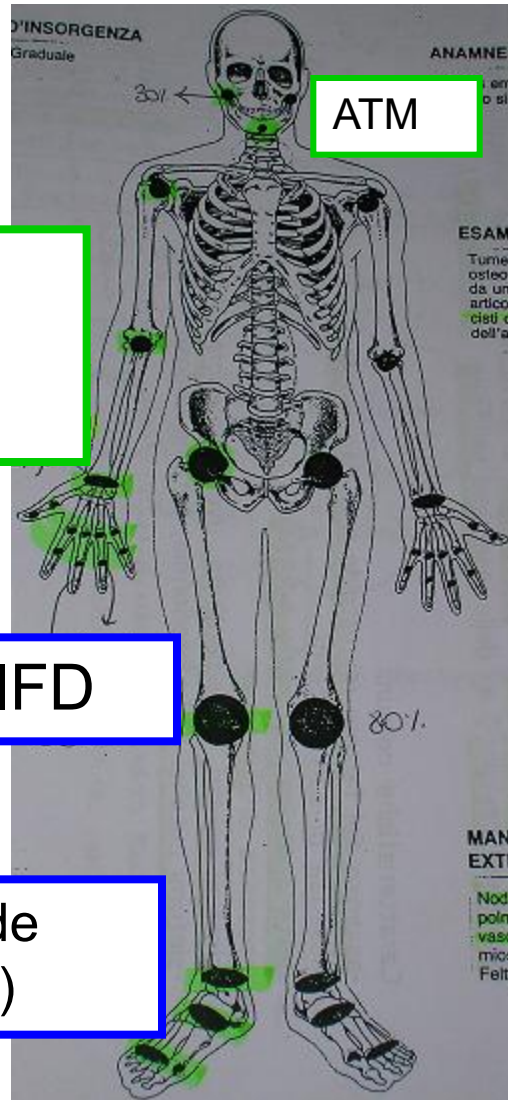
Segni e sintomi di esordio

- Dolore articolare simmetrico, fisso, aggiuntivo
- Tumefazione e limitazione funzionale delle piccole articolazioni periferiche
- “Morning stiffness” di durata variabile ($>1/2$ h)
- Astenia, malessere, artralgie aspecifiche possono precedere di settimane
- Esordio polimialgico

Sedi articolari coinvolte



AR



ATM

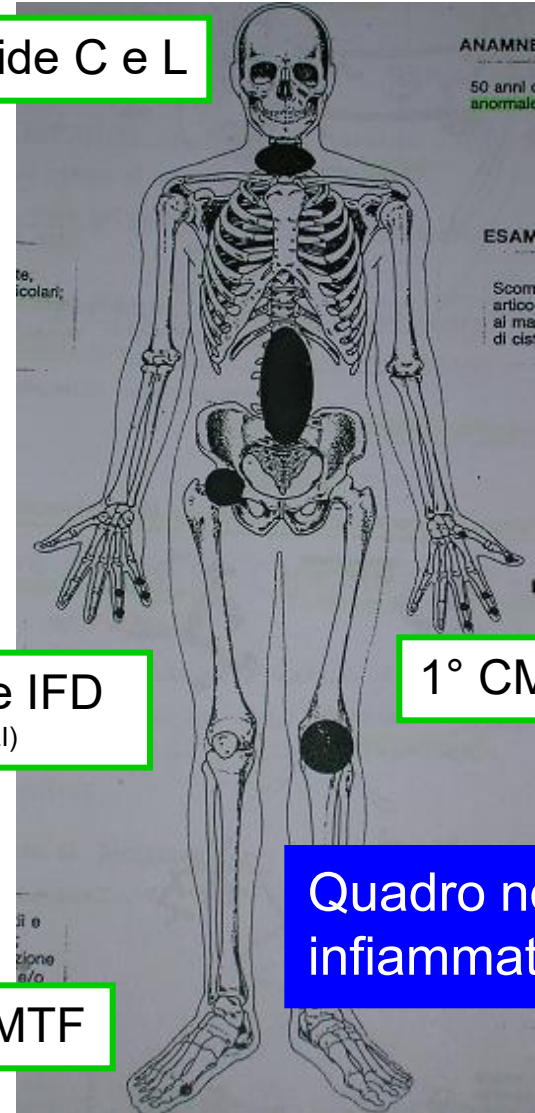
Simmetrica:
mani-polsi,piedi,
ginocchia, anche,
TT.

Mai le IFD

Non il rachide
(solo C1-C2)

ARTROSI

Rachide C e L



IFP e IFD
(NODULI)

1° CMC

1° MTF

Quadro non
infiammatorio

ARTRITE REUMATOIDE



PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE PER LA GESTIONE INTEGRATA DEL PAZIENTE CON ARTRITE REUMATOIDE IN LOMBARDIA

Il committente

Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità -Unità Organizzativa Programmazione e sviluppo piani

Il gruppo di lavoro



STRUTTURA	RIFERIMENTO
Istituto Ortopedico G. Pini - Milano	Prof. Pierluigi Meroni
A.O. Spedali Civili di Brescia	Dr. Roberto Gorla
Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi – Varese	Dr. Marco Broggin
A.O. – Polo Universitario L. Sacco – Milano	Dr. Piercarlo Sarzi Puttini
Ospedale Ca' Granda Niguarda – Milano	Dr. Oscar Epis
IRCCS San Matteo – Pavia	Prof. Carlomaurizio Montecucco
Ospedale Fornaroli Magenta	Dr.ssa Magda Scarpellini
A.O. – Polo Universitario L. Sacco – Milano	Dr. Massimo Medaglia
MMG Brescia	Dr. Erminio Tabaglio
Associazione ALOMAR	Sig.ra Maria Grazia Pisu
CeSP/Università degli Studi di Milano Bicocca	Prof. Lorenzo Mantovani



Coordinamento del gruppo



Dr. Maurizio Bersani – Dirigente – Struttura Progettazione e sviluppo piani – Direzione Generale Sanità, Regione Lombardia

Dr. Mauro Agnello – Direttore sanitario – A.O. Ospedale L. Sacco, Milano

Dr. Fulvio Lonati – Direttore Dipartimento Cure Primarie – Asl Brescia

Altri Partecipanti

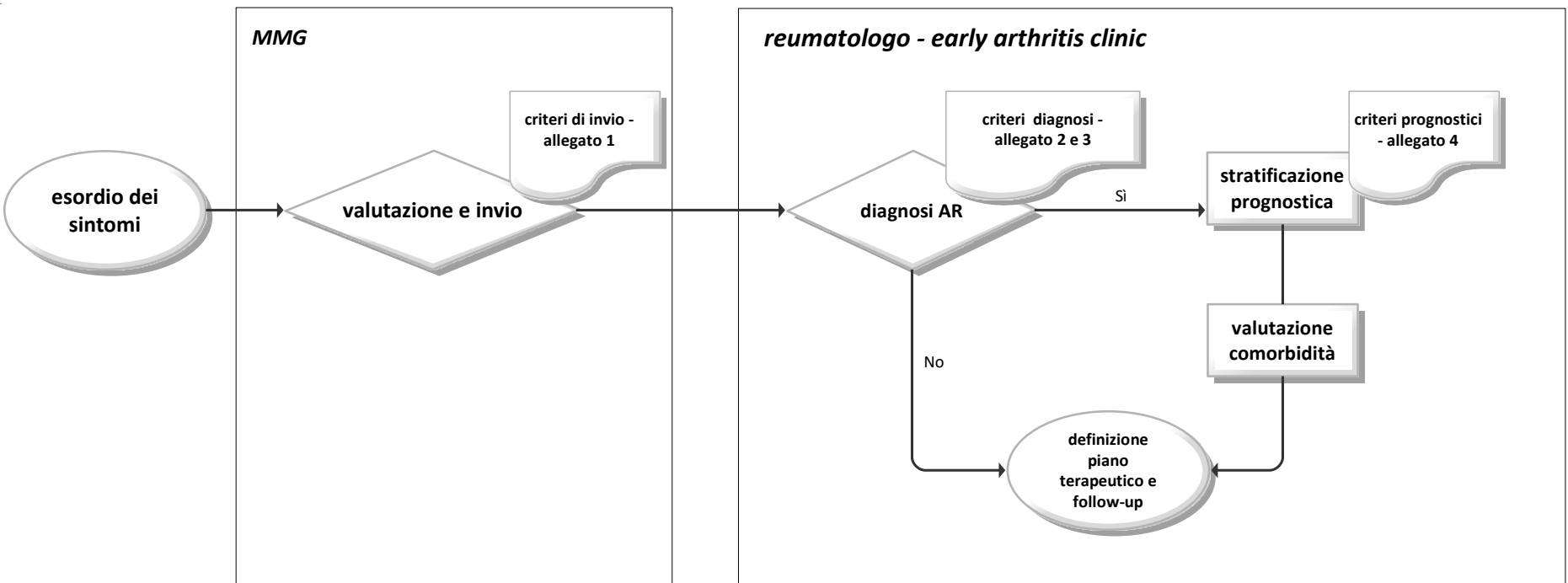
Dr. Carlo Alberto Scirè – Unità Epidemiologica – Società Italiana di Reumatologia (SIR) – Milano

Dr. Ennio Favalli - Istituto Ortopedico G. Pini - Milano

Stesura e revisione documento

Data stesura definitiva 23 Gennaio 2014

Percorso integrato Reumatologo/MMG all'esordio della malattia



Obiettivo generale di questa fase è quello di iniziare il più precocemente possibile un trattamento con farmaci di fondo nei pazienti con AR all'esordio.

Criteri di invio MMG-reumatologo per sospetta artrite reumatoide

La diagnosi di AR rimane essenzialmente clinica, specialmente nelle fasi precoci della malattia.

Criteri NICE di invio al reumatologo nel sospetto di AR

Storia o evidenza di sospetta artrite persistente di causa non determinata

Valutazione urgente in caso di:

Coinvolgimento di mani o piedi, oppure

Interessamento di più di un'articolazione, oppure

Ritardo di 3 o più mesi tra l'esordio dei sintomi e la richiesta di valutazione.

Non evitare di inviare urgentemente pazienti con sospetta artrite persistente di causa da determinare i cui esami mostrano indici di infiammazione normali o fattore reumatoide negativo.

NICE clinical guideline 79. Rheumatoid arthritis. The management of rheumatoid arthritis in adults. modified: April 2009; <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12131/43327/43327.pdf>

Criteri di Emery di invio al reumatologo nel sospetto di AR

Tumefazione di 3 o più + articolazioni

Segno della gronda* positivo

Rigidità mattutina >30 minuti

**dolorabilità di metacarpofalangee e/o di metatarsofalangee alla pressione latero-laterale complessiva*

Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. Ann Rheum Dis 2002;61:290-297

Criteri classificativi ACR/EULAR 2010 per l'AR

I criteri da applicare a nuovi pazienti che si presentano con sinovite indifferenziata dovrebbero:

- A. identificare il subset ad alto rischio di cronicità e di malattia erosiva;
- B. essere utilizzati come base per iniziare una terapia disease-modifying.

La classificazione di “AR definita” è basata su:

- A. presenza confermata di sinovite (tumefazione) di almeno un'articolazione;
- B. assenza di diagnosi alternative che spieghino meglio la sinovite;
- C. uno score totale di $\geq 6/10$ dai quattro domini definiti dai criteri.

Criteri classificativi ACR/EULAR 2010 per l'AR

ARTICOLAZIONI COINVOLTE	
1 medio-grande articolazione*	0
2-10 medio-grandi articolazioni*	1
1-3 piccole articolazioni**	2
4-10 piccole articolazioni**	3
> 10 articolazioni di cui almeno una di piccole dimensioni	5
PARAMETRI SIEROLOGICI	
FR e anti-CCP negativi	0
FR e/o anti-CCP positivi a basso titolo	2
FR e/o anti-CCP positivi ad alto titolo	3
DURATA DELLA SINOVITE	
< 6 settimane	0
> 6 settimane	1
INDICI DI INFIAMMAZIONE	
VES e PCR nella norma	0
VES e/o PCR elevate	1
*medio-grandi articolazioni = spalla, gomito, anca, ginocchio, caviglia **piccole articolazioni = MCF, IFP, MTF, polso	

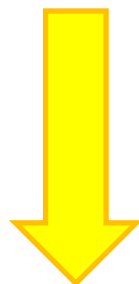
NB: NON PIU' CRITERI RADIOLOGICI (PRESENTI NELLA CLASSIFICAZIONE 1987)

SE SCORE $\geq$ 6
↓
"DEFINITE RA"

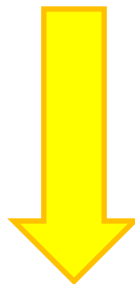
Principali patologie che rientrano nella diagnosi differenziale dell'AR

Artriti virali	Es. Parvovirus, Rosolia
Artriti Reattive	Es. post-infettive
Spondiloartriti sieronegative	Artrite Psoriasica, Spondilite Anchilosante, Artriti Enteropatiche
Connettiviti	Lupus Eritematoso Sistemico, Sclerodermia
Polimialgia Reumatica	
Gotta cronica poliarticolare	
Fibromialgia	
Altre condizioni determinanti artropatie	Sarcoidosi, malattie della tiroide, Emocromatosi, sindromi para-neoplastiche

**Accertamenti laboratoristico-strumentali
di primo e di secondo livello
per la diagnosi e la definizione di
aggressività di malattia**



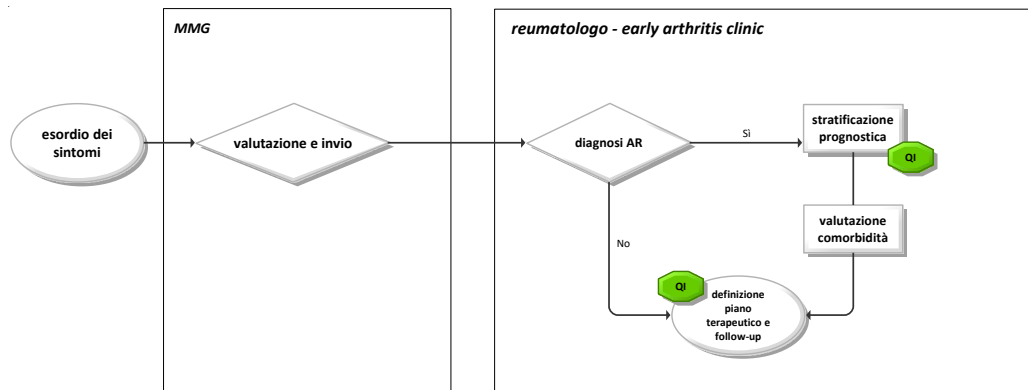
MMG vs Reumatologo



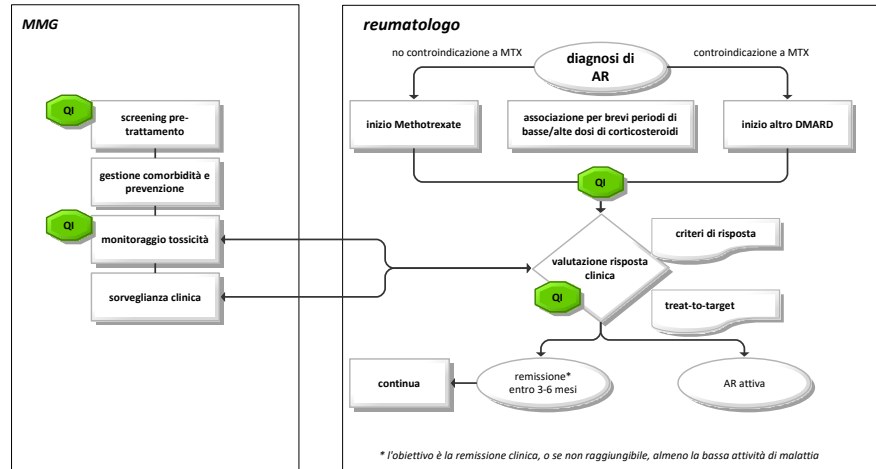
Presentazione successiva

PDTA AR

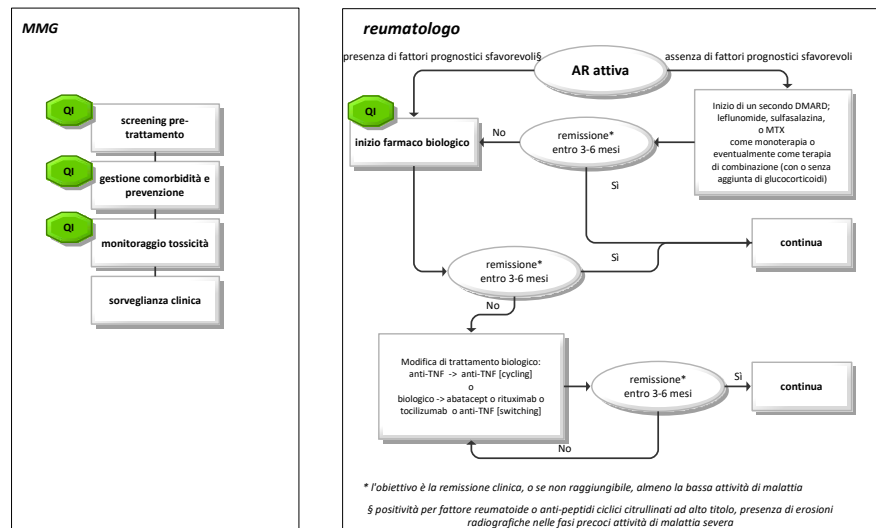
ReumaLombardia



Diagnosi



Trattamento DMARDS



Trattamento BILOGICI

PD TA AR

Reuma Lombardia

Topic area /process	Quality indicator (QI)
1.Referral	1a. SE un paziente viene inviato dal medico per una sospetta diagnosi di AR, ALLORA deve essere visitato entro 3 mesi. <u>Numeratore</u>: numero di soggetti che effettuano una visita reumatologica entro 3 mesi dalla data dell'impegnativa. <u>Denominatore</u>: numero di soggetti che effettuano una prima visita reumatologica per "AR".



**Grazie della
attenzione !**



Ed ora al medico di laboratorio

Dott. Franco Franceschini

Corso di Aggiornamento

BRESCIA: LA MEDICINA DI LABORATORIO

Gestione integrata ed appropriatezza dei percorsi diagnostici

Sala Conferenze Ordine Medici ed Odontoiatri - Via Lamarmora n. 167 (Palazzo il Diamante) - Brescia

Una malattia reumatica

Lo specialista di Laboratorio

Dr. Franco Franceschini
UO Reumatologia e Immunologia Clinica
AO Spedali Civili di Brescia

Quali esami di primo livello?

- Emocromo+ F.L.
- VES - PCR
- Creatinina - Uricemia – urine completo
- Elettroforesi siero-proteine – Alt – Ast
- Fattore Reumatoide – anti CCP (?)
- ANA con titolo (?)
- Rx articolazioni colpite
- Ecografia articolare (?)

VES e/o PCR?

Erythrocyte Sedimentation Rate

In recent decades, several new techniques for measuring ESR have been developed and introduced in clinical laboratories to address the following needs: (1) to guarantee safety to operators by using automated and closed systems; (2) to automate the measurement itself and optimize the workflow and the utilization of human resources; (3) to create a unique workstation for measuring ESR and performing other hematologic tests (eg, erythrocyte, leukocyte, and reticulocyte concentrations) in a single specimen. This should be done, as suggested by the International Council for Standardization in Haematology (ICSH) and the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), by using the recommended specimen, undiluted blood with tripotassium (K_3) EDTA, which is more reliable than the traditional sodium citrate.^{7,8}

Mario Plebani, MD, and Elisa Piva, MD

Estimation of the erythrocyte sedimentation rate (ESR), now more appropriately referred to as the “length of sedimentation reaction in blood,” has a long-standing history and tradition in clinical laboratories.¹ ESR, the most widely used laboratory measure of disease activity in clinical medicine, is still considered useful for monitoring inflammatory diseases, rheumatoid arthritis in particular.² Recent reviews and searches using MEDLINE indicate that this test is widely used both for the diagnosis and follow-up of patients with these conditions.³⁻⁶

Table 2

Number (%) at presentation of rheumatoid arthritis patients with ESR < or $\geq$ 28 mm/h in Jyväskylä, Finland, and in Nashville, Tennessee, compared with CRP < or $\geq$ 10 in: 1744 patients in Jyväskylä and 170 patients in Nashville

Jyväskylä, Finland

CRP	ESR		Total
	$\geq$ 28 mm/h	<28 mm/h	
$\geq$ 10 mg/L	775 (44%)	202 (12%)	977 (56%)
<10 mg/L	199 (11%)	568 (33%)	767 (44%)
Total	974 (56%)	770 (44%)	1744 (100%)

Nashville, Tennessee, USA

CRP	ESR		Total
	$\geq$ 28 mm/h	<28 mm/h	
$\geq$ 10 mg/L	48 (28%)	22 (13%)	70 (41%)
<10 mg/L	29 (17%)	71 (42%)	100 (59%)
Total	77 (45%)	93 (55%)	170 (100%)

Data from Sokka T, Pincus T. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35%–45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States. J Rheumatol 2009;36:1387–90.

VES e PCR sono test complementari

	VES	PCR
Vantaggi	semplice	semplice
	automatizzato	Automatizzato
	standardizzato	Misura una sola proteina
		Si modifica rapidamente nel siero
		Il siero può essere conservato
Svantaggi	Non esprime solo infiammazione	Non è sempre attivata la via di produzione (LES)
	Varia in base a sesso e età	IL-6 dipendente
	Lenta velocità di reazione	

2. Criteri classificativi ACR/EULAR 2010 per l'AR

- A. I criteri da applicare a nuovi pazienti che si presentano con sinovite indifferenziata dovrebbero:
- identificare il subset ad alto rischio di cronicità e di malattia erosiva;
 - essere utilizzati come base per iniziare una terapia disease-modifying.
- B. La classificazione di "AR definita" è basata su:
- presenza confermata di sinovite (tumefazione) di almeno un'articolazione;
 - assenza di diagnosi alternative che spieghino meglio la sinovite;
 - uno score totale di $\geq 6/10$ dai quattro domini definiti dai criteri.

Criteri classificativi per l'AR /score per A-D $\geq 6/10$ per classificazione di AR definita)

A. Interessamento articolare (tumefazione, dolorabilità o sinovite)	
1 grande articolazione	0
2-10 grandi articolazioni	1
1-3 piccole articolazioni (con o senza interessamento delle grandi articolazioni)	2
4-10 piccole articolazioni (con o senza interessamento delle grandi articolazioni)	3
> 10 articolazioni (almeno 1 piccola articolazione)	5
B. Sierologia (è necessaria almeno un test per la classificazione)	
FR negativo e ACPA (anti CCP) negativo	0
FR a basso titolo o ACPA a basso titolo	2
FR ad alto titolo o ACPA ad alto titolo	3
C. Reattanti della fase acuta (è necessario almeno un test per la classificazione)	
PCR normale e VES normale	0
PCR elevata o VES elevata	1
D. Durata dei sintomi	
< 6 settimane	0
≥ 6 settimane	1

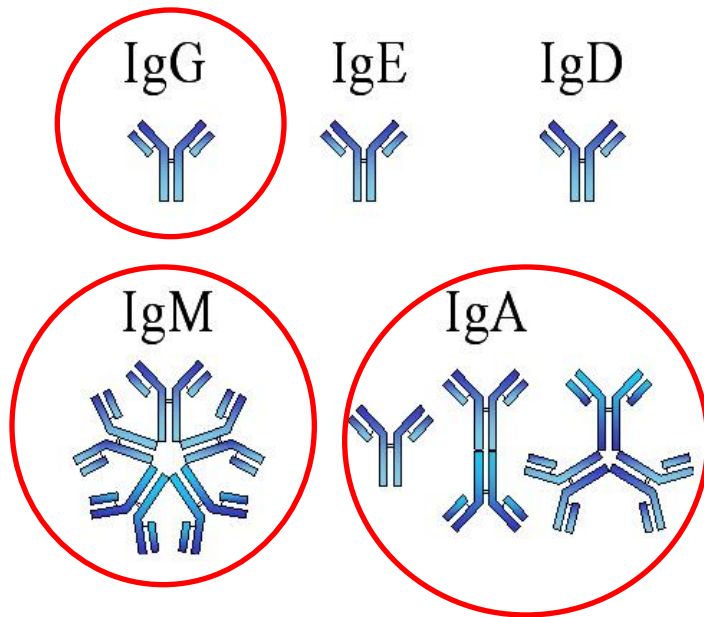
Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010 Sep;62(9):2569-81.

Fattore reumatoide e/o anti-CCP?

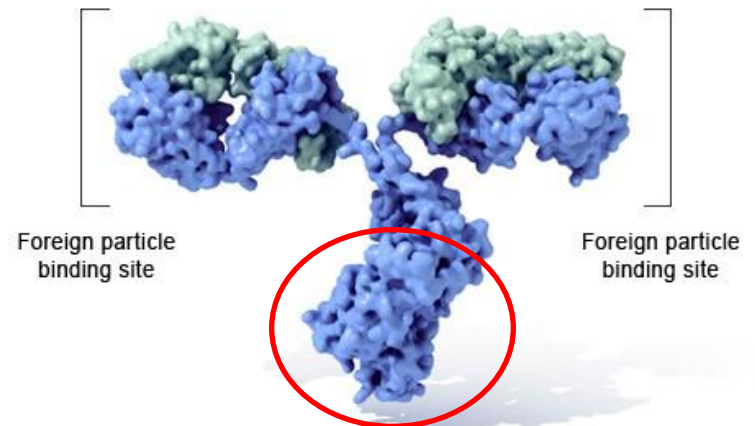
IL FATTORE REUMATOIDE

Auto-anticorpo diretto contro la porzione cristallizzabile Fc delle immunoglobuline IgG. E' stato definito "reumatoide" in quanto originariamente scoperto nel siero di pazienti con AR.

Esistono FR di classe IgG, IgM e IgA



Immunoglobulin G (IgG)



I metodi convenzionali per la determinazione del FR-IgM si basano sull'agglutinazione di particelle cimentate con IgG umane o animali.

Le IgG, di solito umane o di coniglio, sono legate ad un carrier, e la presenza di RF è quindi evidenziata dall'agglutinazione o da flocculazione. L'analisi semi-quantitativa per determinare la concentrazione dell'anticorpo nel siero presuppone delle diluizioni a scalare fino all'end point.



La **reazione di Waaler-Rose** (emazie di montone sensibilizzate con IgG di coniglio) è più specifica, ma meno sensibile del **latex test**.

Entrambe le metodiche, comunemente utilizzate nella pratica clinica, sono in grado di rilevare solo FR di classe IgM.

Quali metodi per il fattore reumatoide?

of the RF in the patient sera. The 95 percentile principle was chosen for defining the cut-off value of RF test: the absorbance values higher than those obtained from RF measurement in 95% of the healthy controls were considered positive.

[The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis.](#)

Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al.

Arthritis Rheum. 1988 Mar;31(3):315-24.



E' una metodica ottica di microanalisi, che permette di dosare la concentrazione di sostanze finemente disperse in un liquido. Il principio su cui si basa è l'effetto Tyndall.

NEFELOMETRIA



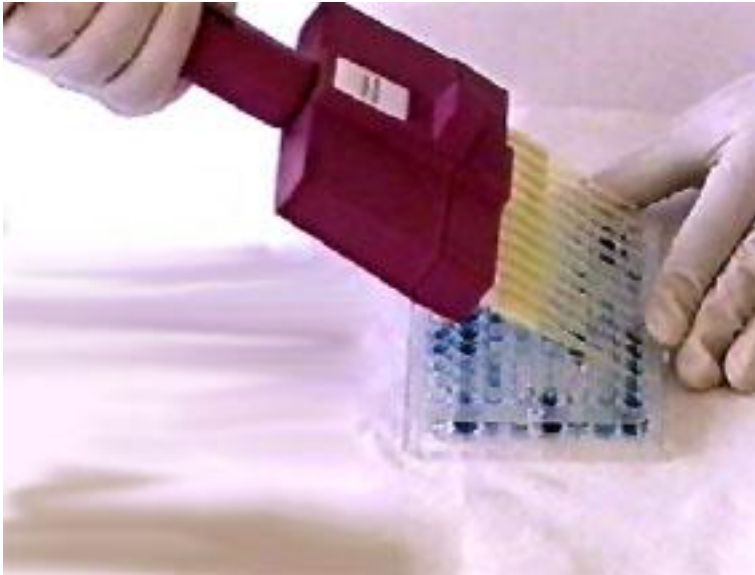
Particelle di lattice legate ad immunocomplessi formati da Ig umane e anti-Ig umane di montone

+ siero umano

Se presente fattore reumatoide si avrà agglutinazione

l'agglutinazione è misurata dal nefelometro come la quantità di luce diffusa dall'incontro di un raggio luminoso con le particelle disperse nella sospensione

ELISA



Gli antigeni (IgG) sono adsorbiti nei pozzetti di una piastra.

Si aggiungono campioni diluiti del siero del paziente.

Dopo un periodo di incubazione si rimuove il siero mediante opportuni lavaggi.

Viene quindi aggiunto un antisiero anti-IgM umane coniugato con un enzima, che dà una reazione colorimetrica in caso di positività.

E' una metodica in grado di rilevare anche FR di altre classi

Alcuni studi recenti sembrano indicare un ruolo diagnostico più specifico per AR nel FR di classe IgA.

IN QUALI SOGGETTI CI ASPETTIAMO DI TROVARE IL FR?

Nel 70-80% dei Pazienti con Artrite Reumatoide e poi...

- *Connettivopatie*
 - Lupus eritematoso sistemico
 - Sindrome di Sjögren
 - Dermato-polimiosite
 - Sclerodermia
 - Artropatie reattive (spondilite anchilosante, artrite psoriasica, artriti enteropatiche)
- *Malattie infettive*
 - Endocardite infettiva subacuta
 - Tubercolosi
 - Lebbra
 - Sifilide
 - Epatite virale
 - Mononucleosi infettiva
 - Influenza
 - Infestazioni parassitarie
- *Malattie varie*
 - Fibrosi polmonare idiopatica
 - Pneumoconiosi
 - Sarcoidosi
 - Epatite cronica attiva e cirrosi epatica
 - Crioglobulinemia essenziale
 - Linfomi e malattia di Waldenström
 - Soggetti che abbiano subito un trapianto renale
- *Altri casi*
 - Giovani sani (5%)
 - Anziani sani (30%)
 - Poligravide

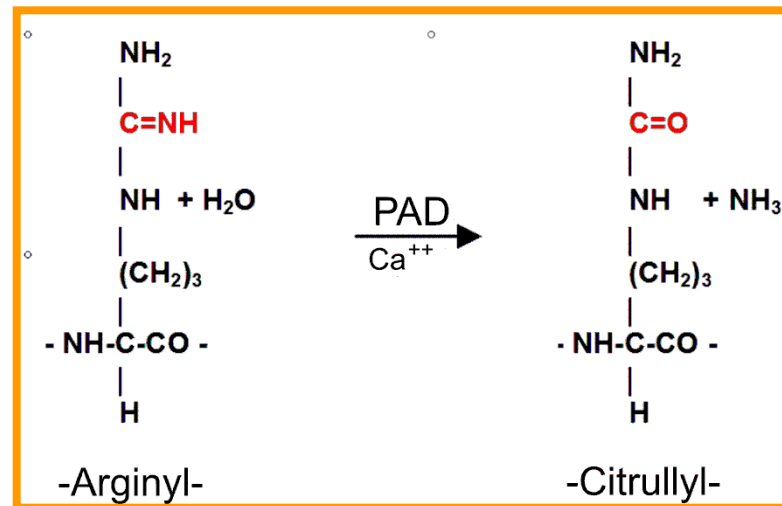
- Crioglobulinemia (95%)
- Sindrome Sjogren (>90%)
- **Artrite Reumatoide (75%)**
- LES (20%)

E' possibile che un
soggetto FR+ sia
sano...però...

ANTICORPI ANTI-CCP

Auto-anticorpi diretti contro la **filaggrina citrullinata**. E' probabile che oltre alla filaggrina (liberata negli ultimi stadi maturativi dell'epidermide), molte altre proteine vengano citrullinate sia durante l'apoptosi che in processi patologici, ed essere bersaglio di tali anticorpi (fibrina, enolasi).

Anticorpi anti-peptidi citrullinati ciclici (APCA)



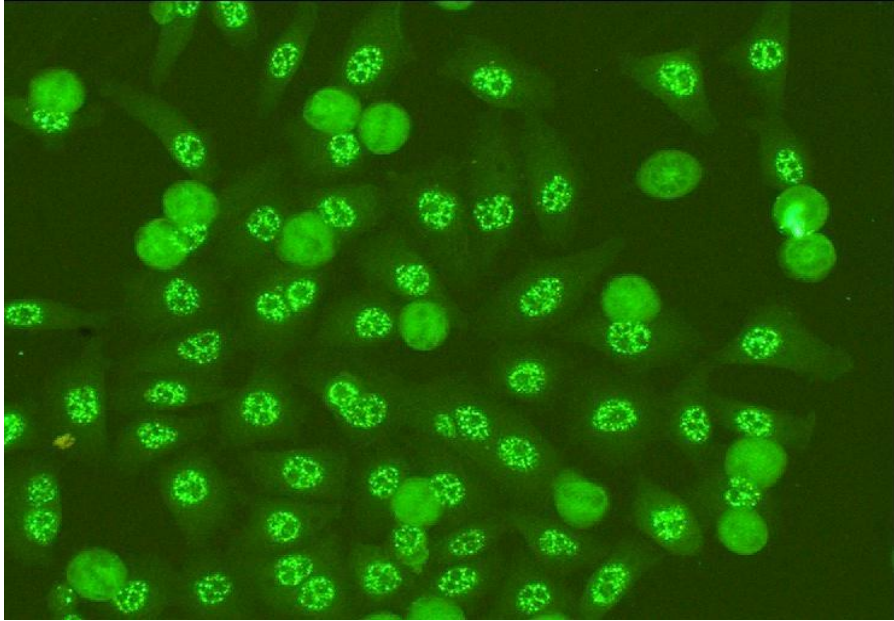
Metodica di determinazione: ELISA

Table 1**Meta-analysis concerning anti-CCP antibodies and RF in patients with RA and healthy individuals in the general population**

	Anti-CCP	RF
Number of studies	37	50
Positive likelihood ratio	12.5	4.9
Odds ratio for RA	16.1–39.0	1.2–8.7
Sensitivity	67%	69%
Specificity	95%	85%
% of RA patients with negative test	33%	31%
% of general population with positive test	5%	15%

Data from Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anticyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007;146:797–808.

Valore degli ANA nella diagnosi di poliartrite



La ricerca degli ANA non è utile per la diagnosi di
Artrite Reumatoide

Devono essere invece sempre ricercati in presenza di
sintomatologia sospetta per connettiviti sistemiche

La metodica di scelta per gli ANA è
l'immunofluorescenza indiretta su cellule HEp-2



[Am J Med.](#) 2013 Apr;126(4):342-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.09.014. Epub 2013 Feb 8.

The clinical utility of a positive antinuclear antibody test result.

[Abeles AM](#)¹, [Abeles M](#).

Author information

¹Division of Rheumatology, University of Connecticut Health Center, Farmington, CT 06030, USA.

aabeles@uchc.edu

Abstract

BACKGROUND:

This retrospective study investigated the clinical utility of a positive antinuclear antibody (ANA) test performed outside of the rheumatology setting. Prior studies have investigated the frequency of ANA positivity within the general population. The purpose of this investigation was to evaluate the clinical utility of a positive ANA test result in a real-world setting by reviewing the final diagnoses of patients who were referred to a tertiary rheumatology clinic for evaluation of a positive ANA test result.

METHODS:

We reviewed the records of patients presenting to the authors between July 2007 and July 2009. Patients were included in the evaluation if they were referred for a positive ANA test result. All relevant descriptive and laboratory data were collated, as were the initial reasons for ordering ANA testing and the ultimate diagnoses reached. Positive predictive values for a "positive ANA test result" were calculated for all antinuclear antibody-associated rheumatic diseases and for lupus specifically.

RESULTS:

A total of 232 patients were referred for a positive ANA test result. The positive predictive value of a positive ANA test result in this cohort was 2.1% for lupus and 9.1% for any antinuclear antibody-associated rheumatic disease. No antinuclear antibody-associated rheumatic disease was identified in patients with an ANA<1:160. The most common reason for ordering ANA testing was widespread pain (54/232, 23.2%).

CONCLUSIONS:

In this retrospective study, more than 90% of patients who were referred to a tertiary rheumatology clinic for a positive ANA test result had no evidence for an ANA-associated rheumatic disease. The poor predictive value of a positive ANA in this cohort was largely attributable to unnecessary testing in patients with low pretest probabilities for ANA-associated rheumatic disease.

42% delle visite reumatologiche sono motivate da ANA+ (Fritzier MJ. PLOS 2014)

Risultato accertamenti diagnostici

- Emocromo +FL nella norma
- Ves 42 mm (v.n. 2-12 mm)
- PCR 5.2 mg/dl (v.n. <0.5 mg/dl)
- FR 200 UI/ml (v.n. <14 UI/ml)
- Anti CCP neg
- ANA neg
- Creatinina - uricemia - urine nella norma

Set esami laboratorio

PDTA AR - REUMA LOMBARDIA - PAGINA 16

4. Accertamenti laboratoristico-strumentali di primo e di secondo livello per la diagnosi e la definizione di aggressività di malattia

ESAMI DI PRIMO LIVELLO (elettivamente a cura del MMG)	ESAMI DI SECONDO LIVELLO (elettivamente a cura del REUMATOLOGO)
• Emocromo con formula e piastrine* • Esame urine* • Elettroforesi proteine siero* • VES, PCR[§] • Transaminasi, γGT, ALP* • Creatininemia* • Glicemia* • Acido urico* • Fattore Reumatoide[§]	• Anti Peptidi Ciclici Citrullinati[§] • ANA, ENA, Crioglobuline* • C3, C4* • Anti-DNA, anti-PL* • Markers HBV, HCV Ab* • RX distretti articolari colpiti[§] • Ecografia Articolare[§] • Esame del liquido sinoviale*

* scopo diagnostico

§ scopo prognostico

TAKE HOME MESSAGES:

1

- Indagare sempre un dolore articolare cronico che persiste da almeno 6 settimane con i seguenti esami: emocromo con formula, esame urine, Glicemia, Creatinina, AST, ALT, elettroforesi proteine sieriche, acido urico, VES, PCR, FR

2

- Un paziente con dolore articolare cronico deve essere inviato allo specialista anche con esami negativi.

3

La diagnosi di una malattia reumatica si effettua sempre integrando criteri clinici e di laboratorio.

4

- Nei pazienti in cui si sospetti una malattia reumatica non prescrivere mai corticosteroidi prima della diagnosi certa.

5

- In pazienti affetti da una malattia reumatica partecipare al follow-up ambulatoriale, in particolare verificare sempre l'aderenza alla terapia.