

## La Diagnostica e la Semeiotica Clinica

Giovanni Lapadula

Cattedra di Reumatologia, Università degli Studi di Bari

### LE MANIFESTAZIONI PRECOCI

In una affezione quale l'artrite reumatoide in cui non sono noti i fattori e-tiologici e nessun dato di laboratorio è sufficientemente indirizzante alla diagnosi, appare chiaro che il conoscere le manifestazioni più precoci rappresenta l'unica possibilità per emettere una diagnosi di probabilità di malattia.

Un accurato esame dei dati anamnestici sarà quindi il primo passo da intraprendere nell'indagine clinica.

Nel 70% dei casi la malattia inizia in maniera subdola.

Poiché si tratta di una affezione sistemica, precocemente si nota una compromissione dello stato generale del paziente, con astenia, affaticabilità, febbricola, mialgie, anoressia, dimagrimento.

Nella metà dei casi la sintomatologia articolare precoce è costituita dalla compromissione delle piccole articolazioni delle mani e dei piedi in maniera simmetrica, bilaterale. In questa inicialissima fase è possibile obiettivamente una dolorabilità alla mobilizzazione passiva e alla palpazione delle articolazioni interessate. Tipica è la **rigidità mattutina** (*morning stiffness*) delle dita delle mani e dei piedi, accompagnata spesso da dolore, che scompare dopo una o più ore dal risveglio. La rigidità mattutina si può avere anche in altre artropatie, ma in nessuna è così intensa come nella artrite reumatoide, nella quale comporta una alterazione funzionale che si esprime attraverso una importante riduzione della **forza di presa** (*grip strenght*). Il paziente riferirà che al mattino oltre al dolore e al senso di im-paccio articolare, ha poca forza nelle mani, tanto che gli oggetti gli cadono con facilità di mano. È frequentissimo inoltre che i pazienti lamentino dolore ed invalidità funzionale alle scapole omerali, anche in assenza di vere artriti. Tale sintomatologia è tanto comune da rappresentare un vero sintomo patodiagnostico. Sol-tanto successivamente compaiono i tipici sintomi della flogosi articolare (tumefazione, termotatto positivo), i quali peraltro possono essere fugaci e sfuggire alla osservazione clinica. Una diagnosi sicura è possibile soltanto in una fase più tardi-va, quando la tumefazione articolare diventa stabile. Le artralgie iniziali possono essere sottovalutate dal paziente e spesso anche dal medico che le interpreta come banali tendiniti o come la conseguenza di eccessivi sforzi articolari.

In alcuni casi l'esordio della artrite reumatoide può essere acuto con la improvvisa comparsa di una artrite accompagnata spesso da temperatura febbrile e soprattutto può presentarsi con localizzazioni articolari di esordio che rendono in alcuni casi decisamente ardua la diagnosi: le articolazioni compromesse inizialmente possono non essere le piccole articolazioni delle mani, ma possono

essere colpite le grandi articolazioni degli arti, in qualche caso in maniera inizialmente asimmetrica o con i caratteri della monoartrite. Naturalmente in tal caso l'orientamento diagnostico diviene più problematico e la precocità della diagnosi resta critica.

Obbiettivamente si rileva la compromissione infiammatoria di numerose piccole e medie articolazioni. Si deve ribadire che la **simmetria** raramente costituisce un carattere dirimente in fase iniziale. Molto tipico, quando rilevabile, è l'aspetto fusato che prendono le dita della mano per la tumefazione delle articolazioni interfalangee prossimali colpite dal processo infiammatorio. Spesso è presente una tumefazione a carico delle articolazioni metacarpofalangee. L'articolazione più colpita è la seconda, meno la terza metacarpofalangea. Con il passar del tempo alla tumefazione articolare segue una ipotrofia dei muscoli interossei, che insieme alla tumefazione della articolazione del polso, conferisce alla mano il cosiddetto aspetto "a conchiglia". Naturalmente, come abbiamo già accennato, la malattia non inizia necessariamente con la localizzazione alle piccole articolazioni della mano o del piede, ma può iniziare con i caratteri di una monoartrite del ginocchio o del gomito, soprattutto in soggetti giovani. L'interessamento delle articolazioni temporomandibolari, quando presente in fase precoce, rappresenta una localizzazione quasi esclusiva della artrite reumatoide. Frequentemente inoltre le entesiti, le borsiti, le tendiniti possono rappresentare il sintomo di esordio, quasi prodromico che può precedere di molti mesi la esplosione di una poliartrite. Abbastanza rari sono, nella popolazione mediterranea, i noduli sottocutanei, i quali compaiono spesso tardivamente in soggetti sieropositivi ad alto titolo nelle zone in cui l'osso è disposto più superficialmente ed è più esposto ai traumatismi (gomito e ginocchio). Pertanto i noduli reumatoidi non vanno ricercati precocemente e tanto meno vanno considerati come diagnostici per la affezione.

La malattia può avere un differente decorso:

1. acuto con lenta cronicizzazione
2. a gravi poussée intercalate da periodi di pressoché totale remissione della sintomatologia soggettiva ed oggettiva
3. a poussée non seguite dalla completa remissione dei sintomi.

Più frequentemente le riacutizzazioni infiammatorie dell'artrite reumatoide, spesso marcate dalla presenza di febbre o febbricola, costituiscono una riesacerbazione di una sintomatologia subiettiva ed oggettiva mai sopita, ma solo controllata in parte dalla terapia anti infiammatoria.

La gravità e la drammaticità dell'esordio non va assolutamente di pari passo con la gravità della evoluzione

della forma clinica: paradossalmente l'esperienza insegna che ad esordi brutali fanno seguito spesso dei decorsi non particolarmente impegnati.

### **OBBIETTIVITA' ARTICOLARE**

L'esame obiettivo articolare deve essere orientato alla evidenziazione della sinovite. Si documenterà, dunque:

1. La tumefazione, provocata dal versamento sinoviale e/o dalla ipertrofia della membrana sinoviale
2. La dolorabilità alla palpazione ed il dolore spontaneo, che, tipicamente, è presente anche senza la sollecitazione meccanica dell'articolazione (dolore a riposo e dolore notturno)
3. L'aumento della temperatura locale (termotatto positivo)
4. La limitazione al movimento, dovuta alla turba della meccanica di articolazioni deformate dalla malattia o al dolore, eventualmente associato allo spasmo muscolare

### **LA MALATTIA CONCLAMATA**

Nella fase florida di malattia ai segni specifici della infiammazione sinoviale, che può essere rilevata in tutte le sedi diartrodiali, possono associarsi i disassamenti e le deformità conseguenti al danno delle strutture articolari flogosate. Particolarmente significativi sia per la tipicità, sia per l'importanza che hanno nella definizione del grado di "validità" generale di ciascun paziente sono le deformità a livello delle piccole articolazioni della mano e quelle degli arti inferiori. Vanno ricordate le deformazioni delle dita e della mano: la classica deviazione a colpo di vento, la deformazione "a bottoniera", quella "a collo di cigno", il pollice a "Z", la deviazione ulnare del polso, la lussazione palmare del carpo, il profilo "a dorso di cammello" della mano. I gomiti possono prendere un atteggiamento in semiflessione e le spalle sono tenute addotte. Analogamente le ginocchia sono mantenute in posizione antalgica di semiflessione. Questa posizione è spesso determinata dalla cattiva abitudine, che molti pazienti costretti a letto hanno, di sostenere le ginocchia con un cuscino.

Il coinvolgimento dei piedi è altrettanto caratteristico di quello delle mani. Le articolazioni metatarso-falangee (MTF) vanno incontro ad una deviazione in valgismo (particolarmente evidente a livello della prima MTF) associata, per lo più, ad una lussazione dorsale (*cock-up deformity*); l'arco plantare si appiattisce ed il carico sulla pianta del piede finisce per essere profondamente alterato (i punti di appoggio, che presto vanno incontro alla formazione di callosità ed ulcere, sono spesso limitati alla tuberosità del calcagno e alle teste metatarsali).

Al coinvolgimento articolare si aggiunge un impegno secondario dei muscoli vicini alle articolazioni colpite. L'impegno muscolare, nei casi più avanzati può diventare sistemico venendosi a realizzare il quadro di una vera e propria miopatia reumatoide, in parte anche iatrogena (secondaria all'azione proteocatabolica esercitata dai cortisonici, spesso usati a dosi incongrue).

Poiché l'elemento patologico di base nella malattia è costituito dalla insorgenza di una infiammazione delle membrane sinoviali (ovunque queste siano presenti) bisognerà attendersi che nel corso della malattia compaiano processi tenosinoviti e borsiti, che come già detto, possono costituire il sintomo d'esordio della malattia.

### **SINTOMI GENERALI**

Frequentemente la malattia è accompagnata da turbe, anche importanti, della cenestesi, aumento della temperatura (per lo più febbricola, ma qualche volta anche febbre oltre i 38°C). Con frequenza sono poi presenti astenia, inappetenza, dimagrimento

### **L'IMPEGNO SISTEMICO**

Anche se la artrite reumatoide è una malattia percepita come una malattia che riguarda esclusivamente, o quasi, le articolazioni, essa deve essere, in realtà, considerata come una malattia sistemica che coinvolge numerosi apparati ed organi.

Molto frequente è l'impegno oculare. Una xerostomia associata spesso ad una cheratoconjuntivite o una vera e propria *sicca syndrome* secondaria è di comune riscontro. Possibile la comparsa di noduli episcleritici e, in qualche caso, di scleromalacia.

L'impegno polmonare decorre usualmente in forma oligo o asintomatica; si tratta in genere di una modesta fibrosi polmonare non evolutiva, circoscritta (meno frequentemente diffusa). A volte l'impegno interstiziale può caratterizzarsi per la presenza di una micronodulazione diffusa. Molto rara è il riscontro di nodulo-matosi reumatoide polmonare, peraltro di diagnosi piuttosto difficoltosa. Meno rare sono invece le pleuriti e le pleuro-pericarditi che a volte marciano il decorso e le riacutizzazioni cliniche di malattia.

La compromissione della funzionalità renale, per quanto ritenuta caratteristica della AR, è in realtà complicanza tardiva, generalmente attribuita ad una amiloidosi renale. Si tratta, in questo caso, di una amiloidosi secondaria, dovuta all'accumulo nel parenchima nobile dell'organo di amiloide derivata dal precursore sierico SAA. La prevalenza della amiloidosi renale è, nelle casistiche cliniche, di circa il 10%, pur essendo biotopicamente (e/o in sede autoptica) dimostrabile in un numero di casi pressoché triplo.

Ecograficamente individuato con gran frequenza è l'impegno pericardico (minimo scollamento dei foglietti), che usualmente non determina alcun segno clinico di sé. L'impegno del miocardio è di solito subclinico, mentre frequenti sono le segnalazioni di turbe della conduzione, ricollegabili alla patologia di base.

Decisamente più frequenti sono le manifestazioni riferibili ad una vasculite cutanea che di solito di appalesa con la comparsa di porpora, microinfarti in sede periungueale e ulcere necrotiche localizzate nelle sedi funzionalmente terminali e in tutte quelle sedi ove la turba vascolare conseguente alla vasculite reumatoide può, per così dire, essere "svelata" dalla concorrenza di eventi microtrauma-

tici ripetuti (a livello del gomito, delle tuberosità ischiatiche, delle apofisi spinose delle vertebre di pazienti costretti a letto, e così via).

Il sistema nervoso può essere coinvolto nel corso di sindromi da intrappolamento causate dalla compressione di tronchi nervosi da parte di strutture sinoviali ipertrofiche o tumefatte. Qualche volta un impegno mononeurite può essere attribuito alla vasculite dei vasa nervorum. Frequente e grave è invece il coinvolgimento del midollo cervicale e dell'oblongata quando l'AR abbia determinato l'usura del ligamento trasverso dell'atlante o l'erosione del dente dell'epistrofeo; in questi casi la lussazione dell'atlante sull'epistrofeo porta ad una compressione del midollo spinale che, nei casi acuti, può essere pericolosa per la vita del paziente. Quando la compressione si realizza in tempi più lunghi essa determina, oltre al dolore, una sindrome tetraparetica ingravante che richiede rapidi interventi correttivi.

### LA DIAGNOSI

Sotto il profilo della diagnosi differenziale si deve segnalare che specie nella fase di esordio riesce molto difficile, se non impossibile, a livello della mano una precisa distinzione fra l'artrite reumatoide e altre forme di artrite, che pure colpiscono le mani: particolarmente difficile riesce quella con la artrite psoriasica, che può presentare le stesse localizzazioni. Le artriti alle mani in corso di malattia lupica, peraltro non erosive, sono difficili da distinguere all'inizio, in quanto anche nella artrite reumatoide le erosioni possono mancare nelle fasi iniziali di malattia; giacché sia nella artrite lupica sia nella reumatoide vi è in comune l'interessamento dei tessuti molli, appare chiaro che, senza l'aiuto del laboratorio o di altri sintomi specifici per il LES, non sarà possibile differenziare le due forme.

Analoga difficoltà può presentarsi per molte altre forme di artriti (ad es. in caso di morbo di Crohn, di colite ulcerosa, di sindrome di Reiter). Nelle prime due all'esordio spesso non possono essere individuate le caratteristiche del coinvolgimento sinoviale della articolazione, ma tendono a prevalere i segni dell'impegno delle entesi e delle guaine dei tendini flessori delle dita che appaiono **deformate a salsicciotto**.

In linea di massima può essere di grande aiuto la osservazione che la precoce ipotrofia della muscolatura iuxtaarticolare rimane la caratteristica saliente della artrite reumatoide; essa è già presente prima che compaiano le erosioni. Inoltre, con la sola eccezione della artrite psoriasica, le altre forme artritiche che si localizzano alle mani, quando entrano in fase di remissione, possono comportare esiti e deformità minimali.

### IL CONTRIBUTO DIAGNOSTICO DELL'IMAGING

Sostanzialmente l'imaging viene utilizzato per la documentazione dell'esistenza delle artriti. In fase precoce si potrà documentare la presenza di versamenti, anche modesti, con l'**ecografia articolare**. Questa metodologia di indagine recentemente introdotta nello studio della

patologia articolare, consente anche la evidenziazione della infiammazione delle guaine tendinee e delle borse parati-colari, distinguendola da quella delle inserzioni tendinee (entesi) che appartengono a tutt'altra patologia. Le apparecchiature più recenti consentono anche di documentare la ipertrofia della membrana sinoviale, quando la "finestra ecografica" sia sufficientemente ampia e consenta l'accesso alla lesione che si vuol studiare.

Usualmente una **radiografia standard** delle mani e dei piedi fornisce sufficienti informazioni per definire l'erosività della malattia (e quindi la sua aggressività) consentendo di riscontrare piccole erosioni ossee marginali (le cosiddette "aree nude", non rivestite, cioè, dalla membrana sinoviale) a livello delle articolazioni interfalangee prossimali, metacarpo-falangee e metatarso-falangee, carpo-metarpiche e tarso-metatarsiche, intercarpiche, radio-carpiche. Le erosioni, nel tempo, tendono a coinvolgere l'intero capo osseo che può venire gravemente danneggiato, fino alla completa distruzione nelle forme cosiddette "mutilanti". Nel decorso dell'AR erosioni subcondrali a partire dalle "aree nude" possono, inoltre, essere dimostrate in qualsiasi articolazione coinvolta dal processo infiammatorio. Va tuttavia detto che le prime erosioni visibili con la radiologia tradizionale non compaiono, di solito, prima di 1 anno a livello delle articolazioni meta-tarso-falangee (la V, per lo più) e prima di 2 anni a livello delle articolazioni metacarpo-falangee o interfalangee prossimali della mano. Si comprende bene, dunque, che la radiologia non può fornire un ausilio diagnostico in fase molto precoce, limitandosi il suo apporto, in questi periodi, solo alla segnalazione di una osteoporosi paraarticolare iuxtaarticolare. Ciononostante la valutazione delle inabilità secondarie alla artrite e la sorveglianza della progressione di malattia rendono questa tecnica indispensabile.

Il contributo diagnostico delle grandi macchine (**Tac e RMN**) di solito non è necessario, tranne che per la documentazione dell'impegno erosivo del rachide, soprattutto del R. cervicale. In questa sede le lesioni erosive si localizzano nel tratto alto, in particolare a livelli della articolazione atlo-assoidea, ove il danno erosivo del dente dell'epistrofeo e/o del legamento trasverso dell'atlante può determinare una sublussazione atlo-epistrofica con conseguente compressione della oblongata (rischio di tetraplegia o di morte improvvisa!). L'esecuzione di una RMN consente di valutare nel dettaglio il grado di compromissione della articolazione e di intervenire terapeuticamente prima che il danno neurologico si sia instaurato.

Indispensabile, invece, la stadiazione della malattia nelle grandi articolazioni (ginocchio e anca) prima della chirurgia protesica.

### II CONTRIBUTO DIAGNOSTICO DEL LABORATORIO

Il laboratorio dell'artrite reumatoide è espressione della situazione infiammatoria in atto: in fase precoce non esiste alcun test di laboratorio patognomonico di malattia, sebbene vi siano oggi dati molto interessanti riguardanti la prevalenza, sensibilità e specificità degli anticorpi sierici

anti-peptidi citrullinati.

Si deve insistere sul fatto che i test di flogosi sono parametri aspecifici che, ancora una volta, indirizzano l'attenzione sulla rilevanza dei dati clinici.

Entrando nel dettaglio per i singoli parametri si deve segnalare che l'aumento marcato della **velocità di eritrosedimentazione** (40-80 mm alla 1 a ora) costituisce un dato costante anche se non specifico. Tutti i dati forniti dal laboratorio non hanno valore diagnostico se considerati separatamente. Solo la positività patologica di più indagini contemporaneamente può essere utile per la conferma diagnostica. Per questo motivo la diagnostica di laboratorio della artrite reumatoide si è arricchita di numerosissime indagini, tutte volte in realtà a documentare in maniera quanto più precisa ed attendibile possibile lo stato di flogosi cronica che caratterizza la malattia.

Non va comunque dimenticato di prestare attenzione ad alcuni dati di facile rilievo, ma purtroppo assai spesso trascurati. Un semplice esame emocromocitometrico ad esempio può fornire utili indicazioni circa lo stato di malattia: frequentemente nel corso di malattie infiammatorie croniche come l'artrite reumatoide è presente una riduzione dei livelli della **sideremia** e della **emoglobina** circolante, con riduzioni proporzionali alla gravità e alla estensione della flogosi. La riduzione dipende sia da una condizione di iperreattività del sistema reticolo endoteliale, sia da una alterazione del metabolismo del ferro, pure frequentemente presente nelle flogosi croniche.

Si può poi evidenziare una **piastrinosi**, anch'essa abbastanza frequente in corso di artrite reumatoide e forse collegabile ad un iperconsumo periferico, cui l'organismo tenterebbe di reagire con un aumento della produzione.

Va qui comunque rimarcato che l'aumento dei globuli bianchi circolanti, contrariamente a quanto comunemente si crede, non costituisce un indice attendibile di fenomeno infiammatorio in atto, poiché non è infrequente rilevare condizioni cliniche governate da violentissimi fenomeni infiammatori, nelle quali la leucopenia è la regola. Ciononostante un'artrite con intensa leucopenia e piastrinopenia deve orientare più verso una poliartrite da LES.

**Anche l'elettroforesi** può fornire dati molto interessanti per valutare l'andamento della flogosi. Nella artrite reumatoide, come in altre malattie flogistiche, il quadro elettroforetico si configura come quello di una "sindrome infiammatoria", caratterizzato da un più o meno marcato aumento della frazione alfa 2, proporzionale alla intensità dei fenomeni infiammatori, e da un possibile ma non costante aumento delle gamma globuline (espressione quest'ultima dello stimolo cronico al sistema immunitario e perciò stesso da considerare solo come marker di cronicità della infiammazione).

Naturalmente oggi è possibile monitorare accuratamente un paziente reumatologico, spingendo più in profondità lo studio della flogosi, abbandonando i metodi di valutazione qualitativa e dosando i **cosiddetti reattanti della fase acuta**. Queste sostanze tendono tutte ad aumentare durante i fenomeni infiammatori, in maniera correlata fra loro, ma con differenti sensibilità e secondo differenti scale di valori. Le proteine più utilizzate sono: la proteina C reattiva, l'alfa 1

glicoproteina acida (che attualmente sostituisce il dosaggio chimico delle mu-coproteine), il fibrinogeno.

La valutazione di un numero elevato di proteine sieriche, tuttavia, può risultare poco maneggevole nella pratica ambulatoriale, quando si voglia rapidamente definire, solo con un modesto grado di precisione la presenza e l'intensità di uno stato di flogosi. In questa situazione possono risultare apprezzabilmente sicuri e precisi i vecchi test della proteina C reattiva (purché se ne faccia un dosaggio quantitativo) e delle mucoproteine, i quali consentono di discriminare fra sintomatologie articolari non infiammatorie, quindi non appartenenti alla artrite reumatoide, e vere artriti attribuibili invece a questa malattia.

L'importanza pratica del dosaggio dei reattanti della fase acuta risiede nel fatto che la concentrazione plasmatica di queste proteine aumenta in maniera del tutto sovrapponibile all'aumento della VES quando questa non è modificata da altri fattori, ma se all'aumento della VES contribuiscono fattori cellulari od uno squilibrio del rapporto albumina/globuline dovuto a cospicui aumenti della frazione gammaglobulinica, la determinazione degli "indici di flogosi" consente un monitoraggio della infiammazione che non può essere ottenuto con altri test.

Del tutto inutile è invece, in questa malattia, la determinazione del titolo antistreptolisinico.

Non vi è utilità pratica nel dosaggio degli immunocomplessi circolanti, soprattutto in considerazione della insufficiente standardizzazione dei test attualmente a nostra disposizione e della frequentissima mancanza di correlazione del dosaggio con la problematica clinica.

Di qualche utilità sembra invece essere il dosaggio delle frazioni del complemento, in particolare il C3 si comporta come un vero e proprio marker di flogosi quando è aumentato (come spesso accade nel corso di una artrite reumatoide), la sua riduzione deve far orientare invece verso un LES.

Pur essendo considerato come un test specifico per l'artrite reumatoide, la ricerca del **fattore reumatoide** non ha validità in fase precoce per le seguenti considerazioni di base;

1. E frequentemente negativo nelle artriti reumatoidi iniziali.
2. Soffre di troppo facili false positività in condizioni non reumatoidi; se il paziente poi lamenta occasionalmente imprecisati disturbi artralgi in associazione a questa falsa positività, la confusione diagnostica diviene fin troppo facilmente prevedibile. Fra le varie forme cliniche extrareumatologiche vanno ricordate, per la loro frequenza, le epatopatie croniche HBV o HCV correlate e le affezioni broncopulmonari croniche specifiche e non.

Dei numerosi altri test di diagnostica specifica proposti (la ricerca di anti-corpi contro il virus di Epstein Barr, la ricerca di anticorpi anticollagene, etc.), nessuno è ancora uscito dalla fase sperimentale e soprattutto nessuno di essi è fornito di quella specificità e sensibilità che sarebbe necessaria per la loro utilizzazione nella diagnostica precoce della malattia.

## **UTILITÀ DELL'ESAME DEL VERSAMENTO ARTICOLARE**

Quando la artrite reumatoide colpisce in fase iniziale una grossa articolazione (il ginocchio ad esempio) con la formazione di un versamento liquido nella cavità articolare, può essere utile la esecuzione di una artrocentesi, seguita dalla analisi del liquido sinoviale. Il liquido sinoviale della artrite reumatoide presenta di solito alterazioni delle sue caratteristiche chimico fisiche, come la limpidezza, la viscosità, il contenuto in acido ialuronico ed in mucine.

Solitamente il colore è giallo con possibili variazioni verso l'ambrato ed il rosso.

La **limpidezza** è diminuita ed il grado di opalescenza è proporzionale alla cellularità.

La **viscosità è fortemente** ridotta: il liquido perde il suo caratteristico a-spetto filante e diventa maggiormente fluido perdendo parte o tutta la sua capacità di lubrificazione. Ciò avviene perché l'infiammazione induce una depolimerizzazione del complesso ialuronato-proteina, proporzionale alla entità della infiammazione.

L'aggiunta di acido acetico anziché un precipitato netto provoca solo un intorbidamento, o la formazione di un coagulo estremamente friabile, polverulento.

Il glucosio è ridotto in maniera più o meno marcata, proporzionalmente al contenuto in cellule.

Il numero di cellule varia da 5000 6000/mm<sup>3</sup> a 30000 40000/ mm<sup>3</sup> con larga **prevalenza di granulociti neutrofili** (60 70% o più) ed una quota cospicua di monociti/ macrofagi.

Frequente è la possibilità di dimostrare la presenza di fagociti contenenti fagolisosomi birifrangenti a fresco, che conferiscono a queste cellule l'aspetto tipico dei ragociti (da non considerare peraltro estremamente tipici del liquido sinoviale reumatoide). Possibile il reperto di cellule di Reiter (granulociti che hanno fagocitato materiale nucleare derivato da cellule apoptotiche).

Gli enzimi di origine lisosomiale e citoplasmatica (beta

glicuronidasi e LDH) sono comunemente aumentati.

Le prove per il fattore reumatoide possono essere precocemente positive, in fasi precedenti alla positivizzazione di questi test nel sangue periferico.

Le frazioni del complemento sono ridotte spesso in maniera notevole rispetto ai valori della complementemia plasmatica, per fenomeni di attivazione e consumo locale.

## **CONCLUSIONI**

Le difficoltà di formulazione di una diagnosi nelle fasi più precoci della artrite reumatoide, largamente aspecifiche sia sotto il profilo clinico sia sotto quello bioumorale, sono testimoniate dai tentativi, effettuati a più riprese, di definizione di criteri diagnostici.

Sembra tuttavia possibile affermare che:

1. Fino a conferma definitiva della utilità diagnostica della ricerca degli anticorpi anti peptidi citrullinati l'armamentario tecnico del medico rimane costituito da test sostanzialmente orientati al monitoraggio della flogosi e delle complicanze.

2. La malattia è caratterizzata (salvo che nelle precocissime manifestazioni prodromiche) dalla presenza di "vere" artriti con i caratteri, cioè, della flogosi (tumefazione e termotatto positivo).

3. La presenza della rigidità mattutina e la precoce riduzione della forza di presa assumono, insieme alla compromissione flogistica articolare, la dignità di carattere discriminante soprattutto se associate ad evidente bilateralità delle lesioni.

4. Le articolazioni inizialmente colpite possono non essere le piccole articolazioni delle mani e dei piedi.

5. La radiologia tradizionale è di scarsa o nessuna utilità nel periodo pre erosivo.