

Diego
Spanò

Publicazioni Scientifiche Anni 1982/1996

Publicazioni Scientifiche
in tema di apparato
oste articolare

Diego Spanò

Diego Spanò, nato l'1/4/58 a Reggio Calabria, abitante a Messina;
laureato in Medicina e Chirurgia il 28/9/82; all'Università di Messina;
specializzato in Reumatologia il 18/7/86 all'Università di Catania;
qualificato "Ortopedico" c/o la Clinica ortopedica Cristo Re (ex art.1 c.4 L.175/92);
"riconoscimento d'onore per la ricerca scientifica in ortopedia e reumatologia al
XII premio E.Vittorini" di Messina nel 1989;
membro dell'Accademia di Scienze Naturali e docente onorario di reumatologia e malat-
tie osteoarticolari dell' *UNIVERSITA' COMPLUTENSE di MADRID*.
medico del territorio (medicina generale e guardia medica) convenzionato SSN nella
regione Sicilia.

G. QUATTROCCHI, U. MURACA*, R. LO GULLO,
S. VITANZA, D. SPANÒ

Istituto Di Medicina Interna Cattedra di Reumatologia
(Direttore Prof. G. Quattrocchi)

Istituto Pluridisciplinare di Fisiologia Umana*
(Direttore Prof. G. Livrea)

**SISTEMA SEROTONINERGICO E
MALATTIE REUMATICHE
NOTA III: L-TRIPTOFANO E PATOLOGIA
ARTRITICO-REUMATICA**

*Estratto dagli Atti
della Accademia Pelorit. dei Pericolanti
Classe di Scienze Medico-Biologiche
Vol. LXX
Anno Accademico CCLIII (1982)*

G. QUATTROCCHI, U. MURACA*, R. IO GULLO,
S. VITANZA, D. SPANÒ

Istituto Di Medicina Interna Cattedra di Reumatologia
(Direttore: Prof. G. Quattrocchi)
Istituto Pluridisciplinare di Fisiologia Umana*
(Direttore: Prof. G. Livrea)

**SISTEMA SEROTONINERGICO E
MALATTIE REUMATICHE
NOTA III: L-TRIPTOFANO E PATOLOGIA
ARTRITICO-REUMATICA**

L-TRIPTOFANO E PATOLOGIA ARTRITICO-REUMATICA

Rinviando alle prime due note, per le notizie riguardanti i rapporti tra sistema serotoninergico e fisiopatologia del sistema nervoso centrale e sui rapporti tra L-triptofano e terapia con farmaci analgesici e con FANS ci limitiamo in questa nota a ricordare che pur essendo la quota maggiore di questo aminoacido legata alle proteine plasmatiche la frazione libera è quella più indicativa in patologia clinica per i suoi più immediati rapporti con il metabolismo della serotonina. In base a precedenti ricerche è noto che, l'1% dell'L triptofano, introdotto con gli alimenti, viene trasformato in serotonina, mentre in una condizione di patologia umana tumorale, quale il carcinoma maligno, perfino il 60% può essere trasformato in serotonina.

I pazienti affetti da carcinoma maligno (argemaffinoma) presentano un notevole aumento della produzione di Serotonina, ciò è responsabile di una sintomatologia caratterizzata da crisi vasomotorie cutanee con arrossamento e talvolta cianosi e diarrea cronica, questi sintomi sono correlabili con i noti effetti della serotonina sui muscoli lisci dei vasi sanguigni e dell'apparato digerente; in circa la metà dei casi vi sono anche difficoltà respiratorie da broncospasmo e, in fase avanzata, si può instaurare un danno miocardico che porta alla insufficienza cardiaca.

La deviazione metabolica riduce inoltre la produzione di acido nicotinico per cui si possono osservare manifestazioni di pellagra e di ritenzione azotata.

Alcune esperienze cliniche anche se frammentarie inducono a ritenere che possa esistere un rapporto tra livelli plasmatici di L triptofano libero e patologia reumatica articolare. È stato fra l'altro osservato un certo grado di remissione della principale sintomatologia obiettiva dei reumatismi cronici infiammatori con l'uso di farmaci antidepressivi: l'imipramina ad esempio si sarebbe dimostrata utile nel ridurre il dolore e la rigidità articolare di soggetti con flogosi articolare cronica.

L'aloiperidolo che è un neurolettico del tipo del butirrofenone, assai attivo nel blocco dei recettori dopaminergici sarebbe risultato utile nel trattamento della Corea reumatica del bambino e della Corea associata al L.E.S. dell'adulto.

Appena qualche anno fa Grimaldi e Belgonzi (1980) hanno osservato il miglioramento della sintomatologia clinica e dei dati di laboratorio in una paziente affetta da artrite reumatoide che venne trattata con aloperidolo in occasione di una intercorrente crisi maniacale; dopo questa fortuita osservazione gli stessi autori hanno curato con lo stesso farmaco 24 ammalati di A.R. confrontandoli con un altro gruppo di artrite reumatoide trattata con indometacina per la durata di 4 settimane. I risultati di questo studio randomizzato avrebbe condotto ad una uguale risposta terapeutica con riduzione degli indici di attività di flogosi e della positività del Reuma Test.

CONTRIBUTO PERSONALE

Abbiamo ritenuto opportuno, in base a quanto premesso, effettuare un primo studio tendente a stabilire il livello di L Triptofano libero nel siero di sangue di soggetti affetti da flogosi articolare nei confronti di un gruppo di soggetti sani della nostra regione.

Abbiamo preliminarmente effettuato il prelievo di sangue venoso sterile in 27 soggetti (gruppo A) 21 uomini e 6 donne in età variabile dai 19 ai 55 anni, donatori sani, controllati sia con visita medica e con controllo di 12 parametri biochimici (glicemia, azo-

temia, creatininemia, bilirubinemia totale, proteine totali, albuminemia, colesterolemia, uricemia, fosfatasi alcalina, GOT, calcemia e fosforemia).

Il siero, ottenuto dopo centrifugazione a 3000 g. per 5 minuti, è stato utilizzato per il dosaggio dell'L-triptofano libero secondo la metodica spettrofotometrica Wapnir e J. H. Stevenson. Lo stesso dosaggio è stato effettuato in 11 ammalati di A.R., 4 maschi e 7 donne di età variabile dai 23 ai 62 anni, la diagnosi di A.R. è stata posta con certezza in base ai noti criteri dell'ARA (gruppo B). Un terzo gruppo (gruppo C) comprende un numero di 6 ammalati affetti da artropatia cronica che, al momento della determinazione, si accompagnava a flogosi in almeno una articolazione. Gli ammalati di quest'ultimo gruppo sono 3 maschi e tre femmine di età variabile dal 17 al 71 anni nei quali la diagnosi è stata documentata oltre che con l'esame clinico anche dal risultato degli esami di laboratorio e radiologici.

RISULTATI

Il gruppo A di controllo, rappresentato da 27 soggetti sani, ci ha fornito un valore medio di L-triptofano libero di $1,56 \pm 0,05$ mg/100ml.

I risultati degli ammalati di A.R. che costituiscono il gruppo B vengono riportati dettagliatamente nella tabella I; il valore medio di L triptofano libero in questi 11 soggetti è stato di $0,95 \pm 0,005$ mg % ml. I risultati dei soggetti con artropatia cronica in fase di attività flogistica articolare vengono riportati in Tab. I ed il valore medio di L triptofano libero in questi sei soggetti è stato di $1,00 \pm 0,07$ mg % ml.

Nella stessa tabella viene riportato il risultato dell'analisi statistica degli ammalati del gruppo B affetti da A.R. e del gruppo C, affetti da artropatia cronica con flogosi articolare rispetto a soggetti sani del gruppo A, di controllo. Il risultato di questa analisi dà una riduzione del L. Triptofano libero nel siero dei soggetti dei gruppi B e C con flogosi articolare, rispetto alla media dei valori dei soggetti sani del gruppo A; questo risultato è statisticamente significativo con un $P < 0,001$.

CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI

La validità della metodica da noi utilizzata per il dosaggio dell'L Triptofano libero plasmatico riceve una chiara conferma attraverso il confronto del valore medio da noi ottenuto nei 27 soggetti sani di controllo rispetto ai valori del dosaggio dello stesso aminoacido ottenuti da numerosi altri autori con metodiche di varia natura dove il valore medio di 1,56 da noi ottenuto risulta sovrapponibile a quello riportato da Wapnir e Stevenson con analogo metodo fluorometrico. L'analisi statistica dei risultati da noi ottenuti, nella ricerca oggetto del presente lavoro, conferma l'esistenza di una costante riduzione del triptofano libero nel corso di reumatismi infiammatori cronici ed in particolare negli ammalati di A.R. L'L-Triptofano può pertanto assumere il valore di indicatore di una riduzione della attività serotoninergica in interpretazione della riduzione dell'L Triptofano libero plasmatico nel corso delle malattie da noi studiate ben si raccorda con i risultati di un recente studio riguardante i valori della serotonina dosata nelle piastrine di soggetti affetti da L.E.S., nei quali il contenuto di questa amina si è rivelato costantemente ridotto rispetto ai soggetti sani.

TABELLA I - Triptofano plasmatico libero mg/100 ml

	A Soggetti controlli (n. 27)	B Soggetti con A.R. (n. 11)	C Soggetti con artropatie non reumatoidi (n. 6)
MEDIA	1,56 ± 0,05	0,96 ± 0,05	1,00 ± 0,07
± E.S.			
P		0,001 (*)	0,001 (*) N.S. (**)

(*) Analisi statistica rispetto al Gruppo A

(**) Analisi statistica rispetto al Gruppo B

Da quanto già riportato nella parte introduttiva, fino ad oggi la riduzione dell'L triptofano libero plasmatico era ritenuto significativo di una serie di malattie neuropsichiatriche che vanno dalla sindrome depressiva alla mioclonia, corea, sindrome di Down, fenilchetonuria, fino alla schizofrenia.

Non possiamo certo dare una valutazione dell'importanza fisiopatologica del riscontro di bassi livelli di L triptofano libero in corso di flogosi articolare cronica; riteniamo tuttavia opportuno richiamare l'attenzione di reumatologi e neuropsichiatri sul tanto studiato e mai risolto problema dei rapporti fra atteggiamento psichico dell'ammalato di A.R. e sue manifestazioni organiche di malattie.

Concludendo riteniamo che il risultato del presente contributo richiama l'opportunità di una più estesa ricerca clinica, che tenda a meglio conoscere il comportamento di tutto il sistema serotoninergico a cominciare dal livello di L triptofano libero plasmatico, in corso di malattie croniche con componente dolorifica ed infiammatoria.

BIBLIOGRAFIA

- 1) ARMSTRONG M. D. & SHAW, K.N.F., *J. Biol. Chem.* 213: 805, 1955.
- 2) BARON D.M., DENT C.E., HARRISH, HARTE W. & JEPSON J.B., *Lancet* 2: 421, 1956.
- 3) CUIZON G., *Lancet* 239: 1361, 1955.
- 4) GHELSON R.K., NISHIZUKA Y., ICHYAMA A., KAWAL H., NAKAMURA S. & HAYAISHI O., *J. Biol. Chem.* 237: Pp 2043, 1962.
- 5) GOLDSTONE A. & ADAMS E., *J. Biol. Chem.* 237: 3476, 1962.
- 6) GRIMALDI e BERGONZI, *Curr. Ther. Res.*, 27: 565, 1980.
- 7) LOVENBERG W., WEISSBACH H. & UDENFRIEND S., *J. Biol. Chem.* 237: 89, 1962.
- 8) MEHLER A.H., *J. Biol. Chem.* 218: 241, 1954.
- 9) SJOERDSMA A., WEISSBACH H. & UDENFRIEND S., *J. Am. Med. Assoc.* 159: 397, 1955.
- 10) TANAKA T. & KNOX W.E., *J. Biol. Chem.* 234: 1162, 1959.
- 11) UDENFRIEND S., TITUS E. & WEISSBACH H., *J. Biol. Chem.* 216: 499, 1955.
- 12) WAPNIR R.A., STIVENSON J.H., *Clinica Chimica ACTA* 203-206, 26, 1969.
- 13) WEISSBACH H., KING W., SJOERDSMA A. & UDENFRIEND S., *J. Biol. Chem.* 234: 81, 1959.
- 14) WEISSBACH H., LOVENBERG W. & UDENFRIEND S., *Biochem. et biophys. Acta.* 50: 117, 1961.
- 15) On the significance of the tryptophan content of foods. Edizione 1st Mario Negri Milano 1981.

MURACA U.

SPANÒ D.*

ANTICORPI ANTINUCLEO E COLLAGENOPATIE

Estratto da
Archivio ed Atti della Società Medico-Chirurgica di Messina
Anno XXVIII fascicolo II 1984

ANTICORPI ANTINUCLEO E COLLAGENOPATIE

Da tempo è ormai nota la correlazione esistente fra le più conosciute collagenopatie (lupus eritematode, artrite reumatoide, sclerodermia, m. di Sjogren) e la comparsa nel siero dei pazienti affetti di frazioni anticorpali specifiche facilmente rivelabili con screening di massa, e con metodiche più sofisticate, perfino quantizzabili che si rivelano di notevole ausilio nello staging diagnostico-terapeutico del medico pratico.

Gli anticorpi antinucleo più conosciuti si possono, a buon diritto, suddividere in due categorie fondamentali stabilite in funzione della struttura chimica e della compartimentazione biologica degli antigeni che li evocano:

- 1) *Anticorpi contro DNA e istoni*
- 2) *Anticorpi contro proteine nucleari non istoniche e complessi RNA-Proteina.*

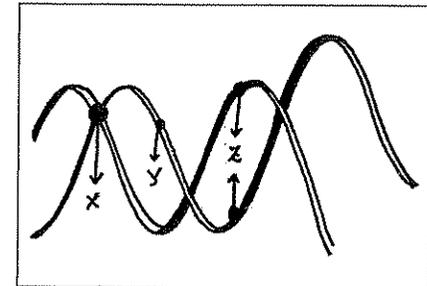
Da studi effettuati in America e successivamente ripresi ed ampliati da autori italiani (Bombardieri, Pasero) si può desumere, relativamente alla prima classe di anticorpi citati, l'esistenza di quattro specifici sottotipi sierologicamente ben determinabili:

- *Ab-anti double screw DNA (o DS-DNA) specifici per il LES (bassa freq.)*

- *Ab-anti DS-DNA+SS-DNA (o single screw) specifici per il LES (70-80)%*
- *Ab-anti SS-DNA aspecifici*
- *Ab-anti istoni specifici per il LES da farmaci 95%, l'A.R. 15-20%, il LES 30%.*

Notevole rilevanza didattica acquista a questo punto lo schema n. 1 elaborato da autori americani per chiarire la localizzazione degli antigeni interessati sulla doppia o sulla singola elica del DNA.

SCHEMA N. 1



X: unique to native DNA ovvero DS-DNA (double screw) cioè ab contro antigeni presenti solo sul DNA a doppia elica *non denaturato*.

Y: unique to denatured DNA ovvero SS-DNA (single screw) cioè ab contro antigeni presenti solo sul DNA *denaturato*.

Z: common to both forms ovvero DS-DNA+SS-DNA cioè ab contro *entrambe le forme di DNA*.

* Allievo interno e Specializzando in Reumatologia

La seconda classe di anticorpi è meglio nota col nome di classe anticorpale ENA (Extractable Nuclear Antigen) ovvero degli anticorpi contro antigeni nucleari estraibili in tampone salino fosfato come riportato nello schema n. 2.

Oltre a questi anticorpi che sono i più noti e i più studiati, esiste una congerie di anticorpi, per così dire «minori», volti contro antigeni nucleari meno noti che sono:

- 1) Fusso mitotico (aspecifici)
- 2) VLS (in alcune connettiviti indiff.)
- 3) SI (Overlap - Sjogren - LES)
- 4) Ag nucleare granulociti (Artrite Reumatoide)
- 5) LAMA (Leucemia acute e croniche)
- 6) NPC (Carcinoma nasofaringeo)
- 7) Ag melanoma associato (melanoma)
- 8) Ag epatite associato (Epatite cronica attiva)

Lo schema n. 3, tratto da esperienze cliniche di Bombardieri e Pasero, può bene elucidare la relazione percentuale esistente tra i vari anticorpi antinucleo e i quadri clinici più consueti.

Esiste anche un raffronto, peraltro molto utile dal punto di vista diagnostico, tra comparsa di anticorpi antinucleo e manifestazioni cliniche delle collagenopatie:

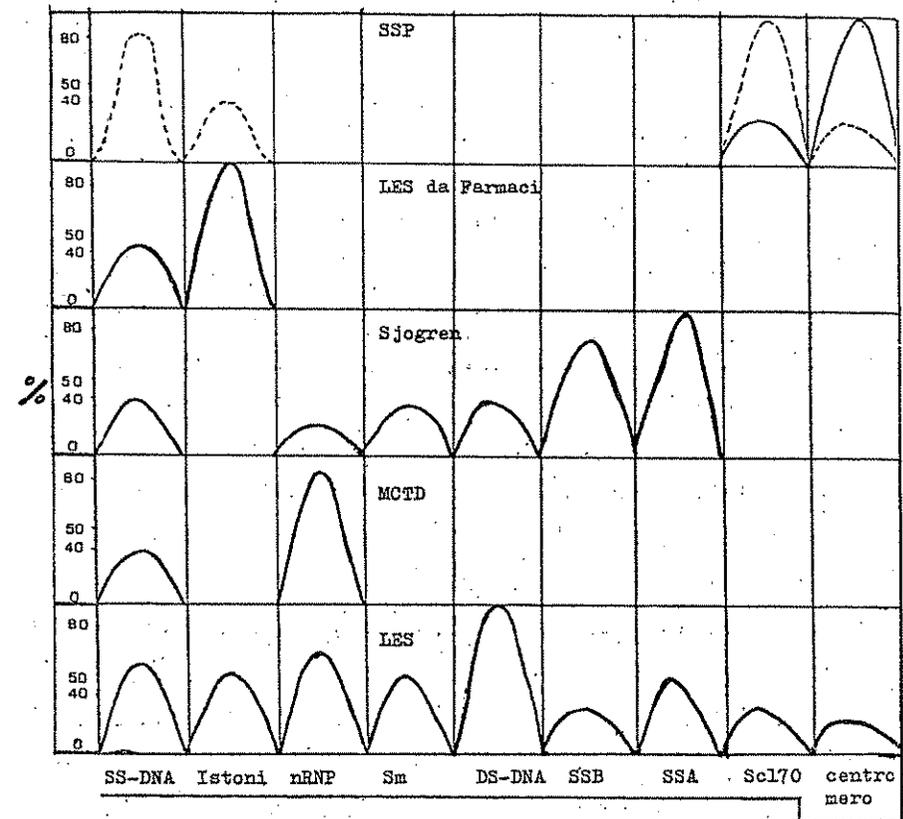
- Anticorpi anti DS-DNA ⇨ impegno renale
- Anticorpi anti RNP ⇨ fenomeni Raynaudiani e ipertensione polmonare da vasculite
- Anti SM ⇨ impegno renale, vasculite (?), impegno SNC
- Anti SSB/La ⇨ alterazioni oculari del Sjogren.

SCHEMA N. 2

Tipo di Antigene*	Fenomeno morboso
1) Sm (Smith)	LES (30/40%)
2) nRNP (Ribonucleoproteine)	MCTD (conn. Mista di SHAPE 1975)
3) SSS/Ro	Sjogren (60/70%) - LES (30/40%)
4) SSB/La	Sjogren (60%) - LES (10/15%)
5) Scl 70	Sclerodermia (15/20%)
6) Centromero	CREST ex sindrome di Tibierge Weissenbach (70%)
7) RANA (Antigene comparante in cellule infettate da EBV)	Artrite Reumatoide (90/95%)
8) Ma	LES (20%)
9) PCNA (Proliferant Cell Nuclear Antigen comparante in pazienti con crisi blastiche)	LES (5/10%)
10) PM 1	Sclerodermia e overlap - sindromi (87%) Dermatom. (17%)
11) Mi 1	Dermatomiosite (11%)
12) Jo 1	Polimiosite (11%)
13) Ku	Polimiosite - Sclerodermia - Overlap (55%)
14) Nucleolare	Sclerodermia, Sjogren
15) Rap	Artrite Reumatoide - Sjogren

* La denominazione degli antigeni deriva, a volte, dalle iniziali dei pazienti in cui furono evidenziati primariamente: ES. Sm da SMITH.

SCHEMA N. 3



— Altre statistiche

— Bombardieri e Pasero

Gli anticorpi antinucleo divengono così uno specchio fedele dell'andamento clinico della malattia elevandosi durante i periodi di acuzie di essa ed abbassandosi fino a scomparire durante i periodi di remissione.

Questo comportamento è di notevole ausilio anche in terapia poiché consente di regolare la somministrazione dei potenti farmaci antiblastici, riservandoli ai soli casi di effettiva necessità e cioè ai periodi di recrudescenza delle malattie in esame.

Diventa a questo punto indispensabile una, sia pur breve, descrizione delle metodiche più usate per l'evidenziazione degli anticorpi antinucleo. Per quanto concerne gli anticorpi anti-DNA si possono usare tre metodi differenti:

- (1) Immunofluorescenza che consiste nel cimentare materiale nucleare, precedentemente ottenuto con esperienze di clonazione, con il siero dei pazienti in esame, aggiungendo Ig anti-immunoglobuline umane marcate con istiocianato di fluorescina che leggheranno i prodotti della reazione Ag/Ab evidenziando l'avvenuta reazione.
- (2) La tecnica radioimmunologica di FARR che sfrutta DNA-nativo marcato che, combinandosi con gli anticorpi del siero in oggetto, forma, in presenza di solfato d'ammonio, dei precipitati facilmente evidenziabili.
- (3) Metodo biologico della *Crithidia Luciliae*, parassita del gruppo dei tripanosomi alla cui base del flagello è presente un organello (cinetoplasto) costituito da DNA a doppia elica (double screw), in cui la ricerca degli anticorpi viene fatta con l'immuno-

fluorescenza indiretta testè accennata. Questa tecnica, di introduzione molto recente, consente una determinazione semiquantitativa e possiede alta specificità nei confronti del DNA a doppia elica.

Non sono sostanzialmente diverse le metodiche di ricerca degli anticorpi anti-ENA, prevalendo però in modo significativo in questo caso l'immunofluorescenza indiretta accoppiata a precipitazione in gel secondo Ouchterlony.

L'evidenziazione di anticorpi anti-ENA pone successivamente il problema dell'identificazione del tipo di anticorpo in esame; diviene a questo punto indispensabile il ricorso a metodiche enzimatiche di riconoscimento delle strutture anticorpali precipitate. Quando il pretrattamento con l'RNA-asi e la tripsina abolisce la reazione, si conclude per la presenza di anticorpi anti-RNP; quando la predetta metodica non induce alcun fenomeno, si pensa ad anticorpi anti-Sm; quando la sola tripsina risulta in grado di bloccare la reazione gli anticorpi in causa sono gli SSA o gli SSB. Notevole importanza rivestono poi, sempre per quanto concerne l'indagine laboratoristica, i patterns ovvero i «modelli visivi» forniti da ogni singola reazione in esame, che sono strettamente specifici per ogni tipo di anticorpo indagato.

Infatti gli anticorpi anti-DNA danno una fluorescenza periferica ed anulare, gli anti-istoni una fluorescenza omogenea e diffusa, gli anti-ENA una immagine granulata (speckled degli autori americani), i più rari anticorpi anti-Ma e anti-RNP forniscono pat-

terns rispettivamente «a zolle e «nucleolari».

Questa breve esposizione sul valore degli anticorpi antinucleo acquisisce notevole importanza solo in quanto conferma l'esistenza di screenings diagnostici, prognostici e terapeutici

non invasivi, nè costosi che sono dotati di sufficiente attendibilità clinica e possono, ormai senza ombra di dubbio, entrare a far parte delle routine indagini laboratoristiche dei reparti di medicina sia ospedalieri che universitari.

BIBLIOGRAFIA

- Introzzi*: Trattato di Medicina Interna. Ed. USES 1984 Vol. X.
- Bombardieri e Pasero*: Relazione del Corso di aggiornamento in Reumatologia. Erice (TP) Maggio 1984.
- C.L. Benhamou J.M. Harrewyn*: ABC delle indagini in Reumatologia. Masson Milano 1984.
- L. Simon, F. Blotman, J. Claustre*: Reumatologia. Masson Milano 1979.
- Autori Vari*: Patologia Medica. Piccin 1981/82 Vol. I e II.
- A.G. De Busk*: Genetica molecolare. Piccin 1970.
- G. Lanza*: Anatomia Patologica Sistemica. Piccin 1978.
- Lenzi e Caniggia*: Semeiotica Medica. Minerva Medica 1979.
- Bombardieri, Agnelli, Stracusanò, Ioppolo*: Anticorpi anti-DNA ed anti-antigeni nucleari estraibili (ENA). «La ricerca clinica laborat.», 1980, 10 (suppl. 2), I.

IMPORTANZA FISIOPATOLOGICA DEL LIQUIDO SINOVIALE NELLA DIAGNOSI DELLE REUMO-ARTROPATIE

L'analisi del liquido sinoviale, indipendentemente da qualsiasi altro tipo di screening laboratoristico più o meno elaborato che si possa effettuare, rimane sempre l'esame più semplice e forse anche il più risolutivo per le diagnosi delle reumo-artropatie di più comune riscontro clinico.

Pur tuttavia non si comprende bene come tale indagine sia ancor oggi, a detta di Hollander, l'esame più negletto della medicina interna.

Recentissimi studi di autori italiani (Ambanelli) sulla composizione del liquido sinoviale normale e patologico hanno contribuito a rendere più selettivo e valido questo strumento soprattutto per la diagnosi di quelle forme «monoarticolari» di reumatismi sicuramente molto difficili da interpretare e da inquadrare terapeuticamente nel modo più corretto.

Un altro punto a favore di tale metodica è stato dal rilievo che bastano pochi ml di liquido per effettuare un ottimo depistage (10/15ml nei grossi versamenti, molto meno nei piccoli).

Sarà bene a questo punto fornire qualche notizia circa la composizione del liquido sinoviale normale o meglio fisiologico.

Il liquido sinoviale assunse tale deno-

minazione (impostagli da Paracelso) per la sua somiglianza macroscopica al bianco d'uovo. Si può definire un dializzato del plasma anche se il suo componente fondamentale, l'acido ialuronico, viene attivamente prodotto dai sinoviociti all'interno del cavo articolare.

I sinoviociti, ovvero le strutture cellulari che in numero variabile di strati (da uno a quattro) compongono la capsula sinoviale, sono stati classificati in due gruppi: sinovociti A e sinovociti B relativamente alla loro funzione strutturale o macrofagica. La composizione chimica del liquido sinoviale fisiologico si può riscontrare nella tabella I.

TABELLA I — COMPOSIZIONE CHIMICA DEL LIQUIDO SINOVIALE NORMALE

Aspetto	chiaro
Colorito	citrino chiaro
Peso specifico	1008-1015
Viscosità	elevata (superiore di 5 volte al sangue)
Coagulazione	assente
Proteine totali	1,8g/100ml
Albumine	63%
Alfa 1 globuline	7%
Alfa 2 globuline	7%
Betoglobuline	9%
Gammaglobuline	14%
Acido ialuronico	300mg/100ml
Glucosio	come glicemia
Cristalli	assenti
pH	7,30-8,00

* Allievo interno e specializzando in Reumatologia

Da una osservazione anche superficiale della tabella si nota subito l'alto contenuto in acido ialuronico ed è proprio tale sostanza, la cui struttura molecolare è sferica, ad essere responsabile dell'elevata viscosità che è patognomica di un liquido normale e che si riduce vistosamente in un versamento patologico.

Recenti acquisizioni nel campo della biochimica hanno dimostrato come le singole unità molecolari si aggregano costituendo lunghe catene filamentose (100.000 Angstrom) di 2.500 elementi ciascuna con un peso di 1,6/3 milioni.

La funzione fisiologica del liquido sinoviale è quella di lubrificare e di nutrire i capi articolari ovvero le cartilagini diartrodali. A proposito di attività lubrificante può riuscire utile lo schema riportato in tabella II ove sono elucidate le modalità di lubrificazione in relazione al carico applicato alle articolazioni.

È altresì importante poi rilevare la funzione nutritiva del liquido sinoviale soprattutto nei confronti della cartilagine diartrodale che sfrutta prevalentemente la glicolisi aerobia quindi necessita di glucosio e ossigeno.

Un cospicuo versamento infiammatorio limita le possibilità di «rifornimento» di queste due sostanze e favorisce i fenomeni degenerativi di sfaldamento e slaminamento della cartilagine stessa, si può da ciò desumere l'utilità pratica di una rapida artrocentesi.

In condizioni normali il liquido sinoviale contiene anche minerali tra cui rame e zinco, una non trascurabile quota di lipidi, alcuni probabilmente di sintesi endogena, e una ricca componente enzimatica: fosfatasi acida, latticodeidrogenasi, aldolasi e transaminasi in tassi uguali al siero.

Taluni autori hanno perfino tentato

una compartimentazione degli enzimi delle cellule che si possono rinvenire nel liquido sinoviale dando luogo alla seguente classificazione:

- 1) *Enzimi mitocondriali:*
malicodeidrogenasi, aminopolipeptidasi, adenilatocinasasi, isocitratodeidrogenasi.
- 2) *Enzimi lisosomiali:*
fosfatasiacida, alfa-mannosidasi, beta-glicuronidasi, leucinaminopeptidasi, aminotripeptidasi, collagenasi.
- 3) *Enzimi microsomiali:*
lisozima.

Importante è poi vedere la composizione citologica del liquido sinoviale normale che generalmente è la seguente:

Cellule totali 200/mm² ripartite nelle percentuali sottoelencate:

- 1) Istiociti 65%
- 2) Linfociti 25%
- 3) Granulociti 10%
- 4) Cellule sinoviali sfaldate e rare emazie (per traumi nell'artrocentesi).

La modificazione dei parametri citochimici fin qui elencati è patognomica di un liquido sinoviale sicuramente non fisiologico.

Si può a questo punto passare alla trattazione delle caratteristiche macro e microscopiche di un versamento patologico, legato cioè alla esistenza di un'artropatia a carattere degenerativo, infiammatorio, infettivo e infine traumatico.

Un liquido sinoviale patologico risulta sempre inquadrabile in una delle seguenti categorie:

- 1) Non infiammatorie; 2) Infiammatorio; 3) Settico; 4) Emorragico.

TABELLA II — MODALITÀ DI LUBRIFICAZIONE IN RAPPORTO AL CARICO

CARICO	TIPI DI LUBRIFICAZIONE
Assente	interposizione idrostatica e idrodinamica del liquido tra i capi articolari ovvero modalità di disposizione elasto-idrodinamica.
lieve	compressione del liquido tra i campi articolari.
medio	stimolo ad ulteriore secrezione
elevato	disposizione intervallare delle sostanze glicoproteiche del liquido (lubrificina) alternata a punti di contatto diretto delle cartilagini diartrodali.

Nell'ambito dei liquidi infiammatori si devono includere i versamenti delle artriti autoimmuni e delle artropatie cristalline. Di primo acchito l'esame macroscopico del liquido estratto mediante artrocentesi può già fornire un utile orientamento diagnostico se si ha la cura di prendere in considerazione quattro parametri fondamentali: quantità, colore, aspetto, viscosità.

Il volume di un versamento quasi mai è correlabile alla gravità del fatto clinico. Molto più utile risulta invece la valutazione della difficoltà di estrazione del liquido stesso imputabile, per esempio, alla presenza di grosse villosità sinoviali o di granuli orizoidi che rendono complicate le manovre di svuotamento del cavo articolare. Viceversa cospicui versamenti possono essere indicativi di patologie non reumatologiche ma soltanto «ad estrinsecazione reumatico-simile» come il mixe-dema o addirittura risultare eventi consequenziali di scompenso cardiaco congestizio. Il colore del liquido sinoviale (tab. I) è solitamente citrino chiaro ma la diapedesi dei globuli rossi che accompagna i versamenti flogistici, con il successivo catabolismo emoglobinico, contribuisce a

conferirgli il caratteristico colorito giallognolo tipico dei versamenti infiammatori. Nei versamenti flogistici cronici (es. artrite reumatoide) la presenza di cristalli di colesterolo può conferire al liquido un colorito variabile tra il grigio-verde e il giallo-arancio. Nell'ocronosi il liquido contiene una caratteristica punteggiatura scura; è invece denso e cremoso nei versamenti settici anche se il suo colore è variabile in funzione dei germi imputati; ed è francamente emorragico nei casi di artropatie di natura traumatica. L'aspetto del liquido è di norma trasparente ma diviene lattiginoso nei versamenti flogistici per diapedesi di leucociti. Nell'artrite reumatoide può anche avere aspetto frustolato per la presenza di fiocchi di fibrina o di granuli orizoidi derivanti da frammenti di villi sinoviali. La viscosità è direttamente proporzionale al contenuto di acido ialuronico ed aumenta solo in caso di ipotiroidismo mentre si abbassa in caso di flogosi a tal punto da conferire al versamento, specie se non recente, una tipica consistenza gelatinosa. Escludendo i versamenti traumatici di facile diagnosi, le caratteristiche macroscopiche dei liquidi sinoviali patologici più comuni sono riassunte in tabella III.

Due prove chimiche di facilissima esecuzione sono quelle della coagulazione spontanea e del coagulo mucinico. La prima si verifica se il versamento flogistico estratto non viene eparinizzato, poiché allo stato infiammatorio si accompagna sempre iperfibrinogenemia.

La seconda prova (coagulo mucinico) si può agevolmente effettuare aggiungendo in una provetta contenente il liquido sinoviale alcune gocce di acido acetico glaciale, serve per valutare il tasso di acido ialuronico del versamento determina-

to in funzione della consistenza del coagulo che si forma. Un coagulo compatto (good) è tipico di un liquido normale, mentre un coagulo friabile (poor) o inesistente rivelano uno stato flogistico rispettivamente di minore o maggiore entità.

TABELLA III — CARATTERI MACROSCOPICI DEI VERSAMENTI SINOVIALI

PARAMETRI CONSID.	L. MECCANICO	L. FLOGISTICO	L. SETTICO
volume (ml)	> 4	> 4	> 4
colore	paglierino	giallognolo	lattescente
trasparenza	trasparente	liev. torbido	torbido
viscosità	liev. diminuita	diminuita	assente
coagulazione spontanea	assente	frequente	costante
coagulazione mucinica	compatta	friabile	assente

Oltre alle indagini macroscopiche, che come abbiamo visto, sono abbastanza facilmente effettuabili anche se non altamente probanti per la diagnosi, esistono le indagini cito-chimiche che sono dotate di notevole specificità.

In linea generale il tasso proteico del liquido sinoviale aumenta negli stati flogistici fino a raggiungere valori simil-plasmatici. Variazioni in aumento possono anche riscontrarsi nei valori enzimatici anche se tali parametri sembrerebbero idonei a una diagnosi corretta. Il glucosio può risultare diminuito di 10/20mg/100ml rispetto ai valori glicemici di base nei processi infiammatori, mentre la diminuzione può risultare maggiore nei fenomeni settici (fino a 50mg/100ml in meno).

I lipidi risultano aumentati in tutte le loro frazioni, mentre una vistosa diminuzione si registra nei tassi dell'acido ialuronico: nei versamenti infiammatori la concentrazione scende a 150mg/100ml, in quelli settici a 50mg/100ml.

Ulteriori indagini ad alta specificità possono essere la ricerca del fattore reu-

matoide «classico» o pentamerico che si effettua con il latex-test o con la reazione di Waler-Rose, in analogia agli screenings sierologici. I fattori reumatoidi monomerici o dimerici (rispett. IgG, IgG-IgG o IgA-IgG) si ricercano con metodiche più sofisticate quali il frazionamento delle euglobuline a pH acido su Sephadex G/200, la precipitazione con fattore reumatoide monoclonale o l'adsorbimento di CIq radiomarcato con ¹²⁵I.

Notevolmente interessante dal punto di vista diagnostico può essere la ricerca degli anticorpi antinucleo, i valori che si riscontrano a tale proposito sono perfettamente sovrapponibili a quelli delle indagini sierologiche. Si possono ricercare gli anticorpi anti DS-DNA, anti DS+SS-DNA, gli anti-Istoni e perfino gli anti-ENA (anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA/SSB) le metodiche più impiegate sono sempre basate sull'immunofluorescenza indiretta. Gli anticorpi antinucleo sono indispensabili per identificare le forme più subdole di reumoartropatie legate alle connettiviti e manifestantisi con versamenti talora scarsi e pauciarticolari.

Importante può poi risultare la determinazione del tasso complementare del liquido sinoviale che viene solitamente espresso in unità emolitiche 50/ml di liquido (CH50/ml): tali unità rappresentano la quantità di complemento che dà il 50% di emolisi in un sistema emolitico di riferimento. Bisogna solo tener conto che normalmente il CH50 del liquido sinoviale risulta 1/10 di quello del siero (v.n. per il siero del CH50=25/40 unità, quindi nel liquido sinoviale CH50=3/4 unità). Alcuni autori effettuano anche, pur senza unanimi consensi, il dosaggio del fattore C3 (v.n. 70/120 mg/dl). Nelle artriti sieropositive (artrite reumatoide) il CH50 risulta diminuito (3, 52/0,72). Nelle artropatie sieronegative, nelle forme infettive, microcristalline e meccaniche può risultare incrementato (4,80/7,08).

Un certo rilievo è stato dato negli ultimi tempi alla ricerca della Beta2microglobulina nel liquido sinoviale: questa è

una sostanza glicoproteica dal P.M. di 11800 che presenta analogia strutturale con le IgG. Serve per la diagnosi differenziale di artropatie reumatoidi da altre artropatie non reumatoidi, nel siero non ha rilevanza clinica in senso reumatologico. Si misura in mg/l, il tasso è significativo per l'artrite reumatoide se è superiore ai 4 mg/l.

Si può a questo punto passare agli studi citologici del versamento sinoviale, indagini che, se effettuate correttamente, potrebbero da sole essere risolutive ai fini diagnostici (Tosi).

Le indagini istologiche realizzate sul liquido sinoviale si basano essenzialmente sulla conta dei leucociti presenti e sulla percentuale di polimorfonucleati, secondo quanto riferito in tabella IV. Tale studio può poi essere arricchito dalla ricerca dei ragociti, delle cellule LE, delle cellule di Pekin, delle cellule cartilaginee.

TABELLA IV — CITOLOGIA DEI VERSAMENTI SINOVIALI

	GRUPPO I MECCANICO	GRUPPO II FLOGISTICO	GRUPPO III SETTICO	GRUPPO IV EMATICO
Globuli bianchi mm ³	200/3.000	3.000/50.000	50.000/300.000	200/3.000
PMN (in %)	< di 25	> di 70	> di 90	< di 25
Emazie	—	—	—	abbondanti

L'esame istologico del liquido sinoviale può essere completato, come già detto, da un'indagine qualitativa, cioè volta a dimostrare l'esistenza di strutture cellulari peculiari di alcuni fenomeni morbosi. È il caso dei ragociti o RA cells, scoperti da McCarty e Hollander nel 1963, patognomonici dell'artrite reumatoide (se presenti in tassi superiori al 5% dei PMN) e costituiti in prevalenza da granulociti (rara-

mente da monociti) con tipici inclusi sferoidali per lo più periferici (come acini) derivanti non solo da fagocitosi di complessi immuni, come primariamente ipotizzato, ma anche da fibrina, frammenti complementari, glicogeno, detriti cellulari. Il lupus eritematoso è legato alla presenza di cellule LE che sono granulociti contenenti inclusi isodensitici derivanti dalla fagocitosi di complessi immuni ricchi di

materiale nucleare. Si possono poi rinvenire strani fenomeni di «cannibalismo» cellulare da parte di macrofagi che fagocitano granulociti neutrofili dando luogo alle cellule di Pekin che sembrerebbero orientare alla diagnosi di morbo di Reiter.

Lo sfaldamento di cellule cartilaginee farebbe invece propendere per un fenomeno degenerativo.

Facendo sempre riferimento alla tabella IV, è facile notare come riesca agevole la diagnosi delle reumatoartropatie dei gruppi I, III e IV mentre notevolmente più complessa risulta quella delle affezioni del gruppo II etichettate genericamente come artriti «flogistiche».

Nell'ambito di questo raggruppamento sono contemplate le forme autoimmunitarie classiche es. (artrite reumatoide), le forme reattive talora monoarticolari e paucisintomatiche (es. M. di Reiter, M. di Behçet) e le artriti cristalline.

A questo punto un buon discernimento clinico consentirà di scoprire un'artrite reumatoide, così come un'analisi del sedimento cristallino del versamento aiuterà a diagnosticare una gotta o una condrocalcinosi, ovviamente si penserà ad altre affezioni se queste ultime indagini daranno esito negativo.

Sarà a questo punto d'obbligo un ragguaglio circa le metodiche di indagine artropatie cristalline.

La tabella V riassume i principali tipi di cristalli più comunemente riscontrati:

TABELLA V — CRISTALLI DEL LIQUIDO SINOVIALE

Urato monosodico	Gotta
Pirofosfato di calcio	Condrocalcinosi o Pseudo-Gotta
Idrossiapatite	Non patognomonico
Colesterolo	Non Patognomonico
Steroidi	Terapie steroidee

L'applicazione della microscopia a luce polarizzata ha portato un contributo determinante per la diagnosi di certezza delle varie artropatie cristalline.

Tale esame viene effettuato sul sedimento del liquido sinoviale a fresco, dopo l'apposizione del vetrino coprioggetto.

Il liquido esaminato può contenere svariati materiali birifrangenti come frammenti di fibre collagene, frammenti cartilaginei, ammassi fibrinosi, gocce lipidiche con aspetto a croce di Malta o anche cristalli di colesterolo. Tutte queste sostanze non sono evocative di alcuna patologia articolare specifica, e hanno dimensioni pari a 100 micron. In casi particolari di terapie corticosteroidi in loco, si possono rinvenire cristalli di esteri di colesterolo, liberi o intraleucocitari, di dimensioni variabili da 1 a 20 micron e con intensa birifrangenza sia positiva che negativa.

I cristalli di urato monosodico tipici della gotta sono osservabili facilmente sia liberi che intraleucocitari, possiedono intensa birifrangenza negativa, hanno struttura aghiforme o bastoncellare e dimensioni comprese tra 1 e 20 micron.

Talvolta possono dare l'immagine caratteristica del leucocita «infilzato».

I cristalli di pirofosfato di calcio sono difficilmente evidenziabili singolarmente, sono dotati di scarsa birifrangenza positiva, hanno dimensioni comprese tra 1 e 5 micron, forma romboidale, bastoncellare o a tavoletta, possono essere liberi o intraleucocitari e si associano di frequente a calcificazioni meniscali e cartilaginee.

Recentissimamente si sono anche evidenziati dei cristalli di idrossiapatite di piccolissime dimensioni, ai limiti dei poteri risolutivi della microscopia ottica, che tendono ad aggregarsi in piccoli am-

massi birifrangenti e che sembrerebbero responsabili di borsiti acute manifestanti in corso di osteoartrite.

Nel corso di questa breve esposizione si è voluto dimostrare come si possa fare agevolmente diagnosi di reumatoartropatia anche e solo attraverso un'accurata inda-

gine sul liquido sinoviale che assume così il ruolo precipuo di «specchio» della cavità articolare e dei fenomeni morbosi che in essa si attuano, è a questo punto auspicabile che la classe medica non si lasci sfuggire uno strumento così utile e prezioso.

BIBLIOGRAFIA

- Ambanelli, Ferraccioli, Punzi: Relazione al corso di aggiornamento in Reumatologia. Erice (TP) maggio, 1984.
- Autori vari: Patologia Medica. Piccin 1981/82, Vol. I/II.
- Benhamou C.L., Harrewyn J.M.: ABC delle indagini in Reumatologia, Masson, 1984.
- De Busk A.G.: Genetica molecolare. Piccin, 1970.
- Introzzi: Trattato di Medicina Interna. USES, 1983, Vol. X.
- Lanza G.: Anatomia Patologica Sistemica. Piccin, 1978.
- Lenzi, Caniggia: Semeiotica medica. Minerva Medica, 1979.
- Mitolo M.: Fisiologia generale e speciale dell'apparato motore. Libreria Scientifica Editrice. Napoli, 1959.
- Muraca, Spanò: Anticorpi antinucleo e collagenopatie - da Archivio ed Atti della Società Medico-Chirurgica di Messina, Anno XXVIII, fasc. II, 1984.
- Simon L., Blotman F., Claustre J.: Reumatologia. Masson, 1979.
- Singer J.M., Plotz C.M.: The latex fixation test I. Application to the serologic diagnosis of rheumatoid arthritis. Am. J. Med., 1956, 21, 888.

RECENTI ACQUISIZIONI IN TEMA DI ARTRITI INFETTIVE

C. Cammaroto^o - S. Crafa^{**} - A. Longhitano* - A. Savica^{oo} - D. Spanò*

^oMedico specialista in Ortopedia

^{oo}Medico specializzando in Ortopedia

*Medici specializzandi in Reumatologia

**Medico operante in Struttura Ortopedica

RECENTI ACQUISIZIONI IN TEMA DI ARTRITI INFETTIVE

C. Cammaroto° - S. Crafa** - A. Longhitano* - A. Savica°° - D. Spanò*

Da qualche tempo i reumatologi più autorevoli preferiscono classificare le artriti secondo un criterio etioimmunologico che consente un inquadramento nosologico sicuramente più valido e più adeguato ai tempi anche in relazione alle recenti scoperte effettuate in questo campo negli ultimi anni.

La ormai nota classificazione delle malattie reumatiche della S.I.R. (1975), indubbiamente valida ed articolata sotto il profilo accademico, sta lentamente cedendo il passo a quest'ultima senz'altro più semplice e più consona ai nuovi orientamenti. Le due classificazioni sono riportate in tabella I e II.

Tralasciando le artriti infiammatorie, A.R. e artriti delle connettiviti, tutti fenomeni morbosi legati a fattori familiari, genetici e immunologici (Ab antinucleo, antiglobuline) nel complesso noti come fenomeni autoimmunitari, lo scopo che questa breve monografia si prefigge è quello di elucidare, basandosi sulle nuove cognizioni, il vasto e intrigato capitolo dei reumatismi infettivi.

Facendo sempre riferimento alla tabella II un'artrite si considera settica quando il microrganismo che ne è l'agente etiologico è presente e si moltiplica a livello articolare, soprattutto nel liquido sinoviale e nella membrana, dove nel contempo sono dimostrabili i suoi antigeni; un'artrite si può definire postinfettiva quando il germe che la causa è riscontrabile in prelievi organici extrarticolari ed evidenziabile solo antigenicamente nelle strutture articolari; infine un'artrite è reattiva allorché, nota l'entità microbica cui si lega, né il microrganismo, né i suoi antigeni, si possono rinvenire nelle articolazioni colpite.

TABELLA I

Classificazione dei Reumatismi - 1975 Società Italiana di Reumatologia

- A) Reumatismi infiammatori (strictu sensu)
- B) Connettiviti reumatiche
- C) Reumatismi degenerativi o Artrosi
- D) Artriti (e miositi) infettive
- E) Miosi
- F) Varie
- G) Malattie con esterizzazioni reumatico-simili
- H) Tumori e Metaplasie delle articolazioni

TABELLA II Classificazione etioimmunologica delle artriti

- | | |
|---------------------------|--|
| A) Artriti infiammatorie. | |
| B) Artriti settiche | |
| C) Artriti postinfettive | un tempo note solo come
artriti infettive |
| D) Artriti reattive | |

Questa nuova visione di quei fenomeni morbosi che un tempo genericamente e approssimativamente venivano etichettati come "artriti infettive" rende ora più che mai necessario un riferimento microbiologico ai fini di una corretta interpretazione etiopatogenetica prima, diagnostica e terapeutica poi, delle suddette affezioni. In tabella III si può notare la correlazione tra germi ed artriti infettive da questi evocate.

TABELLA III - Correlazione tra germi ed artriti -

Artriti settiche

- Stafilococco aureo (più comune microrganismo imputato in affezioni in UK)
- Escherichia Coli (attecchisce su danni articolari preesistenti, es. l'A.R.)
- Neisseria gonorrhoeae (più comune causa di artriti settiche in USA)
- Brucella melitensis (più frequente causa di infezioni in Italia)
- Mycobacterium tuberculosis (generalizzazione di un processo di TBC in atto)

Artriti postinfettive

- Virus epatitico B
- Virus Rubeolico
- Virus influenzali
- Virus di Epstein Barr
- Virus lenti

Artriti reattive

- Salmonella typhimurium
- Shigella flexneri
- Yersinia enterocolitica
- Clamidia tracomatis
- Mycoplasma pneumoniae
- Ureoplasma urealyticum

che associati all' HLA-B27 predispongono alla S. di Reiter ed alle enteroartriti.

- Virus di Epstein Barr e virus lenti
che associati all'HLA-B5 predispongono alla M. di Behçet

Questi processi flogistici, per lo più monoarticolari, colpiscono le grosse articolazioni in modo asimmetrico anche se non si possono escludere le evoluzioni in senso spondiloartritico; in ogni caso sono comunque presenti i segni classici dell'infiammazione: calor, dolor, tumor, rubor, functio laesa.

Le artriti settiche sono sostenute dallo stafilococco aureo, germe Gram + che si coltiva in terreno di Chapman, fermenta glucosio, maltosio, saccarosio e mannite, ha un optimum di temperatura a 37°C, cresce anche in brodo intorbidandolo e produce, in presenza di ossigeno, un pigmento noto come zeoxantina. Ha dimensioni comprese tra 0,6 e 1,0 micron è immobile, acigliato e asporigeno. Accanto a tale germe si possono riscontrare altri agenti etiologici delle artriti settiche: l'Escherichia Coli, lo streptococco beta-emolitico, i batteroidi, l'Haemophilus influenzae, responsabile quest'ultimo delle artriti dei bambini, la Brucella melitensis (molto meno importante è il ruolo giocato dalla B. Abortus e Suis), la Neisseria gonorrhoeae e infine il Mycobacterium tuberculosis (la malattia risulta in tal caso dalla generalizzazione di un processo infettivo già in atto).

Autorevoli studiosi anglosassoni hanno cercato di schematizzare il quadro anatomico-clinico e laboratoristico di tali affezioni dando degli utili ragguagli ai fini di un corretto depistage di queste reumopatie.

Oltre alla già citata mono o poliarticolari, la presenza di colture positive alle Gram-colorazioni si verifica nel 50/60% dei casi quindi non è altamente probante ai fini diagnostici. Inoltre una conta di leucociti superiore a 100.000/mm³, un contenuto di complemento del liquido sinoviale tendenzialmente aumentato (da 4,80 a 7,08 Unità per il CH50), come anche la presenza di cristalli di pirofosfato di calcio che sembrerebbero essere rilasciati durante lo scavernamento cartilagineo operato dagli enzimi, noto anche come "enzymatic strip mining", sono una ulteriore conferma per la diagnosi di artrite settica. Secondo Griffiths e Platt sarebbe importante anche l'acidosi lattica del liquido sinoviale quale

fedele indicatrice di sepsi articolare non gonococcica, ma questo dato perderebbe valore a detta di Arthur, Stern, Galeazzi e coll. che, studiando il liquido sinoviale con metodiche enzimatiche e gas cromatografiche, hanno ritrovato dati non sovrapponibili a quelli dei primi due autori. Sempre secondo Griffiths e Platt un'artrite settica è sempre legata ad un inveterato stato di malattia, ad un prolungato trattamento cortisonico e si può perfino riscontrare in pazienti affetti da A.R. con infiammazione di una sola articolazione.

La terapia antibiotica è d'obbligo: alcuni autori invocherebbero dodici settimane di terapia antibiotica mirata.

Come già accennato in precedenza, accanto alle forme indotte dallo stafilococco aureo, esistono le artriti sostenute da altri germi: Neisserie, mycobacteri, brucelle. Sorvoleremo sulle forme gonococciche, molto frequenti in USA, e come le forme mycobacteriche legate a fenomeni morbosi di agevole riscontro clinico, per trattare le forme brucellari molto frequenti nel nostro paese e consequenziali ad infezioni sostenute da brucella melitense (nel 1970 3.382 casi in Italia).

L'artrite brucellare è caratterizzata dalle consuete borsiti (classica è la prepatellare), da sacroileiti unilaterali, coxiti, goniliti, meno consueti sono gli interessamenti delle scapolo-omerali e del gomito, mentre altamente patognomoniche sono le spondiliti, a volte ad evoluzione colliquativa, con formazione di ascessi ossifluenti molto simili a quelli del morbo di Pott.

Non mancano i dolori diffusi anche se assenti sono le erosioni articolari ed esuberanti i processi osteofitari.

La diagnosi laboratoristica più comune per queste forme è la sieroaagglutinazione di Wright (positiva se l'agglutinazione è presente a diluizione superiore ad 1/80) che pur nelle sue limitazioni (fenomeno paradossale, mancanza di agglutinine, variazione R del ceppo responsabile), rimane in ogni caso il test elettivo.

Ma accanto a queste patologie articolari che potremmo definire classiche nella loro estrinsecazione, esistono altri due tipi di artriti infettive che ora compaiono alla ribalta dopo essere state a torto trascurate per vari anni: le artriti postinfettive e le artriti reattive.

Le postinfettive sono provocate da fattori scatenanti quali le infezioni virali, le irradiazioni, l'uso indiscriminato di taluni farmaci (antibiotici), e da fattori di amplificazione dati dalla persistenza delle suddette cause che, a lungo andare, scateneranno la malattia.

In questi casi, come precedentemente detto, è possibile riscontrare a livello articolare gli antigeni del germe che ha indotto la malattia in sede extrarticolare.

La comprensione di tali fenomeni morbosi può essere tentata considerando i possibili meccanismi di interazione di un virus con la cellula ospite (tabella IV).

TABELLA IV - Meccanismi di interazione virus-ospite

- A) Induzione alla formazione di una membrana protettiva al suo core.
- B) Reduplicazione endocellulare (virus lenti) senza morte della cellula ospitante, ma con modificazione del genoma di essa. Nel caso che la cellula sia produttrice di Ig essa può dar luogo alla formazione di neoantigeni contro cui si scatenerà una risposta immune. Oppure la cellula infettata va incontro a modificazione del suo pattern recettoriale con perdita della tolleranza immunitaria e fenomeni di autoimmunità.
- C) Molti virus possono modificare la componente proteica del collagene dando luogo ad antigeni non-self.

E' probabilmente con uno dei citati meccanismi che i virus, l'epatitico in primis, senza poi trascurare il rubeolico il coxachie B, l'adeno-, l'herpes, i virus lenti e quelli influenzali, possono indurre l'insorgenza di fenomeni morbosi articolari. Ma se possibile è stato rinvenire gli antigeni virali a livello articolare, vani sono stati i tentativi di produrre in vitro un'artrite virale. Anzi si è visto che le cellule sinoviali reumatoidi sono esse stesse resistenti ad infezioni virali artificialmente indotte, facendo postulare una pregressa infezione da virus interferon-produttore.

Molto peculiare risulterebbe anche il ruolo giocato dall'Epstein Barr virus nelle artriti virali: esso infatti sarebbe responsabile della genesi di tali fenomeni sia direttamente che indirettamente in quanto capace di stimolare i cloni linfocitari B potenziando la risposta immune.

Diamo adesso qualche cenno sulle più importanti artriti virali.

Nell'artrite legata ad epatite virale B il danno sopravviene con frequenza eguale nei due sessi, ma risparmia il bambino.

Le manifestazioni reumatiche sono sempre molto precoci e precedono di due o quattro settimane l'inizio dell'ittero; alla comparsa di questo si dileguano senza lasciare reliquati. Rara è l'insorgenza di tali fenomeni in concomitanza all'ittero o successivamente ad esso.

Il danno consiste in semplici artralgie con scarsi segni di obiettività associate talora a nevralgie; altre volte può trattarsi di oligo/poliartrite infiammatoria acuta, fissa o migrante che interessa ginocchia, mani, polsi o più raramente il rachide cervicale e le articolazioni temporomandibolari. Il sopraggiungere a volte di un danno articolare grossolanamente simmetrico con tumefazione delle metacarpo-falangee e delle interfalangee prossimali può erroneamente mimare una A.R. in forma iniziale.

Non sono poi rare le alterazioni cutanee: la triade descritta da Caroli consiste in eruzioni orticarioidi, artralgie ed emicranie. L'associazione della porpora alle manifestazioni articolari realizza la sindrome "porpora-artralgie" di Vachon. Importante diviene a questo punto la diagnosi differenziale con la porpora reumatoide.

La ves è spesso normale o modicamente aumentata, il latex test è positivo mentre negativa è la Waler-Rose. Di solito le transaminasi aumentano in fase pre-itterica ma tale incremento sembra essere ostacolato dall'insorgenza delle alterazioni articolari.

Il liquido sinoviale è stato poco studiato ed i risultati ottenuti sono discordi: a volte si tratta di un versamento dai caratteri francamente infiammatori, in altri casi il liquido estratto è perfettamente normale. Il complemento sinoviale di alcuni pazienti affetti da epatite acuta è risultato abbassato, ma bisogna sottolineare che i valori sierici calcolati sono risultati ugualmente bassi. Nei pochi casi in cui è stata studiata l'istologia sinoviale ha mostrato un ispessimento incostante degli strati superficiali con una proliferazione villosa; si è altresì notata una fibrosità degli strati profondi, un aspetto congestizio dei vasi ed una infiltrazione molto discreta di cellule infiammatorie, linfociti e neutrofili.

L'immunofluorescenza diretta per lo studio dell'antigene Australia rivela una fluorescenza diffusa della sinoviale. Ciò indica chiaramente la presenza dell'HbSag a livello articolare e contribuisce in modo rilevante a decifrare il complesso meccanismo patogenetico dell'affezione, pur senza negare legittimità agli orientamenti di quegli autori (Tanagushi e Schichikawa) che vedono nel danno articolare virale diretto la sola causa di malattia.

L'artrite rubeolica è una complicanza alquanto frequente della rosolia (20/30% dei casi). E' più colpita la donna anziché l'uomo, l'età interessata è 30/35 anni e, nonostante la rubeola sia un'affezione tipicamente infantile, l'interessamento articolare nei bambini è quasi eccezionale. L'artrite può precedere o seguire di qualche giorno l'inizio dell'eruzione provocando un danno bilaterale e simmetrico che interessa le piccole articolazioni della mano e delle dita, soprattutto le metacarpo-falangee e le interfalangee prossimali.

Di rado può essere anche colpita l'articolazione temporo-mandibolare. I segni articolari della rosolia scompaiono nel giro di qualche giorno. La ves risulta moderatamente incrementata, il latex test è positivo, la reazione di Waaler-Rose negativa; gli anticorpi neutralizzanti e quelli inibenti l'emoagglutinazione appaiono qualche giorno dopo l'eruzione, quelli fissanti il complemento sono più tardivi. Lo studio del liquido sinoviale ha dato risultati variabili dimostrando ora un aspetto meccanico, ora infiammatorio. La biopsia sinoviale ha dimostrato l'esistenza di una sinovite subacuta aspecifica caratterizzata da una infiltrazione di cellule infiammatorie a predominanza linfocitaria. A livello delle strutture articolari si possono anche qui rinvenire gli antigeni virali.

Un'artrite rubeolica si può anche sviluppare in donne adulte vaccinate con i ceppi HPV/77, mentre più sicuri risultano i ceppi Cendehill e RA27/3.

Caratteristica è l'associazione di questa patologia, peraltro regredibile senza postumi, con la tenosinovite dei flessori della mano meglio nota col nome di sindrome del "tunnel carpale".

Molto nota è poi l'artrite influenzale che si manifesta sotto forma di artromialgia diffusa e più raramente acquisisce i caratteri di patologia strettamente monoarticolare.

Molto rare sono poi le artriti postinfettive da arbo virus e da monucleosi infettiva. Le prime sono la Chijunganja, la febbre O'Nyong-Nyong, la poliartrite epidemica, tutte affezioni riscontrate in Africa, Asia ed Australia. L'aspetto clinico è vicino a quello della rubeola associato a febbre, adenopatie, esantema e talvolta manifestazioni articolari d'intensità variabile dalle semplici artralgie alle poliartriti migratorie.

Le seconde sono manifestazioni oligo-poliartralgiche che interessano le MCF e le IFP, più raramente le tibiotarsiche e le articolazioni del ginocchio. Caratteristiche peculiari sono la ves aumentata, la positività della reazione di Paul Bunnell, la presenza di cellule atipiche iperbasofile.

Ultima categoria di artropatie infettive è quella delle artriti reattive. In queste forme è costante l'abbinamento di due dati uno etiologico, l'infezione extrarticolare indotta dai germi indicati in tabella V, e l'altro genetico, l'associazione con determinati aplotipi già in passato indicati come correlati alle affezioni in causa.

TABELLA V - Germi imputati nella determinazione delle artriti reattive

- Salmonella Typhimurium
- Shigella Flexneri
- Yersinia enterocolitica
- Chlamydia tracomatis
- Mycoplasma pneumoniae
- Ureplasma urealyticum

Tutti questi germi sono direttamente causa delle manifestazioni extrarticolari, mentre indirettamente possono scatenare processi flogistici articolari con assenza nelle sedi colpite di germi e di antigeni. Questi processi morbosi non sempre si risolvono con restitutio ad integrum.

Sono annoverabili fra le artriti reattive le forme prognosticamente benigne, come il R.A.A. e le Enteroartriti, e quelle meno fauste come il Morbo di Reiter e la Sindrome di Behçet.

Sorvoleremo sul RAA, del quale molto si è detto e si continua a dire tutt'oggi, per prendere in considerazione le Enteroartriti mono-poliarticolari con interessamento a volte delle articolazioni sacroiliache e quasi sempre legate indissolubilmente ad enterocoliti da Salmonella, Shigella, Yersinia, morbo di Crohn o di Whipple. La prognosi di queste forme è benigna e molto spesso l'interessamento articolare svanisce allo spegnersi dell'infezione.

In tabella VI è riportata la relazione tra artrite e M. di Crohn.

TABELLA VI - Relazioni tra M. di Crohn e artriti reattive

- Circa il 5% dei pazienti affetti da colite ulcerosa è colpito da manifestazioni artritiche periferiche.
- Non c'è interessamento della colonna vertebrale.
- Il coinvolgimento artritico è più comune in pazienti affetti da coliti diffuse.
- Sono più spesso colpiti gli arti inferiori.
- La HLA-B27 positività oscilla tra il 20 e il 30%.

Una peculiarità di queste enteroartriti è l'associazione con particolari aplotipi HLA e la spiccata sieronegatività, caratteri peraltro presenti anche nelle successive sindromi di Reiter e di Behçet. La Chlamydia tracomatis, l'Ureaplasma urealyticum, il Mycoplasma pneumoniae ed alcuni germi imputati nelle enteroartriti, come le yersinie, possono essere responsabili dell'insorgenza della S. di Reiter. Prima di trattare le caratteristiche clinico-immunologiche di tale sindrome sarà bene fare un cenno a questi germi che fino a poco tempo fa non rientravano nelle comuni classificazioni microbiologiche poichè si era incerti sulla loro appartenenza alle classi dei virus o dei batteri. Le Chlamydie sono oggi considerate batteri, posseggono DNA e RNA, si moltiplicano per fissione binaria, posseggono acido muramico, ribosomi, hanno enzimi che permettono la liberazione di CO₂ dal glucosio e la sintesi dei folati. Sono sensibili a molti antibiotici, ma sintetizzano alcuni composti necessari alla propria sopravvivenza solo in collaborazione con la cellula ospite. Hanno dimensioni comprese tra 0,5 e 1 micron.

La particella infettante (corpo elementare) ha una forma rotondeggiante, una membrana propria e contiene al suo interno il nucleotide. Essa misura all'incirca 0,4 micron, viene fagocitata dalla cellula ospitante ed in questa racchiusa in un fagosoma periferico. Successivamente la suddetta particella si organizzerà in una grande cellula (0,5/1 micron di diametro) che apparirà priva di nucleotide.

Il ciclo di moltiplicazione dura 24/48h. Le clamydie hanno diverse colorazioni in funzione delle fasi del ciclo in cui si repertano: i corpi elementari assumono tinta rosso porpora col Giemsa e rossa col Machiavello, queste tinte contrastano col blu assunto dal citoplasma della cellula ospite. Le grosse cellule invece assumono colore blu col Giemsa. Quando queste sono ripiene di corpi elementari appaiono, colorate dal Giemsa, con un fondo blu su cui spiccano chiazze periferiche color porpora. Le clamydie posseggono antigeni gruppo - e specie - specifici. I primi sono lipopolisaccaridi inattivati dal periodato di potassio e dalla lecitinasi, i secondi sono proteici e non estraibili con desossicolato. Nessuno dei due gruppi antigenici può essere reperito nelle strutture articolari.

Le Yersiniae, la più nota è la enterocolitica, sono coccobacilli gram neg. mobili a temperature inferiori a 28°C che provocano infezioni intestinali in animali domestici e selvatici. L'uomo viene contagiato cogli alimenti.

I Mycoplasmi (più comune è il pneumoniae) sono microrganismi dotati di notevole pleiomorfismo per mancanza di una parete cellulare rigida. Hanno un diametro compreso tra 50 e 300 micrometri, contengono corpi granulari e cromatinici, fermentano glucosio, maltosio e xilosio, si moltiplicano per scissione binaria, hanno spiccate emo- e cito-assorbenti ed emo- e cito-litiche.

La sindrome di Reiter (o di Fiessinger-Leroy-Reiter) predilige il sesso maschile e colpisce soggetti in età compresa tra 18 e 40 anni. La familiarità dell'affezione, studiata da Lawrence, dimostra un'alta percentuale di incidenza della malattia presso famiglie i cui membri risultavano affetti da spondilite anchilopoietica e psoriasi. Maghreb ha notato un'alta incidenza dell'affezione tra i militari di leva negli anni '56/62.

Epidemiologicamente si può parlare di stagioni favorevoli la sindrome come la primavera-autunno e l'estate-autunno, e di collocazione geografica idonea come la permanenza in luoghi tropicali dal caratteristico clima caldo-umido.

Il danno articolare è quello tipico delle oligoartriti, interessa infatti il ginocchio, il gomito, la spalla, le tibiotarsiche. Non rari sono gli interessamenti mediotarsici, metatarsofalangei e metacarpofalangei mentre frequente può essere l'interessamento della colonna vertebrale con manifestazioni simil-spondiliche.

Tipico è poi il gonfiore a "salsicciotto" delle dita delle mani e dei piedi. Al danno articolare consuetamente si associa una manifestazione diarroica sostenuta da clamydie, yersinie, salmonelle o shigelle (più raramente) che è sembrata essere il movente immunologico della sindrome di FLR. Altra caratteristica della s. di Reiter è l'uretrite sierosa o sieropurulenta non gonococcica con bruciori alla minzione che perdura qualche settimana e poi scompare senza reliquati.

La congiuntivite postdissenterica con lacrimazione e fotofobia unitamente all'uveite con disturbi dell'umore acqueo, rare sinechie e iridociclite, completano il quadro sintomatologico della FLR facendole meritare l'appellativo di oculo-genito-sinovioartrite.

A volte la mucosa buccale può ricoprirsi di papule rossastre peraltro rapidamente reversibili, mentre l'interessamento cutaneo è più raro e riservato alle forme prognosticamente più gravi. Esso consiste in lesioni papulose o vescicolo-pustolose che evolvono verso l'ipercheratosi.

Non rare in tali casi sono le desquamazioni simil-psoriasiche.

La localizzazione palmo-plantare mima la cheratodermia blenorragica di Widal-Jacquet caratterizzata da foruncoli circondati da un'areola congestizia tendenti a confluire in un'unica grande placca ipercheratosica. I segni radiologici sono spesso volte modesti, specie in fase iniziale, e consistono in una demineralizzazione epifisaria delle strutture colpite. Laboratoristicamente si nota un aumento della ves, del fibrinogeno, delle alfa due e delle gamma globuline, il liquido sinoviale è di tipo infiammatorio con 5000/20000 leucociti mm³ e il suo tasso complementare (CH50) risulta vistosamente incrementato (fino a 7,08 U). Non si repertano germi né antigeni nei prelievi articolari effettuati. La presenza dell'antigene HLA-B27 in circa l'80% dei malati di sindrome di FLR fornisce un contributo diagnostico apprezzabile a condizione che si tenga conto della presenza di questo antigene nel 4/8% della popolazione.

Gli esami delle feci e dei secreti uretrali possono consentire, con opportune cautele, l'identificazione del germe in causa. L'isolamento delle clamydie si effettua su cellule di MAC COY irradiate con idoxuridina o su cellule HeLa, con tali metodiche si possono anche conoscere i ceppi immunologici di appartenenza: D, E, F, O, G, o più raramente H, I, K e B. L'evoluzione è verso la guarigione nei casi più fortunati, mentre non sono rare le recidive unitamente alla instaurazione di un quadro spondiloartrite in cui il danno periferico è però dominante.

La malattia di Adamantiades-Behçet è un'artrite associata ad aftosi orale e genitale nota fin dall'antichità per le sue manifestazioni sintomatologiche.

Questa affezione colpisce soprattutto i giovani tra i 20 ed i 30 anni, raramente si nota nei bambini ed è particolarmente eccezionale negli anziani. Recentissimi studi hanno rivelato che la m. di Behçet è strettamente legata all'aplotipo HLA-B5, sia nelle forme uveitiche che in quelle non uveitiche. Taluni autori hanno anche dimostrato che il gene HLA-B5 è eterogeneo e consta di tre componenti: HLA-B5₁, HLA-B5₂, HLA-B5₃ e che nella m. di Behçet è più frequente il gene HLA-B5₁.

L'aftosi buccale è costante e abitualmente si associa alle altre manifestazioni cliniche fra cui la consueta aftosi genitale delle borse scrotali (più raramente del glande) che guarisce lasciando cicatrici indelebili. La pseudo-follicolite si nota all'incirca nel 60% nei casi, ha sede sul dorso, sugli arti inferiori e sulle natiche, dove provoca lesioni papulo-vescicolose e papulo-pustolose non centrate da peli il cui contenuto è sterile, contrariamente al liquido delle vescicole che si repertano nelle infezioni articolari da meningococco, da hemophilo, da gonococco.

Generalmente si tratta di una poliartrite simmetrica che interessa le piccole articolazioni e si associa a mialgie dei cingoli e dei polpacci. L'infiammazione articolare può accompagnarsi a febbre, iperleucocitosi,

incremento della ves e delle alfa due e beta globuline. Il liquido sinoviale può essere chiaro, opalino o torbido e contiene più di 5000 elementi/mm³ con un tasso di complemento normale o incrementato (per il CH50 da 4 a 7 U).

La Waaler-Rose è negativa mentre sono presenti immunocomplessi ricercati con la tecnica del C_{1q} radioattivo. Le indagini, anche biotiche, effettuate sulle strutture articolari non rivelano presenza di germi o dei loro antigeni, l'unico dato inconfutabile è la presenza di una ricca trama vascolare con microtrombosi ed infiltrati polimorfi perivasali.

Si consigliano in questi casi terapie corticosteroidi, immunosoppressive o immunomodulative (levamisolo).

L'etiologia è ignota, molti autori si soffermano sul ruolo del virus di Epstein Barr e dei virus lenti ritenuti responsabili di uno squilibrio delle popolazioni linfocitarie T e B che indurrebbe l'alterazione immunologica da cui la malattia trae origine. Si è inoltre visto che l'aggiunta di rame inorganico e di prodotti organoclorati e organofosforati all'alimentazione del maiale comportano l'insorgenza, nel giro di un anno, di lesioni similari a quelle della m. di Behçet.

Questa breve esposizione, pur nella sua frammentarietà, peraltro inevitabile considerata la vastità degli argomenti trattati, ha cercato di far luce nel campo delle artriti infettive fornendo al medico pratico degli utili "campanelli d'allarme" nella quotidiana pratica clinica.

BIBLIOGRAFIA

AUTORI VARI - Patologia Medica. Piccin, 1981/82. Vol. I e II.

BENHAMOU C.L., HARREWYN J.M. - ABC delle Indagini in Reumat. Masson, 1984.

GALEAZZI M., ARTHUR R.E., STERN M. e COLL. - L'acido lattico nel liquido sinoviale nelle artriti settiche e non, da Arthritis and Rheumatism, vol. XXVI n°12, 1983.

GRIFFITHS I.D., PLATT P. - Multiple choice questions in Rheumatology. Editor John Anderson, 1984.

INTROZZI - Trattato di medicina interna. USES, 1983.

LANZA G. - Anatomia Patologica Sistemica. Piccin, 1978.

LONGHITANO A., SPANO' D. - Aplotipi HLA e malattie del collagene. Medicina e sanità, febbraio 1985.

MELONI G. - Rel. al Corso di Aggiorn. in Reumatologia. Erice (TP), maggio 1984.

MURACA U., SPANO' D. - Anticorpi antinucleo e collagenopatie, da Archivio ed Atti della Società Medico-Chirurgica, Messina 1984.

MURACA U., SPANO' D. - Importanza fisiopatologica del liquido sinoviale nella diagnosi delle reumo-artropatie, da Archivio ed Atti della Società Medico-Chirurgica, Messina 1984.

PROST A. - Encycl. Méd. Chir., Paris, Appareil locomoteur, 1426 A¹⁰, 9, 1983.

SIMON L., BLOTMAN F., CLAUSTRE J. - Reumatologia. Masson, 1979.

SINGER J.M., PLOTZ C.M. - The latex fixation test. Application to the serologic diagnosis of rheumatoid arthritis. Am; J.Med., 1956, 888.

SOHIER R., HANZA M., BETUEL H. et BEN AYED H. - Fréquence de l'antigène HLA-B5 au cours de la maladie de Behçet. Nouvelle Presse Médecine, 1978, 7, n°36, 3263.

STEVENS D.P., WALKER J., CRUM E., ROTH M.P. et MOSKOWITZ R.W. - Anicteric hepatitis presenting as Polyarthriti. JAMA 1972, 220, n°5, 687, 689.

TEMINE P., PRIVAT Y., MARCHAND J.P., CHARDON J.P., FOLLONA F., KOPPO F. - Les étapes évolutives d'un cas mortel de syndrome de FLR. Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1972 79, 334, 335.

Segue bibliografia

THABAUT A., LAVERDANT CH., COUPRY A., PETIT-HORY J., GASTALOS - Les Shigelloses dans l'est algérien. Etude bacteriologique et clinique. Rev. méd., 1963, 71, 1123, 1225.

TUCAT G. - La maladie de Whipple. Rev. Prat., 1982, 32, n°35, 2378/2384.

UTSINGER P. - Absorption and articular deposition of ingested ¹³¹E. Coli cell wall in reactive arthritis. Arthritis and Rheumatism, 1981, 24, Suppl. n°4, S. 58.

VERNON, ROBERTS B., BARNES C.G. et REVELL P.A. - Synovial Pathology in Behçet syndrome. Ann. Rheum. Dis., 1978, 37, n°2, 223, 260.

WANDS J.R., LAMONT J.T., MANN E. et ISSELBACHER K.J. - Arthritis associated with intestinal bypass for morbid obesity. New. Engl. J. Med., 1976, 294, n°3, 121, 124.

WELFING J., SIMONIN J.L., ERARD H., et de SEZE S. - Syndrome de Behçet et spondylarthrite ankylosante. Rev. Rheum., 1966, 33, 575, 578.

**VANTAGGI DELLA OSTEOSINTESI CON VITE DI ALLARIA
NELLE FRATTURE SPIROIDI ED OBLIQUE DI GAMBA**

Andrea Buemi^{III} - Pasquale Campanella^{IIII} - Giuseppe Casablanca^{IIIIII} -
Silvana Crafa⁰ - Antonino Furnari⁰⁰ - Alfio Longhitano* - Diego Spanò*

RIASSUNTO

Il metodo con vite di Allaria, resta ancora molto valido nelle fratture spiroidi ed oblique di gamba, infatti con un semplice presidio chirurgico e con l'ausilio dei gessi funzionali si sono potuti raggiungere dei risultati ottimi, senza eccessive complicanze. Il carico è stato concesso precocemente, mentre la vite per la sua capacità traente e compattante rappresenta senz'altro uno stimolo ottimo all'ossificazione endostale e periostale.

SUMMARY

The method with the Allaria's screw is still very efficient in the spiral and oblique fractures of the leg. In fact, with an easy surgical protection and the help of functional plasters, we have achieved very good results and without many complications. Deambulation has been allowed precociously and the screw, thanks to its traction and setting power, is a very good stimulant for the endosteum and periosteum ossification.

^{III}Assistente ospedalità privata, specialista in Ortopedia - ^{IIII}Medico di guardia ospedalità privata, specializzando in Ortopedia - ^{IIIIII}Aiuto ospedalità privata, specialista in Ortopedia - ⁰Medico interno reparto di Fisioterapia, ospedalità privata - ⁰⁰Medico di guardia ospedalità privata - *Medici specializzandi in Reumatologia.

VANTAGGI DELLA OSTEOSINTESI CON VITE DI ALLARIA NELLE FRATTURE SPIROIDI ED OBLIQUE DI GAMBA

L'evoluzione della traumatologia e della bioingegneria negli ultimi decenni, ha trasformato interamente le linee di trattamento delle fratture. Ciò ha esasperato, in maniera tante volte non positiva, la tendenza dell'ortopedico a scegliere metodi di trattamento chirurgici complessi.

L'introduzione delle sintesi AO, ci ha visti, come tanti altri, impegnati in osteosintesi con placca, che hanno dato senz'altro degli ottimi risultati operatori, con riduzioni perfette, ma che a distanza di tempo, ci hanno fatto riflettere sulla validità di questi metodi.

In effetti l'apertura di un focolaio di frattura e la sua riduzione a cielo aperto, se da una parte ci ha consentito degli ottimi risultati riduttivi, dall'altra ci ha esposto a complicanze molto gravi, quali le osteomieliti e le pseudoartrosi.

Per quanto la sterilità delle odierne sale operatorie stia raggiungendo livelli di perfezione, ancor oggi non si è riusciti ad eliminare le complicanze infettive. Dall'altro canto l'ampia asportazione del periostio ci ha privati di quell'importante callo periostale che è di fondamentale importanza per una buona consolidazione.

Tutto ciò ci ha fatto considerare, e non solo a noi, che metodi di trattamento del passato possono essere applicati ai giorni nostri, evitando il più possibile quelle complicanze tanto indesiderate, che abbiamo sopra esposto.

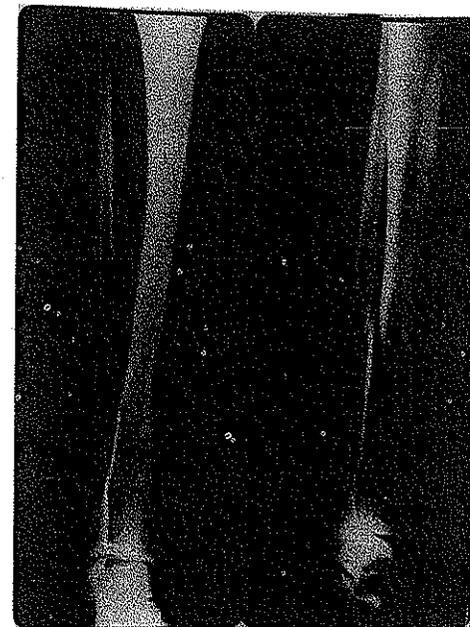
Il rinvangare nelle metodologie del passato ci ha fatto rivalutare e perfezionare dei metodi che erano caduti in disuso, quali i fissatori esterni (Lambotte 1907), il trattamento in trazione transcheletrica ed app. gessato.

Il lavoro da noi effettuato riguarda il trattamento con vite di Allaria nelle fratture spiroidi ed oblique di gamba.

Le fratture spiroidi di gamba possono essere provocate, perlopiù da traumi indiretti, allorquando una forza ruotante agisce sull'arto, stando il piede fisso contro un ostacolo mentre la coscia ed il tronco ruotano, oppure per meccanismo opposto il corpo rimane fisso e la gamba ruota violentemente (fratture per torsione, traumi da sci).

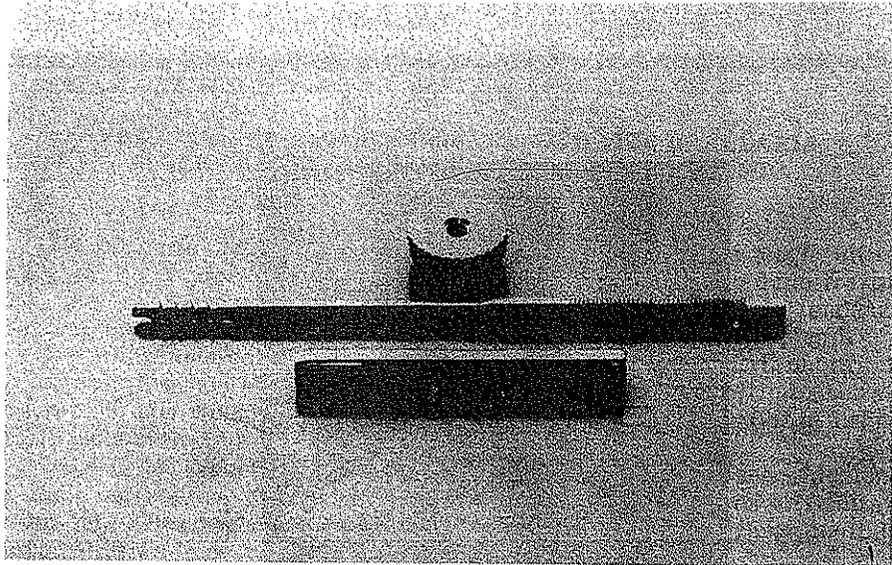
Le fratture oblique sono determinate anch'esse, da traumi indiretti allorquando il piede viene immobilizzato da un ostacolo ed il corpo va in avanti, indietro o di lato (fratture per flessione).

Nel momento in cui il paziente affetto da frattura spiroide o obliqua di gamba (foto n° 1) viene alla nostra osservazione, preferiamo mettere l'arto in trazione per qualche giorno su telaio di Zuppinger sia per alleviare la frattura, ma soprattutto per attendere la risoluzione della tumefazione della gamba.



Una volta verificato, dopo controllo radiografico, che la frattura è perfettamente riducibile, si può preparare il paziente per l'intervento.

Una vite di Allaria tibiale (foto n° 2) della lunghezza di 10 cm. e di 4 mm. di diametro, ha ad una estremità una filettatura elicoidale destinata a far presa sulla corticale e dall'altra una filettatura a spire serrate su cui viene avvitato il dado, su questa scorre un tubetto della lunghezza di 8 cm. e del diametro di 9,5 mm.



Le fratture spiroidi di gamba a qualsiasi livello sono tutte trattabili con vite di Allaria, mentre le fratture oblique vanno escluse dal suddetto trattamento allorché l'obliquità della rima di frattura rispetto all'asse tibiale è inferiore ai 45°, in quanto lo spazio utile per l'applicazione della vite diminuisce, risultando alla fine insufficiente per una buona contenzione della frattura.

Questo tipo d'intervento viene fatto in anestesia generale o spinale con il malato sul letto operatorio, con una gamba fratturata in trazione posta su un ripiano radiotrasparente. Con l'intensificatore di brillantezza si deve controllare la perfetta riduzione della frattura.

Dopo avere determinato l'orientamento della vite, con lo studio accurato dei radiogrammi nelle due proiezioni ortogonali, stabilito un punto di repere cutaneo con l'ausilio scopico, si pratica con il bisturi una piccola incisione sulla cute, sufficiente all'introduzione del fresatore con il quale si perforano le due corticali della tibia, si introduce quindi l'alesatore che serve ad allargare di poco la grandezza del foro primario.

Dopo aver ben fresato si introduce la vite facendo attenzione di perforare interamente le due corticali; la vite può avere direzione antero-posteriore, medio-laterale, lateromediale, obliqua, ma in ogni caso è indispensabile la perpendicolarità di essa rispetto all'asse tibiale al fine di ottenere una perfetta coartazione dei frammenti.

Una volta introdotta la vite si fa scivolare il tubetto nella stessa sino a raggiungere la corticale esterna.

Applicato il tubetto si avvita il dado nella filettatura circolare sino quando le due superfici di frattura non vengano strettamente a contatto.

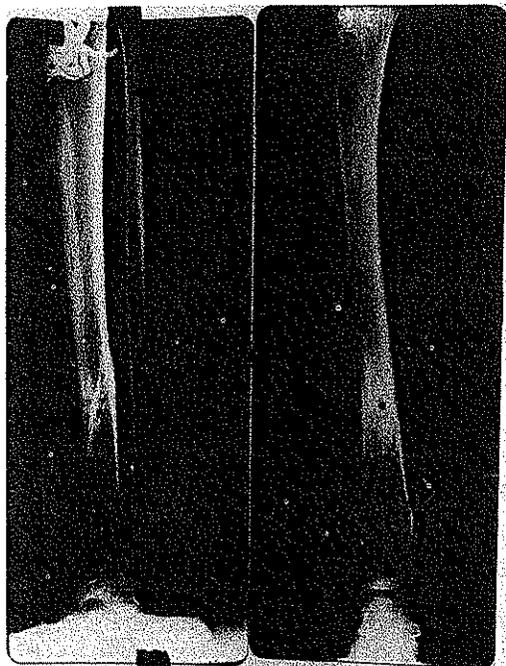
Ridotta e compattata perfettamente (foto n° 3) la frattura si confeziona app. gessato coscia piede esteso, facendo in modo che la vite non venga a contatto con il gesso, evitando sollecitazioni meccaniche alla stessa.



Dopo 5 gg., dopo aver applicato il rialzo, si concede al paziente di alzarsi, con l'ausilio di due bastoni, caricando gradualmente nei giorni successivi.

La vite viene tenuta, normalmente, per 45 gg., dopo di che noi la rimuoviamo insieme al gesso primario e confezioniamo uno stivaletto funzionale articolato alla tibio-tarsica.

Il secondo gesso lo manteniamo per altri 20 gg. alla fine dei quali, iniziamo il recupero funzionale. (foto n° 4).



CASISTICA

Dal Luglio del 1981, epoca in cui iniziammo ad utilizzare il metodo di Allaria nelle fratture spiroidi ed oblique di gamba abbiamo trattato 20 pazienti tutti con ottimi risultati.

L'età media era di 45 anni, il sesso prevalente quello maschile (70%); in nessun caso abbiamo notato ritardo di consolidazione mentre abbiamo avuto solamente in due casi segni di flogosi nel punto di introduzione della vite. La flogosi si è facilmente risolta con qualche infiltrazione antibiotata.

In nessun caso siamo stati costretti alla rimozione precoce della vite per infezione.

In tre casi abbiamo notato un modesto affossamento del tubetto nella corticale esterna, che non ci ha consentito un serrato avvvitamento del dado, ma anche in questi casi la consolidazione è avvenuta senza eccessivi ritardi.

Le rigidità del ginocchio e della tibiotarsica sono state minime dato il breve periodo di immobilizzazione delle articolazioni. Abbiamo inoltre potuto constatare che le fratture sono guarite senza alcun accorciamento o allungamento dell'arto. Il volume e la validità delle masse muscolari sono state ripristinate dopo breve ciclo di F.K.T. (15 sedute).

Si è utilizzata inoltre la vite di Allaria in un caso limite di frattura obliqua di gamba con terzo frammento a farfalla mediale. In questo caso abbiamo dovuto aprire il focolaio per ridurre la frattura, dopo di che abbiamo applicato due viti di Allaria, una prossimale, l'altra distale, facendo sì che il terzo frammento mediale fungesse da placca. Il risultato è stato ottimo.

Dal punto di vista meccanico, l'avvitamento percutaneo con vite di Allaria, con il doppio meccanismo di trazione e compressione, determina ottima stabilità della soluzione di continuo dei monconi di frattura. La trazione viene esercitata dalla filettatura della vite, che oltrepassando la corticale del frammento distale, mediante un'azione di richiamo, tende ad avvicinarlo al frammento prossimale.

La pressione viene a realizzarsi per l'azione del tubetto che agendo sulla corticale prossimale sotto l'azione sollecitante del dado, produce una forza di spinta sui frammenti, determinando la coartazione.

L'esatta entità della compressione dei frammenti, che dia garanzia di sufficiente tenuta meccanica, è certamente un problema non soluto.

I lavori di Pirretti, Pavetto etc. dimostrano come un eccesso di compressione è causa di necrosi dei frammenti che toglie al focolaio di frattura potere rigenerativo.

Yoshimura (1955), comparando diverse condizioni biomeccaniche, giunse alla conclusione che una coartazione di modesta entità, di tipo intermittente, determinava le condizioni migliori per l'evoluzione riparativa di una frattura e che una compressione eccessiva era causa di necrosi.

Non avendo nella revisione dei nostri casi trattati con vite di Allaria mai riscontrato alcuna difficoltà consolidativa dobbiamo ritenere che il tipo di vite per la sua regolabilità è in grado di garantire una buona riduzione ed una stabilità ottimale del focolaio di frattura.

CONCLUSIONI

Dal lavoro di ricerca da noi effettuato si è potuto constatare che il metodo con vite di Allaria resta ancora molto valido nelle fratture spiroidi ed oblique di gamba. In effetti con un semplice presidio chirurgico e con l'ausilio dei gessi funzionali si sono potuti raggiungere dei risultati veramente ottimi, senza complicazione.

Infatti con una piccola incisione senza aprire il focolaio di frattura si sono potute sintetizzare delle fratture oblique e spiroidi di gamba. Il carico è stato concesso precocemente, mentre la vite proprio per la sua capacità traente e compattante, ha rappresentato uno stimolo ottimo all'ossificazione periostale ed endostale.

L'ausilio dei gessi funzionali ci ha consentito inoltre di limitare la rigidità di ginocchio e di tibiotarsica da apparecchio gessato.

BIBLIOGRAFIA

- 1) GRADESSO F., COSTA M. - Validità dell'osteosintesi con vite di Allaria nelle fratture spiroidi ed oblique di gamba. Min. Ort., mar. 1983, 34, n°3, 115-122.
- 2) BOHLER L. - Technique du traitement des fractures. Ed. Medicale de France, edit. Paris.
- 3) EVRARD J. - Fractures du pilon tibial. Rev. Prat., 1 dec. 1968, Tome XVIII, n°31, 4579-4590.
- 4) GUI - Fratture e lussazioni, IV vol., n°378-381.
- 5) BACIOCCHI G., GALLONE D. - Fratture di gamba nell'adulto. Contributo clinico su 184 casi. Arch. Ort. Reum., 1981, XCIV, fasc. 1/2, 97-103.
- 6) BUSCETTI R., CINICOLA M. - Fratture diafisarie di gamba da sci. Revisione di 185 casi. Min. Ort., 1981, XXXII, 709-714.

APLOTIPI HLA E MALATTIE DEL COLLAGENE

*Alfio Longhitano - *Diego Spanò

APLOTIPI HLA E MALATTIE DEL COLLAGENE

Alfio Longhitano - Diego Spanò

Negli ultimi anni lo studio degli antigeni di istocompatibilità, adesi sulle strutture membranose dei leucociti da cui traggono la denominazione HLA (humane leucocyte antigen), ha ricevuto unanimi consensi per la sua validità nello screening diagnostico delle collagenopatie di più comune riscontro, soprattutto dopo l'assegnazione del premio NOBEL per la medicina a Jean Dausset che li ha sapientemente richiamati all'attenzione del grande pubblico.

Gli antigeni HLA sono strutture di natura proteica codificate, secondo la teoria di Beadle e Tatum "un gene, un enzima" o meglio un polipeptide, da cinque coppie di geni alleli situati sul braccio corto del cromosoma 6.

I cinque loci in cui si ritrovano i geni in esame sono così denominati: HLA/A, HLA/B, HLA/C, HLA/D, HLA/DR (D-Related).

Per ciascun locus sono possibili più coppie di alleli pressoché in numero illimitato: esistono infatti numerosi "tipi" di geni appartenenti a ciascuna classe delle cinque precedentemente menzionate.

Alcuni di questi markers genetici sono di dubbia identificazione motivo per cui si è convenuto di contrassegnarli con la lettera W per indicare questa loro peculiarità.

Si comprende da quanto precedentemente riferito come ogni individuo possieda cinque coppie alleliche completamente diverse anche da quelle dei consaguinei, eccezion fatta per quelle dei gemelli monocoriali che possiedono identici aplotipi.

Questa diversità di assetto genico HLA condiziona gravi reazioni di rigetto nei trapianti - graft adversus host -.

Un individuo può inoltre essere sia eterozigote che omozigote per una coppia di alleli: infatti, prendendo come esempio gli HLA/A, un soggetto che possieda un corredo di tipo A2/A9 sarà eterozigote, mentre sarà omozigote uno che abbia un assetto di tipo A2/A2 o A9/A9.

Gli antigeni HLA/A, HLA/B, HLA/C sono espressi su tutte le cellule nucleate dell'organismo mentre gli HLA/D e HLA/DR sono evidenziabili solo sui linfociti B e sui macrofagi.

Il rischio relativo di contrarre malattia, nei soggetti che possiedono un determinato aplotipo "incriminato", è da 2 a 15 volte superiore rispetto a quello in cui incorrono soggetti con differenti genotipi. Questa considerazione ha indotto gli studiosi a non sottovalutare sia il valore prognostico che diagnostico dell'assetto HLA.

Storicamente i primi a dissertare sulla validità degli antigeni HLA in reumatologia furono Brewerton e Schlosstein i quali nel 1973 in circostanze diverse, misero in evidenza la relazione esistente tra la spondilite anchilopoietica e l'HLA/B27.

Da allora ad oggi una miriade di aplotipi HLA è stata evidenziata ed in ogni caso è stata sempre riscontrata, talora in modo quasi lapalissiano altre volte in modo più incerto, una relazione con alcune delle più note malattie del collagene.

Sicché si è cominciato, a buon diritto, a parlare di "frazione etiologica" ovvero di frequenza di malattia nei soggetti con un determinato genotipo HLA.

TABELLA N°1

Antigeni di istocompatibilità nei Caucasi.

HLA/A	HLA/B	HLA/C	HLA/D	HLA/DR
A1	B5	CW1	DW1	DRW1
A2	B7	CW2	DW2	DRW2
A3	B8	CW3	DW3	DRW3
A9	B12	CW4	DW4	DRW4
A10	B13	CW5	DW5	DRW5
A11	B14	CW6	DW6	DRW6
A28	B15		DW7	DRW7
A29	B17	45% di geni sconosciuti	DW8	25% di geni sconosciuti
AW30	B18		DW9	
AW31	BW21		DW10	
AW32	BW22		DW11	
AW33	B27			
AW34	BW35	45% di geni sconosciuti		
	B37			
	BW38			
	BW39			
	B40			
	BW41			
	BW47			

TABELLA N°II

Associazione fra HLA e malattie reumatiche.

Malattie	antigeni	malati %	controlli sani %	rischio relativo
spondilite anchilop.	B27	90	6	141
Fissinger-Leroy-Reiter	B27	79	6	58,9
spondiloartrite con patologia intest.	B27	77	6	52
sacroileiti infiamm. postinfettive	B27	85	6	88
artrop. della psoriasi pustolosa	B27	78	6	55,5
artrite reumatoide giov. tipo spondiloar.	B27	90	6	141
artrite reumatoide giov. tipo poliartrite	DW3	54	16	6,2
artropatia psoriasica assiale	BW38	24	4	7,6
" "	B13	18	5	4,2
" "	B17	26	4	8,4
artropatia psoriasica	BW38	12	4	3,3
" "	B13	15	5	3,4
" "	DW4	52	15	6,1
artrite reumatoide	DRW4	40	10	6

BIBLIOGRAFIA

ARNASON A., THORNSTEINSEN J., SIGURBERGSSON K. - Ankylosing spondylitis, HLA/B27 and Bf. "Lancet", 1978, 1, 339.

ARNETT F.C. BIAS W.B. - HLA/C locus antigens in HLA/B27 associated arthritis. "Arthr. Rheumat." 1978, 21, 885.

BENHAMOU C.L., HARREWYN J.M. - "ABC degli esami di laboratorio in Reumatologia". Masson, 1984.

BREWERTON D.A., ALBERT E. - Rheumatology ankylosing spondylitis HLA and disease. Dausset J., Sveigaard A., Munksgaard, Copenhagen 1977, p.94.

DE BUSK A.G. - Genetica molecolare, PICCIN, 1970.

DE MARCHI M. - "Relazione al Corso di Aggiornamento in Reumatologia" Erice (TP), maggio 1984.

GRIFFING W.L., MOORE S.B., LUTHRA H.S., Mc KENNA C.H., FATHMAN C.G. - Associations of antibodies to native DNA with HLA/DRW3. "J. Exp. Med.", 1980, 152, 319.

HOCHBERG M., BIAS W.B., ARNETT F.C. - Family studies in HLA/B27 associated arthritis. 14 International Congress of Rheumatology. S. Francisco 26/6/1977. Volume degli atti p. 179.

INTROZZI - Trattato di medicina interna vol. X, 1983 UTET.

SEIGNALET J. - La pratique medicale, Masson, Paris 1983.

ATTUALITA' NELL'INQUADRAMENTO CLINICO-NOSOLOGICO DELL'OSTEOPOROSI

A. Buemi* - C. Cammaroto* - G. Casablanca[°] - S. Crafa^{°°} - A. Longhitano** - S. Satriano[°] - A. Savica[°] - D. Spanò** - G. Zumbo^{°°°}

RIASSUNTO

In questa breve monografia gli autori illustrano le più recenti acquisizioni nella patogenesi, sintomatologia, diagnosi e terapia di uno dei processi morbosi più intrinsecamente legate all'invecchiamento: l'osteoporosi.

Accanto alle più nuove concezioni patogenetiche, come quella ipotizzata da Frost nel 1979 consistente in: ATTIVAZIONE, RIASSORBIMENTO, FORMAZIONE, gli autori esaminano le più recenti nozioni riguardo alle tecniche diagnostiche della malattia come la mineralometria ossea che consente di valutare il BMC (bone mineral content) tanto indispensabile per l'inquadramento diagnostico.

Un rapido excursus fra i più moderni protocolli terapeutici basati su calcitonina, calcitonina-like peptides, oltre che su altri presidi come il difosfonato, il calcio, gli estrogeni e gli anabolizzanti, completa il quadro dando una visione più organica e completa di un fenomeno morboso quanto mai vasto e complesso.

SUMMARY

In this brief monography the authors illustrate recently acquired informations pertaining to the pathogenesis, symptomatology, diagnosis and therapy of one of the morbid processes strictly connected with aging: the osteoporosis. Along with the newest pathogenetic conceptions, like the one hypothesized by Frost in 1979, consisting in activation, resorption and formation, the authors examine the most up-to-date cognitions concerning the diagnostic techniques of the illness like the bone mineralometry which enables to evaluate the BMC (bone mineral content) necessary for the diagnostic arrangement of the affection.

A short account on recent therapeutical records based on calcitonin, calcitonin like peptides, in addition to other kinds like diphosphonate, calcium estrogens and anabolic hormones completes the whole casting a systematic and complete insight upon a morbid symptom both extensive and complex.

- * Medici, assistenti ospedalità privata, specialisti in Ortopedia -
° Medico, aiuto ospedalità privata, specialista in Ortopedia -
°° Medico operante in struttura Ortopedica -
** Medici specializzandi in Reumatologia -
° Medico, assistente ospedalità privata, specializzando in Ortopedia -
°° Studente in Medicina al VI anno dell'Università di Messina -
°°° Medico di guardia ospedalità privata, specializzando in Medicina dello Sport.

ATTUALITA' NELL'INQUADRAMENTO CLINICO-NOSOLOGICO
DELL'OSTEOPOROSI

A. Buemi* - C. Cammaroto* - G. Casablanca[†] - S. Crafa^{°°} - A. Longhitano** - S. Satriano[°] - A. Savica^{††} - D. Spanò** - G. Zumbo^{†††}

L'osteoporosi si può giustamente definire una condizione fisiopatologica legata alla senescenza che molto spesso esita spontaneamente in patologie di notevole rilevanza clinica.

Consiste in una riduzione della massa ossea spesse volte complicata da fenomeni algici di una certa entità, da fratture e deformità degli arti e dell'apparato scheletrico in toto che creano notevoli problemi nei pazienti di età avanzata.

Concetto simile, anche se diverso sotto il profilo prognostico, è quello di osteopenia con cui si intende una riduzione di massa ossea non accompagnata da alcuna sintomatologia clinica: si può ben comprendere però come questa definizione sia molto generica basandosi esclusivamente sul fenomeno prescindendo dalla causa che lo ha determinato e dalle successive evoluzioni.

Altro concetto a torto associato a quello di osteoporosi, ma da quest'ultimo nettamente distinguibile, è quello di osteomalacia con tale termine si intende una riduzione di massa ossea da alterato bilancio Ca/P senza alcun interessamento della matrice proteica che rimane in struttura e quantità pressochè normali.

Il continuo crescere della popolazione anziana, nei prossimi quindici anni i sessantenni saranno il 57% e gli anziani globalmente più del 20% degli italiani, ha imposto di guardare al problema dell'osteoporosi con una certa attenzione soprattutto per quel che concerne le misure preventive da adottare per scongiurare gli eventi patologici più temibili.

I soggetti di età compresa fra 40 e 60 anni vanno incontro ad osteoporosi nel 20/30% di casi, l'incidenza per le donne è maggiore (40% circa), per gli uomini è minore (28% circa).

Nell'uomo la massa ossea registra un calo costante, quasi lineare nell'epoca menzionata, nelle donne si verifica un aggravamento della distruzione ossea a "frana" nel periodo postmenopausale.

Dalle statistiche di Gennari (1982) si evince che il 14,7% delle fratture individuate sono imputabili ad osteoporosi (in questo gruppo le donne sono l'80,4% e gli uomini il 19,6%). Nello stesso anno Passeri rivela una percentuale di fratture osteoporosi-dipendenti pari al 21,1% (di cui il 78,8% femmine e il 21,2% maschi).

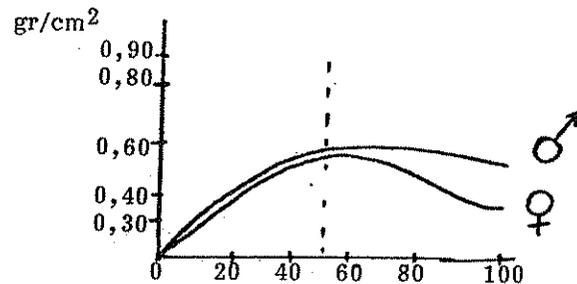
Negli USA ci sono 6.000.000 di osteoporotici mentre in UK il 50% delle fratture sono legate ad osteoporosi.

Fatte queste premesse, la valutazione attenta del meccanismo patogenetico dell'affezione risulta di notevole importanza soprattutto ai fini di una corretta impostazione del protocollo terapeutico.

Saranno adesso prese in considerazione l'osteoporosi senile e quella postmenopausale, tralasciando le altre forme, per così dire secondarie, la cui patogenesi è agevolmente riconosciuta. Come si può notare dal grafico riportato in tabella I il contenuto minerale scheletrico dei soggetti normali decresce progressivamente a partire dai 30/35 anni verso le età più avanzate, questo andamento è costante negli uomini mentre nelle donne subisce una brusca caduta in corrispondenza della età menopausale.

TAB. I

DEMINERALIZZAZIONE OSSEA ETA' DIPENDENTE.



Quindi il progressivo ridursi della massa ossea è un fenomeno fisiologico che comporta un aumento del diametro del canale midollare, un assottigliamento della corticale che si spongiosizza e diviene porosa per l'ampliarsi dei canali haversiani questo almeno a livello del tessuto osseo compatto che rappresenta l'80% dello scheletro, mentre il tessuto osseo spongioso delle vertebre si riduce con scomparsa delle trabecole orizzontali e ipertrofia delle trabecole verticali con conseguente diminuzione della resistenza meccanica e possibilità di fratture.

Nelle vertebre sono caratteristici gli avvallamenti della limitante, le ernie di Schmorl, con la deformazione a cuneo nelle vertebre dorsali e a lente biconcava nelle lombari.

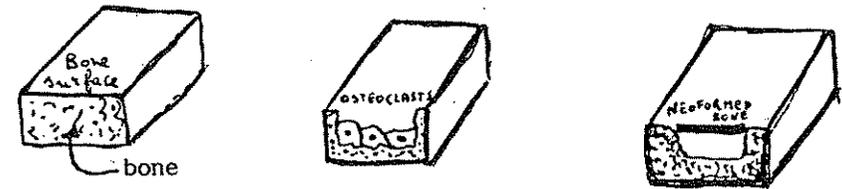
Questi due tipi di deformazione si spiegano considerando l'incidenza delle sollecitazioni meccaniche nei vari distretti.

Le diminuzioni della massa scheletrica è il risultato dell'alterato equilibrio tra i processi di neoformazione e di riassorbimento osseo. Diviene pertanto necessario rifarsi all'Unità Metabolica di Base cioè a quel settore in cui si costruisce e si demolisce il nuovo osso.

La tabella II dimostra come il tessuto osseo, dinamico per eccellenza, risulti dalla somma dell'attività di centinaia di migliaia di unità metaboliche che operano secondo lo schema di Frost.

TAB. II

ATTIVITA' DELLE UNITA' METABOLICHE DI BASE.
BASIC MULTICELLULAR UNIT.



ACTIVATION → RESORPTION → FORMATION

da FROST 79

Queste attività decorrono parallelamente in condizioni normali ed in età giovanile mentre tendono a squilibrarsi in direzione di un maggiore riassorbimento in condizioni patologiche e nella senescenza. Si desume da ciò come l'osteoporosi sia un'affezione legata al progressivo negativizzarsi del bilancio minerale dell'osso. La tabella III, tratta da Parfitt e Davos, enumera le cause principali di perdita di massa ossea nell'età involutiva.

TAB. III

- Age bone related loss.
- Bone mass at maturity.
- Estrogen deficiency.
- Decreased calcium absorption.
- Impaired osteoblastic function with age.
- Vit. D active deficiency.

Gli estrogeni sembrano essere responsabili di un incremento dell'assorbimento intestinale di calcio attivando l'1-alfa idrossilasi che induce una maggiore sintesi di 1-25 diidrossicolecalciferolo (vit. D attiva) principale vettore di tale ione.

Oltre a ciò gli estrogeni sembrerebbero stimolare l'increzione di paratormone (PTH) ed aumentare il tasso di vitamina D attiva anche tramite questa via.

La carenza di vitamina D attiva sarebbe imputabile ad un deficit di

I-alfa-idrossilasi essendo normale o aumentato il tasso di 25-alfa-idrossilasi.

Da quanto esposto in tabella III si desume come la causa principale dell'osteoporosi senile sia la riduzione dell'assorbimento di calcio cui si associa un iperparatiroidismo reattivo ampiamente documentato da dosaggi effettuati negli ultimi anni.

La risposta calcitonina dell'anziano, come si è visto da una serie di esperimenti di autori italiani e stranieri, è notevolmente ridotta rispetto a quella del giovane, ma questa riduzione diviene ancor più accentuata nelle donne in età postmenopausale. Sembra che a tal proposito influisca molto il deficit di estrogeni.

La carenza estrogenica condiziona peraltro anche l'aumentata sensibilità al PTH e la riduzione dell'I-alfa idrossilasi con conseguente ridotto assorbimento del Ca intestinale.

Alcuni autori vedono poi nei ridotti tassi di estrogeni la causa del blocco della I,25 idrossilazione con conseguente ipocalcemia ed insorgenza di iperparatiroidismo secondario.

Radiologicamente l'osteoporosi può essere diffusa o circoscritta. La diagnosi quantitativa ma anche qualitativa si avvale di molteplici metodiche dalla semplice radiografia alle più sofisticate indagini di medicina nucleare.

L'indagine radiologica deve essere indirizzata verso i segmenti scheletrici più colpiti. Nella colonna vertebrale per esempio bisogna valutare la densità del tessuto spongioso, con la rarefazione delle trabecole verticali e la deformazione del corpo vertebrale a cuneo (vertebre dorsali) o a lente biconcava (vertebre lombari). Nell'osteomalacia le vertebre sono colpite in blocco, le deformazioni sono a lente biconcava con spiccata simmetria, le trabecole sono rarefatte in toto.

Nella morfometria del collo femorale l'indagine radiologica può essere suffragata dalla valutazione dell'indice di Singh ed acquista pertanto caratteri di notevole attendibilità. Tale indice si valuta in riferimento ad una scala di 7 gradi o valori fissi, considerando la progressiva rarefazione delle trabecole che vi verifica in modo decrescente dalle zone più sottoposte a carico alle zone meno sollecitate ed è direttamente proporzionale alla gravità del quadro osteoporotico. Per esempio un grado 7 di indice di Singh vuol dire scarsa rarefazione ossea, mentre il grado I significa alta rarefazione, il limite di insorgenza delle fratture è fissato intorno ai gradi 4 e 5. Anche nel calcagno ed in altre ossa lunghe può essere valutato l'indice di Singh pur tuttavia con minore attendibilità.

Le indagini microradiografiche sono anche molto sfruttate per valutare le minime alterazioni della spongiosa e della corticale.

Nell'osteoporosi il riassorbimento endostale produce una riduzione della corticale ed aumenta il canale midollare. Nell'osteomalacia invece il riassorbimento è haversiano con tunnellizzazione della corticale. L'indice corticomidollare, che valuta la riduzione della corticale e l'aumento del canale midollare, si ricava dalla seguente formula: $\frac{D-d}{D} = I \text{ Cm}$, dove D è

lo spessore della corticale e d quello del canale midollare. Una riduzione di tale indice rispetto all'osso normale autorizza una diagnosi di processo

osteoporotico in atto. Il TAC può dare molte soddisfazioni nello studio della osteoporosi, ma l'inconveniente maggiore è che questa metodica tende a valutare la media delle densità degli strati attraversati più che la densità di ogni singolo strato, opportune tarature dell'apparecchio possono però consentire risultati di spiccata attendibilità.

La mineralometria ossea valuta l'assorbimento di fotoni singoli o doppi dalle strutture scheletriche in relazione alla maggiore o minore mineralizzazione di essi.

Nell'assorbimento dei fotoni singoli non si può ben dire quanto il fotone sia assorbito dall'osso e quanto dai tessuti molli circostanti, mentre nel caso dei fotoni doppi (di cui uno più energetico e l'altro meno) si può per semplice differenza di assorbimento valutare con maggiore precisione il grado di mineralizzazione. Il fotone, che deriva da una sorgente ben collimata, si sposta millimetricamente sull'osso ad intervalli di tempo ben determinati e, ad ogni sua sosta, viene valutato mediante computer l'assorbimento osseo della radiazione. La sommatoria dei vari coefficienti di assorbimento consente di determinare il BMC (bone mineral content degli autori americani) che è l'effettivo contenuto minerale delle ossa. Il BMC è espresso in gr di osso secco per cm^2 di superficie indagata e varia con l'età ed il sesso del paziente, esistono in proposito dei tabulati per valutazioni agevoli. Dall'esperienza di Cantalamessa e Pavolini il BMC medio per l'insorgenza di fratture vertebrali in 28 pazienti di sesso femminile in menopausa risulta pari a $0,540 \text{ gr/cm}^2$.

L'isotopo usato per le indagini a fotone singolo è lo I^{125} , per lo screening a doppio fotone l'isotopo è il Ga (gadolinio) 153 che emette due radiazioni di differente intensità. (44 e 100KeV).

Tutte queste metodiche consentono un'ottima valutazione dell'entità del fenomeno osteoporotico e sono dotate di notevole attendibilità scientifica.

Sotto un profilo puramente clinico la sintomatologia dell'osteoporosi è caratterizzata da: dolore, fratture, deformità scheletriche.

Dolori del rachide. Sono dorsalgie o lombalgie acute che sopraggiungono con attacchi di qualche settimana e che corrispondono ad un brusco pigiamento vertebrale favorito da uno sforzo anche minimo, una caduta, un falso movimento. Una sensazione di scricchiolio accompagna talvolta l'apparire di fenomeni dolorosi la cui intensità può obbligare al decubito supino. L'osteoporosi non è sempre dolorosa all'inizio degli episodi di fratture e può essere scoperta solo con un attento esame radiologico.

Le deformazioni si traducono in una cifosi dorsale ad ampio raggio, un pigiamento del tronco, una perdita della lordosi lombare, una sporgenza dell'addome e l'apparizione di pieghe cutanee oblique toraco-lombari. Esiste una riduzione della statura fino a 12 cm.

La palpazione rivela che le ultime coste sono a contatto con le creste iliache, a questo stadio la diminuzione della statura si arresterà.

Le fratture colpiscono l'estremità inferiore delle ossa dell'avambraccio, il collo omerale, il femore, le coste e soprattutto le vertebre. Sono responsabili dei dolori del rachide che scompaiono con 4/6 settimane di riposo, termine utile per il consolidamento.

I parametri laboratoristici impiegati per la determinazione del metabolismo fosfocalcico spesse volte possono risultare insufficienti all'inquadramento dell'osteoporosi.

Normali o scarsamente modificati sono la calcemia, la fosforemia, il rapporto Ca/P, la fosfatasi alcalina, poco modificati sono gli indici di flogosi e neppure molto validi sono i tassi rilevati di PTH e CT.

Più importanti parametri sono la calciuria e l'idrossiprolinuria.

L'idrossiprolinuria aumentata, come anche la calciuria, testimoniano un vivace riassorbimento osseo soprattutto nelle osteoporosi postmenopausali mentre nelle forme senili la calciuria è normale ed è evidente solo un aumento dell'idrossiprolinuria. La vita sedentaria inoltre, il basso tenore di calcio alimentare, il fumo, la caffeina sono fattori che potrebbero giocare un ruolo coadiuvante nell'insorgenza dell'osteoporosi. La prevenzione va effettuata al di sopra della perdita del 20% di sostanza ossea che rappresenta la soglia per l'insorgenza di fratture.

La terapia dell'osteoporosi si può impostare su due fronti che non si escludono ma si completano a vicenda: quello della fisiokinesi e quello farmacologico (principalmente con calcitonina), senza togliere alcuna importanza agli interventi di natura ortopedica per la correzione delle fratture che di frequente insorgono nel paziente osteoporotico. La sollecitazione meccanica e la contrazione muscolare producono l'incremento della pressione sanguigna intramidollare, riducono l'immobilizzazione e bloccano l'osteoporosi.

Quindi la fisioterapia agisce sui disturbi vascolari, trofici, sul dolore, sulla rigidità e sulla demineralizzazione portando al recupero anatomico-funzionale. Sono da utilizzare le metodiche di: Kinesiterapia, elettroterapia di stimolo, massoterapia, idrokinesiterapia, ionoforesi, ergoterapia. Sono da prescrivere per l'effetto nocivo del calore e dello sforzo: le mobilizzazioni forzate, la termoterapia endogena ed esogena (forni, radar, Marconi), ultrasuoni e roentgen che risultano oltremodo dannosi. La kinesiterapia è il movimento assistito che deve interessare tutti i distretti con tecniche di potenziamento muscolare eseguite con metodiche isometriche ed isotoniche, con paziente seduto o in piedi, particolare attenzione va prestata agli esercizi in stretching (allungamento) favorevoli al rilasciamento dei muscoli in contrattura antalgica. Non si deve mai indurre ad eseguire gli esercizi con velocità producendo sforzo. La kinesiterapia induce l'osteogenesi, allontana il dolore specie se i movimenti sono assistiti ossia gradualmente e controbalanciati da modiche resistenze imposte dall'operatore. Anche la kinesiterapia passiva può essere utile nelle piccole articolazioni (mani e piedi) per evitare le retrazioni capsulo-ligamentose ma deve essere effettuata dolcemente e continuamente.

La massoterapia migliora la circolazione del sangue e agisce sulle terminazioni nervose con fine antalgico. La magnetoterapia ha azione

ricalcificante diretta. La ionoforesi con CaCl_2 all'1% o con calcitonina può anche essere utile.

L'elettroterapia stimola direttamente il muscolo e indirettamente favorisce lo scorrimento dei muscoli uno sull'altro nei vari piani. L'ergoterapia o terapia occupazionale ha un'azione rivitalizzante notevole oltre che dal punto di vista del recupero funzionale anche da quello della ripresa psicologica del soggetto: bisogna però attuarla dando la precedenza ai gesti utili e semplici.

La terapia farmacologica dell'osteoporosi si avvale principalmente della calcitonina che ha funzione ricostitutiva dell'osso distrutto oltre che effetto antalgico.

Negli ultimi anni si è registrato un progressivo spostamento dei clinici verso l'uso di calcitonine di pesci (salmone, anguille) o di uccelli e sono state pressochè tralasciate quelle estratte dai mammiferi (maiale, uomo, pecora) e ciò perchè le prime sono dotate di attività biologica più intensa e più duratura.

I punti chiave della molecola sono: l'anello chiuso dal ponte disolfuro o grilletto che attiva il cosiddetto activation side e le catene lineari con molteplici legami interaminoacidici che entrano in contatto col sito di legame o binding side. La calcitonina si ritrova anche in organi non bersaglio dell'ormone come il testicolo, l'esofago, il cervello, il cervelletto, il cuore. Le azioni della calcitonina sono: la regolazione del tasso calcemico, il favorimento dell'assorbimento intestinale del Ca, la protezione dello scheletro attraverso la regolazione dell'assorbimento osseo del calcio.

Le calcitonine utilizzate in farmacologia sono simili ma non uguali alla calcitonina umana: sono delle calcitonina-like peptides che hanno però un'attività molto più intensa della stessa CT umana e che probabilmente agiscono legandosi a peptidi endogeni che possiedono alta affinità per i recettori dell'ormone. Esistono variazioni dei tassi di calcitonina nell'uomo e nella donna relazionate all'età ma statisticamente prive di significato diagnostico o piuttosto difficilmente interpretabili sotto un profilo di attendibilità clinica. Infatti il livello di calcitonina ematico non dà informazioni patogenetiche utili poichè non conta tanto la quantità di ormone circolante, quanto l'efficienza bioumorale di esso che è legata all'interazione col recettore ed all'incremento dei tassi di AMPc, concetto quest'ultimo applicabile a tutti gli ormoni proteici.

Una unità internazionale di CT (I U.I. CT) è 1/10 della quantità di CT necessaria ad abbassare la calcemia di 1mg/100ml in ratti di 150 gr. di peso.

La CT può avere anche effetti su bersagli diversi dal tessuto osseo come ad esempio il tessuto nervoso ove esistono recettori per l'ormone stesso (ipotalamo, tronco encefalico). La CT influisce poi sui tassi di alcuni ormoni ipotalamici: si è visto che essa è in grado di abbassare i livelli plasmatici della prolattina che risultano invece incrementati dal PTH. Anche l'ACTH può essere variato (in aumento) dalla CT. Utilizzando alloperidolo come induttore di catalessi, si è visto che la CT potenzia l'effetto di tale farmaco. Attività specularmente opposta è posseduta dal PTH.

Inoltre la CT fa perdere la capacità di apprendimento nel ratto che risulta invece potenziata dal PTH. Questo fenomeno sarebbe legato all'attività analgesica della CT che, nel caso dei suddetti tests comportamentali, avrebbe la funzione di bloccare la soglia dello stimolo di apprendimento utilizzato che è di natura algogena. Potenziando il tasso di CT si nota un effetto analgesico completo.

La somministrazione di metisergide o di reserpina blocca l'attività analgesica della CT. La 5,7 idrossitriptamina somministrata al ratto in sede spinale blocca l'effetto analgesico della CT.

Si è visto che la CT somministrata per 30 gg in cefalee essenziali è molto efficace come analgesico (esp. di Scapagnini, Pollina e Patti).

Altri presidi terapeutici possono essere i seguenti:

Anabolizzanti di sintesi - Utilizzati soprattutto gli androgeni con effetti modesti. Essi migliorano lo stato generale e la psiche del malato, anche se non privi di importanti effetti collaterali, positivizzano, almeno in un primo tempo, il bilancio calcico. Sembrairebbero agire frenando la rarefazione ossea, specie se usati per lungo tempo.

Estrogeni - Sembrano bloccare i fenomeni di osteopenia e favorire l'aumento della massa ossea.

Calcioterapia - Potrebbe essere utile come reintegro del minerale perduto ma è assolutamente da prescrivere nei pazienti digitalizzati, nei litiasici renali ed è spesso causa di turbe digestive.

Fosforo - Non consigliato poichè considerato induttore di riassorbimento osseo.

Fluoruro sodico - In dosi di 30/100mg die associato a Ca e Vit. D sembrerebbe indurre attivazione nel tessuto osteoide.

Difosfonato - E' una sostanza bloccante l'attività osteoclastica in fase di studio. Sembrerebbe essere responsabile, a forti dosi, di blocco di mineralizzazione dell'osteoide.

Somatotropo - Si è visto avere un ruolo importante nella crescita della massa ossea.

Questa breve esposizione, pur nella sua concisione, si è sforzata di impostare e trattare il problema dell'osteoporosi nei suoi risvolti clinico-diagnostici e terapeutici non senza un doveroso riferimento all'utilità della prevenzione intesa come primum movens dell'intervento sanitario.

BIBLIOGRAFIA

- 1 -ADAMS P., DAVIES G.T. et SWEETNAM P. - Osteoporosis and the effects of aging on bone mass in elderly man and woman. Q.J. Med. 1970, 39, 601-615.
- 2 -ALBRIGHT F. - Osteoporosis - Ann. Intern. Med. 1947, 27, 861-882.
- 3 -BARBAGALLO S.G., CARBONE C., GENNARI C., MAZZUOLI G.F., MOL-LICA Q., MUSUMECI S., PRIOLO F., SCAPAGNINI U. - Relazione alla giornata di studio sull'osteoporosi - Patr. Sandoz - Taormina (Messina), maggio 1985.
- 4 -BARTLEY N.H., ARNOLD J.S. - Sex difference in human skeletal involution Nature, 1967, 214, 908-909.
- 5 -BORDIER P., SEZE DE S., MIRAVET L., BERBIR N. - Physiopathologie de l'ostéoporose de l'adulte jeune - Sem. Hôp. Paris 1974, 50 n°3.
- 6 -DAVID-CHAUSSE' J. et DAVID-CHAUSSE' F. - Les ostéoporoses d'immobilisation - Sem. Hôp. Paris 1966, 42, 13/15 (suppl.).
- 7 -DOYLE F. - Involutional osteoporosis - Clinical Endocrinol. Metabol. 1973, 25, 272-286.
- 8 -INTROZZI - Trattato di medicina interna, vol. X, USES, Firenze 1983.
- 9 -HENNEMAN P. - Treatment of post menopausal osteoporosis with gonadal steroids - Sem. Drug. Treat. 1972, 2, 15/19.
- 10 -MEUNIER P., VIGNON G., VAUZELLE J.L. - Méthodes hystologiques quantitatives en pathologie osseuse. Rev. Lyon. Med. 1969, 18, 133/142.
- 11 -SHAPIRO J.R., MOORE W.T., JORGENSEN H., REID J., EPPS C.H., WEDON D. - Osteoporosis: evolution of diagnosis and therapy. Arch. Intern. Med., 1975, 135, n°4, 563-567.
- 12 -WALLACH S., ALOIA J., COHN S. - Treatment of osteoporosis with calcitonin - Sem. Drug. Treat., 1972, 2, 21-25.

CASA DI CURA "CRISTO RE" - MESSINA
Ortopedia e traumatologia
Direttore Prof. Giovanni Trimarchi

**IMPORTANZA DELL'INDAGINE ARTROSCOPICA
NELLA DIAGNOSTICA DEI TRAUMATISMI SPORTIVI
DEL GINOCCHIO**

A. Buemi^o - C. Cammaroto^o - S. Crafa⁼ - A. Savica[^] - D. Spanò^{oo}
G. Zumbo^{''} - A. Longhitano^{^^}

RIASSUNTO

Gli autori illustrano la validità dell'artroscopia, eseguita in regime di rigida asepsi, nella diagnostica degli eventi traumatici del ginocchio suscettibili di trattamento medico o chirurgico. Ad una ampia e dettagliata descrizione della tecnica utilizzata, si aggiunge una casistica clinica che rende pienamente ragione delle premesse teoriche.

- ^o Medico specialista in Ortopedia, assistente ospedalità privata.
[^] Medico assistente ospedalità privata, specializzando in Ortopedia.
^{oo} Medico di guardia ospedalità privata, specializzando in Reumatologia.
^{''} Medico di guardia ospedalità privata, specializzando in Medicina dello Sport.
⁼ Medico operante in struttura ortopedica.
^{^^} Medico interno Rep. geriatria, Università di Catania, specializzando in Reumatologia.

**IMPORTANZA DELL'INDAGINE ARTROSCOPICA
NELLA DIAGNOSTICA DEI TRAUMATISMI SPORTIVI
DEL GINOCCHIO**

A. Buemi - C. Cammaroto - S. Crafa - A. Savica - D. Spanò
G. Zumbo - A. Longhitano



Negli ultimi anni l'indagine artroscopica ha acquisito un ruolo sicuramente preponderante nella diagnostica delle lesioni traumatiche del ginocchio, tale metodica risulta ancor di più utile e preziosa se applicata al vasto e complesso campo della traumatologia sportiva che oggi, sempre con maggiore frequenza, si avvale di strumenti diagnostici il più possibile sicuri e risolutivi.

La tecnica dell'artroscopia articolare ha come precursore Takagi nel 1918 e dopo di lui Bircher (1921) e Burman (1931) ma solo nel 1959 con la costruzione del famoso artroscopio n. 21 di Watanabe fu possibile l'applicazione pratica di tale tecnica; intanto nel 1960 Hopkins introdusse il sistema di lenti a «bastoncino» finché nel 1970 l'artroscopia è definitivamente entrata nelle routinarie indagini diagnostiche di ortopedici e reumatologi poiché si è riconosciuto all'unanimità il suo indiscusso valore diagnostico.

Lo strumentario è costituito da un sistema ottico con tre diversi tipi di lenti (a 0°, a 30°, a 70°) che permettono di esplorare la cavità articolare nelle migliori condizioni nei vari angoli di visione. L'angolo di visione è quello compreso tra l'asse orizzontale del telescopio e la bisettrice del campo visivo.

Al sistema ottico si associano il sistema di illuminazione composto da un cavo portaluce e da un generatore di luce con flash incorporato ed il sistema meccanico costituito da una cannula a camicia, da un trokar appuntito, da un otturatore smusso e da un uncino palpatore. Infine, per fissare l'immagine, è necessario un gruppo fotografico o di ripresa per videotape.

L'indagine va eseguita in sala operatoria in regime di rigida asepsi.

La delicatezza dello strumento utilizzato controindica sterilizzazioni in autoclave dando la preferenza ai lavaggi con glutaraldeide attivata o all'esposizione al gas ossido di etilene per 4 ore.

Nella nostra clinica le apparecchiature, custodite in un'apposita teca, ermeticamente chiusa, sono sterilizzate per 24 ore con vapori di formalina ad alta concentrazione, secondo un'efficace metodica proposta da autori giapponesi.

Nella figura 1 si può visionare la nostra apparecchiatura per l'indagine artroscopica.

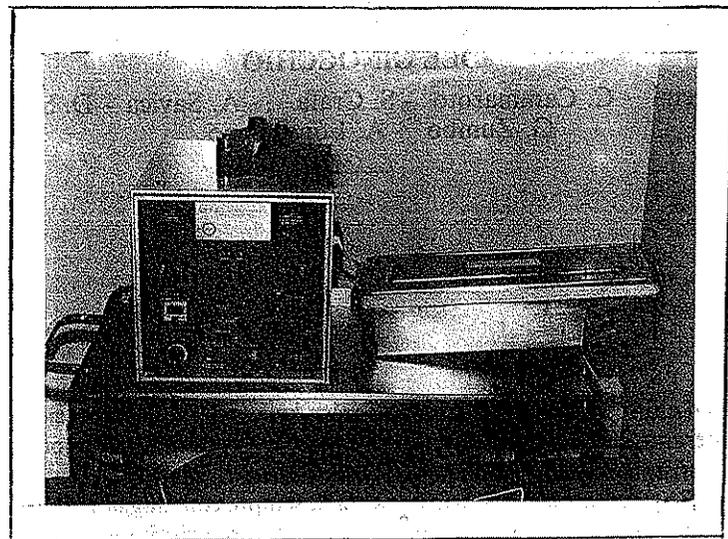


Fig. 1 - Apparecchiatura per indagine artroscopica in uso nella clinica «Cristo Re» di Messina.

L'anestesia impiegata nell'esecuzione di un'artroscopia può essere locale, generale o spinale: la prima è utile quando l'indagine ha soltanto scopo diagnostico, la seconda quando si prevede che all'esplorazione possa seguire l'intervento chirurgico, la terza qualora si tratti di pazienti con insufficienza respiratoria.

La via d'accesso da noi usata è la antero-esterna localizzata in corrispondenza della fossetta triangolare sottorotulea (nota anche col nome di triangolo di Harty-Joyce) ove l'apparecchio viene introdotto mantenendosi ad 1 cm sopra il piatto tibiale esterno ed a 1/2 cm all'esterno del tendine rotuleo, questa via consente l'esplorazione di gran parte dell'articolazione; altre vie meno utilizzate sono la via centrale di Gillquist, la antero-mediale, la sovrarotulea esterna, la prepatellare laterale e le posteriori.

Non siamo soliti applicare fascia ischemica per non alterare il circolo della sinovia che, in tal caso, apparirebbe totalmente esangue.

Dopo l'opportuna anestesia, il paziente viene posto sul letto con le ginocchia flesse a 90° cercando di bloccare l'estremità distale della coscia in modo da poter sollecitare il ginocchio interessato nei movimenti di varo e di vago; si pratica poi nel triangolo di Harty-Joyce, alle distanze prima riferite, un'incisione di circa 5 mm ad andamento trasversale, attraverso talee varco viene poi introdotto il trokar, a sua volta inserito nella camicia o cannula, che perfora la capsula articolare dirigendosi verso la gola intercondiloidea. Per

evitare lesioni alla cartilagine, superata la capsula, il trokar viene sostituito dall'otturatore smosso che, superata la sinovia, si dirige, a ginocchio esteso, nel recesso sovrapatellare.

Rimosso l'otturatore, si inserisce il sistema ottico raccordato al cavo portalucente mentre un sistema d'infusione di soluzione fisiologica, contenuta in un flacone sistemato ad almeno 1 metro dal piano del letto e destinata all'irrigazione ed alla distensione dell'articolazione, viene collegato alla camicia. L'erogazione del liquido avviene ad intermittenza in quantità di 60/100 cc per volta, mentre il deflusso è garantito da un ago opportunamente posizionato nello sfondato sottoquadricipitale.

L'esplorazione interessa dapprima lo sfondato sottoquadricipitale, successivamente l'obiettivo visionerà l'articolazione femoro-patellare sempre mantenendo in estensione il ginocchio, quindi, flettendo l'arto di 30/40 gradi ed applicandovi una opportuna forza valgzante, sarà possibile esaminare il comparto femoro-tibiale mediale ed in particolare il corno anteriore del menisco mediale. L'osservazione viene poi spostata al comparto anteriore dell'articolazione per visionare il condilo femorale, il piatto tibiale, il solco intercondiloideo (col ligamento mucoso, il ligamento crociato anteriore e parte del posteriore), infine applicando una forza varizzante e flettendo il ginocchio di 80 gradi sarà possibile ispezionare gran parte del menisco e delle superfici articolari laterali.

Alla fine dell'operazione, dopo sutura del tramite seguita all'estrazione dell'apparecchio dal cavo vascolare, si provvede ad immobilizzazione dell'articolazione con bendaggio elastico, prescrivendo riposo assoluto per 24 ore ed attività limitata per alcuni giorni.

Secondo recenti vedute oltre il 70% dei traumi riportati durante attività sportiva interessano l'articolazione del ginocchio.

Essi si ripercuotono principalmente sui menischi oltre che sui ligamenti collaterali. La lesione meniscale è longitudinale e molto spesso evolve verso lacerazioni «a manico di secchia» con dislocazioni del frammento interno della fossa intercondiloidea; ma può anche essere radiale o trasversa oppure orizzontale o a clivaggio (da Jacksorn 1978).

Aperta rimane poi la *vexata questio* della condromalacia rotulea la cui causa, secondo gli orientamenti più recenti, risiede nello squilibrio meccanico del ginocchio che si accompagna a dislocazione e sublussazione patellare, ed è molto spesso consequenziale a prolungati esercizi ginnici e ai frequenti traumatismi riportati nelle gare sportive.

L'indagine artroscopica in questo caso sarebbe indispensabile per il riscontro delle lesioni cartilaginee precoci che, se corrette al momento opportuno, possono condurre all'artrosi del ginocchio. (da Henche, 1973; Dorfmann e coll. 1984; Jackson e Dandy 1967; Casscells, 1979; Frizziero e coll. 1979; Bellando Randone e coll. 1980; Lund e Nilsson, 1980).

La diagnostica artroscopica del ginocchio nella traumatologia sportiva può anche essere indispensabile per il riscontro di fratture condrali e di corpi mobili che, per l'assenza di quadri radiologici patognomonici, possono mimare una sintomatologia meniscale per la frequenza di episodi di blocco articolare.

Ma accanto a tutta una patologia di interesse chirurgico ed ortopedico in particolare, l'artroscopia del ginocchio può anche fornire utili ragguagli nella diagnosi delle frequentissime sinoviti traumatiche dell'atleta, suscettibili di solo trattamento medico.

Applicazioni sicuramente extrasportive dell'artroscopia del ginocchio sono poi quelle indispensabili per la diagnosi delle monoartriti la cui interpretazione etiopatogenetica, ai fini di un corretto programma terapeutico, è talmente complessa da richiedere il ricorso all'indagine artroscopica corredata da prelievo biotico.

Le figure n. 2 e n. 3 riportano due nostri casi clinici: uno di iperemia traumatica della sinovia regredita con trattamento medico ed uno di sfrangiamento meniscale con protrusione del frammento nella gola intercondiloidea risolto con intervento di meniscectomia, entrambe le casistiche riguardano giovani atleti.

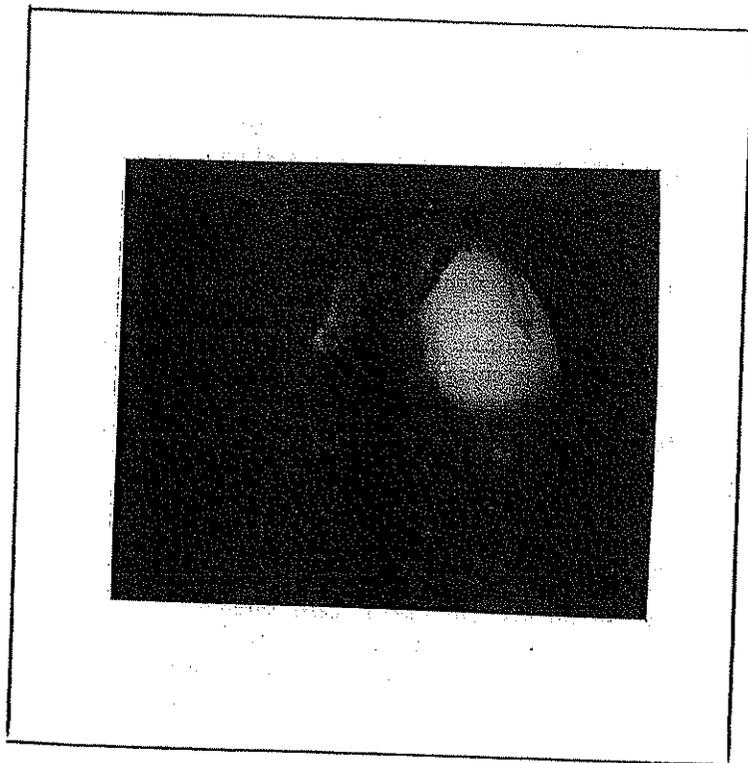


Fig. 2 - Sinovia iperemica da traumatismo del ginocchio, patologia regredibile con solo trattamento medico.

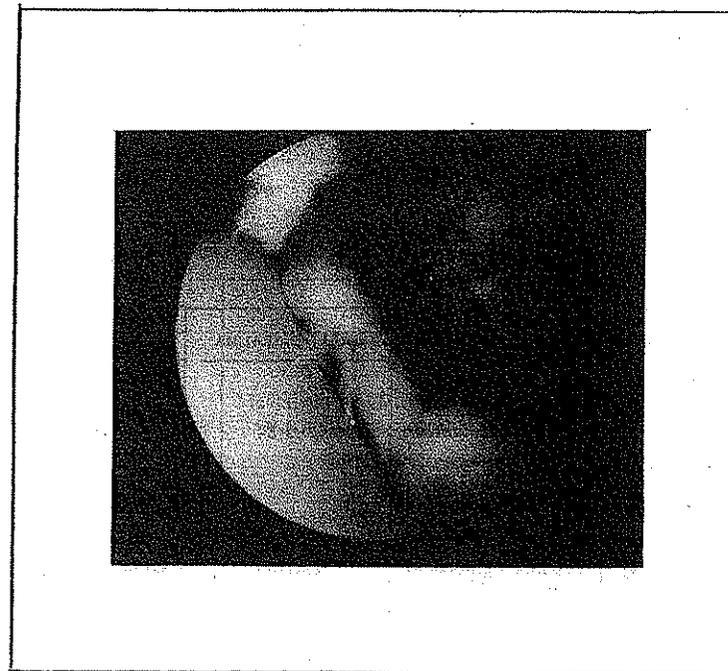


Fig. 3 - Lesione meniscale interna e protrusione di un lembo sfaldato nella gola intercondiloidea. Si evidenzia rottura del ligamento crociato anteriore.



Per convalidare l'importanza di quanto si è detto finora abbiamo effettuato uno studio su sei atleti (5 maschi e una femmina) affetti da patologie traumatiche del ginocchio e sottoposti ad indagine artroscopica finalizzata ad accertare la localizzazione e l'entità del danno articolare. I dati della nostra ricerca sono tabellati in figura 4.

**INDAGINE SU 6 CASI DI PATOLOGIA TRAUMATICA DEL GINOCCHIO DIAGNOSTICATA
CON ESAMI ARTROSCOPICI**

FIG. 4

PAZIENTI	ETÀ	SESSO	AFFEZIONE	DATA DEL TRAUMA	SINTOMI
1	23	M	Trauma al ginocchio sx	20/3/84	Gonalgia blocco articolare
2	32	M	Trauma ginocchio dx	23/1/84	Gonalgia del comparto interno con blocco articolare
3	26	M	Trauma ginocchio con vistoso emartro	6/2/84	Gonalgia alla interlinea articolare interna con notevole limitazione funzionale
4	26	F	Trauma due mesi prima del ricovero al ginocchio sx	27/2/84	Gonalgia spiccata all'interlinea articolare interna
5	24	M	Distorsione ginocchio dx	2/2/84	Gonalgia: dolente la pressione sul comparto interno
6.	25	M	Trauma ginocchio sx	7/10/83	Gonalgia del comparto esterno

RISCONTRO DIAGNOSTICO	TERAPIA	RISULTATO CLINICO
Artroscopia il 30/3/84: Lesione pregressa del crociato anteriore e lesione del corno posteriore menisco esterno	Massaggi + elettroterapia + forni al ginocchio	Molto buono dopo 1 mese
Artroscopia il 26/1/84: Lesione menisco interno con reazione iperemica sinoviale	Meniscectomia mediale + gesso + massoterapia + elettroterapia quadricipite	Controllo dopo 1 mese: molto buono
Artroscopia il 12/2/84: Lesione del menisco mediale sul corno anteriore	Meniscectomia mediale + gesso + massaggi ed elettroterapia quadricipite	Controllo a 2 mesi: molto buono
Artroscopia il 29/4/84: Lesione menisco interno (Corno posteriore) con reazione iperemica sinoviale ed ipertrofia dei villi	Meniscectomia mediale + gesso + massaggi ed elettroterapia quadricipite	Controllo dopo 1 mese: discreto
Artroscopia il 6/2/84: Lesioni del corpo del menisco interno con sfrangiamento tipo flap. iperemia sinoviale	Meniscectomia + gesso + chinesiterapia massaggi ed ultrasuoni	Controllo dopo 1 mese: molto buono
Artroscopia il 13/10/83: Lesione minima del menisco interno	Fans + massaggi ed elettroterapia del quadricipite	Controllo ad 1 mese: molto buono

Da una prima approssimativa valutazione della tabella si può subito evincere l'enorme utilità del riscontro artroscopico soprattutto per quei casi anamnesticamente vaghi e difficilmente inquadrabili nei canoni di una patologia ben precisa: in tali occasioni la metodica da noi utilizzata ci ha consentito di avviare il paziente verso i presidi terapeutici medici, chirurgici o fisioterapici più idonei alla propria affezione articolare.

Ciò ha recato immediato sollievo al malato ed evitato a noi medici inutile dispendio di tempo e di energie.

Tutti i casi in esame hanno ottenuto, ad eccezione di uno, il giudizio clinico di *MOLTO BUONO*. Per la formulazione di tale giudizio ci siamo attenuti alla valutazione delle massime escursioni in flessione-estensione dell'articolazione in esame, registrate dopo un mese dalla sospensione del trattamento terapeutico.

L'unico caso classificato come *DISCRETO* è quello di una atleta che manifestava, accanto ad una vistosa lacerazione del corno posteriore del menisco interno, una spiccata sinovite villonodulare ipertrofica che ha impedito il pieno recupero della funzionalità articolare.

In conclusione, lo scopo che questa breve monografia si prefigge, sia pure con le limitazioni insite nella vastità dell'argomento trattato, è quello di dimostrare come, con una metodica semplice, economica e di esecuzione relativamente facile, sia possibile intervenire prontamente nei traumi sportivi del ginocchio evitando terapie incongrue che, oltre ad essere inefficaci, potrebbero, a lungo andare, aggravare lo stesso danno articolare.



BIBLIOGRAFIA

- 1 - CAMMAROTO C., CRAFA S., LONGHITANO A., SAVICA A., SPANÒ D. *Recenti acquisizioni in tema di artriti infettive*. Medicina e Sanità, Anno I, fasc. III, Roma 1985.
- 2 - FRIZZIERO L., ZIZZI F., SGOBBI S., FACCHINI A., FERRUZZI A. *L'artroscopia. Una tecnica attuale nella diagnosi della patologia del ginocchio*. Chir. Org. Mov., 1978, 64, 277.
- 3 - FRIZZIERO L., ZIZZI F., SGOBBI S., FERRUZZI A. *La condromalacia della rotula: Cenni patogenetici ed aspetti artroscopici*. Reumatismo, 1979, 31, 365.
- 4 - INTROIZZI. *Trattamento di Medicina Interna*. USEF, Firenze 1983.
- 5 - JACKSON D.W., JARRET H. e coll. *Injury prediction in the young athlete. A preliminary report*. Am. J. Sports Med. 1978, 6,6/11.
- 6 - PELLACCI F. *Manuale di tecnica artroscopica del ginocchio*. Aulo Gaggi editore, Bologna 1983.
- 7 - TAKAGI K. *Arthroscopie*. Clin. ortop. 167, 6-8, 1982.
- 8 - WATANABE M. *Present state of arthroscopy Intern. Orthop. SICOT*, 2, 101-108, 1978.
- 9 - WATANABE M. *Arthroscopy. The present state*. Orthop. Clin. North America, 10, 505-522, 1979.



**FATTORI LOCALI E GENERALI
COME CAUSE DELL'ARTROSI**

S. Proni - L. Bonanni - M. Silleni - A. Longhitano
D. Spanò - S. Crafa - A. Buemi



**FATTORI LOCALI E GENERALI
COME CAUSE DELL'ARTROSI**

S. Proni - L. Bonanni - M. Silleni - A. Longhitano
D. Spanò - S. Crafa - A. Buemi



Inquadramento nosografico e patogenesi

L'artrosi è essenzialmente una malattia della cartilagine articolare, anche se non si debbono ignorare le modificazioni morfologiche e biomeccaniche cui va incontro l'osso subcondrale nel corso della malattia, ed è perciò sulla cartilagine articolare che si appunta la ricerca patogenetica.

Le prime e quasi intuitive indicazioni sulla possibilità di impianto e di evoluzione di una forma morbosa in un determinato organo o tessuto nascono dalla conoscenza il più possibile approfondita della morfologia, della composizione e della fisiologia del tessuto stesso, per cui è utile premettere alcune di queste nozioni fondamentali.

La cartilagine articolare è anzitutto un tessuto isolato e privo di vasi sanguigni e linfatici nonché di nervi. La prima conseguenza di questa situazione riguarda la nutrizione. Le sostanze nutritive diffondono attraverso i plessi vascolari sinoviali, la membrana sinoviale, il liquido sinoviale, la matrice intercellulare per raggiungere infine il condrocita.

Solo nella cartilagine immatura si ha un contributo alla nutrizione degli strati più profondi ad opera dei vasi subcondriali. Nell'adulto tale contributo,

se esiste, è trascurabile.

Altra conseguenza dell'isolamento del tessuto è l'insensibilità dolorifica a danni chimici e meccanici finché non si manifesti una reazione della sinoviale. Solo allora l'individuo ha coscienza dello stato patologico dell'articolazione. Ancora conseguenza della mancanza di vascolarizzazione è l'impossibilità del tessuto cartilagineo di rispondere con il meccanismo difensivo dell'infiammazione alle lesioni, che perciò hanno possibilità rigenerative estremamente ridotte.

Una caratteristica strutturale fondamentale della cartilagine articolare è costituita dalla scarsa densità cellulare; tuttavia, questi pochi condrociti sono ben attivi dal punto di vista metabolico, come dimostrato sia dall'aspetto ultrastrutturale di abbondante reticolo endoplasmico, nonché di cisterne e apparato di Golgi dilatati, sia dalla capacità di consumare ossigeno e di incorporare precursori marcati.

I condrociti della cartilagine adulta non si riproducono in condizioni normali, tanto che in essi non si osservano quasi mai figure mitotiche. La capacità di sintetizzare DNA per la duplicazione non è tuttavia definitivamente scomparsa, tanto che, in certe situazioni, come appunto nell'artrosi, la sintesi del DNA può essere riattivata e le cellule cominciano a riprodursi.

Alla povertà di cellule la cartilagine articolare contrappone un'abbondante matrice extracellulare la cui struttura portante è costituita dalle fibre collagene. Esse sono disposte secondo una precisa architettura; uno strato superficiale di sottilissime fibrille disposte parallelamente alla superficie libera costituisce la "lamina splendens"; segue lo strato delle fibre tangenziali pure parallele alla superficie, più profondamente è situato lo strato di transizione con fibre disposte disordinatamente, ad eccezione che nelle capsule pericellulari; segue lo strato radiato a fibre più grosse disposte irregolarmente e infine lo strato calcificato con fibre perpendicolari alla superficie. Le fibre collagene della cartilagine articolare hanno una struttura molecolare caratteristica nel senso che la molecola elementare è, nella cartilagine adulta costituita da tre filamenti tipo alfa I, e presentano un metabolismo così lento da poter essere considerato praticamente stabili.

Sebbene non si abbiano ancora dei dati definitivi, il condrocita sembra infatti sprovvisto di attività collagenolitica di cui è invece fornita la sinoviale, ma solo in condizioni patologiche come nell'artrite reumatoide.

L'altro componente principale della matrice è il proteoglicano formato da complesse macromolecole i cui elementi costitutivi sono i glicosaminoglicani (condroitinsolfato e cheratansolfato) legati come le barbe di una penna ad un asse centrale proteico, il quale a sua volta si lega per mezzo di un legame glicoproteico ad una lunga molecola di acido ialuronico che viene così a costituire la struttura centrale del sistema. La struttura ramificata del complesso ha un peso molecolare altissimo ($26 - 40 \times 10^6$ Daltons) ed è dotata di forti cariche elettronegative che per reciproca repulsione conferiscono notevole rigidità al sistema e mantengono legata una notevole quantità di acqua.

Le gigantesche molecole dei proteoglicani costituiscono così un ideale "materiale di riempimento" della rete collagene cui conferiscono elasticità e resistenza alla pressione. D'altro canto i proteoglicani contraggono con il collagene anche dei veri e propri legami chimici, il che impediscono loro di spostarsi, di scorrere cioè all'interno della rete collagene stessa. Essi sono inoltre il fattore limitante della diffusione attraverso la materia di molecole provenienti dal liquido sinoviale. Si ritiene che solo molecole di dimensioni al di sotto di 68 Angstroms possano diffondere attraverso la matrice, da cui sono escluse quindi tutte le proteine ed eccezione delle più piccole come le albumine.

A differenza del collagene, il metabolismo dei proteoglicani è piuttosto attivo nella cartilagine articolare, e si è dimostrato che una certa frazione ha un'emivita di solo otto giorni.

Esistono dunque enzimi lisosomiali ed extrasomiali condrocitari capaci di degradare i proteoglicani in condizioni fisiologiche. Parallelamente il condrocita ha un'elevata attività biosintetica, per lo meno nei confronti dei proteoglicani, necessaria per il mantenimento dell'omeostasi tissutale.

In sintesi, la cartilagine articolare appare mirabilmente adatta per adempiere le sue principali funzioni che sono quelle di sopportare il carico statico e dinamico e quella di permettere il dolce scivolamento dei campi articolari durante il moto. È importante sottolineare come tutti i principali componenti del tessuto concorrano, armonicamente integrandosi, nell'espletamento dei compiti fisiologici. Così durante il carico, la rete collagene inestensibile, impedisce formazioni della cartilagine mentre la grande molecola dei proteoglicani con il suo alone di idratazione costituisce l'ideale ammortizzatore di pressione. La cellula poi, regolando la composizione della matrice, ne cura l'adeguamento continuo delle richieste fisiologiche.

Anche per il fenomeno dallo scivolamento reciproco delle superfici libere cartilaginee è requisito essenziale il mantenimento di un uniforme rapporto funzionale e spaziale dei componenti del tessuto. Si sa, ora, grazie al microscopio a scansione, che la superficie libera cartilaginea è formata dal fittissimo intreccio di fini fibre collagene rivestite da un gel di proteoglicani e che essa non è liscia ma cosparsa di minuscole depressioni corrispondenti alle sottostanti cellule. È in queste cavità e nelle ondulazioni maggiori che rimangono intrappolati durante il movimento laghi di liquido sinoviale, ricco di acido ialuronico e di proteine, assicurando così un particolarissimo ed efficiente sistema di lubrificazione.

Lo studio patogenetico dell'artrosi ha compiuto sostanziali progressi allorché si è incominciato a comprendere che questa malattia rappresenta un processo prettamente focale e che solo l'analisi della lesione iniziale rappresentata dall'area di fibrillazione, associata allo studio di modelli sperimentali, può fornire ragguagli sull'essenza e sulla evoluzione del processo patologico.

Il prendere in considerazione lesioni conclamate, come ad esempio il materiale patologico ricavato al momento della sostituzione protesica, fornisce

solo atti viziati dalla sovrapposizione di fenomeni regressivi e di tentativi di riparazione.

Il primo evento biochimico rilevabile nelle lesioni artrosiche iniziali consiste in una diminuzione del contenuto in proteoglicani che risulta direttamente proporzionale alla gravità della lesione. La perdita di proteoglicani riguarda soprattutto il cherato-solfato mentre il condroitin-4-solfato è aumentato. Per di più, i proteoglicani presenti nella matrice appaiono meno aggregati nel senso che si ritrovano in complessi molecolari più piccoli e soprattutto meno legati alle strutture fibrillari. Paradossalmente, nonostante la perdita di proteoglicani, la cartilagine in preda ad artrosi iniziale è più ricca di acqua e la assorbe con maggior avidità.

È probabile tuttavia che in questa alterata situazione l'acqua si combini alla fibra collagene utilizzando i legami idrogeno lasciati liberi, con disaggregazione delle parti non fibrillari della matrice. La concentrazione del collagene non subisce invece variazioni di rilievo almeno nelle fasi iniziali dell'artrosi. La sua struttura tuttavia non è più la stessa accanto alle molecole di collagene formate dalle tre subunità alfa I caratteristiche della cartilagine adulta, i condrociti della cartilagine artrosica cominciano a sintetizzare anche collagene con la struttura: alfa I, alfa II.

I dati quantitativi della composizione della cartilagine artrosica, confermati anche dalla osservazione morfologica che mette in evidenza un tessuto gravemente alterato nella sua struttura, impoverito in proteoglicani e con frammentazione della trama fibrillare, hanno fatto in passato erroneamente ritenere che in questo processo patologico la cartilagine andasse incontro ad un progressivo scadimento della sua attività metabolica e conseguentemente anche della sua capacità riparativa. Sempre secondo questa vecchia interpretazione anzi, sarebbe stata proprio una progressiva "decadenza biologica" della cartilagine articolare a renderla più facilmente suscettibile all'usura meccanica e in definitiva allo sviluppo delle lesioni artrosiche.

In realtà gli studi di cinetica cellulare hanno evidenziato una situazione ben diversa. Nel corso dello sviluppo dell'artrosi si assiste ad una stimolazione dell'attività condrocitaria: le cellule prima quiescenti riattivano improvvisamente la sintesi del DNA e ricominciano a proliferare dando origine ai caratteristici nidi cellulari. L'incorporazione del solfato marcato è accresciuta; la sintesi delle proteine e dei glicosaminoglicani raddoppia. Si tratta cioè di un tessuto che è in preda ad intensa anche se incoerente attività riparativa. L'assenza del processo non deve quindi consistere in una graduale e ineluttabile degradazione di un tessuto la cui attività si è andata progressivamente riducendo di pari passo con il processo dell'invecchiamento, bensì in un fenomeno attivo di aggressione alle strutture della matrice. Ora da dove può avvenire l'aggressione? Si è parlato all'inizio dell'isolamento della cartilagine articolare dal punto di vista biologico. È necessario perciò che l'aggressione si produca all'interno del tessuto stesso in quanto il liquido sinoviale, primo sospettato, è stato escluso per una varietà di ragioni. Già i primi saggi enzimatici avevano rilevato un generico aumento di attività di alcuni enzimi

idrolitici a sede intralisosomiale; in seguito si è potuto verificare nella cartilagine artrosica un'esaltazione di attività di tutta una serie di enzimi capaci di degradare la parte proteica del proteoglicano.

Si è ancora incerti se attribuire un ruolo predominante alla catepsina D, enzima lisosomiale che agisce a pH acido, oppure a proteasi neutre, agenti ad un pH intorno alla neutralità. È probabile che non si debba attribuire la responsabilità della degradazione del proteoglicano ad un solo enzima, ma ad una batteria di enzimi di cui alcuni come le proteasi agiscono sul nucleo proteico, altri di tipo glicosaminidasi attaccano il polisaccaride desolforato ad opera delle solfatasi.

Di fronte ad un fenomeno di così evidente importanza ci si è chiesti se l'attivazione degli enzimi lisosomiali potesse rappresentare un fenomeno primitivo e centrale nella patogenesi del processo artrosico. Una conferma, sia pure indiretta, è venuta da una ricerca sperimentale condotta, utilizzando la vitamina A, agente capace di attivare gli enzimi lisosomiali, iniettandola in articolazioni di conigli. A distanza di pochi giorni si manifestava un imponente aumento di attività della fosfatasi acida (tipico enzima lisosomiale), seguito dalla diminuzione della concentrazione di proteoglicani e dall'instaurarsi di tipiche lesioni artrosiche. La risposta cellulare è quella tipica osservata nell'artrosi umana: proliferazione cellulare e aumento della sintesi di glicosaminoglicani, preferibilmente di condroitin-4-solfato.

Si può ritenere, data l'assoluta analogia dal punto di vista morfologico e metabolico, che un agente attivatore degli enzimi idrolitici lisosomiali possa produrre un processo artrosico sovrapponibile a quello sviluppatosi naturalmente.

Vediamo ora alla luce di questi dati come si può ricostruire il processo di degradazione della cartilagine artrosica.

Un agente eziologico qualsiasi, attiva gli enzimi idrolitici lisosomiali, che degradano i proteoglicani e frammenti molecolari piccoli o meno strettamente legati alle strutture fibrillari.

La molecola di proteoglicano con il suo alone d'idratazione conferisce resistenza alla impalcatura collagene sia per i legami chimici che si stabiliscono, sia per il supporto fisico dovuto alla rigidità della molecola fortemente elettronegativa.

Quando il complesso proteoglicanico si frammenta, la trama collagene non più sostenuta si deforma sotto il carico e, come hanno dimostrato le ricerche di biomeccanica dopo un numero sufficiente di sollecitazioni cicliche si rompe.

Se si tiene presente ora l'importanza della superficie libera della cartilagine per il meccanismo di scivolamento e la distribuzione del carico, si può facilmente immaginare quale sia il risultato della frammentazione di questo fittissimo intreccio di fibre collagene. Le sollecitazioni meccaniche abrasive le fibre collagene e lasciano scoperti gli strati più profondi. Lo scorrimento delle superficie articolari viene reso più difficoltoso realizzandosi un brusco

aumento dell'attrito meccanico che contribuisce ad aggravare il danno. Contemporaneamente si sfaldano dalla superficie frammenti di tessuto degenerato che cadono nel cavo articolare provocando una reazione di tipo infiammatorio della sinoviale. Oltre a questo effetto prevalentemente fisico la perdita di proteoglicano produce alterazioni del microambiente circostante la cellula che ne modificano profondamente l'attività. Nel tentativo di reintegrare le perdite, il condrocita accelera la biosintesi dei proteoglicani e riprende l'attività mitotica.

In sintesi la cellula va paradossalmente incontro ad un processo che si potrebbe definire di ringiovanimento, come dimostrato dalla presenza nella matrice di due elementi caratteristici, della cartilagine giovane: il collagene tipo alfa I, alfa II ed il condrotin-4-solfato.

Lo sforzo riparativo non è tuttavia quasi mai efficiente in quanto l'architettura della matrice non riacquista più l'organizzazione originale e inoltre continua ad essere sottoposta ad azioni lesive per cui il processo si *perpetua automantenendosi*.

È chiaro che anche lo sforzo riparativo delle cellule cartilaginee si esaurisce nel tempo cosicché nelle fasi avanzate di artrosi le cellule perdono la capacità di sintetizzare e di riprodursi ed il processo diviene irreversibile.

A questo punto i fenomeni produttivi si sovrappongono ai fatti regressivi; oltre alla già citata reazione infiammatoria della sinoviale, la presenza nel cavo articolare di materiale di degradazione della cartilagine induce, la formazione di osteofiti. La sequenza di eventi ora ricordata rappresenta dunque la via seguita dal processo artrosico nella fase che segue l'instaurarsi del danno primitivo a livello della cartilagine articolare. Si tende comunemente a ritenere che questo schema di degradazione nella cartilagine sia in realtà comune a tutte le forme di artrosi.

Giova infatti ripetere che sono le cellule che, danneggiate in modo diretto o indiretto da noxae patogene, liberano gli enzimi lisosomiali innescando così i processi degradativi, e che sono sempre le cellule, o meglio, quelle che sono sopravvissute al danno iniziale, ad iniziare la sequenza dei fenomeni riparativi.

Rimane da chiarire come queste varie cause arrivino a provocare il danno iniziale che innesca il comune meccanismo di degradazione che è stato descritto. È questo l'argomento ancora più aperto alla discussione e tuttora oggetto di polemiche.

Secondo molti ricercatori nello sviluppo dell'artrosi il fenomeno chiave consiste nella formazione della lesione iniziale (che può probabilmente essere identificata nella "fibrillazione") della cartilagine articolare. Una volta prodottasi questa lesione iniziale il processo patologico proseguirebbe in modo automatico.

A questo punto evidentemente il problema è solo spostato a livello della ricerca del meccanismo di formazione della fibrillazione.

Due teorie principali si confrontano:

1) Un affaticamento meccanico delle fibre collagene che sono etiologicamente inerti, o quasi, condurrebbe ad una rottura dei legami tra le fibre stesse. Il cedimento della rete collagene provocherebbe poi la fuga dei proteoglicani della matrice osservata nella cartilagine fibrillata.

2) Numerosi fattori meccanici e metabolici potrebbero agire direttamente sulla cellula, con meccanismi ancora sconosciuti, attivandone gli enzimi idrolitici lisosomiali ed innescando così il processo di degradazione dei proteoglicani. La matrice così impoverita non resisterebbe alle normali sollecitazioni meccaniche e subirebbe un danno morfologicamente evidente sotto forma di fibrillazione.

Si è detto però all'inizio di come la cellula, il collagene, i proteoglicani della cartilagine articolare formino una struttura integrata i cui singoli componenti si influenzano reciprocamente in modo così stretto che ogni minima modificazione di uno di essi si ripercuote sugli altri per cui una netta separazione fra le due teorie non ha ragione di esistere.

È molto probabile pertanto che non si possa identificare in un'unica struttura della cartilagine articolare il bersaglio dei vari agenti eziologici dell'artrosi, ma bensì che si debba di volta in volta indicare nelle cellule, nei proteoglicani o nel collagene la sede del danno iniziale, a seconda della natura dell'agente eziologico. Questa ipotesi è suffragata da varie dimostrazioni sperimentali. Si è detto di come l'azione della Vitamina A sui lisosomi dei condrociti sia in grado di provocare l'artrosi, e questo è un esempio di artrosi provocata da azione lesiva diretta sulle cellule; ma si sa anche che un processo analogo può essere riprodotto sottoponendo la cartilagine articolare all'azione di un enzima proteolitico, la papaina, che agisce direttamente sui proteoglicani della cartilagine articolare. Allo stesso modo il carico ciclico della cartilagine prolungato abbastanza a lungo provoca secondo Freeman la rottura delle fibre collagene superficiali innescando il processo artrosico.

Passando dal campo sperimentale a quello umano è senz'altro possibile ipotizzare per ciascuna delle forme secondarie un plausibile punto d'attacco su una o più di queste strutture bersaglio. Per quanto riguarda infatti la forma di artrosi da causa "meccanica", è probabile che la struttura interessata primitivamente sia il collagene attraverso il meccanismo sostenuto da Freeman. Tra le forme artrosiche di origine disendocrina, emblematico può essere il caso della artrosi da malattia di Cushing, nella quale è senz'altro probabile che il danno primitivo risieda a livello del proteoglicano la cui biosintesi è inibita dall'eccesso di cortisone circolante.

Nell'artrosi che segue a processi infiammatori che coinvolgono l'articolazione il naturale punto di attacco degli enzimi idrolitici liberati dai lisosomi dei granulociti è di nuovo la grossa molecola del proteoglicano.

Per quanto riguarda poi la così detta artrosi primitiva generalizzata, l'ipotesi più probabile è che esista in questa forma a livello di una delle strutture cellulari od extracellulari un difetto, genotipicamente determinato, tale da compromettere la funzione e ridurre la resistenza alle normali sollecitazioni

funzionali. È questo infatti un esempio del classico concetto di sovraccarico funzionale relativo.

Resta importante l'acquisizione del dato secondo cui la cartilagine articolare possiede nelle fasi iniziali della malattia artrosica un vigoroso potere riparativo che potrebbe essere sfruttato nel modo migliore se si ridurranno al minimo le sollecitazioni meccaniche che non permettono al processo riparativo stesso di raggiungere un risultato utile.

Nelle fasi avanzate invece è comunque irreversibile. Altra considerazione riguarda l'ampio spazio che prevedibilmente avranno in futuro le terapie farmacologiche volte da un lato a ridurre i processi degradativi enzimatici, dall'altro a stimolare la resintesi dei proteoglicani. In questo discorso si innesta il problema del cortisone che da un lato ha azione benefica attraverso una provata azione stabilizzante sulle membrane lisosomiali, dall'altro ha un effetto sfavorevole in quanto inibisce la sintesi dei proteoglicani e la riproduzione cellulare. È probabile che se ne possa permettere l'uso solo nelle fasi iniziali del processo artrosico in cui la degradazione enzimatica rappresenta l'elemento dominante del quadro.

I grandi progressi conseguiti in questi ultimi anni nella conoscenza e nella patogenesi dell'artrosi, hanno ormai per consenso unanime, permesso di riconoscere che, accanto al vasto raggruppamento delle malattie reumatiche a patogenesi infiammatoria, si affianca quello non meno nobile ed importante delle forme a patogenesi degenerativa.

Le indagini cliniche e sperimentali sull'artrosi condotte in questi ultimi anni hanno portato ad un radicale mutamento delle conoscenze nei confronti di questo importante raggruppamento di malattie reumatiche.

È proprio dagli studi su tali malattie che è emerso quanto mai evidente l'errore di relegare l'artrosi fra i fenomeni della senilità: diciamo subito che, se la voce "artrosi senile" può essere ancora inclusa tra le varianti dell'artrosi, essa sta solo ad indicare quelle forme di artrosi secondaria connesse ad una patologia dell'invecchiamento. Ed è proprio l'indipendenza di una parte delle forme di artrosi dal fattore senilità che ha fatto pensare alla concezione che vede in una primitiva inferiorità biologica della cartilagine di incrostazione il fattore primo della degenerazione artrosica; in altre parole ad un fattore di usura si affianca quello di una più facile usurabilità. Assunta a rango di modello nosologico, quella artrosi è stata definita col termine di artrosi primaria che viene ad affiancarsi all'artrosi secondaria.

Il concetto di primarietà identifica cioè l'alterazione primaria in un difetto costitutivo della cartilagine, quello di secondarietà subordina i fenomeni regressivi a fattori estrinseci alla cartilagine, prime fra tutte le anomalie della geometria architettonica dell'articolazione che sollecitano la cartilagine oltre le sue normali capacità portanti. Accettata tale innovazione patogenetica e nosologica, gli studiosi si sono sforzati di individuare i fattori responsabili dell'una dell'altra forma; in particolare, i reumatologi si sono dedicati allo studio dei fattori responsabili dell'artrosi primaria, gli ortopedici di quella

secondaria. Un altro punto che è stato particolarmente studiato è costituito dalle alterazioni che in corso di artrosi intervengono a carico della membrana sinoviale. Infatti, pur essendo sempre valida la distinzione classica tra artrosi, a partenza cartilaginea, e artriti, a partenza sinoviale, in realtà col progredire del processo morboso l'interessamento delle due costituenti anatomiche è globale. Da tempo infatti, è stata messa in risalto la presenza di un interessamento flogistico reattivo della membrana sinoviale in corso di artrosi. Infatti, sono stati descritti quadri che vanno dall'assoluta normalità a quadri flogistici, molto pronunciati. Così si può avere congestione dei vasi, edema, fibrosi pericapillare ipertrofia villosa, reperti che danno alla sinoviale un aspetto vitreo, si può assistere all'accentuarsi della proliferazione villosa con pluristratificazione dei sinoviociti, infiltrazione linfocitaria e talora plasmacellulare sparsa o ad agglomerati, con un quadro cioè che si avvicina a quello dell'artrite reumatoide: tanto che gli Autori sono unanimi nel riconoscere tra sinovite dell'artrosi e sinovite reumatoide differenze quantitative più che qualitative.

Tali reperti assumono importanza in quanto permettono di estendere alle artrosi quegli stessi momenti patogenetici che sono stati accreditati per le artriti, rappresentati dalla mediazione enzimatica lisosomiale.

Alla provocazione dei fenomeni regressivi concorrono *fattori* di ordine *locale e generale*. Nel caso dell'artrosi primaria sono implicati soprattutto fattori locali con tutta probabilità di ordine dismetabolico che, come abbiamo detto, contribuiscono a rendere la cartilagine articolare più facilmente misurabile.

Tra i fattori generali (Tab. 1) spicca la senescenza, ma le alterazioni da invecchiamento della cartilagine si distinguono da quelle che caratterizzano l'artrosi primaria sia come differenza di localizzazione delle alterazioni artrosiche sia come comportamento biochimico; tanto da far considerare l'artrosi senile come una forma di artrosi secondaria.

Tabella 1

FATTORI GENERALI

SENESCENZA	IPERUBICEMIA
VASCOLARI	ALCAPTONURIA
ENDOCRINI	CONDROCALCINOSI
IPERCOLESTEROLEMIA	EMOCROMATOSI
DIABETE	MUCOPOLISACCARIDOSI

Tra gli altri fattori, di predominante importanza sono quelli dismetabolici, che possono essere inclusi isolatamente nel gruppo delle *artrosi dismetaboliche* (Tab. 2), di cui è un esempio paradigmatico l'artropatia alcaptonurica, legata al deposito di pigmento coronotico nella cartilagine; quella uratica, da intendersi come deposito di urato monosodico in seno alla cartilagine con conseguenti fenomeni regressivi; nonché quella condrocalcinosa con la tipica deposizione di pirofosfato di calcio.

Tabella 2

CLASSIFICAZIONE DELLE ARTROSI

Primarie	<ul style="list-style-type: none"> — artrosi primaria generale — artrosi primaria localizz. 	
Dismetaboliche	<ul style="list-style-type: none"> — artrosi alcaptonurica — artrosi uratica — artrosi condrocalcinosa 	
	<ul style="list-style-type: none"> — a fatt. generali 	<ul style="list-style-type: none"> — artr. senile — artr. secondaria a m. dei cassoni
Secondarie	<ul style="list-style-type: none"> — a fatt. locali — a traumi 	<ul style="list-style-type: none"> — artr. secondarie a malf. scheletriche — artr. secondarie ad osteocondriti — artr. secondarie ad artriti — artr. secondarie a osteonecrosi — altre — emartr. post-traum. — artrosinoviti — post-traumatiche — meniscosi — artr. profes. — altre

Sempre legate a fattori di ordine generale, accanto alle suddette, vi sono altre forme di artrosi che appaiono subordinate ad altri dismetabolismi o disendocrinie; ma in questi il quadro reumatico resta gerarchicamente subordinato alla malattia fondamentale. Accanto alle artrosi primarie si dispongono nel senso tradizionale le artrosi secondarie (Tab. 2) di larga

competenza ortopedica e che, come si è già detto, per la gran parte conseguono ad una alterazione della geometria architettonica dell'articolazione.

Anche in questo settore dobbiamo distinguere vari gruppi nosologici a seconda dei fattori che sono maggiormente implicati nella loro genesi: fattori generali, locali, i traumi. Tra i primi è già stata ricordata l'artrosi senile, quella cioè connessa ad una patologia dell'invecchiamento. Correlate a fattori di ordine locale, sono le artrosi secondarie alle displasie che, attraverso fenomeni di incongruenza e cattiva distribuzione del carico, inducono il sovraccarico della cartilagine articolare: ne sono eloquente esempio la coxartrosi secondaria a malformazioni congenite dell'anca (lussazione congenita, coxa vara, ecc.), nonché le alterazioni dello sviluppo sempre dell'anca (m. di Legg-Perthes-Calvé, epifisiolisi, ecc.), le gonartrosi da ginocchio varo e valgo, le artrosi del piede piatto ecc. Sempre nell'esempio delle artrosi secondarie legate a fattori locali, una posizione particolare assumono le artrosi secondarie a processi flogistici osteoarticolari.

Un'altra forma di artrosi secondaria che in questi ultimi tempi viene registrata con sempre maggiore frequenza è quella secondaria ad osteonecrosi, specie per l'anca, forse connessa anche con particolari provvedimenti terapeutici.

Infine le forme secondarie a traumi, di cui è facilmente comprensibile l'insorgenza a causa delle incongruenze che intervengono per le eventuali fratture e delle modificazioni biochimiche del liquido sinoviale legate o meno al versamento ematico.

A conclusione di queste considerazioni, si può dire che ogni teoria che si sforzi di interpretare compiutamente la patogenesi dell'artrosi e la sua nosografizzazione deve tener conto di tutti i fattori passati in rassegna, che diversamente si combinano a seconda delle diverse forme e dei diversi momenti evolutivi del processo; ciò appare evidente quando si ponga mente all'estremo polimorfismo sintomatologico dell'artrosi, la cui esteriorizzazione clinica è spesso in netto disaccordo con l'entità anatomica delle lesioni.

Se ovvia risulta la presenza di un fattore usurante nella patogenesi dell'artrosi, esso non appare come il solo e il più importante in ordine di tempo; altri e molteplici fattori di ordine generale e locale intervengono nel condizionare l'epoca di comparsa, il decorso e la gravità dell'artrosi fino a giustificare la distinzione nosologica in diverse forme cliniche, in cui la artrosi primaria e secondaria non rappresentano che le tipizzazioni estreme.



BIBLIOGRAFIA

- 1 - S.I. ALI, I. EVANS - *Enzymic degradation of cartilage in osteoarthritis*. Federation Proceedings, 32, 1494-1498, 1973.
- 2 - P. ARCANGELI - *Min. Med.* 64: fasc. 46, 47, 48, 1973.
- 3 - BALLABIO C.B., CARUSO I. - *Trattamento medico della coxartrosi*. *Min. Med.* 69, 2809, 1978.
- 4 - G. BENTLEY - *Experimental osteoarthrosis*. In: Normal and osteoarthrotic articular cartilags. S.Y. Ali, M. W. Elves, D.H. Leabk. Eds, Istitute of Orthopaedics Pub. London 1974.
- 5 - M. BONI, L. LENZI, P. BERLANDA, CA. BALDUINI, G. AURELI, M. RIZZOTTI, F. MASCARELLO - *Artrosi sperimentale da Vitamina A nel coniglio*. *Giornale Italiano di Ortopedia*. In corso di stampa.
- 6 - CARROZZO M. - *Criteri diagnostici delle osteopatie rarefacenti*. Atti simp. europ. su "Osteoporosi e malattie reumatiche" Bari 13-14 febbraio 1976, p. 83.
- 7 - CERVINI C., GROSSI F. - *Terapia medica delle artrosi*. Atti delle XVI Giornate Mediche di Montecatini. Mont. Terme 29-30 aprile 1972. Ind. Graf. Fischì, 1972.
- 7a - CERVINI C. - *Farmacoterapia e Crenoreumatologia*. Relaz. al XVI Congr. Naz. Idroclimatologia. Fiuggi 25, 26, 27 maggio 1979
- 7b - CERVINI C., ZAMPA A. - *Reumatologia e crenologia, realtà e prospettive*. *Cl. terap.* 93-607-619, 1980.
- 7c - CERVINI C. - *La terapia termale sulle reumoartropatie*. In Simposi di Reumatologia Boll. Centro di Reumatologia degli OO.RR. Roma 1969, Suppl. 5; pp. 318-336.
- 8 - D. H. COLLINS, T. F. MC ELLIGOTT - *Sulphate uptake by chondrocytes in relation to histological changes in osteoarthritic human articular cartilage*. *Ann. Rheum. Dis.* 19, 318, 1960.
- 9 - DIAZ R. - *Arthropathies in the elderly and crenotherapy*. *Rhumatologie* 27, 403, 1975.
- 10 - FRANCHIMORIT P. - *Les bases cliniques et biologiques du diagnostic differential des affections osteo-articulaires inflammatoires ed degeneratives*. *Rev. Med. Ljege* 32, 65, 1977.
- 11 - M.A.R. FREEMAN, G. MEACHIM - *Ageing, degeneration and remodelling of articular cartilage*. In: Adult articular cartilage. M.A.R. Freeman, Pitman, London, 1973.
- 12 - D. L. GARDNER - *The influence of microscopic technology on knowledga of cartilage surface structure*. *Ann. Rehum. Dis.* 31, 235, 1972.
- 13 - GIORDANO M. - *Le cure termali delle malattie reumatiche ed artropatiche*. *Reum. e ter. Term.* 169-1983, 1975.

- 14 - T. E. HARDINGHAM, H. MUIR - *The specific interaction of hyaluronic acid with cartilage proteoglycans*. *Bioch Biophys. Acta* 279, 401-405, 1972.
- 15 - J. Lab. a. *Clin. Med.* 44: 238, 1954.
- 16 - J. M. LANE, C. WEISS - *Review of articular cartilage collagen research. Arthritis and Rheumatism*. 18, 553-562, 1975.
- 17 - LUCHERINI T., CERVINI C. - *La conoscenza dei cinnettivi di sostegno*. Cong. Naz. Soc. Ital. Gerontologia e Geriatria, Catania 18-19 febbraio 1961, *Giornale Geront. Suppl.* XXVI, 63, 1961.
- 18 - G. LUST, W. PRONSKY - *Glycosaminoglycans contents of normal and degenerative articular cartilage of dogs*. *Clinica chimica acta.* 39, 281-286, 1972.
- 19 - H. J. MANKIN, L. LIPPIELLO - *The turnover of adult rabbit articular cartilage*. *J. Bone Joint Surg.* 51 A, 1591-1600, 1969.
- 20 - H. J. MANKIN, L. LIPPIELLO - *Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilae osteoarthritic human hips*. *J. Bone Joint Surgery* 52 A, 424-434, 1970.
- 21 - H. J. MANKIN, L. LIPPIELLO - *The Glycosaminoglycans of normal and arthritic cartilage*. *J. Clin. Invest.* 50, 1712-1719, 1971.
- 22 - H.J. MANKIN, A. ZARINS - *Water content and binding in normal and osteoarthritic jhuman cartilage*. *The journal of Bone Joint Surgery*, 57 A, 76, 1975.
- 23 - MESSINI M. - *Terapia medica delle artrosi*. *Cl. Terap.* 87: 539-565, 1978.
- 23a - MESSINI M. - *Crenologia e Reumatologia*. *Cl. Terapia* 22: 830-842, 1962.
- 24 - M. MIMNI, K. DESMUKH - *Differences collagen metabolism between normal and osteoarthritic human articular cartilage*. *Science* 191, 751-752, 1973.
- 25 - O' DUFF J.D. - *Differential diagnosis of theymatic disease in the elderly*. *J. Amer. Ger. Soc.* 25, 51, 1977.
- 26 - PALLESCHI M., MARCI M. - *Artrosi e senescenza articolare: problemi diagnostici e farmacologici*. *Giorn. Geront.* XXIX, 159-161, 1981.
- 26 a - PALLESCHI M., DE ARCANGELIS A. - *L'eliminazione dell'acido urico, osservazioni sulla concentrazione di questo catabolita nel sudore raccolto dopo fangoterapia*. Estratto dagli atti della Società Medica Idrologica Ugolino di Montecatini, Anno 1967.
- 27 - J.R. VANE - *Nature New Biol.* 231:231-255, 1971.
- 28 - VIGNON G., VIGNON E. - *Medical treatment of arthrosis rheumatologie*. (*Aix Les Bain*) 28, 237, 1976.
- 29 - B. WEIGNTMAN, M.A.R. FREEMAN, W. DA - *Nature*, 244, 303, 1973.

Casa di Cura «Cristo Re» - Messina
Divisione di Ortopedia e Traumatologia
Direttore: G. Trimarchi

IL PIPROXEN NEL TRATTAMENTO AMBULATORIALE DELLA OSTEOARTROSI: CONFRONTO CON IL FLURBIPROFEN

A. Buemi, C. Cammaroto, P. Campanella, G. Campo, G. Casablanca, S. Crafa,
A. Furnari, A. Paffumi, A. Savica, D. Spanò, P. Trimarchi, G. Zumbo

Riassunto

In questo studio 40 pazienti affetti da osteoartriosi sono stati divisi per randomizzazione in due gruppi e trattati per 30 giorni l'uno con piroxeno (2 supposte al dì, pari a 1200 mg/die) e l'altro con flurbiprofeno (2 supposte al dì, pari a 200 mg/die).

La terapia con piroxeno si è dimostrata più efficace rispetto a quella attuata col farmaco di confronto, soprattutto per quanto riguarda l'attività antalgica: il dolore globale diurno e notturno ha fatto registrare un miglioramento significativamente superiore al 15° e 30° giorno di trattamento.

Anche per quanto riguarda la tollerabilità locale e sistemica, il piroxeno si è dimostrato superiore al flurbiprofeno.

PAROLE CHIAVE: Piroxeno, flurbiprofeno, osteoartriosi.

Summary

In this study, 40 patients suffering from degenerative joint disease have been divided by randomization in two groups. The first one has been treated with piroxeno (2 suppositories daily, equivalent to 1200 mg/day), the second one with flurbiprofeno (2 suppositories daily, equivalent to 200 mg/day), both for one month.

The therapy with piroxeno has proved to be more efficacious than the one with the drug of comparison, particularly with regard to analgesic activity: diurnal and nocturnal overall pain has shown a significantly remarkable improvement at 15° and 30° day of treatment. Even as concerns local and systemic tolerability, piroxeno is superior than flurbiprofeno.

KEY WORDS: Piroxeno, flurbiprofeno, degenerative joint disease.

Nel panorama dei farmaci che trovano il loro impiego nel trattamento sintomatico delle artropatie degenerative, l'aspetto che viene ritenuto preminente nella scelta ponderata del medico è costituito dal rapporto rischio-beneficio.

Rimane pertanto elevato l'interesse per le molecole che in virtù del meccanismo d'azione e delle loro caratteristiche intrinseche siano in grado di divaricare la forbice tra dose efficace e dose tossica nella quale si trova irrimediabilmente chiuso il paziente artrosico e inevitabilmente il medico.

Il piroxeno, sulla base dei dati disponibili, sembra possedere queste proprietà. Infatti, nell'animale da laboratorio, la tossicità del

piroxeno espressa come capacità ulcerogena è risultata soddisfacente e comunque inferiore a quella del naproxeno. Ne è risultato un indice terapeutico largamente favorevole del piroxeno, tanto da far sperare di avere facilmente a disposizione un farmaco che, a differenza di quelli convenzionali, potesse essere usato con una vasta scelta di posologie e forme farmaceutiche tra cui poter scegliere di volta in volta la più adatta e meglio accettata dal paziente, senza il rischio né di fallimento terapeutico, né di effetti collaterali (1).

Abbiamo pertanto ritenuto interessante verificare tali presupposti nella pratica clinica e confrontare, in pazienti con osteoartriosi,

l'effetto terapeutico del piroxén somministrato in forma di supposte con quello del flurbiprofen. Tale molecola, un derivato dell'acido fenilalanico, ha dimostrato di possedere elevata attività antiinfiammatoria nell'animale ed una spiccata efficacia terapeutica nelle affezioni artroreumatiche, in particolare spondilite anchilosante e artrite reumatoide e nel dolore post-operatorio (2, 8).

Pazienti e metodi

Sono stati ammessi allo studio 40 pazienti ambulatoriali o ricoverati solo durante l'accertamento diagnostico, affetti da artropatia degenerativa e senza precedenti di ulcera peptica. Abbiamo scelto di condurre lo studio in soggetti ambulatoriali, in quanto è noto che il ricovero ospedaliero di per sé, grazie al riposo, agisce favorevolmente sui disturbi dei pazienti. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi sulla base di uno schema di randomizzazione, e trattati per 30 giorni rispettivamente con piroxén *, 2 supposte al dì (1200 mg/die), e flurbiprofen, 2 supposte al dì (200 mg/die). Le diagnosi dei pazienti dei due gruppi di trattamento sono

* Alganil - Schwarz Italia S.p.A.

riassunte nelle tabelle 4 e 5. Prima dell'inizio del trattamento, dopo 15 giorni e al termine di ciascun trattamento abbiamo registrato per mezzo di una scala semiquantitativa da 0 a 3 in ordine di intensità crescente la sintomatologia dolorosa (dolore locale, dolore alla palpazione, dolore da carico dell'articolazione, dolore ai movimenti attivi e passivi, ai movimenti semplici, dolore notturno, dolore soggettivo globale diurno e notturno). Nelle stesse occasioni e con le stesse modalità veniva registrata ogni sintomatologia accessoria.

Analisi statistica

L'effetto dei trattamenti sulla sintomatologia dolorosa è stato valutato dal punto di vista statistico con l'analisi della varianza e con il test di Wilcoxon.

Il confronto tra trattamenti è stato effettuato con il test di Mann-Whitney.

Risultati

La somministrazione di piroxén e del flurbiprofen ha determinato in entrambi i gruppi di trattamento un miglioramento della sintomatologia dolorosa. L'effetto antalgico

TABELLA 1

Distribuzione dei pazienti sulla base del punteggio del dolore diurno durante il trattamento con piroxén (P) e flurbiprofen (F)

DOLORE DIURNO	TEMPO DI RILEVAM.	PUNTEGGIO							
		3		2		1		0	
		P	F	P	F	P	F	P	F
	basale	*5	7	14	11	1	2	0	0
	7°g	2	1	9	14	8	5	1	0
	15°g	0	0	6	11	9	9	5	0
	termine	0	0	2	10	7	9	11	1
		* n° pazienti							

del piroxén è risultato già cospicuo al 7° giorno (Tab. 1). 8 pazienti su 20 riferivano dolore diurno di intensità lieve ed in un caso la sintomatologia era completamente scomparsa. Nel gruppo del flurbiprofen invece 14 pazienti su 20 presentavano sintomatologia dolorosa di intensità media. Al 15° giorno nessun paziente nei due gruppi presentava un dolore di intensità elevata. Mentre nel gruppo flurbiprofen 11 soggetti lamentavano un sintomo di intensità media e nessuno era esente da sintomi, nel gruppo piroxén in 5 pazienti il dolore era completamente regredito e 9 presentavano dolore di intensità lieve.

Il maggior effetto antalgico del piroxén nei confronti del flurbiprofen risulta ancor

di diversi controlli. Va sottolineato come al termine dello studio in 14 soggetti trattati con piroxén la sintomatologia era assente, mentre la risoluzione completa del dolore non si è verificata in nessuno dei soggetti trattati con flurbiprofen (Tab. 2).

Se si considera poi il punteggio medio di intensità ai diversi controlli nei due gruppi, si può osservare (Fig. 1) che entrambi i farmaci determinano una riduzione, dello score medio, altamente significativa.

Se si confronta l'effetto dei due farmaci nei due gruppi di trattamento, il piroxén induce una riduzione del punteggio significativamente superiore al 15° giorno e al termine del trattamento. Infatti il miglioramento della sintomatologia espresso in %

TABELLA 2

Distribuzione dei pazienti sulla base del punteggio del dolore notturno prima e durante il trattamento con piroxén (P) e flurbiprofen (F)

DOLORE NOTTURNO	TEMPO DI RILEVAM.	PUNTEGGIO							
		3		2		1		0	
		P	F	P	F	P	F	P	F
	basale	*2	3	14	14	4	3	0	0
	7°g	0	0	8	10	10	10	2	0
	15°g	0	0	2	7	12	13	6	0
	termine	0	0	1	3	5	17	14	0
		* n° pazienti							

più evidente dalla distribuzione delle diverse « classi di sintomatologia » al termine del trattamento. 10 pazienti trattati con flurbiprofen avevano, dopo 30 giorni di terapia, un dolore di media intensità e solo 1 non riferiva alcuna sintomatologia. Nel gruppo piroxén, in ben 11 pazienti il dolore era completamente regredito e in 7 il sintomo risultava lieve.

Un comportamento analogo a quello del dolore diurno è stato osservato nell'evoluzione della sintomatologia dolorosa notturna

di riduzione dello score, pur essendo superiore nel gruppo trattato col piroxén già al controllo del 7° giorno, risulta nettamente più marcato al 15° e al termine del trattamento (Tab. 3).

Tollerabilità

Il piroxén ha dimostrato una migliore tollerabilità del flurbiprofen. Infatti solo 2 soggetti hanno presentato disturbi gastrici

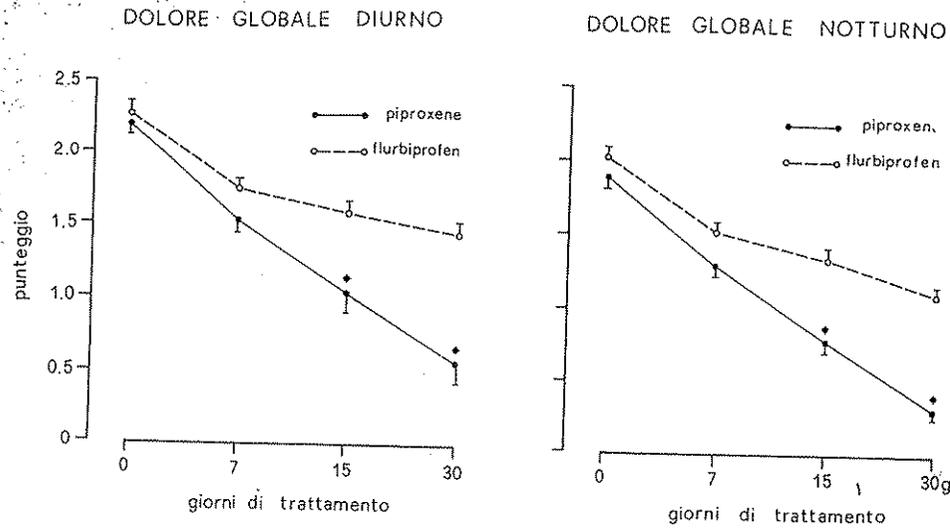


Fig. 1

TABELLA 3

Riduzione percentuale del punteggio sintomatologico medio durante il trattamento con piproxen e con flurbiprofen

	7° giorno		15° giorno		30° giorno	
	DD	DN	DD	DN	DD	DN
Piproxen	27	31.6	52	57.9	75	81.6
Flurbiprofen	20	25	31*	39*	36*	42.5*

* p < 0.01 vs piproxen

durante il trattamento, mentre 9 pazienti del gruppo dei soggetti trattati con flurbiprofen hanno riferito nausea e pirosi di media intensità e in 5 casi diarrea.

Conclusioni

Nel nostro studio abbiamo confrontato l'effetto della sintomatologia dolorosa del piproxen, un derivato piperazínico del naproxene,

con quella del flurbiprofen in pazienti con osteoartrósi.

Entrambi i farmaci possiedono una eccellente biodisponibilità anche quando somministrati per via rettale. In particolare, studi di farmacocinetica indicano che dopo somministrazioni mediante supposte di piproxen si raggiungono livelli di farmaco attivo pressoché sovrapponibili a quelli che si ottengono dopo somministrazioni orali.

TABELLA 4

Caratteristiche demografiche e diagnosi dei pazienti trattati con piproxen

n. paziente	INIZIALI	SESSO	ETA'	DIAGNOSI CLINICA
1	U. C.	F	53	SPONDILOARTROSI
2	H. S.	F	64	LOMBALGIA ARTROSICA
3	S. V.	M	64	SPONDILOARTROSI
4	S. C.	F	52	OSTEOARTROSI
5	L. C.	M	66	SPONDILOARTROSI
6	P. P.	M	50	GONARTROSI
7	S. G.	M	47	SPONDILOARTROSI
8	M. V.	M	78	GONARTROSI
9	D. P.	F	69	SPONDILOARTROSI
10	F. A.	F	50	SPONDILOARTROSI
11	D. G.	F	49	DISCOARTROSI
12	S. H.	F	58	SPONDILOARTROSI
13	C. M.	F	71	ARTROSI
14	C. R.	F	51	SPONDILOARTROSI
15	O. M.	F	60	ARTROSI LOMBAR
16	S. P.	F	56	CERVICORACHIALGIA
17	B. M.	F	25	ARTROSI
18	D. F.	F	59	ARTROSI MENISCALE
19	O. I.	M	62	ARTROSI CERVICALE
20	Q. F.	M	38	DISCOARTROSI

il trattamento con piproxen contrariamente a quanto avvenuto con il flurbiprofen.

Tali sintomi possono essere messi in relazione con l'effetto gastrolesivo di tali composti che, come noto, è un effetto « sistemico » indipendente dalla via di somministrazione. La scarsa gastrolesività del piproxen trova ragione e conferma nel dato sperimentale. Nel ratto, l'indice ulcerogeno dopo trattamento con piproxen è inferiore a quello ottenuto con il naproxen.

Nessun altro effetto collaterale è stato segnalato dai soggetti cui è stato somministrato il piproxen.

In conclusione, l'elevata efficacia clinica, in particolare l'effetto analgesico e antiinfiammatorio associato all'ottima tollerabilità locale e sistemica, fanno del piproxen un farmaco di prima scelta e ben accetto anche dal paziente, anche nelle forme per il trattamento dell'osteoartrósi, specie in fase acuta.

TABELLA 5

Caratteristiche demografiche e diagnosi dei pazienti trattati con flurbiprofen

n. paziente	INIZIALI	SESSO	ETA'	DIAGNOSI CLINICA
21	R. O.	M	15	LOMBALGIA
22	P. Z.	F	43	DISCOARTROSI
23	C. S.	M	72	LOMBOSCIATALGIA DX
24	P. C.	M	52	LOMBOSCIATALGIA
25	F. M.	F	26	CERVICORACHIALGIA
26	R. A.	M	54	GONALGIA ARTROSICA
27	G. R.	F	42	LOMBOSCIATALGIA
28	F. S.	F	50	LOMBOSCIATALGIA DX
29	M. C.	M	55	LOMBOSCIATALGIA
30	L. R.	M	33	LOMBOSCIATALGIA
31	M. R.	F	54	LOMBOSCIATALGIA
32	C. A.	M	53	LOMBOSCIATALGIA
33	B. F.	M	55	PERIARTRITE
34	G. P.	F	56	ARTROSI
35	DD. G.	M	63	LOMBOSCIATALGIA
36	L. M. A.	F	40	LOMBOSCIATALGIA
37	G. C.	M	51	LOMBOSCIATALGIA
38	M. F.	M	47	LOMBOSCIATALGIA
39	G. A.	M	37	LOMBOSCIATALGIA
40	S. C.	M	73	LOMBOSCIATALGIA

Il piproxen ha dimostrato di possedere un'attività antalgica superiore a quella del flurbiprofen. Infatti in casistiche paragonabili per intensità e gravità del dolore, il miglioramento indotto dal piproxen è stato più marcato ad ogni controllo. In particolare la riduzione è risultata essere più rapida nel gruppo trattato con piproxen. Al 15° giorno la percentuale di riduzione del punteggio era pressoché uguale a quella osservata, nel gruppo dei soggetti cui era stato somministrato il flurbiprofen, al termine del trattamento. Inoltre, proprio alla fine dello studio, essa era doppia nel gruppo trattato con piproxen. Quindi il piproxen può essere considerato più efficace del flurbiprofen nei nostri pazienti con osteoartrósi.

A questa elevata efficacia clinica si associa una eccellente tollerabilità locale e sistemica. Da segnalare in particolare l'incidenza, del tutto trascurabile, di disturbi gastrici durante

Bibliografia

- 1) Marmo E. e coll.: In corso di pubblicazione su Riv. Eur. Sci. Med. e Pharm.
- 2) Golding J.R., Asiedu-Ofei E.S., Day A.T.: *A comparison of flurbiprofen and indometacin in the treatment of rheumatoid disease.* Br. J. Clin. Pract. 9.43.1980.
- 3) Benvenuti C., Cantoni V., Longoni A.: *Safety of flurbiprofen in a post-marketing surveillance project involving over 5.000 patients.* International Meeting on Side-Effects of Anti-Inflammatory Analgesic Drugs - Verona, Sept. 13-15, 1982 (abstract).
- 4) Chalmers T.M., Dave N.V., Adams A.D., Aspinall P.A.: *Long term treatment with flurbiprofen.* Curr. Med. Res. Op. 3 (Suppl. 4): 1975.
- 5) Grahame R., Calin A.: *A controlled trial of flurbiprofen (flurbiprofen) in ankylosing spondylitis comparison with phenylbutazone.* Curr. Med. Res. Op. 3 (Suppl. 4): 1975.
- 6) Kay B.: *Oral flurbiprofen for post-operative pain.* Curr. Med. Res. Op. 3: 1975.
- 7) Kay B.: *A clinical comparison of orally administered aspirin, dextropropoxyphene and prentazocine in the treatment of post-operative pain.* J. Int. Med. Res. 2: 149, 1975.
- 8) Sheldrake F.E., Buckler J.W., Hall J.E., Robinson G.: *Flurbiprofen: an interim report on the long-term study.* Curr. Med. Res. Op. 3 (Suppl. 4): 8, 1975.

OSSERVAZIONI SU DI UN CASO
DI MALATTIA DI STILL

Domenica Rosa Spand° - Diego Spand°°
Alfio Longhitano* - Paolo Angelico Lombardo **



RIASSUNTO

In questa breve monografia gli Autori si sforzano di inquadrare terapeuticamente uno tra i più noti reumatismi cronici infantili: il morbo di Still. Il buon successo ottenuto, almeno fino alla data della stesura del presente lavoro, fa sperare che i colleghi lettori non si lascino sfuggire nell'immediato futuro suggerimenti clinici di sì tale rilievo ai fini diagnostici e riabilitativi. Infatti, una diagnosi corretta precocemente eseguita può servire ad un rapido depistage dell'affezione in esame ed evitare le penose sequele che, ieri più frequentemente ed oggi più raramente, si manifestano.

PAROLE CHIAVE - S.di Kawasaki, M.reumatica, Waler-Rose, Poli-artrite.

SUMMARY

In this brief monograph the purpose of Authors is the examination on one important juvenile osteoarticular disease; STILL disease. This is one of unwellknown disease in rheumatology. In this note is given to attending doctor an useful advice to a correct

KEY WORDS - Kawasaki disease, Rheumatic disease, Waler-Rose test, Polyarthritis.

°Medico frequentante la II Clinica pediatrica dell'Università di Messina - °° Medico specialista in Reumatologia, operante presso la Clinica ortopedica "Cristo Re" di Messina - * Medico specialista in Reumatologia (Università di Catania) - ** Medico specializzando al II anno di Microbiologia, Università di Catania.

OSSERVAZIONI SU DI UN CASO
DI MALATTIA DI STILL

Domenica Rosa Spandò - Diego Spandò
Alfio Longhitano - Paolo Angelico Lombardo



Nel Marzo u.s. è giunta alla nostra osservazione una bambina dell'età di 2 anni e 3 mesi che da circa 15 gg. accusava una sintomatologia caratterizzata da febbre, dolori articolari, tumefazioni a carico delle grandi articolazioni con parziale interessamento delle dita delle mani e un notevole grado di impotenza funzionale.

Sottoposta la paziente agli esami di routine, si sono evidenziate: anemia normocitica ipocromica, mucoproteine elevate, ipergammaglobulinemia, VES di 130, PCR+++ , discreta leucocitosi (11.000), mentre gli altri parametri sono risultati nella norma; emocoltura e urinocoltura negative, tampone faringeo negativo.

In attesa di ulteriori indagini che potessero meglio chiarirci il quadro clinico, abbiamo tenuto la bambina sotto costante controllo; alla sintomatologia iniziale, abbiamo visto associarsi, nel giro di quattro giorni circa, rasches cutanei evanescenti, micropoliadenopatie e rumori da sfregamento pericardico. Un ECG eseguito in tale occasione ha presentato un sopraslivellamento ST e un'inversione dell'onda T; un'ecocardiografia ha evidenziato un versamento pericardico antero-laterale di discreta entità. La Widal, la Wright e la Weil-Felix eseguite nel frattempo hanno dato esito negativo

facendoci, quindi, escludere le artriti brucellari o le forme setticemiche di salmonellosi o le rickettsiosi.

A questo punto riesaminando la sintomatologia e gli esami in nostro possesso abbiamo prospettato tre ipotesi diagnostiche :

- 1 - Sindrome di Kawasaki ;
- 2 - Malattia reumatica ;
- 3 - Malattia di Still.

In attesa di definire la diagnosi, abbiamo instaurato terapia sintomatica con ac. acetilsalicilico, corticosteroidi e paracetamolo, senza però notare alcun miglioramento della febbre che ha continuato a mantenere il suo andamento caratteristicamente intermittente con una o più puntate quotidiane seguite da due o tre giorni di apiressia, costanti anche i dolori e la tumefazione articolare, mentre è parzialmente regredita la cardite. I rasches del resto già evanescenti, tendevano alla riaccensione in concomitanza con le puntate febbrili.

La mancanza di un importante interessamento mucosale, l'assenza di congiuntivite, l'estrema fugacità dell'esantema, unitamente all'irrelevanza clinica che ha in tale età una micropoliadenopatia (considerata per lo più un parametro normale), ci hanno fatto escludere la s. di Kawasaki e appuntare la nostra attenzione su una ben più difficile diagnosi differenziale qual'è quella tra Malattia reumatica e Malattia di Still.

Il Reuma test e la Waaler Rose hanno dato esito negativo ma del resto è eccezionale riscontrare positività di questi tests nei reumatismi cronici dell'infanzia, contrariamente a quelli dell'adulto; negativa è risultata anche la ricerca degli anticorpi antinucleo.

Abbiamo pure effettuato una radiografia comparativa delle ginocchia in cui non si sono evidenziate alterazioni ossee, ma si è apprezzato un modico versamento intraarticolare in entrambe le ginocchia.

Abbiamo proceduto, quindi, all'esame del liquido sinoviale che, come abbiamo avuto modo di dimostrare in lavori precedenti, è di notevole importanza diagnostica nelle reumo-artropatie.

E' risultato un liquido di tipo flogistico, di colore giallognolo lievemente torbido con viscosità diminuita e coagulazione mucinica friabile, i globuli bianchi erano circa 40.000 mmc di cui più del 70% costituito da PMN, inoltre erano presentiragociti in ragione del 5%.

Il TASLO nella norma con VES elevata, PCR+++ , mucoproteine aumentate, tampone faringeo sempre negativo, con assenza di dati anamnestici per un'affezione streptococcica del cavo orale; l'interessamento persistente e non migrante dell'artropatia, la scarsa sensibilità della febbre ai salicilici se non in dosi prossime alla tossicità, unitamente all'impotenza funzionale grave, ma non assoluta - la bambina riusciva a camminare sia pure zoppicando - ci hanno chiaramente fatto derimere la diagnosi a favore della malattia di Still escludendo la malattia reumatica.

Visto che la terapia con ac. acetilsalicilico non era stata in grado di domare la sintomatologia, abbiamo deciso di intraprendere un trattamento con sali d'oro.

Questi ultimi sono stati somministrati a dosaggi settimanali di 2 mg/kg di fosfocrisolo per iniezione intramuscolo.

La terapia, intrapresa nel marzo u.s., già a fine giugno ha portato ad una remissione della malattia; si è, quindi, passati ad uno schema terapeutico di mantenimento caratterizzato da due iniezioni al mese che la paziente sta continuando tutt'oggi.

Al trattamento medico abbiamo affiancato la fisiokinesiterapia avvalendoci di mobilizzazioni attive e passive aiutate e contrastate, e incoraggiando la bambina a mantenere una corretta posizione sia nel sonno che durante l'attività.

La prognosi quoad vitam e quoad valetudinem di questa forma sistemica può essere delle più varie, di solito a periodi di remissione di succedono periodi di riaccensione finchè si giunge al definitivo spegnersi della malattia o si evolve in un decorso recidivante che esita in poliartriti croniche.

La risposta pronta e persistente della nostra paziente al trattamento con sali d'oro potrebbe farci bene sperare in un caso ad evoluzione favorevole anche se è ancora un po' prematuro formulare una prognosi così ottimistica.

BIBLIOGRAFIA

ANSELL B.M., BYWATERS E.G. - Growth in Still's disease. *Ann Rheum. Dis.* 15,295 (1956).

ANSELL B.M., BYWATERS E.G. - Comparison of cortisone and aspirina in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Brit. Med. J.*, 1,1075 (1956).

CAMPANACCI D., TURA S. e Coll. - L'anemia nell'artrite reumatoide. In : *Atti IX Giornate reumatologiche romane. Pensiero scientifico.* Roma, 1962.

DAVER J.M., KRANE S.M. - The interaction of immunocompetent cells and chronic inflammation as exemplified by rheumatoid arthritis. *Clin. Rheum. Dis.* 4,517 (1978).

EDSTROM G., GEDDA P.F.O - Clinic and prognosis of rheumatoid arthritis in Children. *Acta Rheum. Scand.* 3,129 (1957).

HUGES J.C., CARROL D. - S.Salmonella osteomyelitis complicating Sekle cell disease. *Pediatrica*, 19,184-188 (1957).

ISDALE I.C. BYWATERS E.G.L. - The rasch of rheumatoid arthritis and Still's disease. *Quart. J. Med.* 25, 377 (1956).

MURACA U., SPANO' D. - Anticorpi antinucleo e collagenopatie. In: *Archivio e atti della Società medico-chirurgica di Messina.* Anno XXVIII, Fasc.II (1984).

MURACA U., SPANO' D. - Importanza fisiopatologica del liquido sinoviale nella diagnosi delle reumo-artropatie. In : *Archivio ed atti della Società medico-chirurgica di Messina.* Anno XXVIII.Fasc.II (1984).

KATZ W - *Rheumatic diseases. Diagnosis and management.* Lippincot, Philadelphia-Toronto, p.731 (1977).

RALEIGH G.W., KOBLES H.R. - Juvenile Rheumatoid arthritis. *Am. Prat.*, 5,954 (1954).

I REUMATISMI SENILI

Carmelo Cammaroto, *Specialista in ortopedia, assistente Casa di cura "Cristo Re" di Messina.*

Silvana Crafa, *Specializzanda I anno Reumatologia Università di Catania.*

Alfio Longhitano, *Specializzando IV anno Reumatologia, Università di Catania.*

Diego Spanò, *Medico di guardia, Casa di cura "Cristo Re" di Messina, specializzando IV anno Reumatologia, Università di Catania.*

Gaetano Zumbo, *Medico di guardia Casa di cura "Cristo Re" di Messina, specialista in Medicina dello sport.*



RIASSUNTO

Lo scopo di questa breve monografia è, nell'intento degli autori, quello di esaminare tre importanti capitoli della patologia osteoarticolare, peculiari dell'età geriatrica, come la polimialgia reumatica, la condrocalcinosi, e la spondilosi iperostotica che a volte vengono misconosciute e talora sono erroneamente etichettate con l'ormai generica definizione di artrosi.

Parole chiave: Polimialgia reumatica, condrocalcinosi, spondilosi iperostotica, artrosi, geriatria.

SUMMARY

The purpose of this brief monograph is, in the Author's view the examination of three important osteoarticular disease - rheumatic polymyalgia, chondrocalcinosis and hyperostotic spondylosis - which are typical of the old age. It is worthy of note that such diseases are sometimes not recognised and erroneously diagnosed as arthrosis.

Key words: Rheumatic polymyalgia, chondrocalcinosis, hyperostotic spondylosis.

I REUMATISMI SENILI

Carmelo Cammaroto, *Specialista in ortopedia, assistente Casa di cura "Cristo Re" di Messina.*

Silvana Crafa, *Specializzanda I anno Reumatologia Università di Catania.*

Alfio Longhitano, *Specializzando IV anno Reumatologia, Università di Catania.*

Diego Spanò, *Medico di guardia, Casa di cura "Cristo Re" di Messina, specializzando IV anno Reumatologia, Università di Catania.*

Gaetano Zumbo, *Medico di guardia Casa di cura "Cristo Re" di Messina, specialista in Medicina dello sport.*



Sebbene il soggetto anziano possa essere colpito dalle più comuni malattie reumatiche (artrosi, artrite reumatoide, gotta, ecc.), tuttavia i reumatismi pressoché esclusivi della vecchiaia appartengono ad una patologia meno frequente e forse meno nota. Ci occuperemo di tali malattie tipiche dell'età senile: dettagliatamente della forma più importante, la polimialgia reumatica, e accennando ad altre due, la condrocalcinosi e la spondilosi iperostotica. Di esse verranno soprattutto approfonditi i criteri più utili per la diagnosi, non tralasciando tuttavia il tentativo di un loro corretto inquadramento etiopatogenetico.

La polimialgia reumatica consiste in una mialgia localizzata elettivamente alla cintura scapolare con facile cointeressamento di quella pelvica.

Di solito sono colpiti soggetti con più di 60 anni con una frequenza almeno 3 volte superiore nelle donne rispetto agli uomini.

Parecchie incertezze circondano l'origine di questa malattia. Si tende attualmente ad inquadrarla nell'ambito delle connettiviti sistemiche o più in particolare nell'ambito delle connettiviti vasculitiche.

A conferma di tale accostamento, fra le altre cose, vi è il frequente rilievo clinico di arterite temporale (Arterite di Horton) in corso di m.p.r. Tale associazione si verifica, secondo alcuni autori, in un terzo dei casi. Ma anche in assenza di segni clinici la biopsia dell'arteria temporale mostra spesso lesioni a tipo arterite giganto-cellulare.

Si è postulata una predisposizione genetica ed una possibile etiologia infettiva, poiché da un lato si sono messi in evidenza l'associazione con gli antigeni di istocompatibilità DR4 e DRW6 e dall'altro è stata notata con una frequenza variabile la presenza degli anticorpi antiHBsAg dell'epatite B.

Da un punto di vista patogenetico si pensa ad un meccanismo di tipo immunologico.

Il dolore si attenua poco con il riposo, anzi può disturbare il sonno ed è massimo al risveglio (con accentuata rigidità). Nel corso della giornata può attenuarsi. Le zone interessate sono il collo, le spalle e le braccia. Tale sintomatologia può presentarsi anche nella regione lombare, in quella glutea e nelle cosce.

Rara è la compromissione articolare con artralgie ed ancora più rara la presenza di una vera artrite.

Altra caratteristica importante della malattia è una certa compromissione dello stato generale con febbre (di solito febbricola), astenia e dimagrimento.

Utili sono gli esami di laboratorio che rivelano positività spiccata degli indici di flogosi con VES elevata, proteina C reattiva positiva, aumento delle alfa 2 globuline, del fibrinogeno, dei sieromuroidi e dell'alfa I glicoproteina acida. Negativa è invece la ricerca del F.R., del fenomeno L.E. e dei fattori antinucleari (F.A.N.). Non vi è aumento sierico delle transaminasi, della latticodeidrogenasi e della creatinfosfochinasi. L'esame elettromiografico è anche esso negativo.

L'esame radiografico non è utile potendo anzi apportare confusione per la presenza di patologia concomitante (per esempio artrosi).

Di scarso aiuto è anche l'esame obiettivo delle masse muscolari praticamente negativo, se si eccettua una scarsa dolorabilità alla pressione. Naturalmente andrà ricercata l'eventuale presenza dell'arterite temporale di Horton che si manifesterà con la presenza di un cordone serpiginoso, arrossato, duro e dolente alla pressione in corrispondenza della regione temporale (monolateralmente o bilateralmente). Inoltre saranno presenti cefalea intensa e continua, segni di compromissione oculare quali brusca riduzione del visus, riduzione del campo visivo, papilla da stasi. In questi casi vi è una maggiore compromissione dello stato generale. La biopsia dell'arteria temporale servirà a dimostrare la tipica arterite a cellule giganti anche nei casi a sintomatologia sfumata o assente.

La diagnosi differenziale va soprattutto posta con le seguenti affezioni:

— *Cervicoartrosi*. In essa il dolore non ha le caratteristiche di tipo flogistico già descritte per la p.m.r., inoltre gli indici di flogosi sono abitualmente negativi.

— *Periartrite della spalla*, che normalmente è monolaterale.

— *Artrite reumatoide*, che raramente interessa la spalla.

— *Polimiosite*, in cui però vi è movimento enzimatico (transaminasi, creatinfosfochinasi ecc.).

Nella Tab. I vengono riassunte le caratteristiche più importanti della p.m.r. da tenere presente per una corretta diagnosi.

Caratteristiche della polimialgia r.

- Localizzazione elettiva ai muscoli dei cingoli
- Solitamente colpiti soggetti anziani
- Interessamento articolare incostante e poco significativo
- Positività degli indici di flogosi
- Possibile presenza dell'arterite di Horton

La prognosi della p.m.r. è di solito favorevole, con possibile guarigione. Più riservata, se vi è associazione con arterite di Horton (complicanze vascolari cerebrali, danno permanente del visus ecc.).

La terapia elettiva è quella cortisonica.

La condrocalcinosi (o pseudo-gotta) è legata alla precipitazione di cristalli di pirofosfato di calcio sulle cartilagini articolari. Si manifesta in genere in soggetti di età avanzata, anche se sono stati descritti casi, ad impronta familiare, con insorgenza più precoce.

Accanto ad una forma primitiva esistono delle forme secondarie (in corso di iperparatiroidismo, nell'emocromatosi, nel diabete mellito, nella gotta uratica ecc.). La forma primitiva pare sia legata ad una carenza di pirofosfatasi in seno alla cartilagine.

Clinicamente si manifesta con quadri di artrite acuta con predilezione per il ginocchio (altre localizzazioni possono essere il polso, la caviglia, il gomito ecc.). La denominazione di pseudo-gotta trova giustificazione appunto nel carattere accessionale del dolore che ricorda quello gottoso.

Radiologicamente si evidenziano calcificazioni lineari e puntiformi delle cartilagini (anche in articolazioni clinicamente silenti).

L'esame del liquido sinoviale a luce polarizzata permetterà di evidenziare i tipici cristalli di pirofosfato di calcio (reperibili anche all'interno dei neutrofili) che hanno la forma a tavoletta o a bastoncino, mentre nella gotta sono a forma di ago.

Và segnalata, oltre la forma tipica descritta, l'esistenza di forme poliarticolari, di forme asintomatiche, nonché di forme di tipo artrosico.

La terapia consiste nell'aspirazione del liquido sinoviale (là dove è possibile, come nel ginocchio) e nel trattamento con FANS quali soprattutto il fenilbutazone o l'indometacina.

La spondilosi iperostotica è caratterizzata da calcificazioni a livello dei legamenti longitudinali anteriori del rachide. Si tratta per lo più di forme asintomatiche evidenziabili, spesso casualmente, radiologicamente (sono bene apprezzabili in proiezione laterale). Tali calcificazioni si localizzano preferenzialmente a livello del rachide dorsale.

È frequente oltre i 70 anni, e si osserva soprattutto in diabetici o in soggetti affetti da altre turbe metaboliche, nonché nell'obesità. Tuttavia nessuna delle ipotesi patogenetiche sino ad ora proposte sembrano del tutto convincenti. Nei casi clinicamente manifesti la sintomatologia, che non ha nulla di caratteristico, è rappresentata da dolore modesto e gravativo, il più spesso episodico, esacerbato dai movimenti, specie nelle prime ore del mattino, attenuato dal riposo in posizione

orizzontale.

Essendo praticamente asintomatica non necessita di terapia che invece sarà rivolta alla malattia di base.

Nella Tab. 2 vengono riassunte le principali caratteristiche radiologiche della malattia.



Tab. 2

Aspetti radiologici della spondilosi iperostotica

- Immagine a doppio contorno in proiezione laterale (deposizione di calcio al davanti del corpo vertebrale)
- A volte pseudo-osteofiti
- Aspetto di calcificazione sospesa (se è all'altezza di uno spazio intervertebrale)
- Pseudo-sindesmofiti se la calcificazione è estesa a ponte tra più corpi vertebrali
- In A-P a livello dorsale interessato soprattutto il lato destro della colonna

BIBLIOGRAFIA

- 1 - AUTORI VARI - *Patologia Medica*. Piccin, 1981/82, vol. I e II.
- 2 - BARCELO P. - *Avances in reumatologia*. Eco. Ed., Barcellona, 1976.
- 3 - BENHAMOU C.L., HARREWIN J.M. - *ABC delle indagini in Reumat.* Masson, 1984.
- 4 - BOYLE J.A., BUCHANAM W.W. - *Clinical Rheumatology*. Blackwell Sci. Pubbl., Oxford e Edinburgh, 1971.
- 5 - CARCASSI A. - *I reumatismi delle età estreme*. Federazione Medica, Marzo 1984.
- 6 - GOLDING. D.N. - *Sinossi delle malattie reumatiche*. Marrapese Ed., 1985.
- 7 - HUGUES G.R.V. - *Modern topics in rheumatology*. William Heinemann Medical Books lim; London 1976.
- 8 - INTROZZI P. - *Trattato Italiano di Medicina Interna*. Parte decima, USES 1983.
- 9 - LONGHITANO A., SPANÒ D. - *Aplotipi HLA e malattie del collagene*. Medicina e Sanità, Febbraio 1985.
- 10 - PASERO G.P., CIOMPI M.L. - *Patologia Reumatica meno nota*. Documenta (Geisy) Aprile 1983.

Casa di Cura « Cristo Re »
Ortopedia e Traumatologia - Messina
Direttore: Dott. Giovanni Trimarchi
Aiuto: Dott. Domenico Denaro

**Studio sull'efficacia terapeutica dell'acido tiaprofenico
(surgamyl)® nella patologia reumatica**

A. BUEMI C. CAMMAROTO P. CAMPANELLA G. CAMPO
G. CASABLANCA S. CRAFA A. FURNARI A. PAFFUMI
A. SAVICA D. SPANÒ' P. TRIMARCHI G. ZUMBO

Negli ultimi anni la ricerca di nuovi farmaci antinfiammatori non steroidei è stata rivolta allo sviluppo di molecole a lunga durata d'azione che consentono quindi un'unica somministrazione giornaliera.

Differentemente l'acido tiaprofenico (AT)* o acido alfa-benzoil-5-tienil-propionico si propone come una molecola che, per le sue caratteristiche chimico-fisiche, per il suo meccanismo d'azione e per le sue proprietà cinetiche osservate nei diversi compartimenti, presenta una posologia di somministrazione plurima.

L'attività antiflogistica-analgésica di AT, essenzialmente legata all'azione di inibizione selettiva a livello della biosintesi dei derivati della « cascata » dell'acido arachidonico (6, 11, 18), è stata confermata da diversi studi condotti sia in vitro che in vivo in diversi modelli sperimentali (4, 5). Recentemente, in vivo, e mediante un nuovo modello sperimentale, AT ha dimostrato di inibire marcatamente, con un'azione sovrapponibile a quella dell'indometacina, il processo angiogenetico indotto nella cornea di coniglio, tessuto avascolare come la cartilagine, da PGE2 e TAF (Tumor Angiogenetic Factor).

I risultati ottenuti in questo studio, tenendo conto dello scatenamento del processo angiogenetico durante l'evento infiammatorio, confermano la potenza dell'effetto antiflogistico di questa molecola (1).

* SURGAMYL Roussel Maestretti.

La buona tollerabilità generale di AT osservata in numerosi studi clinici controllati (12, 13, 14), associata alla potente azione antinfiammatoria ed alla pronta azione antalgica (2, 9, 10, 17, 21, 23), è strettamente correlata alle sue caratteristiche farmacocinetiche (3, 16): Surgamyl è infatti velocemente assorbito (fra 0,38 e 2,1 ore), omogeneamente distribuito in tutti gli organi e tessuti ed eliminato rapidamente (l'escrezione di AT è completa dopo 12 ore dalla singola somministrazione orale) e ciò comporta l'assenza di fenomeni di accumulo tipici dei prodotti a lunga durata d'azione.

A questa rapida eliminazione fa riscontro la caratteristica di Surgamyl di raggiungere a livello sinoviale, e quindi nel loco di infiammazione, concentrazioni che permangono significativamente elevate e costanti per oltre 8 ore con un andamento indipendente dalle concentrazioni sieriche come documentato anche da Daymond ed Herbert (fig. 1) (3, 7, 8, 15, 20).

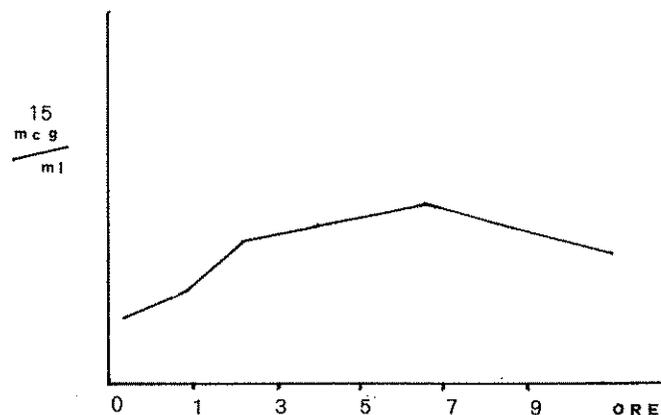


Fig. 1 - Livelli orari medi di acido tiaprofenico nel liquido sinoviale dopo somministrazione di 200 mg.

Alla luce di questi risultati, scopo del nostro studio è stato valutare l'efficacia terapeutica e la tollerabilità generale di AT in pazienti affetti da svariate e ricorrenti patologie reumatiche.

Materiali e metodi

39 pazienti (12 maschi e 27 femmine) di età media di 45 anni, compresa

tra 25 e 65, sono stati trattati con acido tiaprofenico alla posologia di 600 mg/die (una compressa da 200 mg, tre volte al giorno, dopo i pasti) per un periodo variabile da 7 a 21 giorni.

I pazienti inclusi nello studio erano affetti da malattie reumatiche di varia origine e varia localizzazione e sono stati scelti tra pazienti i « non rispondenti » al trattamento con altri FANS come naproxene e diclofenac (tab. I).

Tabella I

Caso N.	Cognome e nome	Sesso	Diagnosi	Trattamento sostituito
1	S.G.	M	Coxartrosi	Diclofenac
2	N.N.	F	Cervico e lomboartrosi	Diclofenac
3	R.R.	F	Gonartrosi	Diclofenac
4	G.T.	F	Gonartrosi	Naproxene
5	M.A.	M	Gonartrosi	Naproxene
6	G.M.	F	Lomboartrosi	Diclofenac
7	T.C.	F	Cervicoartrosi	Ketoprofene
8	C.N.	F	Cervico e lomboartrosi	Naproxene
9	Z.M.	F	Cervicoartrosi	Piroxicam
10	Z.O.	M	Coxartrosi	Diclofenac
11	F.V.	M	Lomboartrosi	Naproxene
12	I.C.	F	Cervicoartrosi	Isoxicam
13	P.F.	M	Coxartrosi	Naproxene
14	D.M.	F	Gonartrosi	Diclofenac
15	I.R.	F	Gonartrosi	Piroxicam
16	D.F.	M	Lomboartrosi	Naproxene
17	P.G.	M	Gonartrosi	Naproxene
18	P.T.	M	Cervicoartrosi	Diclofenac
19	G.D.	F	Cervicoartrosi	Naproxene
20	C.A.	F	Lomboartrosi	Diclofenac
21	P.C.	F	Gonartrosi	Diclofenac
22	C.G.	F	Cervicoartrosi	Salicilato
23	T.T.	M	Lomboartrosi	Diclofenac
24	A.M.	M	Lomboartrosi	Naproxene
25	Q.M.	M	Gonartrosi	Naproxene
26	C.P.	F	Cervicoartrosi	Diclofenac
27	S.M.	F	Lomboartrosi	Diclofenac
28	T.M.	F	Lomboartrosi	Diclofenac
29	A.S.	F	Cervico e lomboartrosi	Diclofenac
30	R.S.	F	Cervicoartrosi	Diclofenac
31	C.T.	F	Cervicoartrosi	Naproxene
32	G.C.	F	Cervicoartrosi	Naproxene
33	T.S.	F	Lomboartrosi	Diclofenac
34	S.M.	F	Lomboartrosi	Diclofenac
35	A.M.	F	Coxartrosi	Piroxicam
36	D.A.	F	Coxartrosi	Diclofenac

37	D.F.	F	Gonartrosi	Naproxene
38	C.R.	F	Lomboartrosi	Diclofenac
39	C.D.	M	Cervicoartrosi	Naproxene

L'attività di AT è stata valutata prendendo in considerazione il dolore e la limitazione dei movimenti indotta dalla malattia.

Sono stati inoltre monitorati durante il trattamento la crisi ematica, la funzionalità epatica e renale.

È stato infine espresso un giudizio globale di efficacia e tollerabilità da parte del medico.

Risultati

L'acido tiaprofenico si è dimostrato attivo nel ridurre il dolore e nel recupero delle capacità funzionali generali soprattutto nei pazienti affetti da gonartrosi (figg. 2, 3).

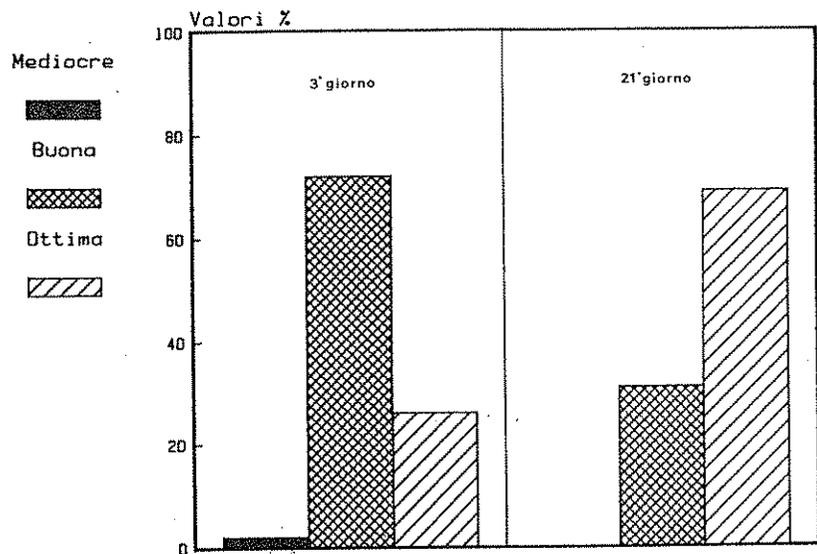


Fig. 2

Valutazione percentuale dell'efficacia analgica di SURGAMYL rilevata secondo una scala di punteggio da 0 a 3 dove:

- 0 = nulla —
- 1 = mediocre +
- 2 = buona ++
- 3 = ottima +++

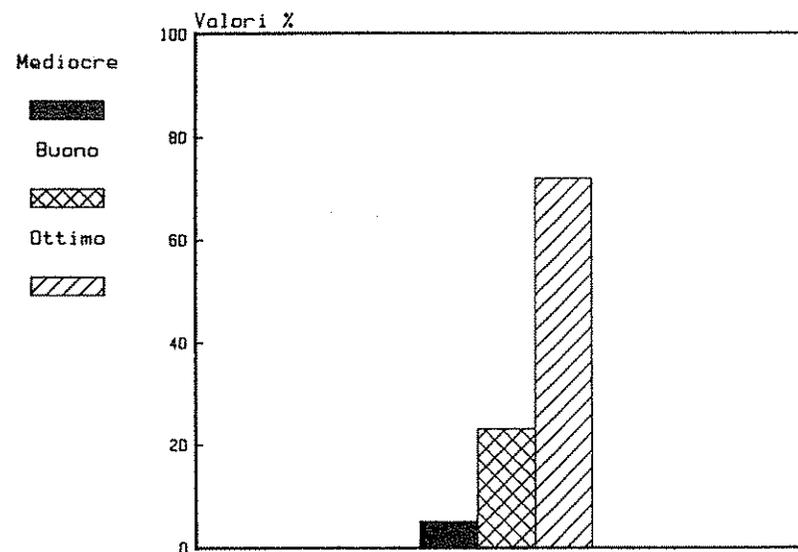


Fig. 3

Valutazione percentuale dell'efficacia di SURGAMYL sulla limitazione funzionale valutata secondo una scala di punteggio da 0 a 3 dove:

- 0 = nulla —
- 1 = mediocre +
- 2 = buona ++
- 3 = ottima +++

La tollerabilità generale è risultata buona ed in nessuno dei pazienti entrati nello studio si sono notate alterazioni della crisi ematica e dei parametri di controllo della funzionalità epatica e renale.

4 pazienti (n. 5, 6, 19, 34) hanno lamentato, durante il trattamento, una lieve gastralgia, cessata dopo la sospensione della terapia.

In un altro paziente (n. 7) si è avuto un aumento modico delle transaminasi ma il soggetto era contemporaneamente in terapia con fosfolipidi e pridinolomesilato.

Il giudizio complessivo di efficacia e tollerabilità espresso dal medico è stato sempre compreso tra buono ed ottimo come presentato in figura 4.

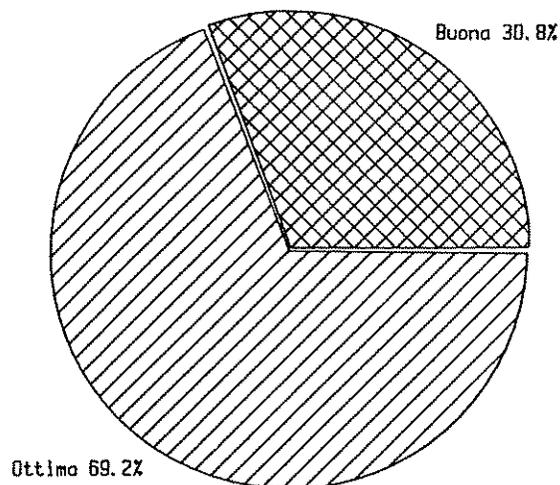


Fig. 4

Giudizio complessivo di efficacia e tollerabilità del trattamento con SURGAMYL espresso dal medico.

Conclusioni

L'acido tiaprofenico, alla luce dei risultati da noi ottenuti, può essere considerato un farmaco antireumatico-antinfiammatorio molto efficace in tutte le forme patologiche a componente flogistico-algica, farmaco che associa ad una pronta azione una buona tollerabilità generale. Di rilievo la risposta clinica di quei pazienti non rispondenti a precedenti trattati con antinfiammatori non steroidei.

BIBLIOGRAFIA

- 1) CHIARUGI V. et al.: *Effects of tiaprofenic acid on tumour cells from alprostadil-induced angiogenesis in the rabbit cornea*. Tiaprofenic Acid - Papers presented at the XVIth International Congress of Rheumatology, Sydney, 1985. Excerpta Medica, 4, 1985.
- 2) CONSOLO C. et al.: *Confronto tra acido tiaprofenico ed una preparazione ri-*

tardo di diclofenac sodico nel trattamento dell'osteoartrosi. Reumatismo, 36, 183-186, 1984.

- 3) DAYMOND T.J., HERBERT R.: *Simultaneous bioavailability of tiaprofenic acid (Surgamyl) in serum and synovial fluid in patients with rheumatoid arthritis*. Rheumatology, 7, 188, 1982.
- 4) DERAEDT R. et al.: *Pharmacological profile of tiaprofenic acid*. Rheumatology, 7, 78, 1982.
- 5) DERAEDT R.: *Centre de Recherche Roussel-Uclaf S.A. F-93230 Romainville*. Expertise, 1979.
- 6) DERAEDT R. et al.: *Release of prostaglandins E and F in an algogenic reaction and its inhibitions*. Europ. J. Pharmacol., 61, 7, 1980.
- 7) GREEF O.B.W.: *The significance of anti-inflammatory drug excretion in the synovial fluid of arthritic patients*. S.A. Med. J. Supplemento ottobre 17, 1983.
- 8) HONIG W.J.: *Pharmacokinetic study of tiaprofenic acid in synovial fluid*. Proceedings of 10th European Congress of Rheumatology Mosca (1983). Excerpta Medica, 15, 1984.
- 9) KATONA G. et al.: *Clinical trial of tiaprofenic acid in rheumatoid arthritis with scintigraphic study*. Proceedings of 10th European Congress of Rheumatology Mosca (1983). Excerpta Medica, 21, 1984.
- 10) MARCOLONGO R. et al.: *Tiaprofenic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee*. Proceedings of 10th European Congress of Rheumatology Mosca (1983). Excerpta Medica, 82, 1984.
- 11) MEIROVICH C.I. et al.: *Pharmacological and therapeutic correlation in short term treated arthritic patients with tiaprofenic acid*. Third International Seminar on the treatment of rheumatic diseases, Israele 13-20 novembre 1983.
- 12) MEURICE J.: *Evaluation of Surgamyl: long-term tolerance*. Rheumatology, 7, 182, 1982.
- 13) MEURICE J.: *Treatment of osteoarthritis: a threemonth comparison between tiaprofenic acid and indomethacin*. Proceedings of 10th European Congress of Rheumatology Mosca (1983). Excerpta Medica, 107, 1984.
- 14) MIRELLI E.: *Studio endoscopico sulla tollerabilità gastrica di sostanze antalgicoantireumatiche antiflogistiche l'acido tiaprofenico*. Gazz. Med. Ital., 141, 9, 1982.
- 15) MURACA U. et al.: *Importanza fisiopatologica del liquido sinoviale nella diagnosi delle reumo-artropatie*. Archivio ed Atti della Società Medico-Chirurgica. Messina Anno XXVIII, fasc. II, 1984.
- 16) POTTIER J. et al.: *Human pharmacokinetics of tiaprofenic acid*. Rheumatology, 7, 70, 1982.
- 17) RINALDI E. et al.: *Acido tiaprofenico e naproxen nel trattamento della coxartrosi*. Gazz. Med. Ital., 142, 3, 79, 1983.
- 18) SCHROR K. et al.: *Actions of tiaprofenic acid on vascular prostacyclin biosynthesis and thromboxane and 12-HPETE formation of human platelets in vitro and ex vivo*. Rheumatology, 7, 88, 1982.
- 19) SIMON L. et al.: *Reumatologia*. Masson, 1979.
- 20) SINIGAGLIA L. et al.: *Livelli plasmatici e sinoviali di acido tiaprofenico in*

pazienti di interesse reumatologico. Proceedings of the XXVI Congress of the Italian Society of Rheumatology, 1983.

- 21) TOGNETTI G.P.: *Trattamento delle osteoartrosi: confronto in doppio cieco tra acido tiaprofenico e piroxicam. Progresso Med., 39, 4, 267, 1983.*
- 22) TROP O.M.D. et al.: *Double-blind comparative evaluation of tiaprofenic acid (Surgamyl) versus acetylsalicylic acid (ASA) in relieving pain following episiotomy. Curr. Therap. Res., 34, 2, 274, 1983.*
- 23) TURI G. et al.: *Trattamento dell'osteartrosi. Risultati di una ricerca controllata con l'acido tiaprofenico. Progresso Med., 37, 4, 249, 1982.*

Messina, 1985

8

**STUDIO SIERO-EPIDEMIOLOGICO DELLE
VIROSI RESPIRATORIE
SOSTENUTE DA CORONA-VIRUS
IN PAZIENTI DI ETÀ PEDIATRICA**

D.R. Spanò* - D.Spanò** - P.A.Lombardo***



RIASSUNTO

Gli autori studiano l'incidenza delle infezioni da coronavirus e le rapportano percentualmente in tabelle con quelle provocate dagli altri virus respiratori. A tale scopo hanno sottoposto i sieri di 216 pazienti di età pediatrica a test di emoagglutinazione e di fissazione del complemento traendone le conclusioni.

Parole chiave - Coronavirus, emoagglutinazione, fissazione del complemento.

SUMMARY

This is a study of incidence of breathing corona-virus infections related to others breathing diseases resulting from virus infections. The serum of 216 children was treated with haemoagglutination and complementary fixation at this purpose.

Key words - Coronavirus, haemoagglutination, complementary fixation.

* - Medico, frequentatrice IIa Clinica Pediatrica dell'Università di Messina, Specializzanda in Pediatria.

** - Medico, Specialista in Reumatologia.

*** - Medico, Specializzando in Microbiologia dell'Università di Catania.

STUDIO SIERO-EPIDEMIOLOGICO DELLE
VIOSI RESPIRATORIE
SOSTENUTE DA CORONA-VIRUS
IN PAZIENTI DI ETA' PEDIATRICA

D.R.Spanò - D.Spanò - P.A.Lombardo



Introduzione

I coronavirus sono stati riuniti in un gruppo a sè stante nel 1968 sulla base del contenuto di acido nucleico (RNA) e della presenza di lipidi essenziali di membrana disposti in due strati di cui uno interno e l'altro esterno separati da uno strato di materiale amorfo.

Devono il loro nome ad una caratteristica immagine che si ha di essi al microscopio elettronico dove ci appaiono circondati da proiezioni petaliformi disposte radialmente a somiglianza di una corona solare.

Di dimensioni variabili tra 80 e 90 nm., etero e cloroformio labili, devono la loro importanza alla capacità di produrre

affezioni delle alte vie respiratorie nell'uomo e negli animali.

I periodi di maggiore circolazione di questi virus sono l'autunno e la primavera in cui per l'appunto si riscontra la maggiore incidenza di patologie ad essi attribuibili.

Fino al momento sono stati isolati innumerevoli ceppi di cui i più importanti sono: B814, 229E, MR, LP, OC43.

MATERIALI E METODI

Abbiamo saggiato i sieri di 216 bambini affetti da infezioni respiratorie acute (raggruppati in quattro classi di età: da 0 a 6 mesi, da 6 a 24 mesi, da 2 a 4 anni, da 4 a 12 anni), al fine di stabilire l'incidenza delle infezioni da coronavirus e formulare un rapporto statistico tra queste ultime e quelle provocate da altri virus respiratori.

Per il rilevamento anticorpale è stata utilizzata la tecnica della emoagglutinazione-inibizione adottando come antigene il ceppo OC43 del coronavirus adattato a cellule Vero. Per eliminare la presenza di eventuali inibitori aspecifici abbiamo incubato i sieri con fosfolipasi C a 37°C per un'ora, poi, portando la temperatura a 56°C per mezz'ora, abbiamo inattivato la fosfolipasi C.

A questo punto abbiamo messo a reagire i sieri così trattati con quattro unità emoagglutinanti di OC43 a temperatura ambiente per due ore quindi abbiamo aggiunto globuli rossi di pollo allo 0,5%.

Per la seconda parte dell'indagine volta a precisare il rapporto tra le infezioni da coronavirus e quelle provocate da altri virus abbiamo utilizzato antigeni fissanti il complemento dell'influenza A,B, virus respiratori sinciziali, parainfluenzali 1,2,3; mediante la tecnica di fissazione del complemento.

RISULTATI

Dei 216 sieri saggiati col test della emoagglutinazione-inibizione, 167 pari al 77,31%, risultavano positivi mentre solo 49, pari al 22,68% risultavano negativi.

Il campione ripartito in classi di età presentava le seguenti percentuali di positività:

Classi di età	CORONA	Inf.A	Inf.B	VRS	PAR 1	PAR 2	PAR 3
0-6 mesi	61,5%	5%	18%	24,5%	29,5%	19%	5,5%
6-24 mesi	28	34,5	25,5	46	53,5	28,5	11,5
2-4 anni	56,5	35,5	6,5	64	63,5	35,5	21,5
4-12 anni	82,5	49	45	46	35,5	19	15

I medesimi 216 sieri saggiati con la tecnica di fissazione del complemento ci hanno dato i seguenti risultati:

77 pari al 35,64% hanno presentato anticorpi verso l'influenza A
 67 pari al 31,01% verso l'influenza B
 92 pari al 42,59% verso il VRS
 94 pari al 43,51% verso il parainfluenzale 1
 42 pari al 19,44% verso il parainfluenzale 2
 30 pari all'88% verso il parainfluenzale 3

CONCLUSIONI

Come appare evidente dai dati sopra elencati esiste una significativa circolazione dei coronavirus nella Sicilia orientale.

In particolare l'infezione si contrae essenzialmente nel periodo di età compreso fra i due e i quattro anni e la presenza di anticorpi aumenta col crescere dell'età.

L'elevato titolo anticorpale riscontrato nella classe da 0 a 6 mesi non viene ritenuto attendibile trattandosi verosimilmente di anticorpi materni data l'elevatissima diffusione delle infezioni da coronavirus nei soggetti adulti e non essendo stato possibile riscontrare nei soggetti esaminati anticorpi della classe IgM.

Nell'ultima classe di età un ruolo predominante spetta pro-

prio ai coronavirus che presentano la più alta incidenza in assoluto.

Dati alla mano ci sembra quindi corretto considerare i coronavirus gli agenti eziologici più frequentemente chiamati in causa nel determinare infezioni respiratorie nelle fasce di età comprese dai due anni in poi.



B I B L I O G R A F I A

- 1 - BRADBURNE A.F. - Antigenic relationships amongst coronaviruses. Arch. Gesamte Virusforsch 31: 352-364. (1970).
- 2 - ESTOLA T. - Coronaviruses, a new group of animal RNA viruses. Avian Dis. 14: 330-336. (1970).
- 3 - HIERHOLZER J.C. - Purification and biophysical properties of human coronavirus 229E. Virology 75: 155-165 (1976).
- 4 - KAPIKIAN A.Z. e coll. - Isolation from man of "avian infectious bronchitis virus-like" viruses (coronaviruses) similar to 229E virus, with some epidemiological observations. J Infect Dis 119: 282-290. (1969).
- 5 - KAYE H.S. e coll. - Detection of coronavirus 229E antibody by indirect hemoagglutination. Appl. Microbiol. 24: 703-707. (1972).
- 6 - MONTO A.S. - Medical reviews-coronaviruses. Yale J Biol Med. 47: 234-251. (1974).
- 7 - OSHIRO L.S. e coll. - Electron microscopic studies of coronavirus. J Gen. Virol. 12: 161-168. (1971).
- 8 - TYRRELL D.A.J. e coll. - Coronaviridae. Interviol 5:76-82. (1975).
- 9 - WATKINS H. e coll. - The ribonucleic acid of infectious bronchitis virus. Arch. Virol. 47: 279-286. (1975).



TERAPIA DELL'OSTEOARTROSI
CON GALATTOSAMINO - GLICURONO - SOLFATO

Diego Spanó * - Alfio Longhitano **
Domenica Rosa Spanó *** - Rosaria Morello ^

*

RIASSUNTO

Gli autori in questo studio hanno sperimentato l'efficacia del Galattosaminoglicuronosolfato nel trattamento curativo dell'osteoartrosi, ottenendo buoni risultati sia nell'analgesia che nel ripristino del normale trofismo cartilagineo.

Parole chiave - Osteoartrosi del ginocchio, galattosaminoglicuronosolfato.

SUMMARY

This short monograph shows the efficiency of Galattosaminoglicuronosulfate in medical treatment of knee arthritis. Many patients under this medical care obtained satisfactory results.

Key words - Knee joint, arthritis, galattosaminoglicuronosulfate.

* - Medico Reumatologo, operante presso la Clinica Ortopedica "Cristo Re" di Messina, docente di Anatomofisiologia nei Corsi Regionali di Assistenza geriatrica e recupero Handicappati.

** - Medico Reumatologo, Specializzando in Geriatria presso l'Università di Catania.

*** - Medico, elaboratore dati statistici ed esami clinici, specializzando in Pediatria presso l'Università di Messina.

^ - Medico, specialista in Microbiologia.

TERAPIA DELL'OSTEOARTROSI
CON GALATTOSAMINO - GLICURONO - SOLFATO
D.Spanó - A.Longhitano - D.R. Spánó - R.Morello



Sopo del presente lavoro é quello di confrontare l'efficacia di due dosi intrarticolari di galattosaminoglicuronosolfato con quella del placebo in pazienti con osteoartrosi del ginocchio. L'indagine retrospettiva é relativa a 55 pazienti, suddivisi in tre gruppi.

I 52 pazienti esaminati in questo studio erano uomini e donne in età compresa tra 45 e 83 anni (età media 64) che presentavano evidenze cliniche e radiologiche di osteoartrosi al ginocchio monolaterale (nn.50) o bilaterale (nn.5). Nel complesso le articolazioni esaminate risultavano 57.

Studio randomizzato parallelo a singolo cieco 21 giorni.

Dopo un periodo di sospensione di tre mesi senza trattamento intr articolare, i pazienti ricevevano in condizioni di singolo cieco, placebo (18 articolazioni), 200 mg di galattosaminoglicuronosolfato (19 articolazioni), o 100 mg di galattosaminoglicuronosolfato (20 articolazioni).

Nei pazienti con osteoartrosi bilaterale le articolazioni dei due ginocchi venivano trattate in momenti diversi.

La valutazione del dolore e gli esami di laboratorio venivano eseguiti al momento di entrata nello studio e al 7^o, 14^o, 21^o, e 60^o giorno.

I tre gruppi erano paragonabili per età, sesso, durata e severità radiologica della malattia.

Posologia.

GALATTOSAMINO - GLICURONO - SOLFATO : iniezioni intrarticolari di 200 mg o 100 mg, 3 volte alla settimana . Placebo.

Risultati.

Interruzioni/esclusioni : 3 pazienti venivano esclusi dallo studio : 2 per deviazione dal protocollo e 1 a causa di una concomitante malattia grave. Efficacia clinica : confrontando i valori di controllo con quelli al 21^o giorno, si notava una significativa differenza nell'intensità del dolore spontaneo tra i trattamenti (entrambe le dosi) e il placebo ($P < 0,05$), sebbene non esistesse nessuna differenza significativa tra le due dosi di farmaco impiegato.

*

Nessuna differenza significativa si notava tra la fine del trattamento (21^o giorno) e la fine del periodo di Follow up (60^o giorno) e ciò suggeriva un effetto a lungo termine del preparato. Nessuna differenza significativa veniva evidenziata fra le due dosi del farmaco impiegato riguardo sia al dolore durante il moto che al dolore sotto pressione : quindi questi valori venivano confrontati con quelli del placebo.

Il galattosaminoglicuronosolfato era significativamente migliore del placebo nell'alleviare il dolore durante il moto (21^o giorno : $p < 0,05$; 60^o giorno $P < 0,01$) e il dolore sotto pressione (21^o giorno e 60^o giorno : $P < 0,01$).

Le valutazioni generali eseguite sia dal paziente che dallo sperimentatore indicavano una risposta significativamente migliore al trattamento con galattosaminoglicuronosolfato che al placebo. ($P < 0,01$).

Notevoli risultavano, anche, i miglioramenti riscontrati agli esami radiologici ed a due esami artroscopici con prelievo biotico che evidenziavano una rigenerazione cartilaginea con una risposta significativamente maggiore nei soggetti trattati col farmaco rispetto a quelli sottoposti al placebo, anche qui al 60^o giorno ($P < 0,03$).

Effetti Collaterali.

Due pazienti trattati con 200 mg di galattosaminoglicuronosolfato e due con 100 mg riportavano, dopo ogni iniezione, la presenza di un bruciore locale che diminuiva spontaneamente dopo breve periodo.

Commento degli autori.

Questo studio ha dimostrato che entrambe le dosi di Galattosaminoglicuronosolfato sono state efficaci nel diminuire il dolore ed hanno consentito un miglioramento del trofismo cartilagineo, nonché una "riparazione" delle zone di erosione della stessa, molto frequenti nei processi artrosici.



Gli autori ringraziano i Sigg.ri pazienti che hanno consentito questo studio, ed in particolare la Sig.ra L.C., nonché la IRBI - Phurma per la concessione del MATRIX (galattosaminoglicuronosolfato).

BIBLIOGRAFIA

- 1) S.I. ALI, I. EVANS - Enzimic degradation of cartilage in osteoarthritis. Federation Proceedings, 32, 1494-1498, 1973.
- 2) P. ARCANGELI - Min. Med. 64: fasc. 46, 47, 48, 1973.
- 3) BALLABIO C.B. CARUSO I. - Trattamento medico della coxaartrosi. Min. Med. 69, 2089, 1978.
- 4) G.BENTLEY - Experimental oseoarthrosis. In : Normal and osteoarthrotic articular cartilags. S.Y. Ali, M.W. Elves, D.H. Leabk. Eds, Istitute of Orthopaedics Pub. London 1974.
- 5) M.BONI , L.LENZI, P. BERLANDA, CA. BALDUINI, G.AURELI, M.RIZZOTTI, F. MASCARELLO - Artrosi sperimentale da Vitamina A nel coniglio. Giornale italiano di Ortopedia. In corso di stampa.
- 6) CARROZZO M. - Criteri diagnostici delle osteopatie rarefacenti. Atti simp.europ. su "Osteoporosi e malattie reumatiche" Bari, 13-14 febbraio 1976. p.83
- 7) CERVINI C. GROSSI F. - Terapia medica delle artrosi. Atti delle XVI Giornate Mediche di Montecatini. Mont. Terme 29-30 aprile 1972. Ind.Craf. Fischei. 1972.
- 8) D.H. COLLINS, T.F. MC ELLIGOTT - Sulphate uptake by condrocytes in relation to histological changes in osteoarthritic human articular cartilage. Ann. Rheum. Dis. 19.318, 1960.
- 9) DIAZ R. - Arthropathies in the elderly and crenotherapy. Rhumatologie 27, 403, 1975.
- 10) FRANCHIMORIT P. - Les bases cliniques et biologiques du diagnostic differential des affections osteo-articulaires inflammatoires et degeneratives. Rev. Med. Liege 32, 65, 1977.
- 11) M.A.R. FREEMAN, G. MEACHIM - Ageing, degeneration and remodelling of articular cartilage. In : Adult articular cartilage. M.A.R. Freeman, Pitman, London, 1973.

- 12) D.L. GARDNER - The influence of microscopic technology on knowledga of cartilage surface structure. Ann. Rehum. Dis. 31.235, 1972.
- 13) GIORDANO M. -Le cure termali delle malattie reumatiche ed artropatiche. Reum. e ter. Term. 169-1983, 1975.
- 14) T.E. HARDINGHAM, H. MUIR - The specific interaction of hyaluronic acid with cartilage proteogly cans. Bioch Biophys. Acta 279, 401-405, 1972.
- 15) J.Lab. a. Clin. Med. 44: 238, 1954.
- 16) J.M. LANE , C. WEISS - Review of articular cartilage collagen research. Arthritis and Rheumatism. 18, 553-562, 1975.
- 17) LUCHERINI T. , CERVINI C. - La conoscenza dei connettivi di sostegno. Cong. Naz. Soc. Ital. Gerontologia e Geriatria, Catania 18-19 febbraio 1961, Giornale Geront. Suppl. XXVI, 63, 1961.
- 18) G. LUST, W.PRONSKY - Glycosaminoglycans contents of normal and degenerative articular cartilage of dogs. Clinica chimica acta. 39, 281-286, 1972.
- 19) H.J. MANKIN , L.LIPPIELLO - The turnover of adult rabbit articular cartilage. J.Bone Joint Surg. 51 a. 1591-1600, 1969.
- 20) H.J. MANKIN, L. LIPPIELLO - Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilae osteccarthritic human hips. J. Bone Joint Surgery 52 a, 424-434, 1970.
- 21) H.J. MANKIN, L.LIPPIELLO - The Glycosaminoglycans of normal and arthritic cartilage. J. Clin. Invest. 50, 1712 1719-1971.
- 22) H.J. MANKIN, A.ZARINS - Water content and binding in normal and osteoarthritic jhuman cartilage. The journal of Bone Joint Surgery. 57A, 76, 1975.
- 23) MESSINI M. - Terapia medica delle artrosi. Cl. Terap. 87: 539-565.
- 23a) MESSINI M. - Crenologia e Reumatologia. Cl. Terapia 22: 830-842
- 24) M. MIMNI, K. DESMUKH - Differences collagen metabolism between normal and osteoarthritic human articular cartilage. Science 191, 751-752, 1973.

25) O'DUFF J.D. - Differential diagnosis of theumatic disease in the elderly. J. Amer. Ger. Soc. 25. 51. 1977.

26) Buemi A., Cammaroto C., Crafa S., Savica A., Spanó D., Zumbo G., Longhitano A. : Importanza dell'indagine artroscopica nella diagnostica dei traumatismi sportivi del ginocchio. "Medicina e Sanità" - ROMA anno I vol. IX n.10.-



**IMPIEGO DELLE CORRENTI GALVANICHE
CATAELETTRONICHE NEL RECUPERO DELLA
FUNZIONALITA' DELLE PICCOLE ARTICOLAZIONI
DEI SOGGETTI DOWN**

D. Spanò* - D.R. Spanò** - M.E.Mancuso***- A.Cali****

* - Medico, reumatologo, docente di Psicomotricità e Riabilitazione

** - Medico, Pediatra di base

*** - Medico, Igienista, spec. Neuropsichiatria

**** - Medico, Igienista, spec. Psicoterapia Gesthalt.

RIASSUNTO

Questa breve monografia dimostra, previo studio dell'impiego fisioterapico delle correnti continue galvaniche cataelettrotoniche, il miglioramento del funzionamento delle piccole articolazioni delle mani di soggetti Down addetti a lavori artigianali, conseguenziale a stimolo indotto elettricamente direttamente sull'innervazione ed indirettamente anche sul trofismo dei muscoli delle mani.

Parole chiave - Sindrome di Down (mongolismo), innervazione muscoli piccole articolazioni, corrente continua galvanica, cataelettrotonica.

SUMMARY

This short monograph shows the efficiency of electric galvanized current in treatment and rehabilitation of the little joints of hands taking effects on nerves and muscles in Down subjects. Many patients under this treatment obtained satisfactory results.

Key words - Nerves and muscles of little joints of hands, Down subjects, electric galvanized current.

Introduzione

Scopo del presente lavoro è quello di dimostrare il miglioramento della motilità fine dei soggetti Down sottoposti a stimolazioni elettriche dei muscoli delle piccole articolazioni delle mani e degli arti superiori, al fine di consentirne l'efficiente inserimento nell'attività dei piccoli lavori artigianali.

I soggetti trattati, tutti volontari, sono stati 40, tutti fatti avviare all'osservazione degli autori del presente lavoro, dai Centri regionali siciliani di accoglienza e recupero di portatori di handicaps (Prev. AIAS e ANFFAS). L'età dei pazienti era compresa tra i 12 e i 35 anni, con una media di 23 anni e mezzo.

Strumenti e metodi di lavoro

Il passaggio di corrente continua attraverso tessuti organici, comporta modificazioni dell'equilibrio ionico nei tessuti stessi dentro e fuori le singole cellule che si comportano come contenitori semipermeabili nei quali e fuori dei quali ioni più o meno mobili si spostano, attratti dal polo di segno opposto alla propria carica. Il passaggio dell'elettricità dipende dalla disponibilità di particelle caricate e dalla loro mobilità.

Il passaggio della corrente causa effetti biologici sia a livello delle superfici cutanee a contatto con gli elettrodi, sia nei tessuti interposti agli elettrodi; si parla, rispettivamente, di effetti *polari* ed effetti *interpolari*.

I primi consistono in una concentrazione di ioni positivi (specialmente sodioioni Na^+ in corrispondenza del catodo, mentre gli ioni negativi vanno all'anodo (specialmente i cloroioni Cl^-). Questi ioni, combinandosi con l'acqua dei tessuti, formano HCl all'anodo e NaOH al catodo, sostanze che, coagulando le proteine tissutali, possono dare al polo positivo necrosi coagulativa ed a quello negativo necrosi colliquativa per cui gli elettrodi prima di essere applicati devono essere accuratamente ricoperti con spugne sintetiche imbevute di soluzione salina debole o appositi panni.

L'eccitabilità del nervo aumenta in prossimità del catodo e diminuisce in prossimità dell'anodo, considerato che, a riposo, la fibra nervosa presenta un potenziale di membrana per cui l'esterno è caricato positivamente e l'interno negativamente. La permeabilità della membrana fa sì che, al passaggio dell'impulso lungo la fibra, sia favorito il passaggio dei cationi verso l'esterno e degli anioni verso l'interno: considerate queste premesse, l'inserimento di un nervo in un circuito percorso da corrente continua de-

termina una depolarizzazione in corrispondenza del polo negativo ed una iperpolarizzazione al polo positivo, nel primo caso l'eccitabilità aumenta, nel secondo caso diminuisce potendosi rispettivamente parlare di effetto catalettrotonico e analettrotonico. Le sensazioni prodotte sui recettori periferici e sulle *free endings* rispettivamente all'anodo ed al catodo, sono riduzione di sensibilità nel primo caso, e formicolio, leggero calore e pizzicore nel secondo caso. Entrambi i tipi di sensazione diminuiscono progressivamente nel tempo con l'adattamento.

L'impiego di corrente da noi utilizzato è la galvanizzazione utilizzata per migliorare il trofismo di muscoli per natura ipotrofici, condizione questa peggiorata anche dal non uso o dall'uso parziale e scorretto delle piccole articolazioni del Down.

La stimolazione galvanica può avvenire previa applicazione di elettrodi con cinghie, dopo le precauzioni di cui sopra, o mediante bagno galvanico.

Nel nostro caso, necessitando un effetto trofico sulla muscolatura degli arti superiori e soprattutto delle mani, è stato necessario utilizzare l'applicazione di elettrodi negativi per sfruttare l'effetto *catalettrotonico* che, normalmente, influenza localmente il metabolismo cellulare e la vascolarizzazione locale.

L'effetto analettrotonico non è stato utilizzato poiché avente funzione prevalentemente analgesica. Quindi, come si evince dalle Fig. 1 e 2, si è potenziato l'effetto muscolare sfruttando il legame fisiologico muscolo-nervo e l'effetto fisioelettrico catalettrotonico.

Soggetti trattati

Tutti i soggetti in esame sono stati sottoposti per 60 giorni a trattamenti di 30 minuti primi con corrente non superiore a $0,5/1 \text{ mA a cm}^2$, 20 soggetti quotidianamente e 20 a giorni alterni.

Il sistema utilizzato, dato anche il basso Q.I. dei pazienti, è stato quello del bagno galvanico. Nessuno dei pazienti in esame era sofferente di malattie cardiovascolari.

Fig. 1

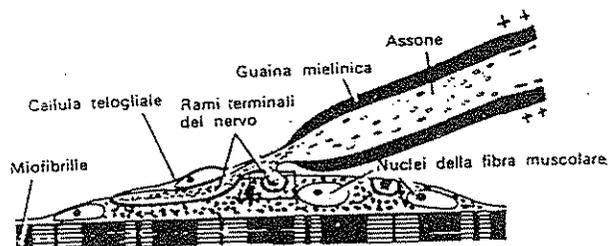
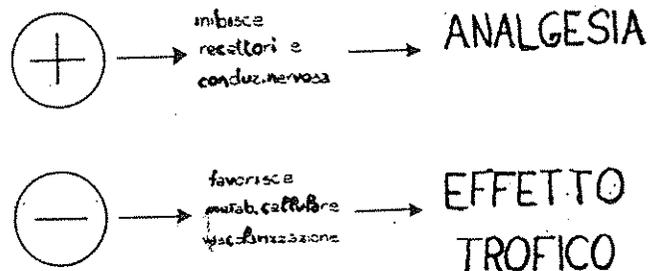


Fig. 2



Risultati

Tra i pazienti del primo gruppo i più giovani (dai 12 ai 20 anni), il miglioramento era già consistente nella motilità articolare fine al 30° giorno di trattamento (con un $P < 0,02$) e raggiungeva risultati veramente ottimali al 60° giorno con un $P < 0,01$.

I meno giovani miglioravano sensibilmente al 30° giorno con un $P < 0,04$ ed in modo soddisfacente al 60° giorno con un $P < 0,02$. Tutti i soggetti del primo gruppo potevano, quindi, a fine trattamento, iniziare attività artistica e decorativa a pieno titolo.

I pazienti più giovani del secondo gruppo avevano un buon miglioramento della manualità al 30° giorno con un $P < 0,05$, con un ulteriore progresso al 60° giorno: $P < 0,03$.

I pazienti meno giovani del secondo gruppo recuperavano meno degli altri con un $P < 0,07$ al 30° giorno e un $P < 0,05$ al 60°.

Anche se globalmente il miglioramento nel secondo gruppo non si può escludere, risulterebbe opportuno proseguire per questi ultimi il trattamento fisioelettrico prima di inserirli nell'attività artigianale.

Commento

Si evince dal suddetto studio come la stimolazione galvanica catalettrotonica sulla muscolatura degli arti e soprattutto delle mani dei Down avviati a corsi professionali di artigianato sia un valido supporto al recupero motorio degli stessi e possa consentire una funzionalità articolare adeguata alle mansioni che dovranno espletare. E' d'auspicio che essa sia introdotta nei programmi regionali formativi.

BIBLIOGRAFIA

- Doman A. - *Treatment of little joints in Down subjects*. Philadelphia University, 1989.
 Lissoni A. - *L'elettroterapia*. Grafiche Novati. Ospiate di Bollate (MI), per Sanitas Electric Italy, 1981.
 Tingey C. Michelis - *L'handicap nella prima e seconda infanzia*. Zanichelli,

1988. Pierro G. et Al. - *Osservazione clinica e riabilitazione precoce*. Ed. Cerro (PI), 1984.
Della Corte M. - *Trattato di fisica medica*. SEU, Torino 1977

Ringraziamenti

Gli Autori ringraziano per la fattiva collaborazione i Centri siciliani di AIAS, ANFFAS, AISM, nonché il CE.FO.P., ente morale di Formazione professionale, specializzato da anni in corsi di recupero handicappati, con sede regionale in Palermo e sedi operative in tutta la Sicilia.

Antologia Medica Italiana

**Efficacia terapeutica dell'alendronato sodico
nel trattamento curativo dell'osteoporosi**

DIEGO SPANO'

Estratto dall'« *Antologia Medica Italiana* » - Vol. XIV - 1994

NAPOLI - Via E. Suarez, 5 - Tel. (081) 578.50.65-556.56.19

Efficacia terapeutica dell'alendronato sodico nel trattamento dell'osteoporosi

DIEGO SPANO' (*)

Scopo del presente lavoro è quello di confrontare l'efficacia di un aminobifosfonato, l'alendronato sodico, con quella del placebo, in pazienti affetti da osteoporosi postmenopausale e non.

L'indagine retrospettiva è relativa a 17 pazienti suddivisi in tre gruppi.

I 15 pazienti esaminati in questo studio erano uomini e donne in età compresa tra 45 e 70 anni, età media 57 anni circa, che presentavano evidenze cliniche e radiologiche di osteoporosi a carico delle ossa lunghe e della colonna vertebrale, le prime più accentuate in 8 pazienti, le seconde in 7. Nel complesso le strutture scheletriche esaminate erano 17, anche se 2 pazienti hanno dovuto interrompere il trattamento per l'insorgenza di effetti collaterali non riconducibili al solo impiego del farmaco.

(*) Medico, reumatologo, conv. SSN USL n° 41, "riconoscimento d'onore per la ricerca scientifica in ortopedia e reumatologia al XII premio "E. Vittorini" '89 di Messina".

Studio randomizzato a singolo cieco e parallelo per 90 giorni.

Dopo un periodo di sospensione di mesi tre di qualsivoglia trattamento farmacologico, i 7 pazienti affetti da osteoporosi normo-iper calcemia e 10 da osteoporosi ipocalcemia, ricevevano i primi 6 solo alendronato sodico, i secondi 8 alendronato sodico, calcio e calciferolo per os, 3 pazienti erano trattati con placebo.

La valutazione clinica del dolore, gli esami RXgrafici, la densitometria ossea, ed in tre casi, anche la scintigrafia ossea con tecnezio, venivano via via effettuati al 90°, 120° e 150° giorno dal momento d'inizio della ricerca sui pazienti, tutti consenzienti allo svolgimento della stessa. I tre gruppi erano paragonabili per età, sesso, durata e severità sintomatologica e radiologica dell'affezione.

Posologia

Alendronato sodico, 5 mg al dì, prima (circa 30') della colazione mattutina, gluconato-lattato di calcio 2,94 gr e carbonato di calcio 0,30 gr. calciferolo 1.000 U.I., placebo.

Risultati

Interruzioni/esclusioni: 2 pazienti esclusi dallo studio: 1 per deviazione dal protocollo, 1 a causa di concomitante grave patologia renale.

Efficacia clinica: confrontando i parametri diagnostici, strumentali e laboratoristici in partenza, con quelli al 90° giorno, si notava: riduzione significativa della sintomatologia dolorosa lamentata nei soggetti trattati, sia affetti da osteoporosi normo, iper od ipo-calcemica, mentre nessun miglioramento significativo si riscontrava nei soggetti sottoposti a placebo, che mantenevano integro il quadro morboso diagnosticato, consentendo di attribuire un $P < 0,05$ ai pazienti farmacologicamente trattati.

* * *

Nessuna differenza significativa, anzi un netto miglioramento, si notava tra la fine del trattamento (90° giorno) e la fine del periodo di Follow up (150° giorno) e ciò suggeriva un effetto a lungo termine del preparato. Nessuna differenza si apprezzava inoltre tra i due tipi di trattamento farmacologico adottati nelle due fattispecie, riguardo sia al dolore durante il moto, che sotto pressione manuale: a tal punto questi valori si confrontavano al placebo.

L'alendronato sodico era sensibilmente migliore del placebo nell'alleviare il dolore durante il moto (90° giorno: $P < 0,05$; 150° giorno $P < 0,01$) ed il dolore sotto pressione (90° giorno e 150° giorno $P < 0,01$).

Le valutazioni generali eseguite, sia previa collaborazione del paziente, che dallo sperimentatore, indicavano una risposta globale significativamente migliore nel trattamento con alendronato sodico che con placebo ($P < 0,01$). Di particolare rilievo erano i miglioramenti riscontrati agli esami radiologici, mineralometrici, ematochimici e scintigrafici che evidenziavano un netto ripristino della compagine ossea nei soggetti farmacologicamente trattati rispetto al placebo, ($P < 0,02$), al 150° giorno. Tale fenomeno è sembrato verosimilmente ascrivibile a riduzione della funzione osteoclastica e potenziamento di quella osteoblastica.

Effetti collaterali

Nessuno, ad eccezione di una intolleranza per insufficienza renale.

Commento

Questo studio ha dimostrato che le dosi di alendronato sodico impiegate sono state efficaci nella diminuzione globale della sintomatologia dolorosa, consentendo un valido ripristino della massa ossea perduta sia nelle osteoporosi postmenopausali, che in quelle, maschili, da invecchiamento e/o da ipomobilità.

RIASSUNTO

L'autore in questo studio ha sperimentato l'efficacia dell'alendronato sodico, un aminobifosfonato, nella cura a breve, medio termine dell'osteoporosi, in soggetti di entrambi i sessi, ottenendo risultati validi sia dal punto di vista clinico che da quello anatomico, avendo riscontrato un ripristino della massa ossea cancellata.

Parole chiave

Osteoporosi, aminobifosfonato (alendronato sodico), rarefazione ossea, varie articolazioni.

SUMMARY

In this short monograph results the efficiency of the most important aminobifosfonate, wellknown as sodium alendronate, which restores the bone architecture. A group of selected patients, under this treatment, only and exclusive medical, obtained satisfactory results in the osteoporosis cares.

Key Words

Osteoporosis, rarefied bone, sodium alendronate, various joints.

BIBLIOGRAFIA

- BUEMI, CAMMAROTO, CAMPANELLA, CAMPO, CASABLANCA, CRAFA, FURNARI, PAFFUMI, SPANO', TRIMARCHI, ZUMBO: *Studio sull'efficacia dell'acido tiaprofenico nella patologia reumatica*. Antologia Medica Italiana. Vol. VI Napoli 1985.
- CAMMAROTO, CRAFA, LONGHITANO, SPANO' ZUMBO: *I Reumatismi senili*. Medicina e Sanità, Roma, Anno II vol. VI n° 1 giugno 1986.
- DOCUMENTA GEIGY: *Folia Rheumatologica - Aggiornamenti in Reumatologia*. Copyright 1967 by J.R. Geigy S.A. Basel (Schweitz).
- DOUGLAS WOOLF: *Terapia fisica e riabilitazione nelle Malattie Reumatiche*. Ediz: "Il pensiero scientifico", Roma 1981.
- GOLDING: *Malattie Reumatiche*. Editore Marrapese, Roma 1990.
- INTROZZI: *Trattato di medicina interna* vol. X, USES, Firenze, 1993.

L'autore ringrazia la Neopharmed Italia, ed il suo responsabile di zona Francesco Marino di Messina, per la campionatura di ADRONAT cpr (alendronato sodico) gentilmente fornita per la realizzazione del presente studio.

Antologia Medica Italiana

**Efficacia terapeutica della Timopentina (Thymopentin)
nell'artrite reumatoide evolutiva**

Diego SPANO*

Estratto dall'« *Antologia Medica Italiana* » - Vol. XV - 1995

NAPOLI - Via E. Suarez, 5 - Tel. (081) 578.50.65 - 556.56.19

Efficacia terapeutica della Timopentina (Thymopentin) nell'artrite reumatoide evolutiva

Diego SPANO*

Introduzione

Questo studio preliminare utilizza l'impiego intravenoso di Thymopentin a scopo terapeutico in pazienti affetti da artrite reumatoide evolutiva. Tali pazienti, specie quando la malattia è nel suo stadio evolutivo, rivelano un'alterata proporzione cellule T stimolanti/soppressive, con un eccesso di cellule induttori-stimolanti (OK T4) e una diminuzione nella funzione cellulare soppressiva citotossica (OK T4), e questa aumentata proporzione cellule T stimolanti/c.T soppressive può essere potenzialmente normalizzata con farmaci immunomodulanti. Nonostante la brevità dell'emivita di soli 30 secondi, la thym. induce cambiamenti nei processi cellulari dei linfociti T che durano più di 5 giorni in seguito ad una singola dose intravenosa. Basandoci su considerazioni teoriche, ad esempio che più thym. sarebbe disponibile ai

* Medico, reumatologo, conv. SSN usl n. 41 Messina-Nord, riconoscimento d'onore per la ricerca scientifica in reumatologia ed ortopedia al XII premio « E. Vittorini » di Messina, 1989.

recettori cellulari se la dose del farmaco (50 mg) fosse somministrata sotto forma di iniezione intravenosa nel corso di 10 minuti, e su osservazioni che suggerivano che questo approccio poteva in effetti andare in una situazione clinica, abbiamo deciso di esaminare ulteriormente questa ipotesi in alcuni pazienti con artrite reumatoide che avevano precedentemente risposto in maniera insoddisfacente ad altre varie metodiche antireumatiche.

Pazienti e metodi

Vennero reclutati 12 pazienti sofferenti di artrite reumatoide cronica per almeno sei mesi. Tutti erano oltre i 13 anni di età quando fu inizialmente diagnosticata l'artrite reumatoide, e i pazienti dovevano avere più di 18 anni per essere accettati per lo studio. Si richiedeva una terapia anti-reumatica concomitante stabile per almeno tre mesi (9 mesi in caso di farmaci antireumatici che alteravano la malattia) precedentemente alla somministrazione della thym. Dopo l'inizio dello studio non furono permessi altri farmaci né un aumento del farmaco concomitante. Una lunga lista di criteri esclusivi fu considerata per evitare un'interferenza potenziale di altri processi morbosi. Quando un paziente veniva accettato per lo studio, si effettuava un completo esame clinico ed una serie di tests di laboratorio, dopo di che il trattamento con la thym. veniva iniziato. Un volume di 0,5 ml di una fiala multidose contenente 100 mg/ml era diluito in una soluzione fisiologica a 10 ml, e questa soluzione era iniettata intravenosamente nel corso di 10 minuti. Il primo millilitro era somministrato previa iniezione intravenosa, ed i rimanenti 9 ml frazionati durante 10 minuti. Le iniezioni venivano praticate durante il trattamento (23 giorni). Lo studio venne svolto come caso aperto. Controlli clinici furono effettuati dopo 5 e 10 sessioni e poi ogni 15 giorni durante il periodo seguente per almeno un mese. Nuovi esami di laboratorio erano obbligatori solo dopo il periodo di trattamento di tre settimane, controlli dopo 5 iniezioni e nel periodo seguente erano facoltativi. I risultati raggiunti dopo 10 iniezioni (fine del periodo di trattamento) furono valutati statisticamente con metodi parametrici (t test a coppia) e non parametrici (sign test e test Wilcoxon); i dati basilari furono comparati con i valori registrati nel corso dello studio.

Risultati

Nove femmine e tre maschi presero parte allo studio. La loro età media era di 58 anni (56-70 anni) e la durata media della malattia era di 18 anni (da 8 mesi a 35 anni). Tutti i pazienti stavano usando un

antinfiammatorio non steroideo, del tipo ketoprofene sale di lisina (60 mg), e questo farmaco fu continuato inalterato per tutto lo studio.

10 pazienti erano contemporaneamente trattati con piccole basi di steroide (cioè 12,5 mg di prednisolone); durante il trattamento con la thym. la dose di prednisolone poté essere ridotta in 4 dei pazienti. La terapia steroide fu combinata con l'oro in un paziente, con penicillamina-d in uno e con citostatico in un altro paziente. Uno dei due pazienti senza terapia steroide prese solo ketoprofene sale di lisina come terapia di fondo, mentre l'altro usò un antimalarico. Due dei dodici pazienti furono esclusi dalla valutazione giacché uscirono dagli schemi protocollari imposti.

L'effetto terapeutico globale nei rimanenti dieci pazienti è sintetizzato nella tabella I. Come si può vedere, 10 pazienti erano migliorati

Tabella I — Effetti clinici globali del trattamento con THYMOPENTIN.

	Numero di iniezioni	
	dopo 5 iniezioni	dopo 10 iniezioni
— deteriorati	0	0
— non cambiati	1	0
— minimo progresso nessun cambio delle condizioni dei pazienti	0	1
— moderato cambiamento, parziale remissione sintomatologia	6	1
— significativo miglioramento, rapida remissione completa della sintomatologia	3	8
Totale pazienti	10	10

dopo 5 iniezioni, e tutti erano migliorati dopo il trattamento completo. Valutando il risultato secondo la scala di Steinbrocker, furono ottenuti dati simili; 6 su 10 migliorarono dopo 5 iniezioni e 9 su 10 alla fine del periodo di trattamento. I valori medi Steinbrocker di tutti i pa-

zienti in tempi diversi sono elencati in tabella II. Come mostra la tabella ci fu un miglioramento significativo ($P < 0,05$) nella stadiazione del quadro nosologico e tale effetto durò fino a 6/7 settimane dalla sospensione della thym.

Tabella II — Valutazione in scala Steinbrocker.

Dopo trattamento	Numero dei pazienti	grado di funz.	migliorati	ricaduti
Dopo trattamento	10	3,30	—	—
Dopo 5 iniezioni	10	1,99	6	2
Dopo 10 iniezioni	10	1,45	9	1
1° controllo a 2/3 sett.	10	1,47	9	1
2° controllo a 4/5 sett.	10	1,60	6	2
3° controllo a 6/7 sett.	10	2,42	2	6
4° controllo a 8/9 sett.	10	2,44	1	7

risultato: miglioramento con $P < 0,05$.

Una valutazione dettagliata dei sintomi, cioè l'indice di Ritchie, il numero delle giunture gonfie, la rigidità mattutina e la forza di presa rifletterono l'effetto terapeutico globale. Tutti questi parametri ad eccezione della forza di presa della mano destra mostrarono miglioramenti significativi ($P < 0,05$) alla fine del periodo di trattamento.

Questi miglioramenti statistici durarono parecchie settimane. Per quanto riguarda i parametri di laboratorio si notò una diminuzione statisticamente significativa nel numero medio dei globuli bianchi (da 7.800 a 7.000), ma solo un paziente sviluppò una leucopenia definitiva (2900) durante l'effetto della thym., comunque ciò si normalizzò nuovamente nel periodo seguente. Un altro paziente aveva leucopenia prima di iniziare lo studio; il numero dei suoi leucociti rimase basso durante la terapia con la thym., ma anch'esso si normalizzò nel periodo seguente. Gli altri parametri mostrarono solo variazioni sporadiche.

Cinque dei dieci pazienti mostrarono effetti collaterali tra cui, oltre la sopra menzionata leucopenia, sonnolenza dopo le iniezioni e nausea (un paziente).

Discussione

Questo studio dimostra chiaramente che la thym. può indurre un miglioramento clinico in pazienti con artrite reumatoide attiva. I risultati clinici veramente notevoli sarebbero stati statisticamente significativi anche se i due esclusi fossero stati compresi nella valutazione finale.

Un'altra scoperta interessante è che gli effetti favorevoli sono già emersi dopo un trattamento di due settimane, indicando così che il meccanismo di azione della thym. è diverso da quello degli altri farmaci antireumatici che modificano la malattia. Quindi le nostre scoperte sono in linea con quelle di Molin et al., i quali provarono anche il metodo di azione prolungato, mentre altri ricercatori osservarono un inizio ritardato di azione dosando la thym. 50 mg con iniezioni endovenose, come un classico farmaco antireumatico che modifica l'andamento della malattia.

Il concetto che iniezioni intravenose prolungate di thym siano in effetti più potenti delle comuni iniezioni intravenose è stato confermato nel frattempo anche da studi sperimentali su animali. Il presente studio non rivelò variazioni consistenti in nessuno dei parametri immunologici esaminati. La ragione di questo fatto non è chiara finora, ma in generale si deve comprendere che la variazione del quadro immunologico non può manifestarsi in un periodo di tempo così breve come in questo studio.

Al momento possiamo solo riflettere sul meccanismo d'azione della thym., ma sta emergendo con evidenza che essa stimola le cellule T soppressive citotossiche. La sicurezza d'impiego del farmaco sembra non destare particolari preoccupazioni. L'unico paziente del presente studio che ebbe leucopenia aveva già avuto una reazione precedente simile sotto l'effetto del levamisole. Il nesso causale non è chiaro: la presenza della leucopenia può naturalmente essere attribuita al farmaco, ma può rappresentare anche un'alterazione collegata alla malattia. Quest'ultima conclusione è confortata dal fatto che questo par-

ticolare paziente fu in seguito trattato nuovamente con la thym. per mesi senza tale reazione leucopenica.

L'abbassamento del numero dei leucociti da 7800 a 7000, è rilevante statisticamente, ma tali valori rientrano ampiamente nella norma.

La sonnolenza potrebbe essere spiegata dal meccanismo d'azione della Thym., giacché questo pentapeptide ha un documentato effetto sulle giunzioni neuromuscolari. Si deve anche considerare che tre su cinque pazienti che provarono sonnolenza, non manifestarono tale reazione nel corso del successivo trattamento.

Pertanto gli effetti collaterali riportati non dovrebbero limitare l'ulteriore uso della thym. nell'uomo.

RIASSUNTO

Parole chiave: Thymopentin, artrite reumatoide evolutiva, linfociti T stimolanti e soppressivi.

Il presente lavoro tratta di uno studio effettuato su 12 pazienti affetti da artrite reumatoide evolutiva, trattati con thymopentin in dosi di 5 mg al minuto per 10 minuti endovena, tre volte la settimana per tre settimane consecutive. Nella maggior parte dei casi si è osservato un miglioramento clinico già dopo 5 iniezioni. Gli esami di laboratorio ed i parametri immunologici non sono stati alterati in modo significativo. I risultati globali rivelano un miglioramento apprezzabile dei quadri nosologici trattati con un $P < 0,05$.

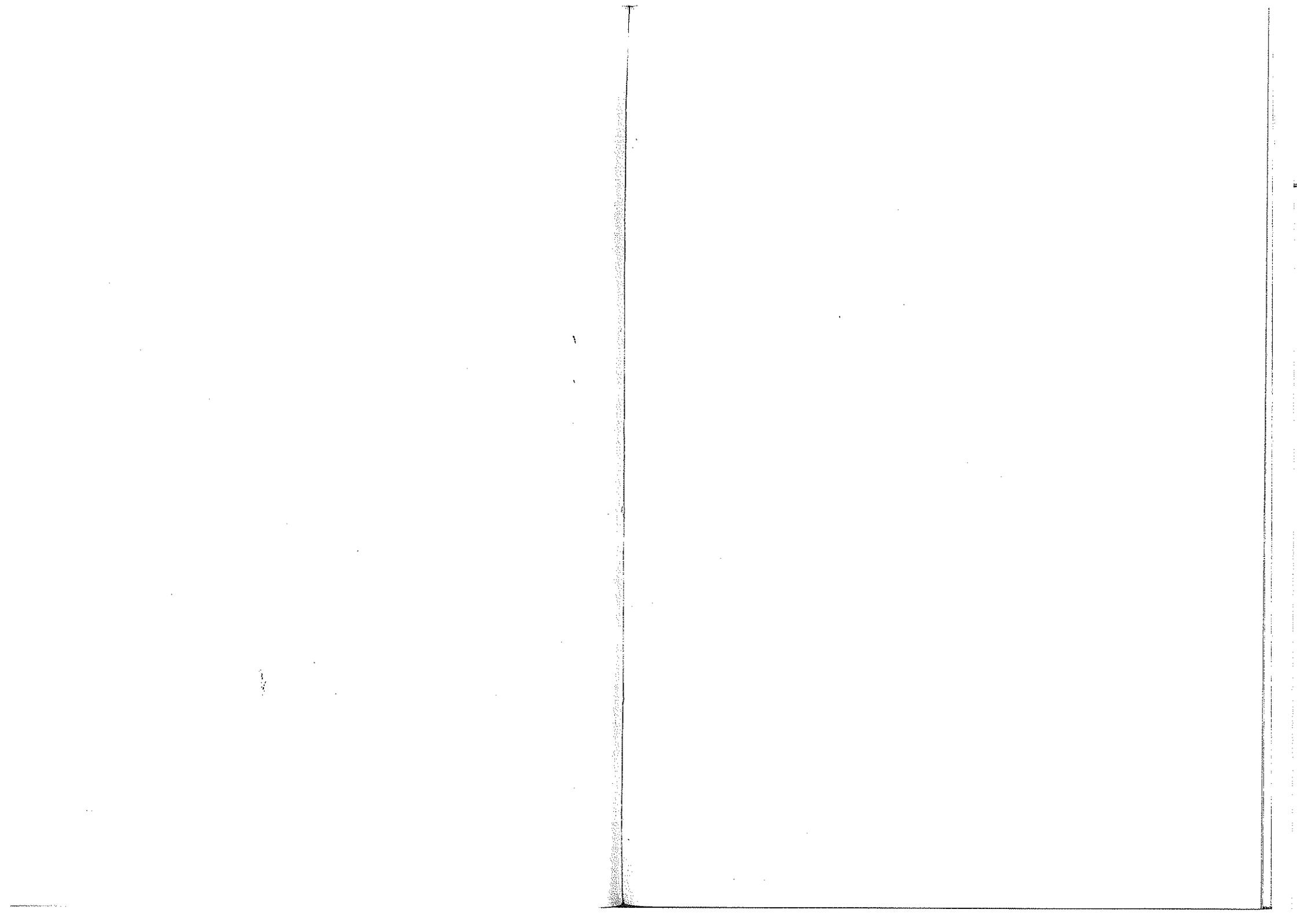
SUMMARY

Key Words: Thymopentin, active rheumatoid arthritis, lymphocyte T stimulator and T suppressor.

The present paper studies 12 patients with active rheumatoid arthritis who were treated with thymopentin administered as intravenous prolonged injections (one push of 5 mg every minute for ten minutes), three times weekly for three consecutive weeks. Ten patients were evaluated in a follow up of two months. Most patients improved clinically already after 5 injections. The overall data showed a statistically improvement ($P < 0,05$) at the end of treatment; this favorable effect lasted for 6/7 weeks after thymopentin was discontinued. It suggests the utility of immunostimulating drug in clinical medicine.

BIBLIOGRAFIA

- FRANCHIMONT P., HAUWAERT C., BOLLA K.: *Thymopentin in active Rheumatoid Arthritis*, *Surv. immunol. Res.* 4: suppl. I pp. 81/86 (1985).
- CAMMAROTO C., CRAFA S., LONGHITANO A., SPANO' D., ZUMBO G.: *I reumatismi senili*. Ed. Medicina e Sanità Roma Anno II vol. VI n. I giugno '86.
- HORWITZ D.A., GLYNN M.J., BARADA F.A., ANDREWS B.N., O' BRIEN W., KAY H.D., SCHINDLER J., GOLDSTEIN G.: *Effects of thymopietin (TP5) in rheumatoid arthritis*; in Krakauer, Catheart, Immunoregulation and autoimmunity; 13th ed. pp. 231-240 (Elsevier, North Holland, Amsterdam 1980).
- VEYS E.M., HUSKISSON E.C., ROSENTHAL M., VISCHER T.L., MIELANTS H., THOWER P.A., SCOTT J., OTT H., SCHEIJGROUND H., SYMOENS J.: *Clinical response to therapy with thymopietin pentapeptide (TP5) in rheumatoid arthritis*. *Ann. rheum. Dis.* 41: 441/443 (1982).
- WAYMACK J.P. e coll: *Surgery*, 308 (1984).
- WEISS: *Survey Immunol. Res.* in c. di public.
- WEKSLER M.E., INNES J.B., GOLDSTEIN G.: *J. Exp. Med.*, 148, 996, 1978.



ISSN-0393-0726

Antologia Medica Italiana

**Impiego del misoprostol nella prevenzione del danno
gastrico in pazienti artrosici trattati con diclofenac sodico.**

DIEGO SPANO'

Estratto dall'«Antologia Medica Italiana» - Vol. XVII - 1997

NAPOLI - Via G. Tropeano, 48 - Tel. (081) 770 13 02 pbx

radici episodi di gastrite che avevano però indotto alla sospensione di precedenti somministrazioni di FANS. Altri 6 pazienti paragonabili per età, sesso, patologia e rilievi anamnestici ai precedenti, venivano trattati soltanto con diclofenac sodico 75 mg alla sera sempre dopo cena.

Si procedeva poi a valutazione del dolore articolare passivo ed attivo e della fluidità dei movimenti corporei al 7°, 14° e 21° giorno. Unitamente alle valutazioni sulla funzionalità e sulla dolenzia articolare, si analizzava anche l'insorgenza o meno di disturbi gastroenterici anche con l'ausilio di esami endoscopici.

Posologia

Misoprostol microgrammi 200 (M) e diclofenac sodico 75 mg entrambi, o singolo diclofenac somministrati alla sera dopo cena per 21 gg. Tutti i pazienti erano informati e consenzienti al trial.

Risultati

Esclusioni: dal 1° gruppo (M+D) un paziente veniva escluso per insorgenza di ipotensione marcata e recidiva di vecchia ulcera ben cicatrizzata.

Un altro paziente (D) era escluso per deviazione dal protocollo.

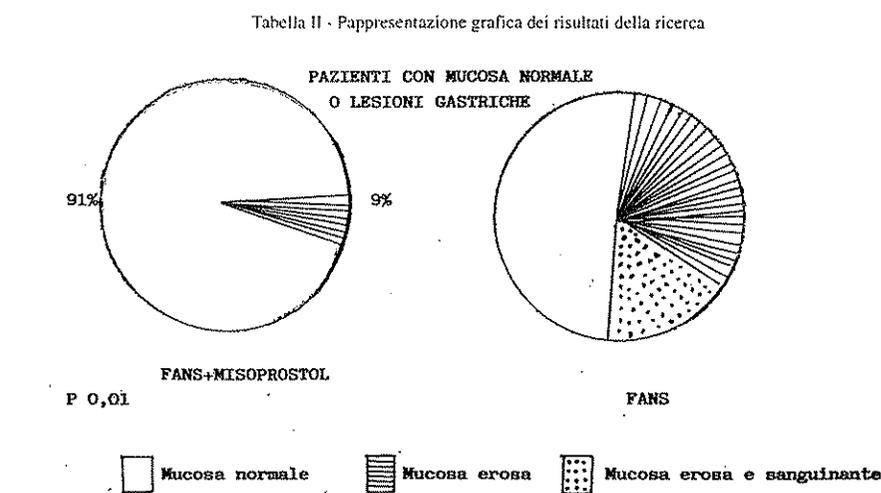
Per il resto al 7° giorno entrambi i gruppi di pazienti manifestavano miglioramento della sintomatologia dolorosa globalmente in tutte le articolazioni sia alla mobilizzazione passiva che a quella attiva con diminuzione dell'entità contratturale.

Ciò consentiva di attribuire al trattamento un $P < 0,02$. L'esame gastroenterologico non rivelava clinicamente problematiche di particolare rilievo, anche qui si poteva attribuire un $P < 0,02$.

La situazione cambiava al 14° giorno allorché i pazienti che assumevano l'associazione (M+D) manifestavano un'ottima funzionalità articolare con quasi scomparsa del dolore ed un $P < 0,01$ ed una buona tollerabilità gastroenterica $P < 0,02$, mentre nel gruppo trattato solo con diclofenac (D), pur manifestandosi parametri articolari di funzionalità sovrapponibili ai precedenti $P < 0,01$, accusavano taluni pirosi gastrici, 2 casi, e dolore epigastrico notturno, 1 caso. Tale effetto portava ad attribuire un $P < 0,05$ alla tollerabilità gastroenterica.

Al 21° giorno il primo gruppo (M+D) riconfermava il miglioramento della funzionalità articolare con scomparsa del dolore e delle contratture $P < 0,01$, la tolleranza gastroenterica era ottimale consentendo, anche in questo caso, l'attribuzione di un $P < 0,01$.

Diversa era la situazione del 2° gruppo (D) in cui, anche se la sintomatologia ar-



trofica risultava rimessa $P < 0,01$, l'apparato gastroenterico ne risentiva in termini soprattutto di pirosi gastrica accentuata in un caso anche gravata da un leggero sanguinamento consentendo di attribuire un $P < 0,07$ per la gastrolesività del farmaco.

Le valutazioni di dolore e motilità venivano effettuate clinicamente ed elettromiograficamente, mentre quella gastroenterica veniva realizzata in due pazienti, uno del 1° gruppo (M+D), e l'altro del 2° (D), in particolare nel paziente con pirosi e sanguinamento, previa endoscopia classica. Il paziente del gruppo (M+D) non manifestava lesioni gastriche mucosali apprezzabili, mentre il paziente del 2° gruppo (D) rivelava un reperto di gastrite erosiva da FANS in cui le lesioni, contate su tutta la superficie gastrica, maggiormente accentuate in sede antropilorica, erano circa percentualmente una ventina, in conformità a quanto stabilito dalle indagini di Bianchi Porro & Caruso riportate in tabella I. A tal punto tutti i pazienti del 2° gruppo

(D) sospendevano il trattamento con diclofenac, assumendo ranitidina od omeprazolo. Il grafico in tabella II riassume i risultati dello studio. Effetti collaterali: nessuno al di fuori delle 2 esclusioni di cui sopra. Commento dell'autore.

Lo studio dimostra come l'associazione al FANS in oggetto (diclofenac 75 mg) al misoprostolo e (M+D) sia indispensabile al trattamento a medio-lungo termine dei pazienti artrosici.

Ciò è confortato dai dati del 1° gruppo di studio in cui alla migliorata funzionalità articolare $P < 0,01$ si è associata un'ottima tollerabilità gastrica $P < 0,01$. Il 2° gruppo ha manifestato risposta alla sintomatologia artrosica paragonabile al primo per quanto concerne l'efficacia del FANS impiegato, purtroppo però associata ai classici effetti gastrolesivi descritti in letteratura $P < 0,07$. Gli esami endoscopici eseguiti nei due gruppi hanno confermato la correttezza e la validità dell'indagine

Tabella I — Lesioni endoscopiche gastriche durante assunzione di FANS (Ricavato da Caruso & Bianchi Porro, 1980, rif. 5).

Farmaco	% media lesioni
Aspirina	50
Indometacina	30
Naproxene	27
Diclofenac	20
Ibuprofen	18
Sulindac	11
Diffunisal	10

Bibliografia

- 1) BARRIER C.H., HIRSCHOWITZ B.I.: *Controversies in the detection and management of non steroidal antiinflammatory drug-introduced side effects of the upper gastrointestinal tract*. Arthritis and rheumatisms 1989; 32: 926-932.
- 2) HAZELMAN B.L.: *Incidence of gastropathy in destructive arthropathies*. Scand J Rheumatol 1978 (suppl.): 1-4.
- 3) CARUSO L., BIANCHI PORRO G.: *Gastroscopic evaluation of anti-inflammatory agents*. Br Med J. 1980; 280: 75-83.
- 4) CAMMAROTO C., CRAFA S., LONGHITANO A., SPANÒ D., ZUMBO G.: *I Reumatismi senili* - Med. e Sanità Anno II Vol. VI N° 1 Roma giugno 1986.

L'autore ringrazia il dott. Giancarlo Grasso della Lusofarmaco di Catania, per la cessione di misoprostol (Misodex) concessa per la realizzazione di questo studio.