



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

Corso di dottorato Salute dell'uomo - XXXII ciclo -

**L'ECOGRAFIA NELLA VALUTAZIONE DELLE
MANIFESTAZIONI MUSCOLOSCELETRICHE
IN CORSO DI LUPUS ERITEMATOSO
SISTEMICO ED ARTROPATIE DA
MICROCRISTALLI: ASPETTI INNOVATIVI E
POTENZIALI RISVOLTI CLINICI**

Relatore:
Chiar.mo Prof. Walter Grassi

Tesi di Dottorato di:
Andrea Di Matteo

T.A. 2018/2019

Indice

INTRODUZIONE	Pag
• L'ecografia in reumatologia	5
• I principi basilari dell'ecografia	7
• Le principali applicazioni cliniche dell'ecografia in reumatologia	9
• Le principali strutture anatomiche valutabili con l'ecografia	11
○ I tendini e le articolazioni	11
○ L'entesi	18
• Il riscontro di rilievi ecografici patologici nei soggetti sani	21
• L'ecografia nella valutazione dell'impegno muscoloscheletrico nei pazienti con lupus sistemico eritematoso (LES)	24
• L'ecografia nelle artropatie da microcristalli	27
○ L'ecografia nella malattia da deposito di pirofosfato diidrate di calcio (CPPD)	31
○ L'ecografia nella gotta	33
OBIETTIVI	35
RISULTATI	37
• Il ruolo dell'ecografia nella valutazione dell'impegno muscoloscheletrico nei pazienti con LES: contributo personale	39
○ Il coinvolgimento dell'entesi: un rilievo inaspettato	39
○ L'impegno dell'entesi in pazienti con LES: rilievi ecografici a confronto con artrite psoriasica e soggetti sani	44
○ L'impegno muscoloscheletrico nel LES visto con ecografia	52
○ Stato dell'arte e prospettive future	57
• L'ecografia nella CPPD: contributo personale	60

○ La valutazione del legamento triangolare del carpo in pazienti con CPPD: rilievi ecografici e radiografici a confronto	60
○ L'impegno dell'anca in pazienti con CPPD: rilievi ecografici e radiografici a confronto	67
● L'ecografia nella gotta: contributo personale	76
○ La regione del tendine popliteo: un nuovo "target" per l'identificazione dei cristalli di urato monosodico nei pazienti con gotta	76
○ I rilievi clinici ed ecografici associati con l'impegno dell'anca in pazienti con gotta	86
CONCLUSIONI	93
BIBLIOGRAFIA	94
RINGRAZIAMENTI	111

INTRODUZIONE

L'ecografia in reumatologia

L'ecografia è una tecnica di imaging il cui primo utilizzo nella valutazione dell'apparato muscoloscheletrico in pazienti con malattie reumatiche risale ad oltre sessant'anni fa. Nelle ultime due decadi, tuttavia, si è assistito ad un incremento significativo dell'uso dell'ecografia nella valutazione delle patologie dell'apparato muscoloscheletrico, con particolare riferimento a quelle di pertinenza reumatologica^{1,2}.

A far sì che l'ecografia diventasse una metodica sempre più utilizzata nella pratica clinica reumatologica hanno contribuito in maniera significativa i veloci progressi in ambito tecnologico, che hanno fatto di tale metodica uno strumento di indubbia utilità nella gestione dei malati reumatici.

La rivoluzione tecnologica degli ultimi anni ha portato allo sviluppo di strumentazioni ecografiche equipaggiate con sonde ad alta risoluzione. Queste garantiscono di esplorare, al minimo dettaglio e con risoluzione spaziale pari ad 1/10 di mm, le strutture più superficiali, come le piccole articolazioni di mani e piedi, i tendini ed i nervi³.

Tra i principali vantaggi dell'ecografia vi sono sicuramente la mancanza di radiazioni, i bassi costi, la ripetibilità, la relativa semplicità di esecuzione, la possibilità di effettuare scansioni multiplanari e dinamiche, e la funzione di guida durante l'esecuzione di procedure invasive (ad esempio artrocentesi ed infiltrazioni intra-articolari).

Il principale valore clinico dell'ecografia è indubbiamente rappresentato dalla possibilità di comparare direttamente i rilievi clinici con quelli ecografici. L'integrazione dei dati acquisiti con un approccio clinico convenzionale con quelli di imaging di qualità è di assoluto rilievo ed i conseguenti vantaggi risultano ovvi.

Non vi è dubbio che un clinico esperto si possa giovare dell'utilizzo dell'ecografia per rispondere a specifiche domande sulle caratteristiche alla base di un processo

patologico, la sua localizzazione ed estensione, e la sua evoluzione nel tempo (ad esempio, comparsa di eventuali danni strutturali)⁴.

La diretta visualizzazione del substrato anatomico alla base di un sintomo permette al reumatologo di avere una interpretazione più chiara del significato dei diversi rilievi clinici. Questo può svolgere un ruolo rilevante nel monitoraggio dell'evoluzione della malattia così come nelle procedure interventistiche.

In confronto ad altre metodiche di imaging, l'ecografia ha una caratteristica davvero particolare. E' infatti l'unica procedura che può essere effettuata sistematicamente nel contesto della valutazione clinica del paziente. Pertanto, l'ecografia dovrebbe essere considerata una tecnica complementare piuttosto che alternativa rispetto ad altre metodiche di imaging, come la radiografia convenzionale e la risonanza magnetica.

Lo spettro di condizioni cliniche in cui l'ecografia ha dimostrato il suo valore ed utilità è ampio ed include l'artrite reumatoide (AR), le spondiloartropatie sieronegative, le connettiviti, l'osteoartrite, le sindromi dolorose regionali, le artropatie microcristalline e le neuropatie da intrappolamento^{5,6}.

In particolare, per ciò che riguarda le artropatie infiammatorie, il suo ruolo potenziale nell'individuazione, nelle fasi precoci di malattia, di un processo infiammatorio "attivo" o di un danno anatomico strutturale in fase iniziale, gli conferisce un ruolo di assoluto rilievo nell'armamentario diagnostico di "prima linea" a disposizione del reumatologo⁷.

I principi basilari dell' ecografia ^{8,9}

L'ecografia utilizza onde sonore che viaggiano ad una frequenza al di sopra del limite della capacità uditiva dell'uomo (20–20,000 Hertz). In particolare, le moderne strumentazioni ecografiche sono fornite di sonde che hanno la capacità di funzionare fino alla frequenza di 22 mega Hertz.

Nella sonda ecografica i cristalli piezoelettrici entrano in contatto con una fonte energetica e vibrano fino a produrre onde sonore. Tali onde sonore partono dalla sonda ecografica e, attraverso un medium (gel), raggiungono il corpo umano.

Le onde sonore generate dall'ecografo incontrano diverse interfacce acustiche, ovvero cambiamenti nella densità e durezza tra tessuti adiacenti o strati anatomici differenti. Alcune onde sono riflesse indietro fino alla sonda mentre altre viaggiano più profondamente nel corpo. Le onde sonore che tornano indietro sono quindi convertite in segnali elettrici e raffigurate sullo schermo dell'ecografo come punti di diversa luminosità che compongono una immagine bidimensionale.

Maggiore è la differenza tra l'impedenza acustica tra i due tessuti separati dalla interfaccia acustica, maggiore sarà la quantità di onde sonore riflesse e di conseguenza la luminosità dei due punti sullo schermo. Un esempio è rappresentato dall'interfaccia tra la cartilagine articolare e l'osso, dove l'osso appare nettamente più bianco, o iperecoico. Se non c'è nessuna differenza nella densità tra i due tessuti, l'onda sonora viaggerà senza essere riflessa e l'immagine apparirà nera, o anecoica, come nel versamento articolare.

Mentre le immagini in scala di grigi forniscono informazioni morfologiche sulle strutture anatomiche, il segnale power Doppler (PD) individua il flusso all'interno dei vasi sanguigni e li raffigura come segnale colore. In ambito reumatologico, il segnale PD può essere utilizzato per individuare segnali patologici a "basso flusso", come quelli prodotti dai piccoli vasi sanguigni a livello di articolazioni infiammate ("panno sinoviale").

Le continue innovazioni in ambito ecografico hanno portato all'acquisizione di una strumentazione ecografica di alta qualità, che ha permesso lo studio dei tessuti più superficiali (ad esempio, tendini, piccole articolazioni, cute, nervi periferici e vasi sanguigni) ad un livello di risoluzione spaziale che si avvicina a quello di un esame istologico. Il termine "microscopia acustica" sembra essere appropriato per descrivere la rappresentazione ecografica che si può avere utilizzando sonde ad altissima frequenza (> 21 MHz) che garantiscono un potere di risoluzione al di sotto di 0.1 mm.

Se da un lato una strumentazione ecografica di alto livello è di primaria importanza nella valutazione dell'apparato muscoloscheletrico, l'esperienza dell'operatore costituisce un elemento ancora più critico. L'ecografia è un'arte tecnica ed è indubbiamente la più operatore-dipendente tra le varie metodiche imaging.

Una conoscenza approfondita dell'anatomia è un requisito fondamentale per la corretta interpretazione di un esame ecografico. Un approccio standardizzato per lo studio delle varie regioni anatomiche è raccomandabile anche se la scelta di una specifica finestra acustica è condizionata dal relativo quesito diagnostico. Ogni area anatomica dovrebbe essere esplorata in varie scansioni, per lo meno in scansione longitudinale e trasversale, per ottenere tutte le informazioni necessarie.

Acquisire immagini comparabili della stessa area anatomica durante intervalli diversi e una 'conditio sine qua non' per un corretto monitoraggio ecografico. A tal riguardo, bisogna tenere in considerazione che anche minime variazioni nel settaggio ecografico, come la posizione, pressione ed inclinazione della sonda, possono influenzare l'immagine ecografica condizionando negativamente l'interpretazione finale dell'esame stesso.

La dolorabilità sollecitata con la pressione della sonda ecografica a livello di specifiche aree anatomiche ("palpazione sonografica") può essere di grande aiuto nello studio di sindromi dolorose regionali.

Le principali applicazioni cliniche dell'ecografia in reumatologia

Un gruppo di esperti, che ha incluso membri del gruppo American College of Rheumatology (ACR)¹⁰ e del gruppo European League Against Rheumatism (EULAR)¹¹, ha recentemente stabilito diversi scenari clinici in cui l'ecografia può essere di particolare supporto nella pratica clinica in reumatologia. Tra questi, sono stati indicati:

1. Identificazione dell'artrite e dell'entesite subclinica;
2. Identificazione del danno strutturale e della progressione di malattia in pazienti con diagnosi stabilita di artrite;
3. Identificazione di rilievi indicativi di depositi di urato monosodico (MSU) o di pirofosfato diidrate di calcio (CPP), in pazienti con artropatie microcristalline;
4. Individuazione delle possibili cause di dolore periarticolare;
5. Valutazione di condizioni patologiche a livello di nervi periferici (ad esempio, neuropatie da intrappolamento);
6. Valutazione delle ghiandole parotidi e sottomandibolari nei pazienti con sindrome di Sjogren;
7. Guida per artrocentesi ed infiltrazioni articolari e periarticolari (Figura 1).

Figura 1. Infiltrazione ecoguidata del gomito in paziente con artrite reumatoide

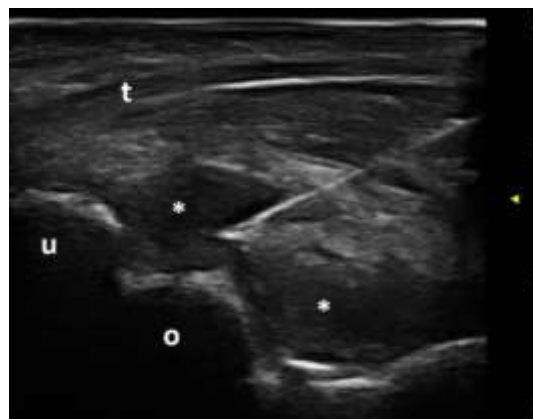


Figura 1. Scansione longitudinale posteriore del gomito con ago posizionato all'interno dell'articolazione. **Legenda.** asterischi: proliferazione sinoviale, o:omero, t: tendine del tricipite, u:ulna.

Inoltre, un argomento di attualità e di recente interesse è il potenziale valore predittivo dell'ecografia.

Vi sono, infatti, alcuni studi che hanno dimostrato come l'ecografia possa predire la risposta ad un determinato trattamento ed identificare forme di malattia più aggressive.

In uno studio condotto da Saleem et al.¹², la presenza di segnale PD è emerso come l'elemento più accurato nel prevedere riacutizzazioni di malattia in pazienti con AR in remissione clinica. In maniera simile, Peluso et al.¹³, hanno dimostrato che, in pazienti con AR, la frequenza di riacutizzazione di malattia era correlata con la presenza di segnale PD al "baseline". In uno studio condotto da Scirè et al.¹⁴, è stato osservato che l'ipertrofia sinoviale con segnale PD è capace di identificare uno stato di infiammazione subclinica, persistente anche durante le fasi di remissione clinica, che precede la comparsa di fasi di riacutizzazione di malattia.

Risultati più contrastanti sono invece emersi per quel che riguarda il valore dell'ecografia nell'identificazione, in fase iniziale di malattia, di forme di AR potenzialmente più aggressive.

In uno studio condotto da Reynolds et al.¹⁵, una singola valutazione ecografica al "baseline" non è risultata in grado di predire la progressione del danno erosivo in pazienti con AR. Al contrario, Taylor et al.¹⁶, hanno dimostrato che la somma dei punteggi di ipertrofia sinoviale e di segnale PD a livello delle articolazioni metacarpofalangee correlava con la progressione del punteggio radiografico Sharp-modificato ad un anno di distanza.

Naredo et al.¹⁷, hanno messo in luce la capacità del segnale PD di prevedere la progressione radiografica del danno erosivo, e dello score radiografico totale, in pazienti in terapia con farmaci anti-TNF α . Kamishima et al.¹⁸, hanno dimostrato che la presenza PD nel dito della mano era predittivo di progressione di danno strutturale a livello locale. Infine, Brown et al.¹⁹, hanno dimostrato la presenza di un'associazione significativa tra la presenza di segnale PD al "baseline" e la progressione radiografica del danno erosivo.

Le principali strutture anatomiche valutabili con l'ecografia

- *I tendini e le articolazioni* ²⁰⁻²⁹

L'ecografia può essere considerata l'esame "gold standard" per lo studio dei tendini. Infatti, a differenza della risonanza magnetica, la metodica di imaging alternativa all'ecografia per lo studio della patologia tendinea, l'ecografia è in grado di mostrare la struttura interna dei tendini nel minimo dettaglio, con alto potere risolutivo, garantendo una valutazione dinamica e comparabile con il lato controlaterale.

Lo studio dei tendini richiede una tecnica ecografica appropriata, che implica la capacità di saper riconoscere la presenza di artefatti dovuti, ad esempio, all'anisotropia (modifiche della rappresentazione ecografica dipendenti dall'inclinazione del fascio ultrasonoro), evitando in questo modo errori di interpretazione.

L'esame ecografico dei tendini dovrebbe essere sempre effettuato in maniera dinamica, attraverso l'attuazione di movimenti attivi e passivi delle strutture esaminate, al fine di ottenere una migliore valutazione della loro anatomia ecografica.

I tendini, all'ecografia, si caratterizzano per il loro orientamento parallelo rispetto alla superficie cutanea e per la tipica struttura fibrillare che è chiaramente visibile nelle scansioni longitudinali. L'ecostruttura fibrillare è generata da fasci di fibre collagene orientate parallelamente le une con le altre, linee finemente iperecoiche con ancora più sottili linee nel mezzo (sostanza inter-fascicolare). I margini tendinei appaiono regolari e ben definiti rispetto alle strutture circostanti. In condizioni fisiologiche, nei tendini provvisti di guaina sinoviale, si può osservare una sottile rima anecoica interposta tra la guaina sinoviale ed il tendine.

Nelle scansioni trasversali, i tendini appaiono come strutture tonde od ovalari, caratterizzate da piccoli punti numerosi e vicini gli uni con gli altri, omogeneamente distribuiti, che corrispondono alle fibre connettivali intra-tendinee. Le caratteristiche ecografiche dei tendini nei soggetti sani sono generalmente omogenee ed hanno una limitata variabilità intra ed inter-individuale.

Lo spettro di modifiche patologiche riscontrabili a livello tendineo è ampio ed eterogeneo. L'ispessimento della guaina sinoviale, con o senza segnale PD intra-sinoviale, e la perdita della normale ecostruttura fibrillare e della definizione dei margini tendinei, sono le anomalie che maggiormente caratterizzano la patologia tendinea acuta e cronica, e la tenosinovite (Figura 2).

Figura 2. Tenosinovite del tendine tibiale posteriore in paziente affetto da artrite psoriasica

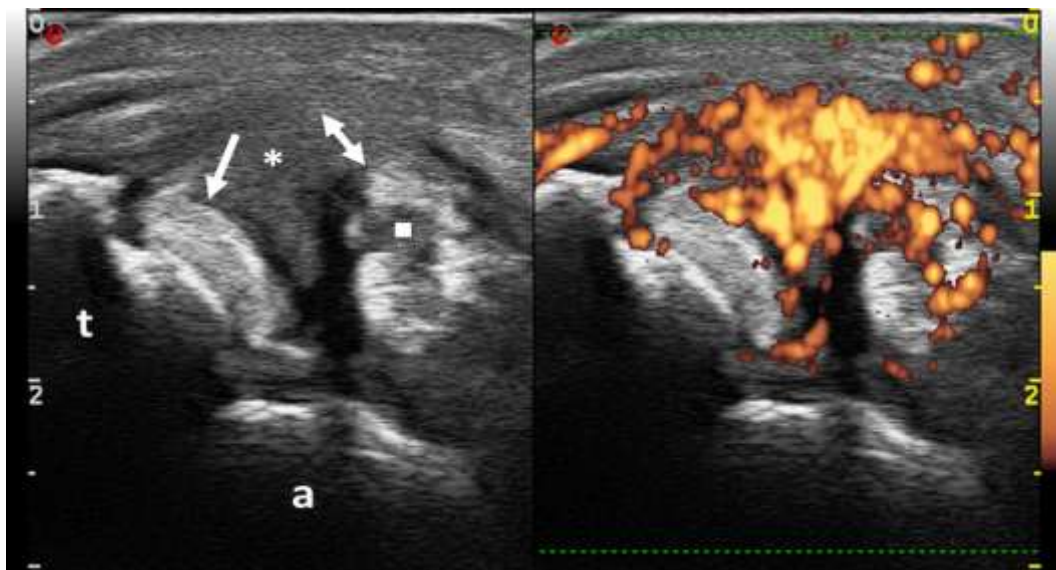


Figura 2. Scansione trasversale. Si può osservare la presenza di una marcata ipertrofia sinoviale all'interno della guaina tendinea, con intenso segnale power Doppler, e la presenza di aree ipoecogene intratendinee. **Legenda.** asterisco: ipertrofia sinoviale, a: astragalo, freccia: tendine del tibiale posteriore, freccia doppia: tendine del flessore lungo delle dita, quadrato: area ipoecogena intratendinea, t: tibia.

I tendini provvisti di guaina sinoviale sono bersagli precoci di diverse malattie reumatiche. La presenza di fluido all'interno della guaina sinoviale è il rilievo più caratteristico della tenosinovite. Il liquido sinoviale è caratteristicamente anecoico nei processi infiammatori acuti (Figura 3).

Figura 3. Tenosinovite essudativa del tendine dei flessori del terzo dito della mano sinistra in paziente affetta da artrite reumatoide

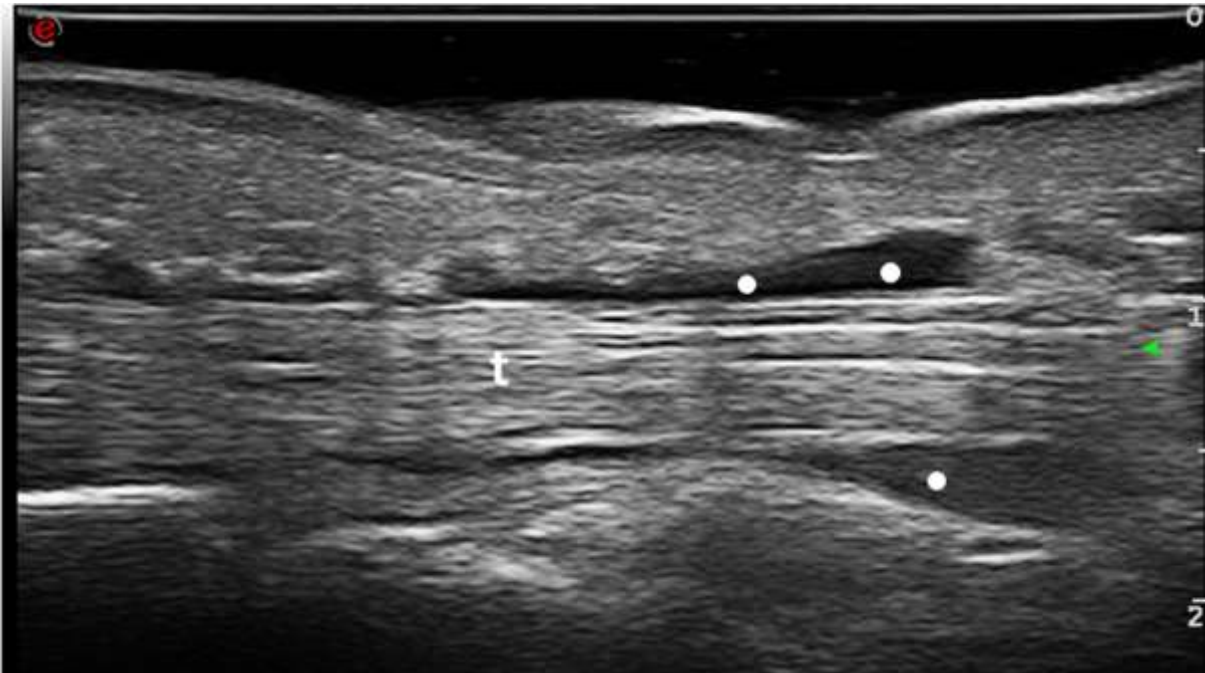


Figura 3. La scansione longitudinale dei tendini flessori mostra la presenza di una sottile falda di liquido sinoviale nella guaina tendinea (pallini). **Legenda.** t: tendini flessori del dito.

La presenza di echi all'interno della guaina sinoviale può essere riconducibile alla presenza di ipertrofia sinoviale, cristalli ed aggregati di cellule e proteine.

Nei tendini privi di guaina sinoviale, uno dei rilievi più precoci di infiammazione consiste nell'ispessimento focale e diffuso del tendine, che si associa con diversi elementi di alterata ecogenicità (aree ipoecogene intra-tendinee, perdita dell'ecostruttura fibrillare) che variano in accordo con la durata del processo, la sua localizzazione, e le caratteristiche anatomiche del tendine stesso.

Una modifica estesa ed eterogenea dell'ecogenicità del tendine è l'aspetto principale della patologia tendinea cronica degenerativa. Nella valutazione dei tendini è necessario, inoltre, effettuare un'attenta valutazione dell'ecostruttura interna, al fine di individuare la presenza di aree circoscritte o estese di rotture parziali.

Le rotture tendinee parziali, in fase precoce, appaiono come minime frammentazioni di piccoli gruppi di fibre contigue, che determinano la perdita della caratteristica

ecostruttura fibrillare del tendine. Negli stadi più avanzati di danno strutturale, le rotture possono interessare l'intero corpo del tendine (rotture complete).

La maggiorparte delle articolazioni può essere facilmente studiata con l'ecografia, incluse le articolazioni difficilmente valutabili con l'esame clinico (ad esempio l'anca e la spalla). Il valore aggiunto dell'ecografia dipende largamente dall'anatomia delle articolazioni valutate e dall'ampiezza della finestra acustica.

Il profilo osseo e la cartilagine sono i principali punti di riferimento nella valutazione delle articolazioni, mentre la capsula articolare, in condizioni fisiologiche, può essere individuata solo indirettamente seguendo il profilo della cavità articolare.

La valutazione dinamica dell'articolazione, attraverso piccoli movimenti attivi e passivi, può aiutare a localizzare la capsula articolare. Una minima quantità di fluido sinoviale anecoico tra la cartilagine e la membrana sinoviale è osservabile nei soggetti sani. Il profilo osseo è facilmente identificabile come una linea chiara ed iperecoica.

La cartilagine, in condizioni normali, appare come una banda anecoica, sottile, con margini chiari rappresentati dall'interfaccia condrosinoviale e osteocondrale (Figura 4).

Figura 4. Cartilagine ialina a livello della testa della seconda metacarpofalangea in soggetto sano



Figura 4. Scansione trasversale dorsale ottenuta con articolazione metacarpofalangea in massima flessione attiva. **Legenda.** Freccia: interfaccia condrosinoviale, m: testa metacarpale, t: tendine dell'estensore del dito.

L'ecografia permette una valutazione qualitativa e quantitativa dell'infiammazione a livello delle piccole e grandi articolazioni.

La distensione della capsula articolare è l'elemento più caratteristico dell'infiammazione acuta e cronica. L'ecostruttura del fluido sinoviale può fornire informazioni diagnostiche utili e di supporto e può essere di aiuto nella diagnosi differenziale.

Modifiche rilevanti nell'aspetto del liquido sinoviale possono essere osservate nei pazienti con gotta, malattia da cristalli di pirofosfato diidrato di calcio (CPPD) ed artrite settica.

Per esempio, la presenza di spot iperecogeni di piccole dimensioni fluttuanti nel liquido sinoviale supporta fortemente l'ipotesi di un'artropatia microcristallina (Figura 5).

Figura 5. Presenza di ipertrofia sinoviale, con multipli spot iperecogeni intra-articolari, nel ginocchio destro di una paziente affetta da malattia da deposito di pirofosfato diidrato di calcio

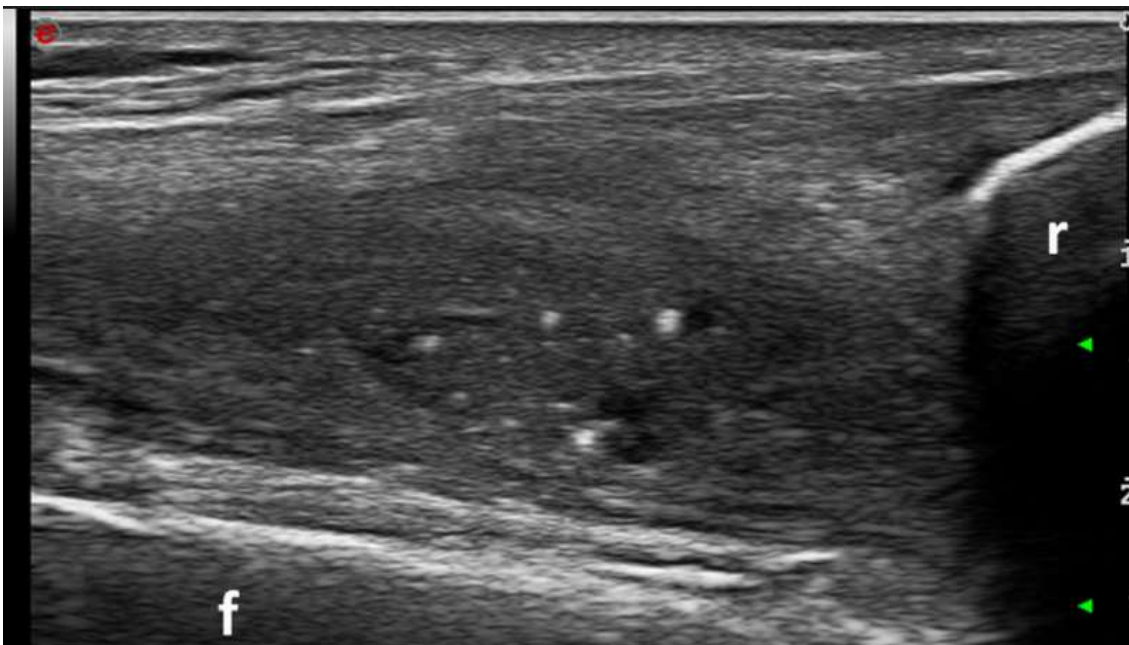


Figura 5. Scansione longitudinale anteriore del recesso sovra-rotuleo. Gli spot iperecogeni all'interno dell'ipertrofia sinoviale rappresentano cristalli di pirofosfato diidrato di calcio. **Legenda.** f: femore, r: rotula.

L'ecografia permette di distinguere il versamento articolare dall'ipertrofia sinoviale. Questa distinzione è possibile dal momento che vi è una netta differenza tra il pattern anecoico del versamento articolare ed il diverso grado di ecogenicità dell'ipertrofia sinoviale. Quest'ultima può apparire come un ispessimento omogeneo dello strato sinoviale o come multipli echi isoecogeni di forma irregolare (prevalentemente cespugliosi o villiformi). Inoltre, la pressione esercitata dalla sonda consente di distinguere il versamento articolare (comprimibile) dall'ipertrofia sinoviale (non comprimibile). La sinovite attiva è caratterizzata da un marcato incremento di perfusione articolare che può essere individuata utilizzando la tecnica PD.

È stato dimostrato che l'ecografia è più sensibile nell'individuazione della presenza di erosioni ossee della radiografia convenzionale, specialmente nelle fasi precoci della malattia. Il gruppo Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) definisce l'erosione ossea come una discontinuità intra-articolare del profilo osseo, visibile in due piani perpendicolari (Figura 6).

Figura 6. Erosione ossea di piccole dimensioni (0.87 mm di diametro massimo), non visibile alla radiografia convenzionale, a livello della II metacarpofalangea di una paziente affetta da artrite reumatoide



Figura 6. Scansione longitudinale della II metacarpofalangea. **Legenda.** F: falange, m: osso metacarpale, t: tendine dell'estensore del dito.

Infine, un ampio spettro di anomalie morfostrutturali cartilaginee può essere individuato nei pazienti con artrosi ed artrite cronica. Questo include la perdita di nitidezza del margine esterno cartilagineo, la riduzione (parziale o totale) dello spessore cartilagineo, e la presenza di irregolarità a carico dell'osso subcondrale.

La cartilagine, inoltre, è un'area estremamente importante anche nella valutazione delle artropatie microcristalline. La presenza di foci iperecogeni intracartilaginei, senza ombra acustica posteriore, è fortemente suggestiva di CPPD. D'altro canto, la presenza di spots iperecogeni depositati sul margine esterno cartilagineo ("doppio contorno") è indicativa di gotta.

- *L'entesi*

Nella definizione tradizionale, l'entesi rappresenta il sito di inserzione di un tendine, di un legamento o della capsula articolare sull'osso³⁰.

Essendo tali siti di inserzione ubiquitari, virtualmente l'intero scheletro può essere coinvolto da processi patologici a carico delle entesi.

Storicamente, la patologia dell'entesi è stata studiata nei tendini e legamenti più grandi e clinicamente accessibili, come le entesi degli arti inferiori (ad esempio, tendine patellare, tendine di Achille e fascia plantare). Tuttavia, l'avvento di metodiche di "imaging" più sensibili (come la risonanza magnetica e l'ecografia) ha permesso di studiare anche entesi di minore e dimensioni, e più difficilmente accessibili attraverso l'esame clinico, sia a livello assiale che periferico.

Per definizione, ogni tipo di alterazione patologica a livello delle entesi, a patogenesi traumatica, degenerativa, metabolica, viene descritta con il termine entesopatia. Il termine "entesite" viene solitamente riferito alla presenza di un processo infiammatorio e, in via più generale, al coinvolgimento entesitico in corso di spondiloartrite³¹.

La patologia a livello dell'entesi è storicamente ritenuta in stretta associazione con le spondiloartriti sieronegative, di cui rappresenta una delle manifestazioni cliniche più rilevanti³².

A tal proposito, nel corso degli ultimi anni, è emerso il concetto di "entesi-organo", o "entesi funzionale". Secondo tale definizione, l'entesi sarebbe non solo il sito di inserzione focale di una struttura tendinea o legamentosa sull'osso, ma un vero e proprio organo, un gruppo integrato di diversi tessuti (il sito di inserzione stesso, l'osso e la fibrocartilagine adiacente, le borse ed i tessuti sinoviali) uniti a formare una struttura funzionale unica, in cui vi è una stretta inter-connessione tra le strutture dell'entesi e le strutture sinoviali^{33,34}. È stato quindi proposto che la sinovite delle spondiloartriti sarebbe secondaria alla liberazione di citochine pro-infiammatorie rilasciate dall'entesi,

al contrario dell'artrite reumatoide dove il processo sinovítico nascerebbe primariamente a livello delle strutture articolari.

Nel corso degli ultimi anni, diversi studi hanno dimostrato il ruolo rilevante dell'ecografia nella valutazione dell'entesi. Il valore dell'ecografia nello studio dell'entesi è stato ampiamente dimostrato in pazienti affetti da spondiloartrite sieronegativa.

L'ecografia si è dimostrata una metodica sensibile per l'individuazione di processi infiammatori a carico dell'entesi sia nelle fasi precoci che avanzate di malattia, ma anche in pazienti asintomatici (entesite "subclinica")^{35,36}.

Con particolare riferimento a quel che riguarda la valutazione dei pazienti affetti da spondiloartropatie sieronegative, la maggior parte degli studi ecografici ha valutato il coinvolgimento delle grosse entesi degli arti inferiori: l'inserzione del tendine del quadricipite sulla rotula, l'inserzione prossimale (rotulea) e distale (tibiale) del tendine patellare, l'inserzione calcaneare del tendine di Achille e della fascia plantare.

Nel 2014, il gruppo di studio di ecografia OMERACT ha individuato i seguenti rilievi ecografici come indicativi di entesite in pazienti con spondiloartrite³⁷:

- ispessimento dell'entesi
- aree ipoecogene
- segnale PD
- calcificazioni
- entesofiti
- erosioni ossee

Tali reperti ecografici sono stati inoltre classificati in rilievi indicativi di "danno strutturale" (calcificazioni, entesofiti ed erosioni ossee) e di "infiammazione attiva" (ispessimento dell'entesi, aree ipoecogene, segnale PD) (Figura 7).

Figura 7. Entesite “attiva”, erosiva, a livello dell’inserzione rotulea del tendine quadricipite, in paziente affetto da spondilite anchilosante.

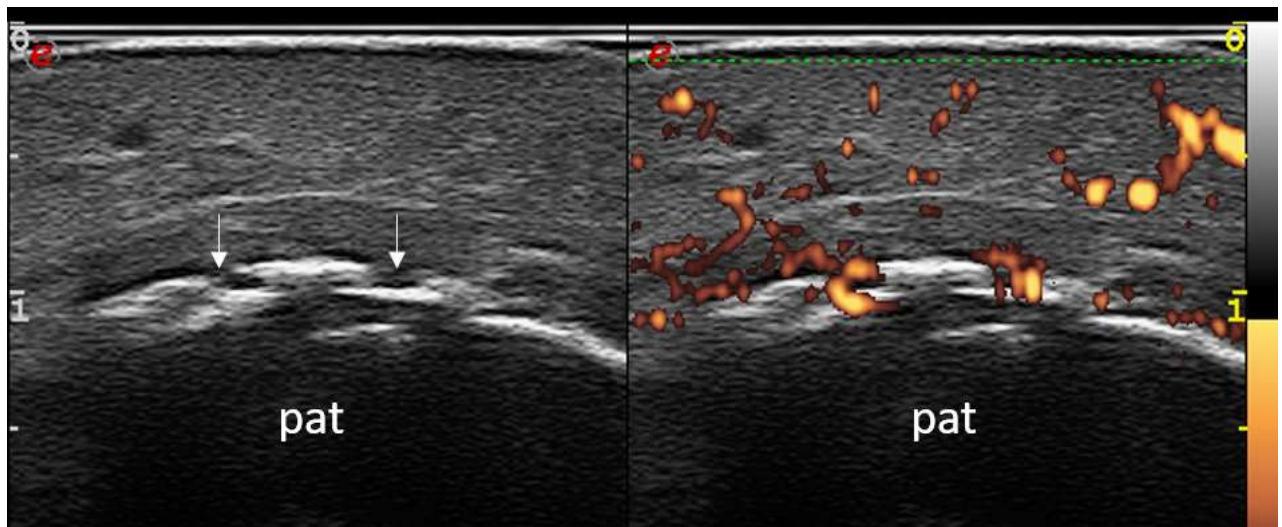


Figura 7. La scansione trasversale del tendine quadricipite (in scala di grigi e con segnale power Doppler) mostra la presenza di un’entesite “attiva”, erosiva (freccie bianche), a livello dell’inserzione del tendine sulla rotula. La presenza di infiammazione è indicata dal segnale power Doppler (puntini rossi) intra-tendineo, a livello dell’entesi. **Legenda.** pat: rotula.

Il riscontro di rilievi ecografici patologici in soggetti sani

L'elevata sensibilità è indubbiamente una delle caratteristiche distintive dell'esame ecografico. La possibilità di poter individuare, al minimo dettaglio e con risoluzione millimetrica, la presenza di un processo infiammatorio "attivo", di un danno strutturale a livello osseo o cartilagineo, anche nelle primissime fasi di malattie, così come di depositi microcristallini di dimensioni millimetriche (altrimenti non individuabili), rappresenta un valore aggiunto nella valutazione dell'impegno muscoloscheletrico, e nella diagnosi precoce delle patologie reumatiche.

Tuttavia, vi sono alcune situazioni in cui alcuni rilievi ecografici, per definizione patologici (ad es., ipertrofia sinoviale o liquido sinoviale), possono essere riscontrati in soggetti sani non affetti da patologie reumatiche, risultando pertanto poco specifici. L'esempio più caratteristico è rappresentato dall'alta prevalenza di rilievi patologici in scala di grigi, come ipertrofia o liquido sinoviale, riscontrabile a livello delle articolazioni metatarsofalangee di soggetti sani. In uno studio condotto da Padovano et al.³⁸, in cui gli autori hanno valutato con esame ecografico la presenza di liquido ed ipertrofia sinoviale, segnale PD, ed erosioni ossee in 32 articolazioni (10 metacarpofalangee, 10 interfalangee prossimali, 10 metatarsofalangee e 2 polsi) di 207 soggetti sani, la presenza di almeno un'anormalità ecografica è stata riscontrata in 182 (87.9%) soggetti. La maggiorparte dei rilievi patologici sono stati individuati a livello delle articolazioni metatarsofalangee (544 delle 586 articolazioni con rilievi patologici), la grande maggioranza dei quali rappresentati da liquido od ipertrofia sinoviale, con prevalente impegno della prima articolazione metatarsofalangea. Un altro esempio caratteristico è la relativa alta prevalenza di erosioni ossee a livello della prima articolazione metatarsofalangea, che dovrebbe indurre a non includere tale articolazione nella valutazione dell'impegno erosivo in pazienti con AR, in quanto poco specifica. In uno studio ecografico condotto da Tamas et al.³⁹, in cui gli autori hanno valutato la prevalenza e distribuzione del danno erosivo in pazienti con AR, erosioni ossee a livello della prima articolazione metatarsofalangea sono state individuate in >50% dei controlli di malattia (artrite psoriasica, osteoartrosi e gotta). Curiosamente, il 10% dei soggetti sani inclusi in questo studio, ha presentato erosioni ossee a tale livello. I risultati di tali

studi inducono quindi a ritenere che, nell'esecuzione e nell'interpretazione di un esame ecografico, risulta fondamentale non solo l'individuazione dei potenziali reperti patologici, ma anche la loro topografia e distribuzione.

L'entesi rappresenta un'altra sede anatomica in cui reperti ecografici patologici, in soggetti sani, possono essere frequentemente riscontrabili. In un recente studio del nostro gruppo di ricerca⁴⁰, in cui abbiamo valutato 820 entesi degli arti inferiori in 82 soggetti sani, la prevalenza di rilievi ecografici indicativi di entesite "attiva" è risultata essere del 34.1% (Figura 8).

Figura 8. Immagini ecografiche rappresentative di infiammazione "attiva" a livello delle entesi degli arti inferiori di soggetti sani.

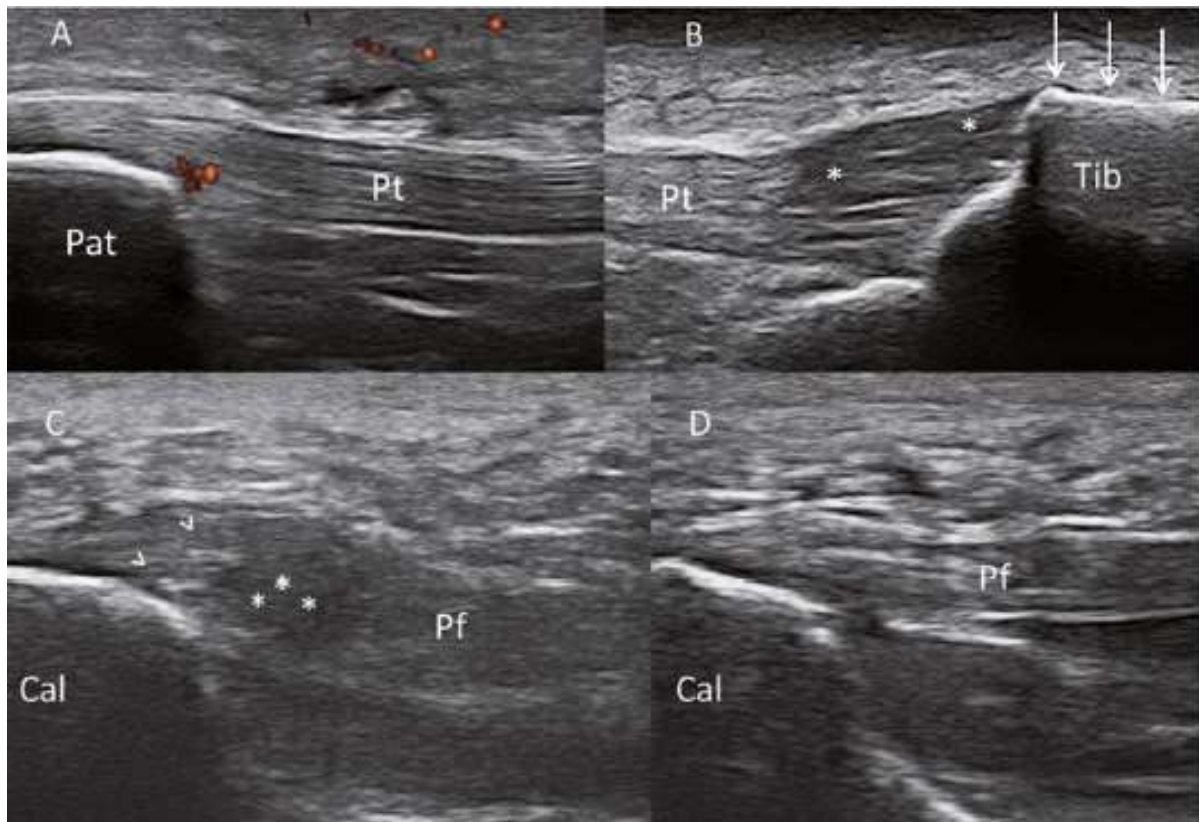


Figura 8. A: la scansione longitudinale del tendine patellare mostra la presenza di segnale power Doppler di grado 1 a livello dell'entesi (puntini rossi). B: la scansione longitudinale dell'inserzione distale del tendine patellare mostra la presenza di un ispessimento dell'entesi, una estesa area ipoecogena (asterischi) ed un entesofita (freccie bianche). C-D: la comparazione "side-by-side" della fascia plantare mostra la presenza di perdita della struttura omogenea fibrillare (asterischi) e di

calcificazioni (punte di freccia) a livello della fascia plantare destra (C). **Legenda.** Pat: rotula, Pt: tendine patellare, Tib: tibia, Cal: calcagno, Pf: fascia plantare.

L'ispessimento dell'entesi e le aree ipoecogene sono risultati i rilievi ecografici più frequentemente riscontrati. Al contrario, la prevalenza di segnale PD all'entesi è risultata essere molto bassa (<1% delle entesi esaminate). In questo lavoro, abbiamo individuato una frequente associazione tra i rilievi ecografici indicativi di infiammazione "attiva", in particolare tra ispessimento delle entesi ed aree ipoecogene, e rilievi ecografici indicativi di "danno strutturale" (ad es., calcificazioni ed entesofiti). Tale associazione dovrebbe indurre a tenere in considerazione, in soggetti che presentano tali rilievi, la possibile concomitanza di condizioni patologiche (ad., dismetabolismi) che possono determinare un coinvolgimento dell'entesi. Inoltre, i risultati del nostro lavoro suggeriscono che i singoli rilievi ecografici dovrebbero avere un peso diverso nella definizione di entesite "attiva", dal momento che l'ispessimento dell'entesi e la presenza di aree ipoecogene possono essere frequentemente riscontrate nelle entesi di soggetti sani asintomatici, così come in altre patologie non infiammatorie. D'altra parte, il segnale PD appare essere specifico di infiammazione "attiva" all'entesi.

L'ecografia nella valutazione dell'impegno muscoloscheletrico nei pazienti con LES

Il coinvolgimento del sistema muscoloscheletrico in corso di LES è estremamente frequente, presentandosi in circa il 95% dei pazienti⁴¹.

Artralgie transitorie, migranti, e ben responsive alla terapia, rappresentano la manifestazione muscoloscheletrica più comunemente riportata.

L'artropatia del LES è tradizionalmente distinta in tre categorie principali ⁴²⁻⁴⁴:

- Artrite non deformante e non erosiva, presente nella grande maggioranza dei pazienti con LES;
- Artropatia erosiva ("Rheupus"), clinicamente indistinguibile dall'AR, presente in meno del 5% dei pazienti con LES;
- Artropatia deformante, senza erosioni ossee alla radiografia ("artropatia di Jaccoud"), riportata in circa il 15% dei pazienti.

Tra le manifestazioni muscoloscheletriche più frequentemente riportate nei pazienti con LES vi sono inoltre la tenosinovite, la tendinite, le rotture tendinee, l'osteonecrosi e la miosite⁴¹.

Tuttavia, nonostante l'impegno muscoloscheletrico sia estremamente frequente nei pazienti con LES, la sua rilevanza nel contesto generale della malattia è tradizionalmente minore e poco considerata. Più di recente, diversi studi hanno messo in evidenza come il coinvolgimento muscoloscheletrico impatti in maniera fortemente negativa sulla qualità della vita e sulle capacità lavorative dei pazienti con LES, rendendo di fatto questo aspetto della malattia meritevole di maggiore attenzione e considerazione⁴⁵⁻⁵⁰.

L'ecografia ha dimostrato, specialmente negli ultimi anni, di essere un utile strumento per la valutazione dell'impegno muscoloscheletrico nei pazienti con LES.

Diversi studi hanno messo in evidenza il valore dell'ecografia nell'identificazione di elementi di infiammazione "attiva", e di danno strutturale, a livello articolare e periarticolare, nei pazienti con LES.

La maggiorparte degli studi ecografici nella valutazione dell'apparato muscoloscheletrico nei pazienti con LES si sono focalizzati sullo studio dei polsi e delle piccole articolazioni delle mani, e sull'impegno tendineo⁵¹⁻⁵³.

Le principali generalità e caratteristiche ultrasonografiche degli studi che hanno valutato con ecografia l'impegno muscoloscheletrico nei pazienti con LES sono riportate in Tabella 1 e Tabella 2, rispettivamente.

Tabella 1. Principali caratteristiche generali

Studio	Anno	Disegno dello studio	Selezione dei pazienti	LES (n.pz)	Criteri di classificazione	Durata di malattia	Gruppo controllo	Sintomi MSK	Correlazione tra i rilievi ecografici e il subset di artropatia (NDNE, Jaccoud, Rhupus)
Iagnocco et al. [54]	2004	Trasversale	Consecutivi	26	1982 ACR	15.1 anni	15 HS	S e AS	No
Wright et al. [55]	2006	Trasversale	Consecutivi	17	1982 ACR	13 anni	No	S	No
Ossandon et al. [56]	2009	Trasversale	NR	26	1982 ACR	15 anni	25 AR e 15 HS	S e AS	No
Delle Sedie et al. [57]	2012	Trasversale	Consecutivi	50	1982 ACR	124.8 mesi	50 HS	S e AS	No
Gabba et al. [58]	2013	Trasversale	Consecutivi	108	1982 ACR	10,8 anni	60 HS	S e AS	Si
Torrente- Segarra et al. [59]	2014	Trasversale	Consecutivi	58	1982 ACR	6,7 anni	No	S e AS	No
Iagnocco et al. [60]	2014	Trasversale	Consecutivi	62	1997 ACR	134.7 mesi	No	S e AS	No
Yoon et al. [61]	2014	Prospettico	Consecutivi	48	1997 ACR	9.1 anni	18 HS	AS	No
Buosi et al. [62]	2014	Trasversale	NR	62	1997 ACR	11,7 anni	60 AR	S e AS	No
Ball et al. [42]	2015	Trasversale	NR	50	1997 ACR	ND	40 AR e 15 HS	S	Si
Dreyer et al. [63]	2015	Trasversale	Consecutivi	33	1997 ACR	ND	11 HS	S e AS	No
Mosca et al. [64]	2016	Trasversale	Consecutivi	102	1997 ACR	15 anni	No	S e AS	No
Piga et al. [65]	2016	Prospettico	Consecutivi	80	1997 ACR	10,5 anni	48 HS	S e AS	No
Piga et al. [66]	2016	Trasversale	Consecutivi	26	1997 ACR	15,6 anni	No	ND	Si
Corzo et al. [67]	2016	Prospettico	Selezionati	35	1982 ACR	ND	No	S e AS	No
Ogura et al. [68]	2016	Retrospektivo	ND	15	1997 ACR	ND	40 AR	S	No
Morales- Lozano et al. [69]	2016	Trasversale	Consecutivi	54	1982 ACR	13,2 anni	60 AR	S e AS	No
Di Matteo et al. [70]	2017	Trasversale	Selezionati	20	ND	ND	No	S e AS	No
Ruano et al. [71]	2017	Trasversale	Consecutivi	36	1997 ACR	ND	10 HS	S e AS	No
Ceccarelli et al. [53]	2017	Trasversale	Consecutivi	480	1997 ACR	ND	No	S e AS	Si
Lins et al. [72]	2017	Trasversale	ND	64	1997 ACR	ND	No	S e AS	No
Zayat et al. [73]	2018	Trasversale	Consecutivi	60	2012 SLICC	60 mesi	No	S e AS	No
Salliot et al. [74]	2018	Trasversale	Consecutivi	151	2012 SLICC	11,9 anni	No	S e AS	No
Di Matteo et al. [75]	2018	Trasversale	Selezionati	25	1982 ACR	4 anni	No	S	Si
Di Matteo et al. [76]	2018	Trasversale	Consecutivi	65	1982 ACR	7,9 anni	50 PsA e 50 HS	S e AS	No
Tani et al. [77]	2018	Trasversale	Consecutivi	50	1997 ACR	14,6 anni	No	S e AS	No

Tabella 1. Legenda. ACR: American College of Rheumatology, AR: artrite reumatoide, AS: asintomatici, HS: soggetti sani, LES, lupus eritematoso sistemico, MSK: muscoloscheletrici, NDNE: artrite non deformante e non erosiva, N: numero, ND: non definito, NR: non riportato; PsA: artrite psoriasica, S: sintomatici, SLICC: Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics.

Tabella 2. Principali caratteristiche ecografiche (protocolli ecografici utilizzati, frequenza delle sonde e lesioni elementari ecografiche ricercate e definizioni)

Studio	Anno	Sedi valutate	Ecografisti in cieco dei dati clinici	Concordanza tra ecografisti	GS (MHz)	PD (MHz)	BE	PD	SE	SI	TS/PT	E	Definizioni rilievi ecografici
Iagnocco et al. [54]	2004	Polso	Si	Si	14	ND	Si	Si	Si	Si	Si	No	/
Wright et al. [55]	2006	Mani e polsi	No	Si	5-13	ND	Si	Si	Si	Si	Si	No	OMERACT
Ossandon et al. [56]	2009	Ginocchio	Si	Si	10	ND	Si	Si	Si	Si	No	No	/
Delle Sedie et al. [57]	2012	Mani e polsi	Si	No	14	ND	Si	Si	Si	Si	Si	No	OMERACT
Gabba et al. [58]	2013	Mani e polsi	Si	Si	8-15	ND	Si	Si	Si	Si	Si	No	OMERACT
Torrente- Segarra et al. [59]	2014	Mani e polsi	Si	Si	5-12	ND	No	Si	Si	Si	Si	No	OMERACT
Iagnocco et al. [60]	2014	Mani, polsi e piedi	Si	No	6-18	11,1	No	Si	Si	Si	No	No	OMERACT
Yoon et al. [61]	2014	Mani e polsi	Si	No	10	8	Si	Si	Si	Si	Si	No	OMERACT
Buosi et al. [62]	2014	Mani e polsi	Si	Si	6-18	6,3-10	Si	Si	No	Si	No	No	OMERACT
Ball et al. [42]	2015	Mani e polsi	ND	Si	13-15	8,5	Si	Si	Si	Si	Si	No	OMERACT
Dreyer et al. [63]	2015	Mani e polsi	Si	Si	9-14	7,5	Si	Si	No	Si	Si	No	OMERACT
Mosca et al. [64]	2016	Mani e polsi	Si	No	14	ND	Si	Si	Si	Si	Si	No	OMERACT
Piga et al. [65]	2016	Mani e polsi	Si	Si	8-15	ND	Si	Si	Si	Si	Si	No	OMERACT
Piga et al. [66]	2016	Mani e polsi	Si	Si	8-15	No	Si	No	No	No	No	No	OMERACT
Corzo et al. [67]	2016	Mani e polsi	Si	Si	5-12	ND	No	Si	Si	Si	Si	No	OMERACT
Ogura et al. [68]	2016	Mani e polsi	No	Si	7-14	6,1	No	Si	Si	Si	Si	No	OMERACT
Morales- Lozano et al. [69]	2016	Caviglie e piedi	Si	No	10-18	6,3-14,3	Si	Si	Si	Si	Si	Si	OMERACT
Di Matteo et al. [70]	2017	Ginocchia e caviglie	ND	No	6-18	9,1	No	No	No	No	No	Si	OMERACT
Ruano et al. [71]	2017	Mani e polsi	Si	Si	15	10	No	Si	No	Si	No	No	OMERACT
Ceccarelli et al. [53]	2017	Mani e polsi	Si	No	6-18	11,1	Si	Si	Si	Si	Si	No	OMERACT
Lins et al. [72]	2017	Mani e polsi	ND	No	10-14	ND	Si	No	Si	Si	Si	No	OMERACT
Zayat et al. [73]	2018	Mani, polsi, caviglie e piedi	Si	ND	6-15; 5-13	ND	Si	Si	Si	Si	Si	No	OMERACT
Salliot et al. [74]	2018	Mani, polsi, spalle, gomiti, ginocchia, caviglie, piedi	Si	No	10-13	ND	Si	Si	Si	Si	Si	No	OMERACT
Di Matteo et al. [75]	2018	ND	Si	No	3-14; 6-18; 10-22	7,5-11-3	Si	Si	Si	Si	Si	Si	OMERACT
Di Matteo et al. [76]	2018	Ginocchia e caviglie	Si	Si	6-18	9,1	No	No	No	No	No	Si	OMERACT
Tani et al. [77]	2018	Mani e polsi	Si	No	14	ND	Si	Si	Si	Si	Si	No	OMERACT

Tabella 2. Legenda. BE: erosione ossea, E: entesite, GS: scala di grigi, MHz: megaHertz, ND: non definito, OMERACT: Outcome Measures in Rheumatology, PD: power Doppler, SE: versamento articolare, SI: ipertrofia sinoviale, TS/PT: tenosinovite/peritendinite, US: ecografia.

L'ecografia nelle artropatie da microcristalli

La gotta e la CPPD sono malattie reumatiche piuttosto comuni caratterizzate, rispettivamente, dal deposito di cristalli di MSU o di CPP nei tessuti articolari e periarticolari, dove possono determinare la comparsa di artrite acuta e cronica. La diagnosi definitiva di queste patologie si basa sull'identificazione dei cristalli uratici o di CCP all'esame del liquido sinoviale⁷⁸.

Tuttavia, le più recenti metodiche d'imaging hanno acquisito campo grazie alla loro abilità nel fornire importanti informazioni diagnostiche e su alcuni aspetti patogenetici di tali malattie.

L'ecografia, in particolare, è una metodica sempre più spesso presa in considerazione nella diagnosi e nel monitoraggio dei pazienti con artropatie microcristalline, utile per la sua accuratezza diagnostica e profilo di sicurezza⁷⁹. Negli ultimi anni, infatti, si è assistito ad un crescente utilizzo dell'ecografia nella valutazione dei pazienti con sospetta diagnosi, o con patologia nota, di gotta e CPPD.

Numerosi studi hanno dimostrato l'elevata accuratezza dell'ecografia nell'individuare cristalli MSU e di CPP a livello articolare e/o tendineo^{80,81}.

Nei pazienti con gotta, numerosi studi hanno messo in evidenza l'ottimo "accordo", nell'identificazione dei cristalli, tra l'esame ecografico e le altre tecniche di imaging, come la dual energy computed tomography (DECT), la risonanza magnetica (RM) e la tomografia computerizzata (TC)⁸².

Nella CPPD i dati a disposizione sono più limitati ed i pochi studi ecografici a riguardo hanno essenzialmente valutato l'impegno del ginocchio che è considerato il distretto anatomico di gran lunga più interessato in corso di patologia (Figura 9).

Figura 9. Radiografia del ginocchio con presenza di calcificazioni del menisco mediale e laterale in paziente con malattia da deposito di pirofosfato diidrato di calcio



Figura 9. Calcificazioni meniscali (mediali e laterali) in paziente affetto da CPPD. **Legenda.** punte di frecce: calcificazioni del menisco mediale e laterale.

I principali vantaggi pratici dell'ecografia in confronto alle altre tecniche di imaging nella valutazione di pazienti con artropatia microcristallina sono i seguenti:

- alta sensibilità, che permette l'identificazione degli aggregati cristallini con un potere di risoluzione spaziale dell'ordine del decimo di millimetro;
- rapidità di esecuzione;
- non invasività;
- possibilità di esplorare multiple aree anatomiche fornendo una mappa dettagliata dei depositi microcristallini;
- possibilità di avere una guida sicura ed affidabile nell'aspirazioni di raccolte fluide anche di piccole dimensioni, specialmente in aree anatomiche difficili da raggiungere, con importanti risvolti diagnostici;
- monitoraggio a breve termine dell'artrite gottosa (dissoluzione dei cristalli e riduzione delle dimensioni dei tofi), sia a livello articolare che tendineo, in pazienti in terapia con farmaci ipouricemizzanti.

L'identificazione di aggregati microcristallini di dimensioni millimetriche ha il potenziale di cambiare drammaticamente il paradigma diagnostico tradizionale delle artropatie microcristalline.

Un ampio spettro di nuovi rilievi ecografici è adesso a disposizione per una diagnosi differenziale precoce e per l'identificazione di diversi sottotipi di malattia⁸³.

Il nuovo glossario diagnostico della gotta, ad esempio, include termini come segno del doppio contorno (Figura 10), sabbia uratica, “nuvole uratiche” (Figura 11) e “shining dots”^{81,84}.

Figura 10. Segno del “doppio contorno” a livello della cartilagine ialina del ginocchio in paziente affetto da gotta

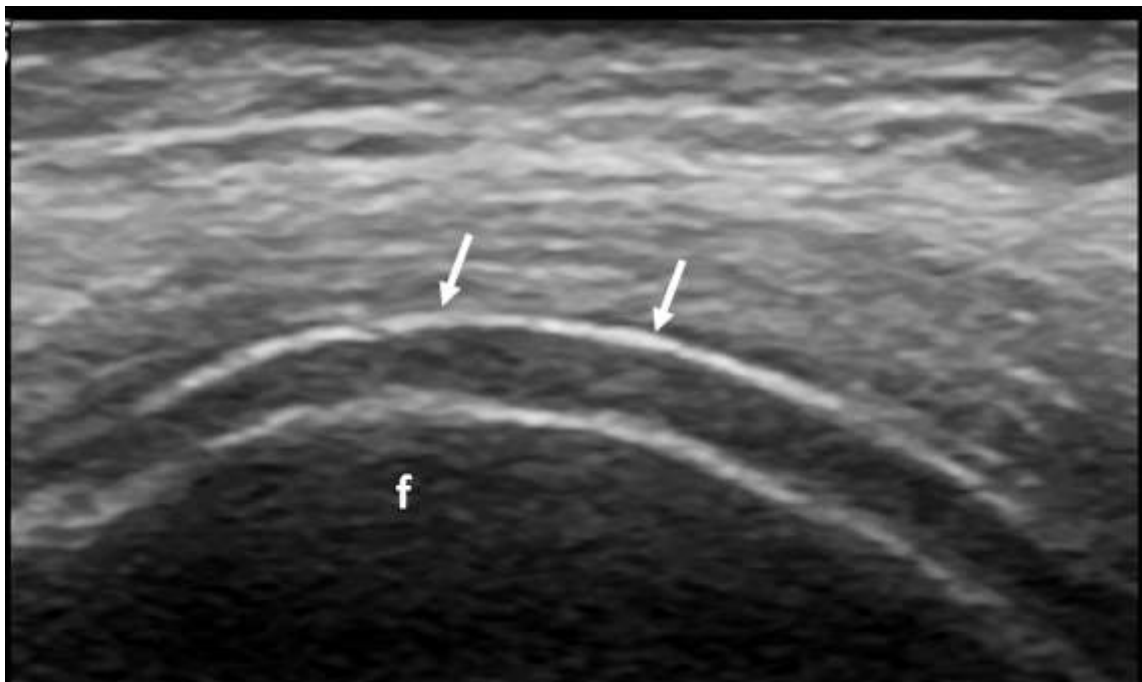


Figura 10. Scansione trasversale della troclea femorale del ginocchio in massima flessione attiva.

Legenda. Freccie: ispessimento della interfaccia condrosinoviale (segno del “doppio contorno”), f: femore.

Figura 11. Nuvole uratiche (“uratic clouds”) a livello dell’inserzione distale del tendine patellare sulla tibia in paziente con gotta

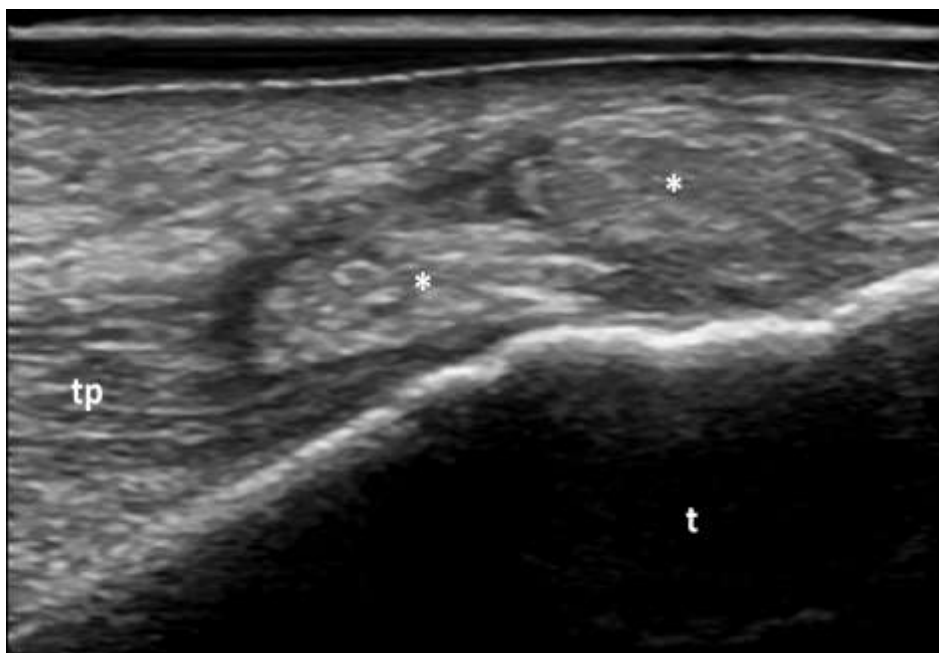


Figura 11. Scansione longitudinale dell’inserzione distale del tendine rotuleo. **Legenda.** asterischi: nuvole uratiche, t: tibia, tp: tendine patellare.

- *L'ecografia nella malattia da deposito di pirofosfato diidrato di calcio (CPPD)*

La CPPD è un'artropatia da microcristalli caratterizzata dalla deposizione cristalli di CPP nei tessuti articolari e periarticolari⁸⁵.

La CPPD viene definita la “grande imitatrice” a causa dell'eterogeneità delle sue manifestazioni cliniche. Può essere infatti del tutto asintomatica o presentarsi con scenari clinici molto simili ad altre patologie di ordine reumatologico, come la gotta, l'osteoartrosi e l'AR⁸⁶.

Secondo i criteri diagnostici Ryan e McCarty⁸⁷, una diagnosi “definitiva” di CPPD può essere stabilita in caso di individuazione di cristalli di CPP con l'analisi del liquido sinoviale ed in presenza di calcificazioni della cartilagine ialina e/o della fibrocartilagine all'esame radiografico.

Nella diagnosi di CPPD, la radiografia convenzionale è tradizionalmente ritenuta essere la metodica di imaging di riferimento per l'identificazione dei depositi microcristallini.

Tuttavia, nel corso degli ultimi anni, l'ecografia ha guadagnato, grazie alla sua alta sensibilità ed ottima accuratezza diagnostica, un ruolo di rilievo nel percorso diagnostico nei pazienti con sospetta CPPD.

Le ultime raccomandazioni EULAR incoraggiano l'utilizzo dell'esame ecografico nel processo diagnostico dei pazienti con sospetta CPPD⁸⁸. L'ecografia ha la capacità di documentare la presenza di aggregati microcristallini a livello delle strutture articolari, specialmente a livello della fibrocartilagine e della cartilagine ialina, e periarticolari. Con l'impiego di sonde ad alta risoluzione, si possono evidenziare aggregati di dimensioni inferiori a 1/10 mm.

L'ecografia ha dimostrato, in diversi studi, una sensibilità sovrapponibile, spesso superiore, ed una specificità comparabile a quella della radiografia convenzionale per ciò che riguarda l'identificazione dei cristalli di CPP^{89,90}.

All'esame ecografico, gli aggregati di CPP appaiono come depositi iperecogeni con dei pattern morfologici differenti a seconda della sede in cui si depositano.

Recentemente, il gruppo di ecografia OMERACT ha così ridefinito i rilievi ecografici indicativi di deposito di cristalli di CPP⁹¹:

- Calcificazioni della fibrocartilagine: depositi iperecogeni, di dimensioni variabili, localizzati all'interno della fibrocartilagine;
- Calcificazioni della cartilagine ialina: depositi iperecogeni, che non creano un'ombra acustica posteriore, di dimensione e forma variabile, localizzati all'interno della cartilagine ialina;
- Calcificazioni tendinee: depositi iperecogeni, che generalmente non creano un'ombra acustica posteriore, multipli, lineari (paralleli alla struttura fibrillare del tendine e non in continuità con il profilo osseo), localizzati all'interno del tendine (Figura 12);
- Calcificazioni nel liquido sinoviale: depositi iperecogeni, di dimensioni variabili, che generalmente non creano un'ombra acustica posteriore, localizzati all'interno del liquido sinoviale.

Figura 12. Calcificazione intra-tendinea a livello del tendine di Achille in paziente con malattia da deposito di pirofosfato diidrato di calcio

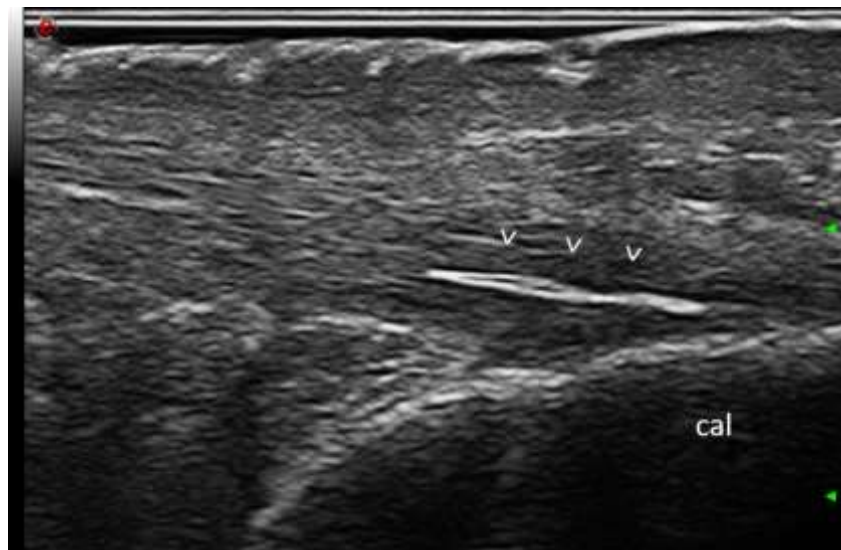


Figura 12. Scansione longitudinale dell'inserzione calcaneare del tendine di Achille. Legenda. cal: osso calcaneare, punte di freccia: calcificazione intra-tendinea.

- *L'ecografia nella gotta*

La gotta è la più comune tra le artropatie infiammatorie. La diagnosi di gotta si basa tradizionalmente sulla storia clinica del paziente, su elevati valori di acido urico nel sangue e sul riscontro, all'esame del liquido sinoviale, di cristalli di MSU⁹².

Tuttavia, la diagnosi di gotta arriva talvolta in maniera considerabilmente tardiva, soprattutto a causa di un non tempestivo inquadramento diagnostico e successivo riferimento del paziente a valutazione specialistica, determinando di fatto un fallimento nella gestione terapeutica della malattia. Se trattata adeguatamente, le riacutizzazioni di malattia possono essere prevenute, il danno articolare dovuto alla presenza di tofi può essere minimizzato, e l'effettiva riduzione dei livelli di acido urico può prevenire l'eventuale formazione di ulteriori cristalli determinando la dissoluzione dei cristalli esistenti.

Pertanto, una diagnosi tempestiva e l'instaurazione di un appropriato trattamento sono essenziali nella gestione della patologia.

Il "gold standard" tradizionale per la diagnosi di gotta è la diretta visualizzazione di cristalli di MSU all'analisi microscopica del liquido sinoviale⁹³. Questo richiede in prima istanza una artrocentesi, procedura spesso difficoltosa dal punto di vista tecnico e non sempre effettuabile nella pratica clinica quotidiana, la cui sensibilità nelle fasi "acute" si è dimostrata essere scarsa.

I progressi più recenti nel campo della diagnostica per immagini offrono ai clinici grandi potenzialità per un più accurata valutazione e diagnosi precoce di gotta⁹⁴. Il valore dell'imaging nella diagnosi di gotta è indiscutibile, soprattutto in quei casi in cui l'analisi del liquido sinoviale non è praticabile e la valutazione clinica non è conclusiva per una diagnosi definitiva.

Nei pazienti con attacco acuto di gotta, l'ecografia può mostrare un ampio spettro di rilievi tipici di un'infiammazione acuta: raccolta fluida, ispessimento della cavità

articolare, PD intraarticolare e periarticolare, edema dei tessuti molli. Inoltre, anche nei pazienti al loro primo attacco, i rilievi ecografici del liquido sinoviale possono essere fortemente indicativi di gotta, grazie all'alta riflettività dei cristalli di MSU.

Le caratteristiche ecografiche dei cristalli di MSU sono state definite dall'OMERACT nel 2015^{95,96}.

- Tofi: indipendentemente dalla loro localizzazione (generalmente intra-articolare o intra-bursale) sono definiti come aggregati iperecogeni e/o ipoecogeni, circoscritti e disomogenei che possono generare o meno un'ombra acustica posteriore, ed essere delimitati da una sottile rima anecogena;
- Aggregati: foci eterogenei e iperecogeni che mantengono un'elevata capacità riflettiva degli ultrasuoni anche modificando l'angolo di incidenza. Possono generare delle ombre acustiche posteriormente;
- Doppio contorno: banda iperecogena che può essere regolare o irregolare, continua o discontinua, presente a livello del margine superiore della cartilagine ialina. È indipendente dall'angolo di insonazione degli ultrasuoni e va differenziata dal segno dell'interfaccia della cartilagine ialina (Figura 13).

Figura 13. Segno del doppio contorno nella I metatarsofalangea in un paziente con gotta

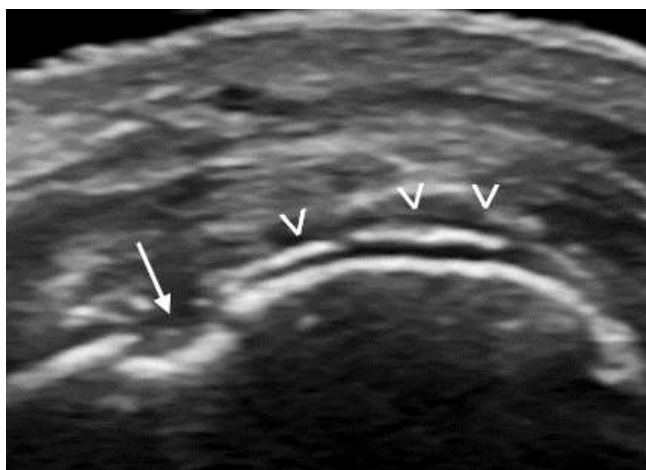


Figura 13. Scansione longitudinale laterale della I metatarsofalangea in un paziente con gotta.
Legenda. freccia: erosione ossea, punte di freccia: depositi di cristalli di urato monosodico sull'interfaccia superficiale della cartilagine articolare (segno del "doppio contorno").

OBIETTIVI

La presente tesi di dottorato di ricerca si è posta l'obiettivo principale di esplorare il valore dell'ecografia nella valutazione delle manifestazioni muscoloscheletriche e nella diagnosi precoce in corso di malattie reumatiche.

L'attività di ricerca si è principalmente focalizzata nei pazienti affetti da LES e da artropatia da microcristalli (CPPD e gotta). L'evidenza scientifica a sostegno dell'ecografia, nella diagnosi e nella valutazione dell'impegno muscoloscheletrico di tali patologie, è limitata rispetto ad altre in cui l'esame ecografico trova sempre più routinariamente impiego e riconoscimento (ad es., artrite reumatoide).

Un numero relativamente limitato di lavori ha esplorato le possibili manifestazioni ecografiche a livello articolare e periarticolare nei pazienti con LES, e con risultati contrastanti. Lo spettro e la rilevanza clinica delle anomalie ecografiche riscontrabili in tale patologia non sono state ancora definite.

Nella gotta e nella CPPD, la gran parte degli studi ecografici si è focalizzata nella valutazione delle sedi articolari più frequentemente coinvolte in corso di tali patologie, come il ginocchio, o la prima articolazione metatarsofalangea. Attraverso i lavori condotti nel corso del triennio di dottorato, abbiamo mirato a valutare la prevalenza e distribuzione dei depositi micro-cristallini anche in altre aree anatomiche, potenziali bersagli di tali patologie, su cui l'evidenza scientifica è scarsa o assente.

Inoltre, nei pazienti con CPPD, i rilievi ecografici sono stati confrontati con la radiografia convenzionale (ad oggi la metodica gold standard per l'individuazione dei depositi pirofosfato di-idrato di calcio), con risultati che inducono a valorizzare il valore dell'ecografia nell'iter diagnostico di tale patologia.

Gli obiettivi principali della la presente tesi di dottorato sono stati i seguenti:

- esplorare, con esame ecografico, l'impegno delle strutture articolari e periarticolari nei pazienti con LES;

- valutare, in pazienti con CPPD, l'accuratezza diagnostica dell'esame ecografico nella valutazione del coinvolgimento del polso, a livello della fibrocartilagine triangolare del carpo, e dell'anca;
- individuare, in pazienti con gotta, potenziali aree "sentinella" per l'identificazione di depositi di cristalli di MSU.

RISULTATI

L'attività di ricerca si è principalmente focalizzata nei pazienti affetti da LES e da artropatia da microcristalli (CPPD e gotta).

Nei pazienti con LES, la nostra attività di ricerca si è concretizzata con il completamento di tre lavori originali, i cui risultati sono stati pubblicati su riviste internazionali ("Lupus" e "Rheumatology") e nella stesura di una revisione non sistematica della letteratura pubblicata sulla rivista "Lupus".

In due dei tre lavori originali, abbiamo valutato il coinvolgimento dell'entesi nei pazienti con LES, evidenziando un aspetto del tutto innovativo e finora inesplorato del coinvolgimento muscoloscheletrico in questa categoria di pazienti.

Nel terzo articolo abbiamo valutato in maniera più estesa e globale lo spettro di manifestazioni ecografiche riscontrabile in pazienti con LES, a livello articolare e periarticolare, proponendo nuovi "pattern ecografici" di artropatia lupica.

Nella revisione non-sistematica della letteratura, abbiamo riportato e descritto gli articoli scientifici più rilevanti sull'argomento, discutendo attualità, prospettive future e limiti dell'ecografia nella valutazione dell'impegno muscoloscheletrico nei pazienti con LES.

Nei pazienti con CPPD, abbiamo esplorato il potenziale diagnostico dell'ecografia nell'identificazione di depositi microcristallini a livello di sedi tipicamente coinvolte nella malattia (anca e fibrocartilagine triangolare del carpo), per le quali vi è poca evidenza scientifica per quel riguarda l'accuratezza diagnostica della metodica ecografica. I risultati di questi due lavori sono stati pubblicati su riviste scientifiche internazionali ("Clinical and Experimental Rheumatology" e "Arthritis Care and Research").

In entrambi questi lavori, che hanno avuto come oggetto di studio pazienti con diagnosi "definita" di CPPD in accordo con i criteri diagnostici di Ryan e McCarty⁸⁷, i rilievi

ecografici sono stati confrontati con la radiografia convenzionale, ad oggi ritenuta la metodica “gold standard” per l’individuazione dei depositi di CPP.

Nel primo lavoro abbiamo esplorato i rilievi ecografici a livello di quella che viene ritenuta essere la seconda struttura anatomica più frequentemente colpita, dopo il ginocchio, nella CPPD: la fibrocartilagine del legamento triangolare del carpo.

Nel secondo lavoro abbiamo invece esplorato le manifestazioni indicative di CPPD a livello dell’anca (cartilagine ialina del femore e fibrocartilagine acetabolare). Questi lavori hanno messo in evidenza l’ottima accuratezza diagnostica dell’esame ecografico in comparazione con la radiografia convenzionale, validando di fatto l’utilizzo di questa metodica anche nella valutazione di queste sedi bersaglio della CPPD.

Nei pazienti affetti da gotta, abbiamo valutato il valore dell’ecografia nell’identificazione di depositi di MSU a livello della regione del solco popliteo, nella porzione latero-posteriore del ginocchio, e a livello dell’anca. I risultati di questi due lavori sono stati pubblicati nella rivista “Joint and Bone Spine”.

Nel primo studio abbiamo identificato la regione poplitea come un’importante area sentinella per l’identificazione di cristalli di MSU.

Questo lavoro può rilevante dal punto di vista clinico dal momento che la regione poplitea non era stata in precedenza considerata tra i possibili bersagli della patologia gottosa. Inoltre, la valutazione dell’area poplitea permette di identificare depositi cristallini non individuabili con la sola scansione delle aree più comunemente esplorate con esame ecografico a livello del ginocchio, come la cartilagine ialina del femore ed il tendine patellare.

Nel secondo lavoro abbiamo messo in evidenza come l’anca, sede tradizionalmente ritenuta poco colpita nei pazienti con gotta, presenti in realtà una prevalenza considerevole di rilievi ecografici indicativi di gotta. I nostri risultati suggeriscono che la valutazione ecografica in pazienti con gotta, quando è volta all’identificazione dei depositi di cristalli di MSU, dovrebbe essere estesa anche alle sedi anatomiche tradizionalmente ritenute poco coinvolte in corso di malattia, come l’anca, al fine di ottenere una migliore comprensione dell’estensione della patologia.

Il ruolo dell'ecografia nella valutazione dell'impegno muscoloscheletrico nei pazienti con LES: contributo personale

- *Il coinvolgimento dell'entesi: un rilievo inaspettato*⁷⁰

Introduzione ed obiettivi

Il coinvolgimento dell'entesi nei pazienti con LES è un aspetto tradizionalmente ignorato sia nei libri di testo che nelle revisioni della letteratura^{44,97}.

Il presente studio è il primo che ha valutato l'impegno dell'entesi nei pazienti affetti da LES.

L'osservazione inaspettata, all'esame ecografico, di evidente impegno entesitico in una coorte di 20 pazienti con LES, inizialmente arruolati come controllo di malattia in uno studio mirato alla valutazione dell'impegno delle entesi nei pazienti con artrite psoriasica (AP), ci ha indotto a descrivere in dettaglio le caratteristiche di questo subset di pazienti.

In questa case series abbiamo selezionato i quattro casi che presentavano i rilievi ecografici indicativi di coinvolgimento entesitico.

Materiali e metodi

L'esame ecografico è stato condotto con un ecografo MyLab Class C (Esaote Spa), equipaggiato con una sonda lineare 6-18 MHz, impostata con una frequenza PD di 9.1 MHz.

Le entesi valutate sono quelle incluse nel punteggio Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System (GUESS)⁹⁸: l'inserzione rotulea del tendine quadricipite, l'inserzione prossimale (rotulea) e distale (tibiale) del tendine patellare, l'inserzione calcaneare del tendine di Achille e della fascia plantare.

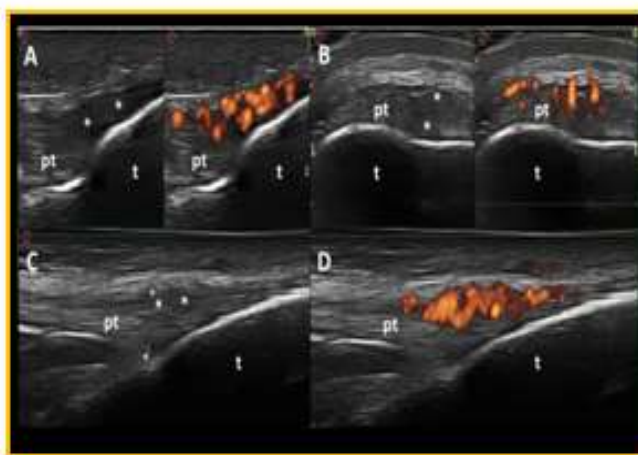
I rilievi patologici in scala di grigi (aree ipoecogene, ispessimento delle entesi, calcificazioni, entesofiti ed erosioni) e PD sono stati valutati in accordo con le definizioni fornite dall' OMERACT Ultrasound Task Force per la definizione di entesite ecografica nei pazienti con spondiloartrite³⁷.

Risultati e discussione

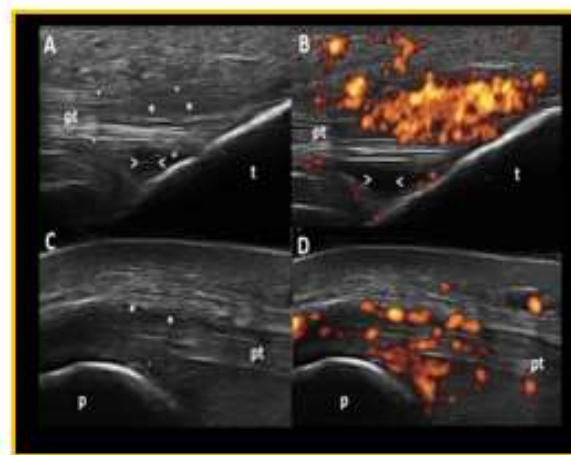
Quattro dei 20 (20%) pazienti affetti da LES avevano rilievi ecografici indicativi di entesite. Tre pazienti (15%) avevano anomalità ecografiche minime ed isolate, mentre i restanti 13 pazienti avevano rilievi ecografici del tutto compatibili con quelli osservabili in individui sani (65%).

Quadri rappresentativi ecografici indicativi di impegno delle entesi nei 4 pazienti sono mostrati nelle Figura 14.

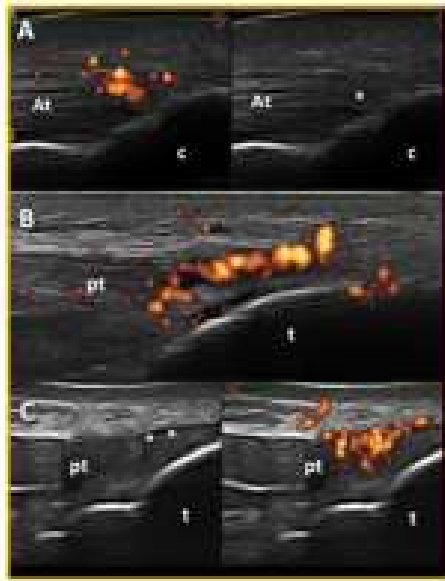
Figura 14. Immagini ecografiche rappresentative di impegno delle entesi in 4 pazienti con LES



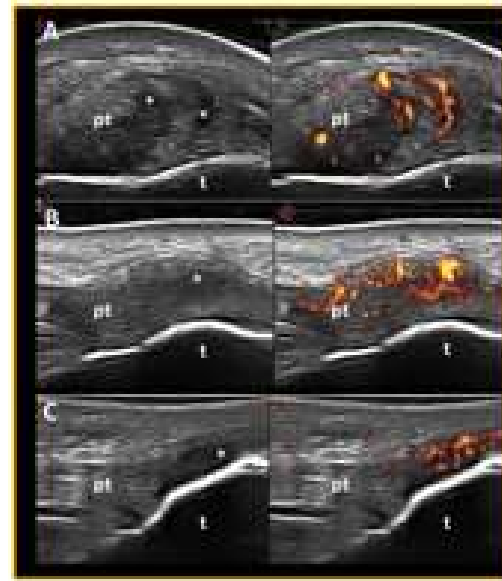
Paziente no. 1 (I.N.G.)



Paziente no. 2 (F.B.)



Paziente no. 3 (M.F)



Paziente no. 4 (G.A.)

Figura 14. Paziente no.1 (I.N.G.). Tendine patellare destro, inserzione distale ((a) scansione longitudinale – immagine in scala di grigi (GS) e PD- (b) scansione trasversale – immagine in GS e PD) e tendine patellare sinistro, inserzione distale ((c) scansione longitudinale – immagine in GS; (d) scansione longitudinale – immagine in PD). Le immagini mostrano aree ipoecogene all'interno dell'entesi (asterischi) con PD grado 2 (punti rossi). **Paziente no.2 (F.B.).** Tendine patellare sinistro, inserzione distale ((a) scansione longitudinale – immagine GS; (b) scansione longitudinale – immagine PD) e tendine patellare destro, inserzione prossimale ((c) scansione longitudinale – immagine in GS; (d) scansione longitudinale – immagine PD). La figura mostra un ispessimento dell'entesi (punte di freccia), aree ipoecogene (asterischi) con perdita dell'ecostruttura fibrillare e segnale PD (grado 3 a livello dell'inserzione distale del tendine patellare sinistro, grado 2 all'inserzione prossimale del tendine patellare destro). La presenza di borsite infrapatellare profonda (punte di freccia bianche) è visibile come una piccola quantità di fluido con presenza di segnale PD (spots rossi). **Paziente no.3 (M.F.).** Tendine d'Achille destro, inserzione calcaneare ((a) scansione longitudinale – immagine in GS e PD), tendine patellare sinistro, inserzione distale ((b) scansione longitudinale – immagine PD) e tendine patellare destro, inserzione distale ((c) scansione longitudinale – immagine in GS e PD). Le immagini mostrano la presenza di ispessimento dell'entesi, aree ipoecogene (asterischi) e PD intratendineo di grado 2 (spot rossi). **Paziente no.4 (G.A.).** Tendine patellare destro, inserzione distale ((a) scansione trasversale – immagine in GS e PD; (b) scansione longitudinale – immagine in GS e PD) e tendine patellare sinistro, inserzione distale ((c) scansione longitudinale – immagine in GS e PD). Le immagini mostrano un ispessimento bilaterale dell'entesi distale del tendine patellare, la presenza di aree ipoecogene (asterischi) e segnale PD (grado 3 a livello del tendine patellare destro, grado 2 a livello del tendine patellare sinistro). at: tendine di Achille; c: calcagno; p: patella; pt: tendine patellare; t: tibia.

Questo studio ha messo in evidenza, per la prima volta, il coinvolgimento dell'entesi in un piccolo gruppo di pazienti affetti da LES.

I 4 casi descritti avevano in comune il coinvolgimento clinico, o documentato tramite ecografia, dei polsi e delle piccole articolazioni delle mani, ed un'attività di malattia definita moderata/elevata in accordo con il punteggio Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2k).

Tre dei 4 pazienti non avevano nessun segno di entesite all'esame obiettivo, configurando quindi un quadro di entesite "subclinica" all'esame ecografico. Solo uno dei 4 pazienti era in terapia con farmaci corticosteroidi (prednisone 5 mg).

La presenza di segnale PD di grado marcato ha rappresentato l'anormalità ecografica più rilevante. L'ispessimento dell'entesi e la presenza di aree ipoecogene, invece, sono stati i rilievi più significativi in scala di grigi.

L'inserzione tibiale del tendine patellare è stata la sede in cui i rilievi ecografici sono stati più frequentemente riscontrati.

L'analisi delle immagini ecografiche indicative di impegno entesitico mette in evidenza il prevalente impegno del versante tendineo dell'entesi, mentre rilievi indicativi di coinvolgimento osseo (entesofiti, calcificazioni ed erosioni ossee) non sono stati documentati.

Il riscontro ecografico di entesite in pazienti senza fattori predisponenti di entesopatia indica che l'entesi, specialmente quella del tendine patellare e del tendine di Achille, può costituire un "bersaglio", fino ad oggi del tutto ignorato, dell'impegno muscoloscheletrico nei pazienti con LES.

La presenza di entesite "subclinica" non è un elemento trascurabile. Infatti, la presenza di infiammazione subclinica può teoricamente portare, se protratta nel tempo, ad un indebolimento della resistenza tendinea, rappresentando un potenziale fattore di rischio per una conseguente rottura del tendino stesso.

È importante ricordare, infatti, che la maggiorparte delle rotture tendinee riportate nei pazienti con LES sono state descritte a livello del tendine rotuleo⁹⁹.

Se queste lesioni ecografiche venissero confermate come “biomarker” di un processo che potenzialmente può inficiare la resistenza meccanica del tendine, altri ben noti fattori di rischio di rottura tendinea, come la terapia corticosteroidica, i farmaci chinolonici, e lo stress meccanico, dovrebbero perlomeno essere tenuti in considerazione ed, eventualmente, evitati in questi pazienti.

Questo lavoro, per la prima volta, ha documentato il riscontro di rilievi ecografici indicativi di entesite in un gruppo di pazienti con LES. Questo rilievo inaspettato apre una finestra su un'area di ricerca fino ad oggi inesplorata.

- *L'impegno dell'entesi in pazienti con LES: rilievi ecografici a confronto con artrite psoriasica e soggetti sani*⁷⁶

Introduzione

Il lavoro precedentemente descritto ha permesso di formulare l'ipotesi che l'entesi possa rappresentare un bersaglio, fino ad oggi del tutto ignorato, del sistema muscoloscheletrico in pazienti con LES.

Tuttavia, il limitato numero di pazienti arruolati non ha permesso di definire in maniera definitiva la prevalenza e la rilevanza clinica di tale rilievo.

Obiettivi

L'obiettivo principale del presente studio è stato quindi di valutare la prevalenza e la distribuzione dei rilievi ecografici indicativi di entesite, a livello delle entesi principali degli arti inferiori, in un gruppo più ampio di pazienti affetti da LES, confrontando tali rilievi con quelli riscontrabili in una popolazione di controllo costituita da soggetti affetti da AP e da controlli sani. L'obiettivo secondario è stato di valutare, nei pazienti con LES, l'associazione tra i rilievi ecografici di entesite ed i rilievi clinici e serologici.

Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto su 65 pazienti affetti da LES, reclutati consecutivamente, e su 100 controlli (50 pazienti con AP e 50 soggetti sani), appaiati per età, sesso ed indice di massa corporea.

Le entesi valutate, come nel precedente studio, sono state le entesi principali degli arti inferiori: l'inserzione rotulea del tendine quadricipite, l'inserzione rotulea e tibiale del tendine patellare, l'inserzione calcaneare del tendine di Achille e della fascia plantare.

Tali entesi sono state valutate, all'esame ecografico, sia con scansione longitudinale che trasversale, in scala di grigi e con segnale PD.

I rilievi ecografici sono stati identificati in accordo con le definizioni per l'entesite in corso di spondiloartrite proposte dall'OMERACT Ultrasound Task Force³⁷.

In accordo con tali definizioni, i rilievi patologici indicativi di coinvolgimento entesitico sono stati suddivisi in indicativi infiammazione "attiva" (PD a livello dell'entesi, aree ipoecogene ed ispessimento delle entesi) e di "danno strutturale" (erosioni ossee, entesofiti e calcificazioni).

Dal momento che alcuni dei pazienti con LES assumeva terapia con farmaci corticosteroidi, la prevalenza di rilievi ecografici indicativi di entesite è stata confrontata, attraverso il test Chi quadro, in due gruppi: pazienti che assumevano ≥ 5 mg di prednisone equivalenti, e pazienti che assumevano <5 mg di prednisone equivalenti (o non assumevano terapia steroidea).

Risultati

Nei pazienti con LES, l'esame ecografico ha mostrato la presenza di uno o più rilievi patologici in almeno un'entesi in 44 su 65 pazienti (67.7%), in 118 su 650 entesi (18.2%).

L'inserzione distale del tendine patellare è stata l'entesi più frequentemente colpita (36.7% delle entesi con almeno un'anormalità ecografica), seguita da quella achillea (19.6%) e dall'inserzione patellare del tendine quadricipite (18.8%). L'inserzione prossimale del tendine patellare e l'inserzione calcaneare della fascia plantare sono state coinvolte nel 17.1% e nel 7.7% dei casi, rispettivamente (Grafico 1 e 2).

Grafico 1. Numero di singoli rilievi ecografici indicativi di entesite/entesopatia nei pazienti con LES

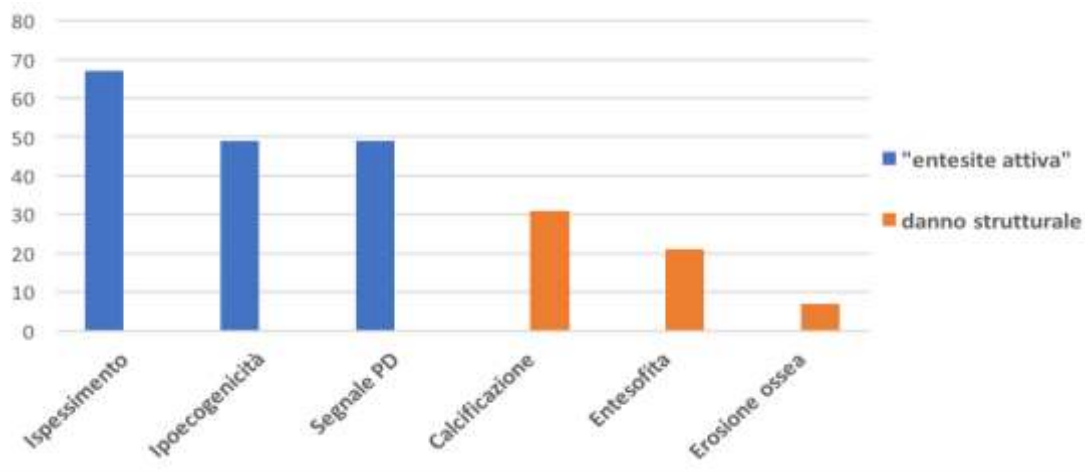
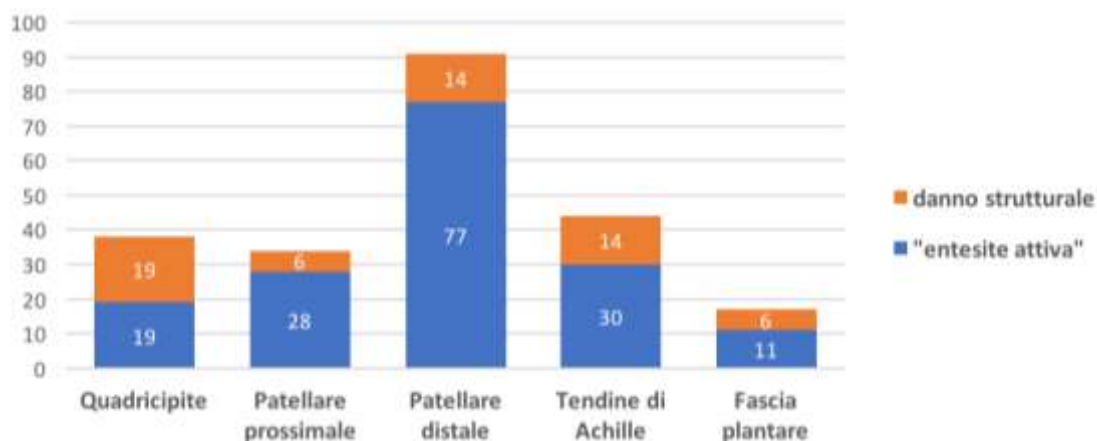


Grafico 2. Distribuzione dei singoli rilievi patologici nelle diverse entesi nei pazienti con LES



Le Tabelle 3 e 4 mostrano i rilievi ecografici nei pazienti con LES a confronto con i pazienti con AP e soggetti sani, rispettivamente.

Tabella 3. Confronto tra i rilievi ecografici a livello delle entesi degli arti inferiori in pazienti con LES ed AP

	<i>Quadricipite</i>			<i>Patellare prossimale</i>			<i>Patellare distale</i>			<i>Tendine di Achille</i>			<i>Fascia plantare</i>		
	LES	AP	p	LES	AP	p	LES	AP	p	LES	AP	p	LES	AP	p
Ispessimento	12 (9.2%)	33 (33.0%)	*	11 (8.5%)	33 (33.0%)	*	25 (19.2%)	42 (42.0%)	*	12 (9.2%)	24 (24.0%)	*	7 (5.4%)	30 (30.0%)	*
ipoecogenicità	3 (2.3%)	14 (14.0%)	*	6 (4.6%)	8 (8.0%)	NS	26 (20.0%)	30 (30.0%)	NS	10 (7.7%)	21 (21.0%)	*	4 (3.1%)	7 (7.0%)	NS

Segnale PD	4 (3.1%)	12 (12.0%)	*	11 (8.5%)	14 (14.0%)	NS	26 (20.0%)	26 (26.0%)	NS	8 (6.2%)	16 (16.0%)	*	0	1 (1.0%)	NS
Entesofita	7 (5.4%)	28 (28.0%)	*	3 (2.3%)	11 (11.0%)	*	3 (2.3%)	13 (13.0%)	*	6 (4.6%)	24 (24.0%)	*	2 (1.5%)	17 (17.0%)	*
Erosione ossea	4 (3.1%)	6 (6.0%)	NS	0	2 (2.0%)	NS	0	1 (1.0%)	NS	2 (1.5%)	10 (10.0%)	*	1 (0.8%)	3 (3.0%)	NS
Calcificazione	8 (6.2%)	18 (18.0%)	*	3 (2.3%)	8 (8.0%)	*	11 (8.5%)	27 (27.0%)	*	6 (4.6%)	18 (18.0%)	*	3 (2.3%)	10 (10.0%)	*

Tabella 3. Le percentuali si riferiscono al numero totali di rilievi patologici ecografici. Gli asterischi indicano i risultati statisticamente significativi. **Legenda.** AP: artrite psoriasica; LES: lupus eritematoso sistemico; NS: non significativo.

Tabella 4. Confronto tra i rilievi ecografici a livello delle entesi degli arti inferiori in pazienti con LES e soggetti sani

	<i>Quadricipite</i>			<i>Patellare prossimale</i>			<i>Patellare distale</i>			<i>Tendine di Achille</i>			<i>Fascia plantare</i>		
	LES	Sani	p	LES	Sani	p	LES	Sani	p	LES	Sani	p	LES	Sani	p
Ipessimento	12 (9.2%)	7 (7.0%)	NS	11 (8.5%)	5 (5.0%)	NS	25 (19.2%)	8 (8.0%)	*	12 (9.2%)	10 (10.0%)	NS	7 (5.4%)	4 (4.0%)	NS
ipoecogenicità	3 (2.3%)	4 (4.0%)	NS	6 (4.6%)	1 (1.0%)	NS	26 (20.0%)	3 (3.0%)	*	10 (7.7%)	8 (8.0%)	NS	4 (3.1%)	2 (2.0%)	NS
Segnale PD	4 (3.1%)	0	NS	11 (8.5%)	0	*	26 (20.0%)	2 (2.0%)	*	8 (6.2%)	0	*	0	0	NS
Entesofita	7 (5.4%)	10 (10.0%)	NS	3 (2.3%)	2 (2.0%)	NS	3 (2.3%)	1 (1.0%)	NS	6 (4.6%)	6 (6.0%)	NS	2 (1.5%)	4 (4.0%)	NS
Erosione ossea	4 (3.1%)	0	NS	0	2 (2.0%)	NS	0	1 (1.0%)	NS	2 (1.5%)	0	NS	1 (0.8%)	1 (1.0%)	NS
Calcificazione	8 (6.2%)	9 (9.0%)	NS	3 (2.3%)	3 (3.0%)	NS	11 (8.5%)	5 (5.0%)	NS	6 (4.6%)	9 (9.0%)	NS	3 (2.3%)	5 (5.0%)	NS

Tabella 4. Le percentuali si riferiscono al numero totali di rilievi patologici ecografici. Gli asterischi indicano i risultati statisticamente significativi. **Legenda.** LES: lupus eritematoso sistemico; NS: non significativo.

Nei pazienti con LES, è stato valutato l'accordo tra i rilievi ecografici e la presenza di entesite diagnosticata con esame clinico, con i seguenti risultati:

- accordo scarso ($\kappa = 0.29$, 95% CI: 0.20, 0.39; $p < 0.001$), quando uno qualsiasi dei rilievi patologici ecografici (in scala di grigi o PD) indicativo di “entesite attiva” o di “danno strutturale”, è stato preso in considerazione;

- accordo molto scarso ($\kappa = 0.08$, 95% CI: 0, 0.26; $p < 0.001$), quando sono stati presi in considerazione i rilievi indicativi di “danno strutturale”;
- accordo modesto ($\kappa = 0.35$, 95% CI: 0.25, 0.46; $p < 0.001$), quando sono stati presi in considerazione i rilievi ecografici indicativi di “entesite attiva”. Tra quest’ultimi, il segnale PD ha mostrato la migliore concordanza con l’esame obiettivo ($\kappa = 0.38$, 95% CI: 0.26, 0.50; $p < 0.001$).

I pazienti diagnosi clinica di entesite avevano una più alta prevalenza di rilievi ecografici indicativi di infiammazione “attiva” ($p < 0.001$), come la presenza di segnale PD ($p < 0.001$), ispessimento delle entesi ($p < 0.001$) ed aree ipoecogene inserzionali ($p = 0.002$), rispetto ai pazienti che non presentavano rilievi obiettivi di entesite.

Non è emersa nessuna differenza statisticamente significativa per ciò che riguarda i rilievi ecografici indicativi di danno strutturale tra i pazienti con e senza entesite all’esame obiettivo.

È stata trovata una correlazione positiva tra i seguenti rilievi:

- Ispessimento dell’entesi con: SLEDAI-2k ($R = 0.511$, $P < 0.001$), “British Isles Lupus Activity Group” (BILAG) muscoloscheletrico ($R = 0.262$, $P = 0.035$) ed età ($R = 0.370$, $P = 0.002$);
- Aree ipoecogene con: SLEDAI-2k ($R = 0.548$, $P < 0.001$) e BILAG muscoloscheletrico ($R = 0.435$, $P < 0.001$);
- Erosioni ossee con: età ($R = 0.334$, $P = 0.006$) e proteina C reattiva ($R = 0.358$, $P = 0.003$).

L’analisi di regressione lineare ha messo inoltre in evidenza che il segnale PD è stato predittivo di SLEDAI-2k ($P < 0.001$, $\beta = 0.52$, $R^2 = 0.27$, $R^2 = 0.26$) e BILAG muscoloscheletrico ($P < 0.001$, $\beta = 0.56$, $R^2 = 0.32$, $R^2 = 0.31$).

Dei 65 pazienti affetti da LES, 52 erano in terapia con DMARDs. Tra questi, 15 (28.9%) assumevano idrossiclorochina in monoterapia, 9 (17.3%) ciclofosfamide, 6 (11.5%) methotrexate, 5 (9.6%) micofenolato, 3 (5.8%) belimumab, 1 (1.9%) azatioprina, 5 (9.6%) idrossiclorochina + belimumab, 5 (9.6%) idrossiclorochina + methotrexate, 2

(3.9%) idrossiclorochina + ciclosporina ed 1 (1.9%) idrossiclorochina + azatioprina. Quarantaquattro su 65 pazienti (67.7%) assumevano farmaci corticosteroidi (≥ 5 mg/die prednisone equivalenti). Non sono emerse differenze statisticamente significative, per ciascuno dei singoli rilievi ecografici di entesite, tra i pazienti che assumevano terapia corticosteroidica al dosaggio di ≥ 5 mg/die di prednisone equivalenti, e tra coloro che assumevano ≤ 5 mg/die di prednisone equivalenti, o non assumevano terapia corticosteroidica ($p < 0.01$).

Discussione

Questo studio porta alla luce nuovi aspetti che riguardano l'impegno muscoloscheletrico nei pazienti con LES, essendo il primo a determinare sia la prevalenza che la distribuzione topografica del coinvolgimento dell'entesi attraverso l'utilizzo dell'ecografia ad alta risoluzione. La prevalenza dei rilievi ecografici indicativi di entesite è risultata maggiore nei pazienti con LES rispetto ai soggetti sani: 44 su 65 pazienti affetti da LES (67.7%) vs 22 su 50 soggetti sani (44.0%) ($p = 0.011$).

I rilievi ecografici individuati nei pazienti con LES sono stati principalmente quelli definiti dal gruppo di studio ecografico dell'OMERACT come indicativi di infiammazione "attiva". La prevalenza dei rilievi ecografici indicativi di "danno strutturale" è risultato sovrapponibile a quello riscontrato nei soggetti sani e significativamente inferiore rispetto a quello riscontrato nei pazienti affetti da AP.

La maggior parte dei rilievi ecografici di entesite nei pazienti con LES è stata individuata a livello del tendine patellare, come già osservato nel nostro precedente lavoro.

La più alta prevalenza di rilievi patologici a livello delle entesi, sia di infiammazione attiva che di danno strutturale, è stata riscontrata nei pazienti affetti da AP. Come atteso, anomalie ecografiche a livello delle entesi sono state anche trovate in soggetti sani. Tuttavia, la prevalenza di rilievi ecografici indicativi di entesite attiva nei soggetti sani è risultata significativamente inferiore rispetto ai pazienti affetti da LES. In particolare, il segnale PD è stato identificato in 49 delle 650 entesi dei pazienti con LES, ma solo in

2 delle 500 entesi dei soggetti sani ($p < 0.001$). La Figura 15 mostra gli scenari ecografici piú rappresentativi di impegno delle entesi nei pazienti con LES, AP e soggetti sani.

Figura 15. Immagini ecografiche indicative di impegno entesitico in pazienti con LES, AP, e soggetti sani.

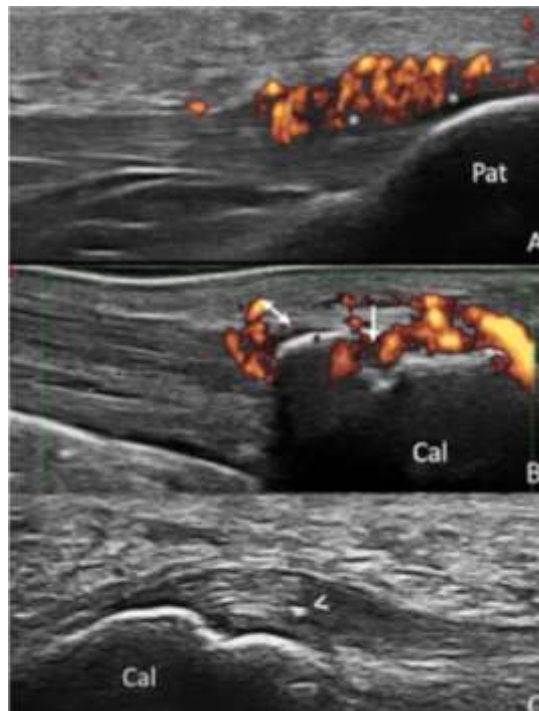


Figura 15. Scansione longitudinale dell'inserzione distale del tendine patellare in paziente con LES (a), del tendine di Achille in un paziente con AP (b), e della fascia plantare in un soggetto sano (c).

Legenda. Asterischi: aree ipoecogene; puntini rossi: segnale PD; freccia: erosione ossea; freccia a due punte: entesofita; punta di freccia: calcificazione dell'entesi; pat: rotula; cal: osso calcaneare.

Nei pazienti affetti da LES, il coinvolgimento dell'entesi è stato raramente caratterizzato dalla presenza di rilievi ecografici indicativi di danno strutturale (26.3% dei pazienti).

Si può quindi assumere che l'entesite nel LES, così come la sinovite, comporti un basso rischio di danno anatomico permanente in confronto ad altre patologie reumatiche, come l'AP e l'AR.

L'analisi di regressione lineare ha indicato il segnale PD come fattore predittivo indipendente di attività di malattia nei pazienti affetti da LES.

L'impegno dell'entesi nei pazienti con LES rappresenta un rilievo indubbiamente interessante la cui interpretazione, tuttavia, rimane una questione aperta. Vi sono, in particolare, ancora delle domande senza risposta:

- Come collocare il coinvolgimento dell'entesi nel contesto generale di malattia?
- È un rilievo clinico irrilevante?
- È parte di un processo infiammatorio più ampio nel contesto di un impegno muscoloscheletrico attivo che coinvolge anche le strutture articolari e tendinee?
- Può contraddistinguere un sottotipo specifico di artropatia lupica?
- Può essere considerato come un marcatore di attività di malattia?

La correlazione positiva che è emersa tra i rilievi ecografici ed il BILAG-muscoloscheletrico suggerisce un possibile collegamento tra l'impegno dell'entesi e l'attività di malattia a livello del sistema muscoloscheletrico.

Ulteriori studi sono necessari al fine di definire se l'entesite possa rappresentare un marcatore di uno specifico sottogruppo di artropatia lupica e se vi sia una correlazione tra i rilievi ecografici di coinvolgimento entesitico e le altre possibili anomalie ecografiche riscontrabili nei pazienti con LES, come sinovite, tendinite e tenosinovite.

Un altro punto di incerto significato è rappresentato dal valore prognostico dei rilievi ecografici a livello dell'entesi o del tendine stesso: rappresentano un potenziale indicatore di maggior rischio di danno o rottura tendinea?

La presenza di un processo infiammatorio subclinico può, se persistente, potenzialmente indebolire la resistenza tendinea, rappresentando quindi un fattore di rischio per una conseguente rottura tendinea.

In conclusione, i nostri risultati suggeriscono che l'entesi rappresenta un bersaglio non trascurabile nella valutazione dei pazienti affetti da LES. In futuro, studi che effettuino uno stretto monitoraggio ecografico dei pazienti con LES con entesite attiva potranno essere utili per una migliore comprensione e definizione della rilevanza clinica del coinvolgimento dell'entesi in questa categoria di pazienti.

- *L'impegno muscoloscheletrico nel LES visto con ecografia*⁷⁵

Obiettivi

In questo studio abbiamo esplorato lo spettro di manifestazioni ecografiche, a livello articolare e periarticolare, in un gruppo di pazienti con LES, selezionando e proponendo diversi pattern ecografici potenzialmente rappresentativi dei diversi sottotipi di artropatia lupica.

Materiali e metodi

Venticinque pazienti, arruolati consecutivamente, sono stati sottoposti ad una valutazione clinica ed ecografica.

Un reumatologo ha inizialmente effettuato un esame articolare completo ed ha investigato la storia clinica di ogni paziente, con particolare attenzione alla presenza di coinvolgimento (attivo o pregresso) dell'apparato muscoloscheletrico. Un secondo reumatologo, in cieco rispetto ai dati clinici, ha quindi effettuato un esame ecografico delle strutture articolari e periarticolari indicate come clinicamente coinvolte durante l'esame clinico, o riportate come precedentemente coinvolte nella storia clinica del paziente. L'esame ecografico è stato effettuato con una macchina ecografica MyLab Class C (Esaote SpA), equipaggiato con tre sonde lineari (frequenza scala di grigi: 3-14, 6-18, e 10-22MHz), e setting di frequenza PD tra 7.5 e 11.3MHz (PFR 750 Hz).

Risultati

Dei 25 pazienti, 22 sono stati classificati come affetti da artropatia “non deformante-non erosiva”, 2 classificati come artropatia di Jaccoud ed 1 paziente con Rhusus.

La presenza di dolore ai polsi ed a livello delle piccole articolazioni delle mani è stata riportata dal 72% e dall'80% dei pazienti, rispettivamente. Altre sedi anatomiche riportate come coinvolte sono state le ginocchia (52%), i piedi (44%), le caviglie (36%), i gomiti (24%), le spalle (20%) e le anche (12%). Quindici pazienti (60%) avevano segni di infiammazione “attiva” in almeno un’articolazione o un tendine durante all’esame clinico. Sette pazienti (28%) avevano segni di infiammazione “attiva” in più di 5 articolazioni o tendini all’esame fisico. Dei 25 pazienti inclusi, 17 (68%) erano in terapia con farmaci corticosteroidi (≥ 5 mg/die di prednisone equivalenti), 22 (88%) in terapia con c-DMARDs e 5 (20%) erano in terapia con belimumab.

I rilievi ecografici

- *Articolazioni*

A livello articolare, anomalie ecografiche sono state individuate in 85 delle 243 sedi esaminate (35%), con versamento articolare, ipertrofia sinoviale, sinovite “mista” (coesistenza di versamento articolare ed ipertrofia sinoviale), dislocazioni articolari, erosioni ossee e danno cartilagineo riscontrate nel 9.5%, 11.5%, 14%, 3.7%, 2.1%, e 4.5% dei casi, rispettivamente.

La coesistenza di versamento intra-articolare ed ipertrofia sinoviale, con segnale PD di entità variabile, ha rappresentato l’anomalia ecografica più frequentemente riscontrata (30.9% dei rilievi patologici).

- *Tendini ed entesi*

Anomalie ecografiche sono state riscontrate in 70 dei 215 tendini esaminati (32.6%), con tenosinovite, dislocazione tendinea, rottura tendinea, tendinopatia, e tendinite/peritendinite individuate nel 17.7%, 8.4%, 0.9%, 4.2%, e 4.7% dei casi, rispettivamente.

La tenosinovite è stata il rilievo patologico principale, rappresentando l'anormalità ecografica più comunemente riscontrata (49.4% dei rilievi patologici). Curiosamente, in tre dei 25 pazienti è stato riscontrato un impegno tendineo isolato, ovvero in assenza di segni ecografici di infiammazione a livello articolare.

Rilievi patologici sono stati inoltre individuati in 10 delle 41 entesi esaminate. La presenza di segnale PD, di aree ipoecogene e di ispessimento dell'entesi, è stata riscontrata nel 12.2%, 9.8%, e 12.2% dei casi, rispettivamente. Entesofiti, calcificazioni ed erosioni ossee, sono stati documentate rispettivamente nel 7.3%, 7.3%, e 0% dei casi, rispettivamente.

Discussione

Nel presente studio, lo spettro di rilievi ecografici di impegno articolare e tendineo è risultato inaspettatamente più alto di quello generalmente documentato in altre artropatie infiammatorie croniche, come l'AR e l'AP.

Attraverso l'analisi delle immagini rappresentative di impegno articolare e tendineo, abbiamo identificato sette pattern ecografici principali (Figura 16):

1. Sinovite erosiva e proliferativa ("RA-like");
2. Sinovite associata ad artropatia non deformante - non erosiva con prevalente ipertrofia sinoviale;
3. Sinovite associata ad artropatia non deformante - non erosiva con prevalente versamento articolare;
4. Sinovite associata ad artropatia deformante con "erosioni atipiche" (artropatia di Jaccoud);
5. Entesite con/senza tendinopatia dei tendini privi di guaina sinoviale;

6. Tendinopatia o peritendinopatia con/senza entesite dei tendini privi di guaina sinoviale (“AP-like”);
7. Tenosinovite con o senza artrite.

Figura 16. “Pattern” ecografici di impegno muscoloscheletrico in pazienti con LES

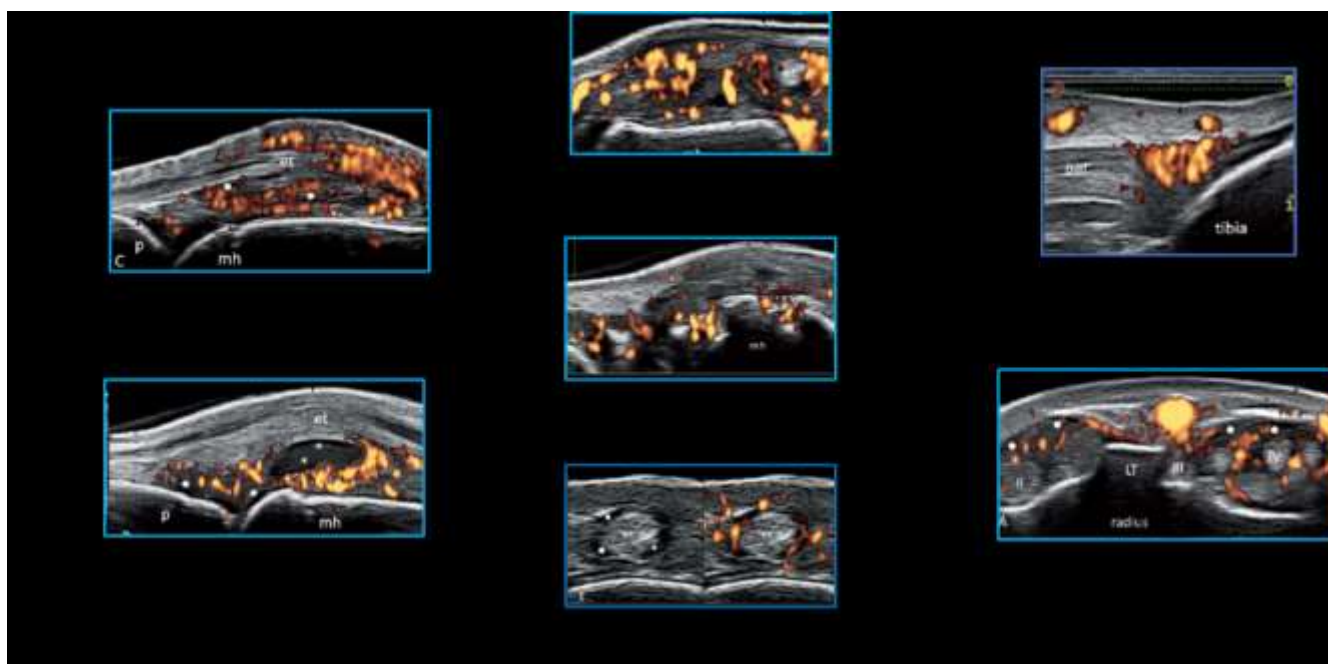


Figura 16. Questo mosaico di immagini mostra i principali pattern ecografici riscontrati in pazienti con LES ed impegno muscoloscheletrico: 1) sinovite erosiva e proliferativa (“RA-like”); 2) sinovite associata ad artropatia non deformante - non erosiva con prevalente ipertrofia sinoviale; 3) sinovite associata ad artropatia non deformante - non erosiva con prevalente versamento articolare; 4) sinovite associata ad artropatia deformante con “erosioni atipiche” (artropatia di Jaccoud); 5) entesite con/senza tendinopatia prossimale dei tendini privi di guaina sinoviale; 6) tendinopatia o peritendinopatia con/senza entesite dei tendini privi di guaina sinoviale (“AP-like”); 7) tenosinovite con o senza artrite.

Legenda. II: secondo compartimento dei tendini estensori, III: terzo compartimento dei tendini estensori, IV: quarto compartimento dei tendini estensori; et: tendine estensore del dito; LT: tubercolo di Lister; mh: testa metacarpale; NDNE: non deformante non erosiva; p: falange prossimale, pat: tendine patellare; PsA: artrite psoriasica.

Ciascuno di questi pattern è stato trovato in maniera isolata od in combinazione con altri pattern, generando quindi un ampio numero di scenari ecografici.

Le domande che ci siamo posti, la cui risposta andrà ricercata attraverso ulteriori studi, sono le seguenti:

- Qual'è l'evoluzione del pattern ecografico caratterizzato dalla presenza di sinovite con prevalente ipertrofia sinoviale? Può questa essere un marcatore indicativo di possibile comparsa di erosioni articolari?
- Può la presenza di entesite/tendinopatia/peritendinopatia all'esame ecografico identificare un sottogruppo distinto di artropatia lupica?
- Quale pattern può essere considerato predittivo di artropatia di Jaccoud?
- Quale può essere, potenzialmente, l'influenza dei singoli pattern ecografici nel processo di decisione clinica per quel che riguarda le strategie di trattamento?

In questo studio abbiamo rilevato un ampio spettro di anomalie ecografiche anche a livello di strutture anatomiche tradizionalmente non ritenute coinvolte nei pazienti con LES, come le entesi ed i tendini privi di guaina sinoviale.

Questi risultati preliminari suggeriscono che l'ecografia è in grado di identificare diversi pattern il cui significato clinico, prognostico e patogenetico dovrà essere definito da ulteriori studi.

- *Stato dell'arte e prospettive future*¹⁰⁰

In questa review non sistematica, abbiamo analizzato gli studi ecografici che hanno valutato le manifestazioni muscoloscheletriche in pazienti con LES.

Dall'analisi degli articoli inclusi in questa revisione della letteratura, le seguenti sono emerse come le implicazioni cliniche più rilevanti riguardanti l'utilizzo dell'ecografia nella valutazione dell'impegno muscoloscheletrico nei pazienti con LES:

- L'ecografia è in grado di dimostrare, in pazienti con dolore articolare e/o tendineo, ma senza rilievi obiettivi di sinovite/tenosinovite, rilievi infiammatori di vario grado e livello, costituendo un importante strumento di supporto al clinico, complementare all'esame obiettivo;
- L'impegno articolare nei pazienti con LES appare essere più "aggressivo" di quanto tradizionalmente ritenuto, come dimostrato dal significativo numero di articoli che hanno mostrato la presenza di erosioni ossee anche in pazienti affetti da artropatie tradizionalmente considerate non erosive, come l'artropatia di Jaccoud e l'artropatia "non deformante-non erosiva";
- Oltre alle strutture sinoviali, le strutture anatomiche non sinoviali, come le entesi, ed i tendini privi di guaina sinoviale, possono rappresentare dei possibili bersagli in corso di impegno muscoloscheletrico in pazienti con LES.

L'utilizzo dell'ecografia per l'identificazione di processi infiammatori "attivi", in pazienti senza segni clinici obiettivi di sinovite/tenosinovite, così come il riscontro in fase precoce di un processo infiammatorio potenzialmente aggressivo, è indubbiamente rilevante da un punto di vista clinico.

L'ecografia può ridurre il rischio di sottostimare sia l'attività che la severità dell'impegno muscoloscheletrico, con potenziali implicazioni sull'approccio gestionale e terapeutico nei pazienti affetti da LES.

Vi sono inoltre altri aspetti interessanti che sono emersi grazie all'utilizzo dell'ecografia nei pazienti con LES.

Uno di questi è rappresentato dalla presenza di infiammazione subclinica in pazienti del tutto asintomatici. Il significato di questo aspetto deve ancora essere chiarito, anche alla luce della discrepanza osservata tra i rilievi ecografici e gli indici clinici e/o laboratoristici di attività di malattia, come lo SLEDAI 2-K and il BILAG^{58,60,71,73,74}. L'ecografia è una tecnica molto sensibile che può teoricamente dimostrare una attività di malattia isolata a livello del sistema muscoloscheletrico, non associata al quadro clinico generale. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per confermare questa interessante ipotesi.

Un altro elemento senza dubbio interessante è rappresentato dal potenziale valore predittivo dell'ecografia che, attraverso l'individuazione di rilievi patologici a livello a livello articolare e tendineo, può identificare quei pazienti che svilupperanno, nel corso della malattia, un coinvolgimento muscoloscheletrico più severo. Infatti, vi sono alcuni studi che hanno valutato questo aspetto, suggerendo che l'ecografia possa avere un ruolo potenziale nella precoce identificazione di quei pazienti a rischio di un coinvolgimento muscoloscheletrico aggressivo. Ad ora, tuttavia, solo uno studio prospettico, e con un periodo di osservazione e numero di pazienti con LES consistenti, è stato condotto⁶⁵. Pertanto, ulteriori studi ecografici con carattere prospettico, che includano pazienti con LES sia sintomatici che asintomatici, sono necessari per confermare il potenziale valore prognostico di tali rilievi.

Sebbene vi sia stato, negli ultimi anni, un numero sempre più crescente di lavori ecografici che hanno valutato l'impegno del sistema muscoloscheletrico nei pazienti con LES, l'utilizzo dell'ecografia nella pratica clinica è ancora limitato.

Come sottolineato da due recenti revisioni sistematiche della letteratura, ulteriori sforzi sono necessari al fine di validare il ruolo dell'ecografia nella valutazione e nella gestione dei pazienti con LES^{101,102}. La prevalenza dei diversi rilievi patologici, come sinovite, tenosinovite ed erosioni ossee, è risultata estremamente variabile nei diversi studi, limitando l'affidabilità di tale metodica nella valutazione sistematica in questa categoria di pazienti. Diversi criteri di selezione, discrepanze nei protocolli ecografici

utilizzati e, soprattutto, nella definizione dei rilievi ecografici adottati, sono stati indicati come le problematiche di tipo metodologico a cui imputare tale eterogeneità di risultati.

In conclusione, l'ecografia rappresenta uno strumento valido per la valutazione dell'impegno muscoloscheletrico nei pazienti con LES e può giocare un ruolo chiave per la comprensione dell'ampio spettro di manifestazioni muscoloscheletriche in questa categoria di pazienti.

In particolare, l'ecografia può giocare un ruolo importante nella valutazione dell'ampio spettro di manifestazioni muscoloscheletriche del LES, sia in pazienti sintomatici che asintomatici, e nell'identificazione dei sottogruppi di pazienti a maggior rischio di danno anatomico.

L'utilizzo dell'ecografia ha condotto alla scoperta di aspetti innovativi ed interessanti relativi al coinvolgimento muscoloscheletrico in pazienti con LES, alcuni dei quali hanno aperto nuove prospettive di ricerca in area attualmente inesplorati.

Sarà importante effettuare ulteriori studi con lo scopo di monitorare i rilievi ecografici dei pazienti con LES, e di esplorare il possibile collegamento tra i rilievi ecografici di infiammazione "attiva" articolare e/o periarticolare e le caratteristiche cliniche e sierologiche dei differenti sottogruppi di artropatia lupica. È indubbio, infine, che ulteriori ricerche sono necessarie a fornire la risposta sulle questioni aperte riguardo l'analisi e la standardizzazione delle immagini ecografiche.

L'ecografia nella CPPD: contributo personale

- *La valutazione del legamento triangolare del carpo in pazienti con CPPD: rilievi ecografici e radiografici a confronto*¹⁰³

Introduzione

La maggiorparte dei dati in letteratura inerenti l'accuratezza diagnostica dell'ecografia nella valutazione dei pazienti con CPPD provengono da studi che hanno valutato l'impegno del ginocchio. Soltano pochi studi, fino ad oggi, hanno valutato il potenziale dell'ecografia nella valutazione del coinvolgimento del legamento fibrotriangolare del carpo (TFCC), a livello del polso, nei pazienti con CPPD¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Obiettivi

L'obiettivo principale del presente studio è stato di confrontare il valore diagnostico dell'ecografia e della radiografia nella valutazione dell'impegno del TFCC in pazienti con CPPD, utilizzando i criteri di Ryan e McCarty⁸⁷ come "gold standard" diagnostico. Abbiamo valutato, inoltre, se la correlazione tra i rilievi ecografici e radiografici fosse influenzata dal grado di estensione dei rilievi ecografici.

Materiali e metodi

Sono stati reclutati consecutivamente 84 pazienti: 36 affetti da CPPD "definita" (esami radiografici e microscopici del liquido sinoviale positivi per CPPD), 48 controlli affetti da altre patologie reumatiche (cristalli di CPP assenti all'esame del liquido sinoviale). Il gruppo di controllo era costituito da pazienti affetti dalle seguenti patologie: 17 AR, 9 AP, 7 osteoartrosi, 7 spondilite anchilosante (AS), 5 LES, 2 artrite reattiva ed 1 gotta. I seguenti criteri di inclusione sono stati adottati: radiografie di ginocchia, mani e polsi, eseguite nei precedenti 12 mesi, ed esame liquido sinoviale eseguito nei precedenti 12 mesi. Le seguenti articolazioni risultavano positive per la presenza di cristalli di CCP all'esame del liquido sinoviale: 34 ginocchia (94.4%), 5 polsi (13.8%), 3 spalle (8.3%),

2 caviglie (5.5%) e 2 anche (5.5%). L'esame del liquido sinoviale è stato effettuato a livello della sede in cui la procedura di aspirazione risultava più facilmente accessibile, o nelle sedi coinvolte da sinovite (anche precedentemente rispetto la valutazione clinica nei pazienti con diagnosi nota di CPPD).

Nel calcolare la sensibilità e specificità dell'esame ecografico e radiografico, la diagnosi "definita" di CPPD, in accordo con i criteri di Ryan and McCarty⁸⁷ (esami radiografici e microscopici del liquido sinoviale positivi per CPPD), è stata assunta come gold standard.

La valutazione bilaterale del TFCC è stata eseguita in cieco rispetto ai dati clinici e radiografici da un reumatologo, con 5 anni di esperienza in campo ecografico, utilizzando un ecografo Logiq 9 (General Electrics Medical Systems, Milwaukee, WI, USA), equipaggiato con sonda lineare a 15 MHz.

A livello del TFCC, l'ecografista ha valutato sia la presenza/assenza di depositi di cristalli di CPP, che l'estensione dei depositi stessi, in accordo con uno "score" semi-quantitativo proposto da Filippou et al¹⁰⁵ (Figura 17).

Tale "score" valuta l'estensione dei depositi in accordo con una scala semiquantitativa in cui:

- Grado 0: depositi assenti;
- Grado 1: 1-2 spot iperecogeni;
- Grado 2: più di 2 spot iperecogeni che occupano <50% del volume della struttura;
- Grado 3: depositi iperecogeni che occupano >50% del volume della struttura.

Figura 17. Immagini ecografiche indicative di depositi di cristalli di CPP, con valutazione semiquantitativa, a livello della fibrocartilagine triangolare del carpo.

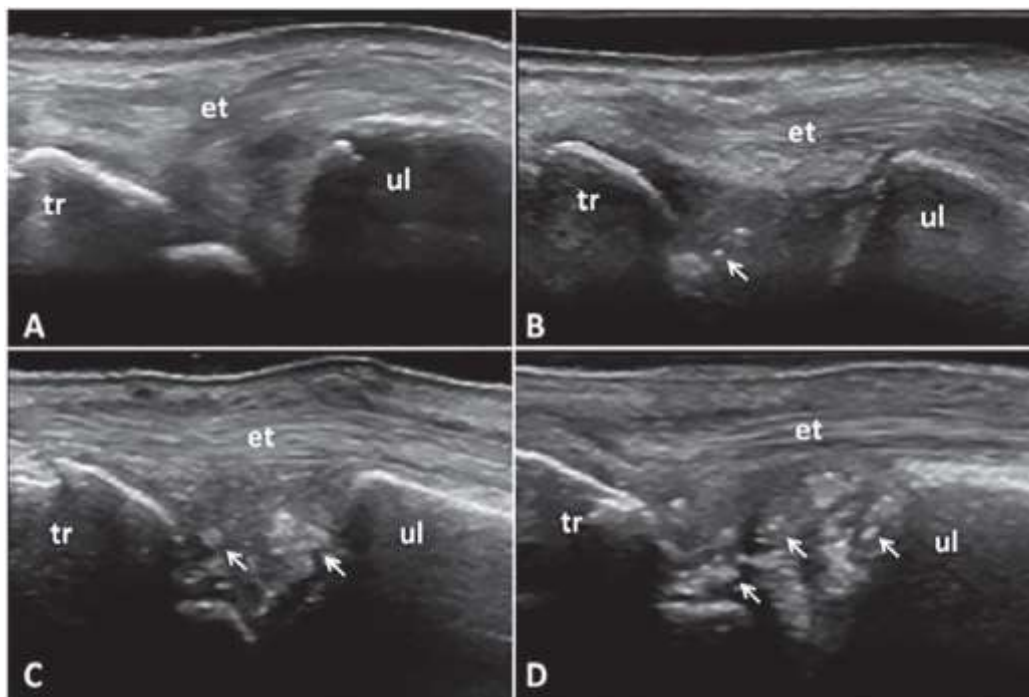


Figura 17. Immagini ecografiche del TFCC acquisite in scansione longitudinale. A) grado 0: assenza di spot iperecogeni; B) grado 1: 1-2 spot iperecogeni; C) grado 2: più di 2 spot iperecogeni occupanti < 50% del volume della struttura; D) grado 3: estensione > 50% del TFCC. **Legenda.** et: tendine estensore ulnare del carpo; ul: ulna; tr: triquetrum (osso piramidale).

Un radiologo esperto in ambito muscolo-scheletrico, in cieco rispetto ai rilievi clinici ed ecografici, ha valutato i rilievi radiografici a livello del TFCC.

Risultati

Rilievi ecografici indicativi di aggregati di CPP sono stati individuati in 33 dei 36 pazienti con CPPD (91.7%) e in 9 sui 48 controlli (18.8%). Segni ecografici di depositi di cristalli di CPP sono stati individuati in 65 sui 168 TFCC totali (38.7%): in 56 dei 72 polsi dei pazienti con CPPD (77.8%) e in 9 dei 96 polsi dei controlli (9.4%).

In 31 dei 36 pazienti con CPPD (86.1%), e in 3 dei 48 controlli (6.5%), sono state trovate calcificazioni radiografiche in almeno un polso.

La prevalenza dei rilievi ecografici e radiografici nei pazienti con CPPD e nei controlli è illustrata nel Grafico 3.

Grafico 3. Numero di TFCC risultati positivi per depositi di CPP all'ecografia ed alla radiologia convenzionale.

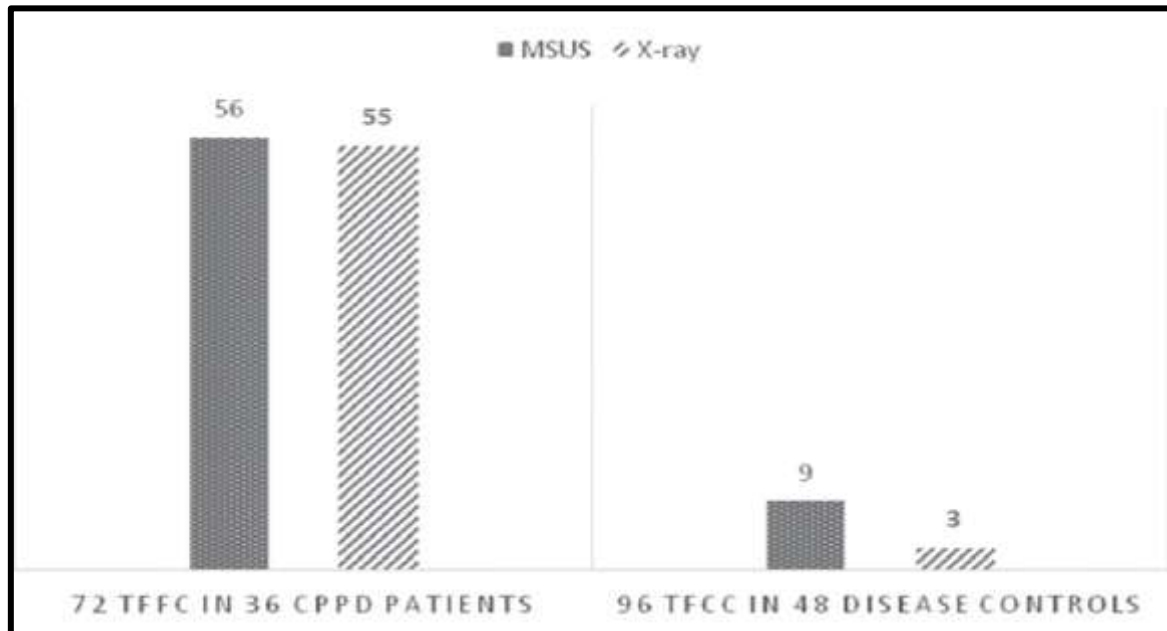


Grafico 3. Legenda. MSUS: ecografia muscoloscheletrica, TFCC: complesso della fibrocartilagine triangolare del carpo.

Il valore di sensibilità e di specificità dell'esame ecografico e di quello radiografico è stato di 77.8% e 76.4%, rispettivamente, e di 90.6% e 96.9%, rispettivamente.

La distribuzione dei differenti gradi di grandezza dei depositi a livello del TFCC nei pazienti con CPPD e nei controlli è riportata nel Grafico 4.

Grafico 4. Distribuzione dei diversi punteggi ecografici che definiscono l'estensione dei depositi nei pazienti con CPPD e nei controlli.

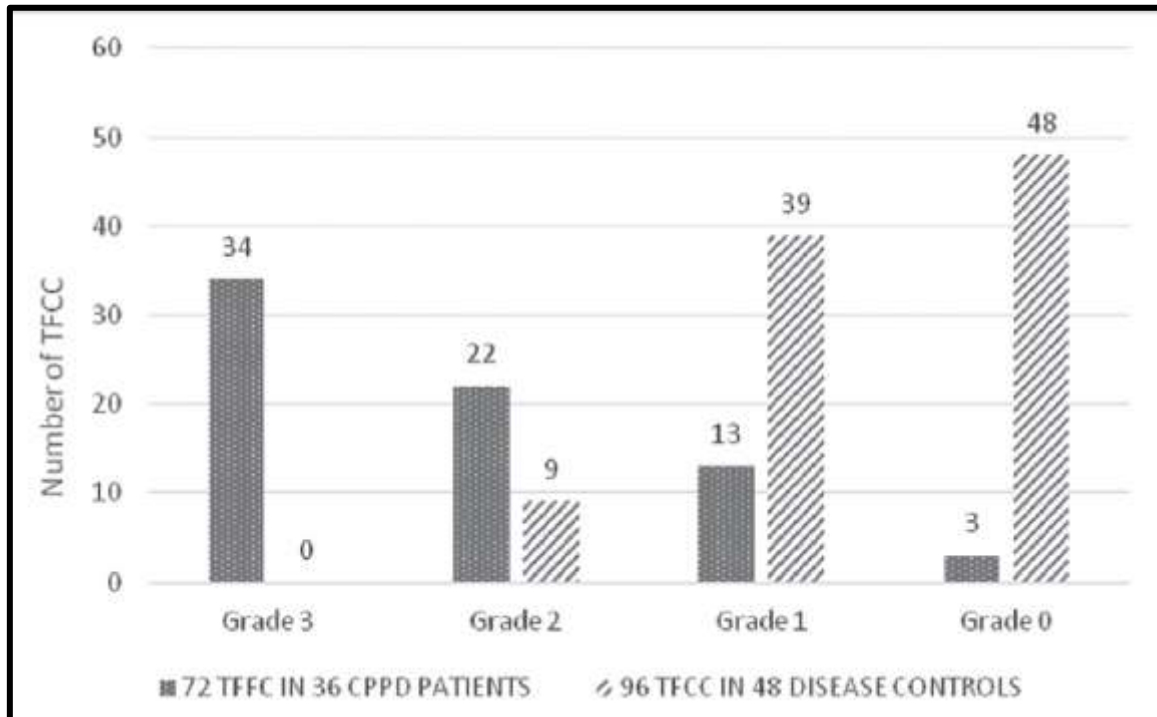


Grafico 4. Nei pazienti affetti da CPPD, 34 su 72 TFCC hanno un grado 3 (47,2%), mentre nei controlli non è stato trovato nessun grado 3. Un grado 0 è stato riscontrato in 3 dei 72 polsi dei pazienti con CPPD (4,2%) e in 48 dei 96 TFCC dei controlli (50%). **Legenda.** TFCC: complesso della fibrocartilagine triangolare del carpo.

L' accordo totale tra i rilievi ecografici e radiografici è stato 88.7%, con valori progressivamente decrescenti utilizzando gradi minori di score ecografico (84.5% con ecografia grado 3, 69.6% con ecografia grado 2, 38.1% con ecografia grado 1).

Discussione

Il presente studio supporta la validità dell'ecografia nella valutazione dell'impegno del TFCC nei pazienti con CPPD. La sensibilità dell'ecografia è risultata leggermente superiore rispetto alla radiografia convenzionale, mentre la radiografia convenzionale ha mostrato una specificità sensibilmente superiore all'ecografia. Nell'interpretazione di tali risultati, va considerato il fatto che la radiografia convenzionale rappresenta uno dei due elementi che costituisce i criteri classificativi per la CPPD secondo i criteri di

Ryan and McCarty, utilizzati nel nostro studio come gold standard per il calcolo di sensibilità e specificità delle due metodiche di imaging. Tuttavia, nel presente studio, nella quasi totalità dei pazienti, la diagnosi di CPPD è stata posta sulla base dei rilievi radiografici e del liquido sinoviale a livello del ginocchio.

Il grado di concordanza delle due tecniche di imaging diagnostico è risultato elevato, nonostante in alcuni casi in cui l'ecografia e la radiografia hanno fornito risultati differenti.

In 6 soggetti (3 pazienti con CPPD, 3 controlli) la radiografia ha individuato depositi di CPP a fronte di esami ecografici negativi. Viceversa, in 13 casi (4 con CPPD, 9 controlli) l'ecografia ha individuato depositi microcristallini laddove la radiografia convenzionale è risultata negativa. Questo dato può trovare una spiegazione nell'alto potere risolutivo dell'ecografia, che è in grado di identificare aggregati cristallini di dimensioni inferiori al millimetro. Tuttavia, non bisogna dimenticare che l'ecografia è un'esame fortemente operatore-dipendente e che lo spettro di variabilità delle immagini a livello del TFCC, anche nei pazienti senza CPPD, è molto ampio, comprendendo lesioni degenerative e post-traumatiche. Tale variabilità può trarre in inganno anche un ecografista esperto.

Il riscontro ecografico di depositi di cristalli di CPP nei controlli di malattia (falsi positivi) potrebbe dipendere principalmente dalla aumentata riflettività delle fibre collagene, le quali costituiscono la componente dominante delle fibrocartilagini.

I nostri risultati supportano le seguenti affermazioni:

- Un grado 3 ecografico, soprattutto se documentato bilateralmente, costituisce un rilievo diagnostico fortemente indicativo di CPPD in pazienti con storia clinica suggestiva di artropatia microcristallina;
- I gradi 1 e 2 dello "score" forniscono una prova indiziaria e dovrebbero indurre ad estendere la ricerca dei cristalli alle altre sedi caratteristicamente colpite nella CPPD, come le ginocchia;

- In caso di rilievi clinici indicativi di CPPD, un esame ecografico negativo o di esito incerto dovrebbe indurre ad un ulteriore approfondimento tramite esame radiografico.

Tale studio supporta l'accuratezza diagnostica dell'ecografia nell'individuazione di depositi microcristallini a livello della TFCC. Un grado 3 ecografico ha dimostrato un valore diagnostico paragonabile a quello della radiologia convenzionale.

Il presente studio presenta alcuni limiti. In primis, i tre esami (ecografia, radiografia ed esame del liquido sinoviale) non sono stati effettuati nello stesso giorno, ma all'interno di un intervallo di tempo di 12 mesi. Un altro limite è rappresentato dall'assenza di analisi del liquido sinoviale dal polso dei 3 controlli in cui la radiografia ha mostrato la presenza di calcificazioni nel TFCC. In questi pazienti, l'aspirazione del liquido sinoviale è stata effettuata a livello del ginocchio, e la sua analisi è risultata negativa per la presenza di cristalli di CPP. Pertanto, questi pazienti non hanno soddisfatto i criteri di Rayn and McCarty per la diagnosi definitiva di CPPD.

Ulteriori studi saranno utili ad integrare un punteggio semi-quantitativo con un approccio basato sull'analisi dei "pattern" ecografici. Infatti, gli aggregati cristallini di CPP possono avere una propria morfologia altamente specifica, indipendentemente dalla loro estensione e distribuzione.

- *L'impegno dell'anca in pazienti con CPPD: rilievi ecografici e radiografici a confronto*¹⁰⁷

Introduzione

Tradizionalmente, il coinvolgimento dell'anca è considerato come raro nei pazienti con CPPD, e comunemente associato a forme croniche e di lunga durata di malattia^{108,109}.

Tuttavia, risultati interessanti provengono da un recente studio condotto da Abhishek et al.¹¹⁰ che ha messo in evidenza come la condrocalcosi dell'anca sia tutt'altro che infrequente, essendo questa risultata la terza regione anatomica più colpita in una coorte di pazienti con e senza osteoartrite di anca e ginocchio.

Tale studio, inoltre, ha messo in evidenza che i depositi di CPP possono frequentemente essere individuati a livello dell'anca in maniera isolata ed indipendentemente dal coinvolgimento del ginocchio.

L'opportunità di considerare l'anca come una regione "sentinella" per l'individuazione di cristalli di CPP, anche in soggetti che non hanno un impegno del ginocchio, è clinicamente rilevante, specialmente quando si è di fronte ad un paziente con dolore articolare di origine non determinata.

Il nostro rappresenta il primo studio che ha confrontato l'accuratezza diagnostica dell'esame ecografico e della radiografia convenzionale nell'individuazione di depositi di cristalli di CPP a livello dell'anca in pazienti con CPPD.

Obiettivi

L'obiettivo principale è stato di esplorare il potenziale diagnostico dell'ecografia nell'individuazione di depositi di cristalli di CPP a livello dell'articolazione coxofemorale in una coorte di pazienti affetti da CPPD, i quali erano stati sottoposti in precedenza a radiografia convenzionale. L'obiettivo secondario è stato di valutare la sensibilità e specificità, e l'accordo tra ecografia e radiografia convenzionale, nella valutazione di depositi di CPP a livello dell'anca.

Materiali e metodi

Sono stati arruolati nello studio 50 pazienti affetti da CPPD “definita”, secondo i criteri diagnostici di Ryan e McCarty⁸⁷, e 40 controlli affetti dalle seguenti patologie reumatiche: 13 osteoartrosi, 10 AP, 7 RA, 5 AS, 2 polimialgia reumatica, 2 gotta ed 1 LES.

Sono state valutate, con esame ecografico e radiografico, 180 anche (100 nei pazienti affetti da CPPD, 80 nei controlli). I criteri di inclusione comprendevano:

- l'esame radiografico di anche e ginocchia, effettuato nei sei mesi precedenti;
- l'analisi del liquido sinoviale (effettuato nei tre mesi precedenti per i controlli).

Un reumatologo ha provveduto alla raccolta dei dati demografici (età, sesso e indice di massa corporea) e clinici di tutti i pazienti. Lo stesso reumatologo ha raccolto i dati di radiografia e i risultati delle analisi del liquido sinoviale.

Un secondo reumatologo, in cieco rispetto ai dati clinici e radiografici, ha effettuato un'ecografia bilaterale dell'anca nei pazienti con CPPD e nei controlli. L'ecografia è stata effettuata con un ecografo My Lab Twice (Esaote S.p.A. Genova, Italia), utilizzando una sonda lineare (3-13 MHz) e, quando necessario, nei soggetti sovrappeso, una sonda convex (2-7 MHz).

Due radiologi, in cieco rispetto ai dati clinici ed ecografici, hanno valutato indipendentemente gli esami radiografici (vista antero-posteriore) al fine di stabilire la presenza/assenza di rilievi indicativi di condrocalinosi.

Le seguenti sedi anatomiche mostravano la presenza di cristalli di CCP all'esame del liquido sinoviale: 47 ginocchia (94%), 14 anche (28%), 6 polsi (12%), 5 caviglie (12%), 4 spalle (8%) e due gomiti (4%). La procedura di aspirazione del liquido sinoviale è stata effettuata a livello delle sedi articolari più facilmente accessibili o, in pazienti con diagnosi nota di CPPD, nelle sedi coinvolte in precedenza da sinovite. Nel calcolo della sensibilità e specificità dell'esame ecografico e radiografico, la diagnosi “definita” di

CPPD, in accordo con i criteri di Ryan and McCarty⁸⁷ (esami radiografici e microscopici del liquido sinoviale positivi per CPPD), è stata assunta come gold standard.

Risultati

- *Ecografia*

La prevalenza e la distribuzione dei rilievi ecografici indicativi di CPP a livello dell'anca nei soggetti con CPPD e nei controlli sani sono riportate nella Tabella 5.

Tabella 5. Prevalenza e distribuzione dei rilievi ecografici indicativi di depositi di cristalli di CPP a livello dell'anca in pazienti affetti da CPPD ed in controlli.

Ecografia	Pazienti			Anche		
	CPPD	Controlli	p	CPPD	Controlli	p
<i>In una delle anche</i>	45 (90,0%)	6 (15,0%)	<0,0001	73 (73,0%)	8 (10,0%)	<0,0001
• <i>Fibrocartilagine del labbro acetabolare</i>	45 (90,0%)	6 (15,0%)	<0,0001	72 (72,0%)	8 (10,0%)	<0,0001
• <i>Cartilagine ialina della testa del femore</i>	13 (26,0%)	0	0,0005	17 (17,0%)	0	0,0001
<i>In entrambe le anche</i>	28 (56,0%)	2 (5,0%)	<0,0001	/	/	/

Tabella 5. Le percentuali si riferiscono al numero totale di pazienti (CPPD= 50 pazienti, patologie di controllo=40 pazienti) e al numero totale di anche (CPPD=100 anche, patologie di controllo=80 anche).

Legenda. CPP: calcio pirofosfato; CPPD: malattia da deposizione di cristalli di pirofosfato didrato di calcio.

L'ecografia ha individuato cristalli di CPP a livello della fibrocartilagine del labbro acetabolare in 72 anche di 45 pazienti affetti da CPPD, ed in 8 anche di 8 controlli. L'ecografia ha mostrato cristalli di CPP intracartilaginei (cartilagine ialina della testa del femore) in 13 pazienti affetti da CPPD, ed in nessun controllo.

La sonda lineare è stata utilizzata per la valutazione di 76 pazienti (42 pazienti con CPPD, 34 controlli), mentre la sonda convex è stata utilizzata per i restanti 14 pazienti (9 pazienti con CPPD, 5 controlli).

- *Radiografia convenzionale*

L'esame radiografico ha mostrato depositi di cristalli di CPP in almeno una delle anche di 43 pazienti su 50 pazienti affetti da CPPD (86.0%), ed in 4 su 40 controlli (10.0%) ($p < 0.0001$), in 72 anche su 100 in pazienti affetti da CPPD (72.0%), ed in 5 anche su 80 dei controlli (6.3%) ($p < 0.0001$).

Sono state riscontrate calcificazioni in entrambe le anche in 29 pazienti su 50 con CPPD (58.0%) e in 1 dei 40 controlli. Il valore della kappa di Cohen per l'indice di concordanza tra i due radiologi è stato 0.77 (95% CI 0.67-0.87).

- *Ecografia vs radiografia*

Nella Tabella 6 vengono mostrati la sensibilità, specificità e l'odds ratio diagnostico di ecografia e radiografia convenzionale nella valutazione di depositi di cristalli di CPP nell'anca.

Tabella 6. Sensibilità, specificità e odds ratio di ecografia e radiografia convenzionale nella valutazione di cristalli di CPP a livello dell'anca in pazienti affetti da CPPD e controlli

Tecnica di imaging	Sensibilità	Specificità	Odds ratio	Valore p
<i>Ecografia</i>	0.90 (0.78-0.97)	0.85 (0.70-0.94)	51.0 (14.0-181.0)	<0.0001
<i>Radiografia convenzionale</i>	0.86 (0.73-0.94)	0.90 (0.76-0.97)	55.0 (15.0-204.0)	<0.0001

Tabella 6. Legenda. La rilevanza del test è stata determinata tramite il test chi quadro. I valori all'interno delle parentesi corrispondono ad intervalli di confidenza del 95%. CPP: calcio pirofosfato;

CPPD: malattia da deposizione di cristalli di calcio pirofosfato diidrato; CR: radiografia convenzionale; US: ecografia.

La sensibilità dell'esame ecografico è risultata superiore a quella della radiografia convenzionale. Al contrario, la specificità della radiografia convenzionale è risultata superiore a quella dell'ecografia. Tali risultati vanno interpretati alla luce del fatto che la radiografia convenzionale è parte dei criteri classificativi di CPPD di Ryan e McCarty, utilizzati nel nostro studio come gold standard per il calcolo della accuratezza diagnostica delle due metodiche. Tuttavia, nella quasi totalità dei pazienti affetti da CPPD, la diagnosi è stata posta sulla base dei risultati del liquido sinoviale e della radiografia convenzionali ottenuti a livello del ginocchio.

L'accordo tra l'ecografia e la radiografia convenzionale nella valutazione dei depositi di CPP è riportato nella Tabella 7.

Tabella 7. Accordo tra i risultati di ecografia e radiografia convenzionale nella valutazione di depositi di cristalli di CPP a livello dell'anca

Totale (n=180)	<i>CR "positivo"</i>	<i>CR "negativo"</i>	
<i>US "positivo"</i>	59 (32.8%)	22 (12.2%)	81 (45.0%)
<i>US "negativo"</i>	18 (10.0%)	81 (45.0%)	99 (55.0%)
	77 (42.8%)	103 (57.2%)	
Kappa: 0.55 (95%IC) 0.43-0.67	Accordo 77.8%		

CPPD (n=100)	<i>CR "positivo"</i>	<i>CR "negativo"</i>	
<i>US "positivo"</i>	58 (58.0%)	15 (15.0%)	73 (73.0%)
<i>US "negativo"</i>	14 (14.0%)	13 (13.0%)	27 (27.0%)
	72 (72.0%)	28 (28.0%)	
Kappa: 0.27 (95%IC) 0.05-0.50	Accordo 71.0%		

Controlli (n=80)	CR "positivo"	CR "negativo"	
US "positivo"	1 (1.3%)	7 (8.8%)	8 (10.0%)
US "negativo"	4 (5.0%)	68 (85.0%)	72 (90.0%)
	5 (6.3%)	75 (93.8%)	

Kappa: 0.08 (95%IC) 0.00-0.59 **Accordo** 86.3%

Tabella 7. Legenda. 95%IC: 95% intervallo di confidenza; CPP: calcio pirofosfato; CPPD: malattia da deposizione di cristalli di calcio pirofosfato diidrato; CR: radiografia convenzionale; n: numero di anche; US: ecografia.

Nella Figura 18 vengono mostrati alcuni quadri rappresentativi, con esame ecografico e corrispettiva radiografia convenzionale, di impegno dell'anca in pazienti anca in pazienti affetti da CPPD.

Figura 18. Immagini ecografiche e radiografiche indicative di deposito di cristalli di pirofosfato diidrato di calcio a livello dell'anca in pazienti con malattia da deposito di pirofosfato diidrato di calcio

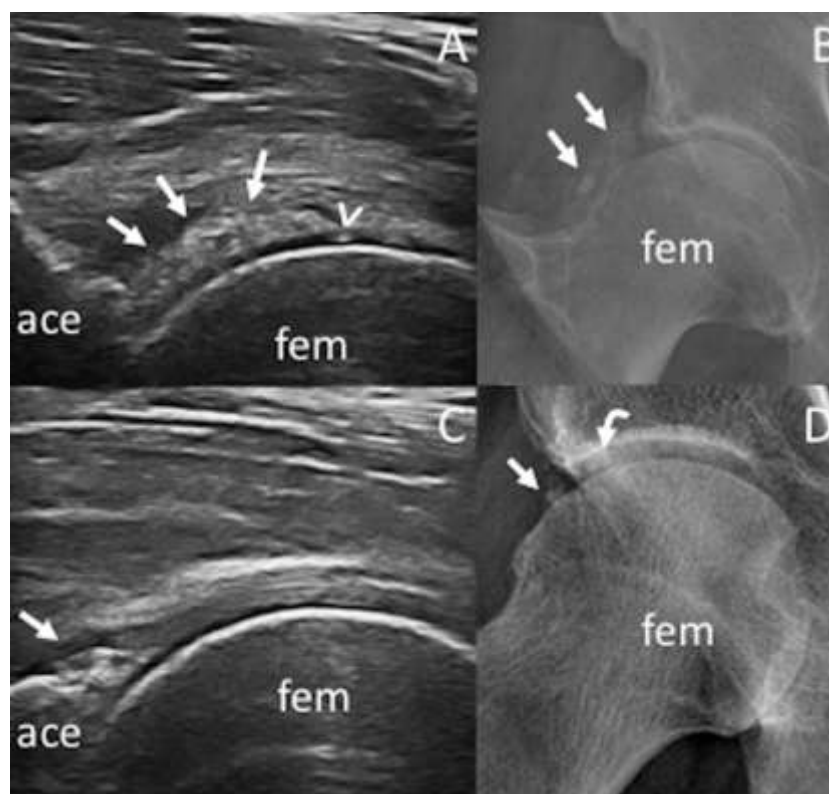


Figura 18. Nel primo paziente (A-B), la scansione ecografica longitudinale dell'articolazione dell'anca (A) mostra una calcificazione diffusa ed estesa a livello della fibrocartilagine del labbro acetabolare (freccie) ed uno spot iperecoico nella cartilagine ialina della testa del femore (punta di freccia). Nello stesso paziente, la radiografia convenzionale dell'articolazione dell'anca con vista anteroposteriore (B) rivela una calcificazione estesa della fibrocartilagine del labbro acetabolare (freccie). Nel secondo paziente (C-D), la scansione ecografica longitudinale (C) mostra un'evidente calcificazione della fibrocartilagine del labbro acetabolare (freccia). In questo paziente, la radiografia convenzionale con vista antero-posteriore mostra calcificazioni della fibrocartilagine del labbro acetabolare (freccia) e della cartilagine ialina della testa del femore (freccia curva). **Legenda.** ace: acetabolo, fem: femore.

Discussione

Il presente studio fornisce nuove evidenze a supporto dell'ecografia come tecnica di imaging sensibile e affidabile per la valutazione dell'anca in pazienti con CPPD.

In particolare, i risultati del presente studio propongono l'ecografia come una valida alternativa alla radiografia convenzionale nell'individuazione di aggregati di cristalli di CPP a livello dell'anca, sia a livello della fibrocartilagine del labbro acetabolare, sia della cartilagine ialina della testa del femore.

Ad oggi, pochi studi di imaging hanno valutato il coinvolgimento dell'anca in pazienti affetti da CPPD^{111,112}, ottenendo risultati differenti.

In uno studio retrospettivo, basato sull'utilizzo della radiografia convenzionale, sono state riportate calcificazioni nel 48% dei pazienti affetti da CPPD (il 44.7% delle anche esaminate)¹¹¹. Solo uno studio ecografico ha valutato il coinvolgimento dell'anca in pazienti affetti da CPPD¹¹². L'ecografia ha rivelato depositi cristallini nel 6.7% dei pazienti, e nel 5% delle anche esaminate.

La più alta prevalenza del coinvolgimento nell'anca emersa nel nostro studio può essere ricollegata a diversi fattori, come la lunga durata di malattia dei pazienti inclusi, l'applicazione di diversi criteri di inclusione (sono stati coinvolti nello studio solo i pazienti con CPPD "definita" e che avessero effettuato una radiografia convenzionale nei sei mesi precedenti), e la diversa strumentazione ecografica utilizzata.

Nel nostro studio, i depositi ecografici di cristalli di CPP sono stati individuati più frequentemente a livello della fibrocartilagine del labbro acetabolare che nella cartilagine ialina della testa del femore.

Questo è il primo studio ad aver confrontato i rilievi ecografia e radiografici nella valutazione di depositi di cristalli di CPP a livello dell'anca in un gruppo di pazienti con CPPD.

L'ecografia ha mostrato una sensibilità maggiore ed una specificità minore rispetto alla radiografia convenzionale. L'accordo tra ecografia e radiografia convenzionale è risultato essere molto buono (accordo totale 77.8%), sebbene in alcuni casi i risultati dell'ecografia e della radiografia convenzionale siano stati discordanti.

In 18 casi (14 anche di pazienti affetti da CPPD e 4 anche nei controlli), le calcificazioni sono state rilevate dalla radiografia convenzionale ma non dall'ecografia. Ciò può essere attribuito al fatto che la radiografia convenzionale permette una valutazione più estesa e comprensiva dell'articolazione dell'anca, includendo l'area della cartilagine ialina coperta dall'osso iliaco. In 15 casi su 18, infatti, le calcificazioni si trovavano nell'area della cartilagine coperta dall'osso, un'area che è accessibile tramite radiografia convenzionale, ma non tramite ecografia (Fig. 17D).

Al contrario, in 22 casi (15 anche di pazienti affetti da CPPD e 7 anche nei controlli), i depositi di cristalli di CPP sono stati individuati dall'ecografia ma non dalla radiografia convenzionale. Come è noto, l'ecografia ha un grado di risoluzione maggiore rispetto alla radiologia convenzionale e permette di individuare aggregati microcristallini di dimensioni inferiori al millimetro. Questo può spiegare perché questi depositi erano visibili all'esame ecografico ma non alla radiografia.

In conclusione, i nostri risultati inducono a ritenere che:

- L'articolazione dell'anca dovrebbe essere inclusa tra le regioni anatomiche da esaminare sistematicamente tramite ecografia nei pazienti con sospetta CPPD

- L'ecografia è una metodica di diagnostica per immagini sensibile e specifica nell'individuazione di depositi di cristalli di CPP a livello dell'anca in pazienti con CPPD
- L'ecografia dovrebbe essere considerata l'esame imaging di primo livello per la valutazione dell'articolazione dell'anca in pazienti con sospetta CPPD per il suo alto grado di affidabilità e sicurezza rispetto alla radiografia convenzionale.

L'ecografia nella gotta: contributo personale

- *La regione del tendine popliteo: un nuovo “target” per l'identificazione dei cristalli di urato monosodico nei pazienti con gotta*¹¹³

Introduzione

Il ginocchio è una delle strutture anatomiche più frequentemente colpite in corso di gotta.

A tale livello, i rilievi ecografici indicativi di deposito di MSU sono stati descritti sia a livello articolare che periarticolare ¹¹⁴⁻¹¹⁹.

In un recente studio condotto da Naredo et al.¹¹⁴, tre recessi sinoviali (soprapatellare, laterale e mediale), due tendini (patellare e quadricipite), due borse (gastrocnemio-semimebrano e infrapatellare profonda), due legamenti (collaterale laterale e mediale), e la cartilagine ialina del femore sono stati valutate in 182 ginocchia di 91 pazienti con gotta.

In questo studio, il tendine patellare e la cartilagine ialina del femore sono state le strutture con la più alta prevalenza di depositi cristallini di MSU.

Nel ginocchio, la regione poplitea si trova a livello di una depressione della regione esterna del condilo femorale laterale, e rappresenta il sito di inserzione del tendine popliteo.

A questo livello, il tendine popliteo ha una stretta connessione con il menisco laterale ed è circondato dal recesso sottopopliteo, che è in diretta comunicazione con la cavità articolare ^{120,121} (Figura 19).

Figura 19. Immagine DECT tridimensionale della regione del solco popliteo in un paziente con gotta.

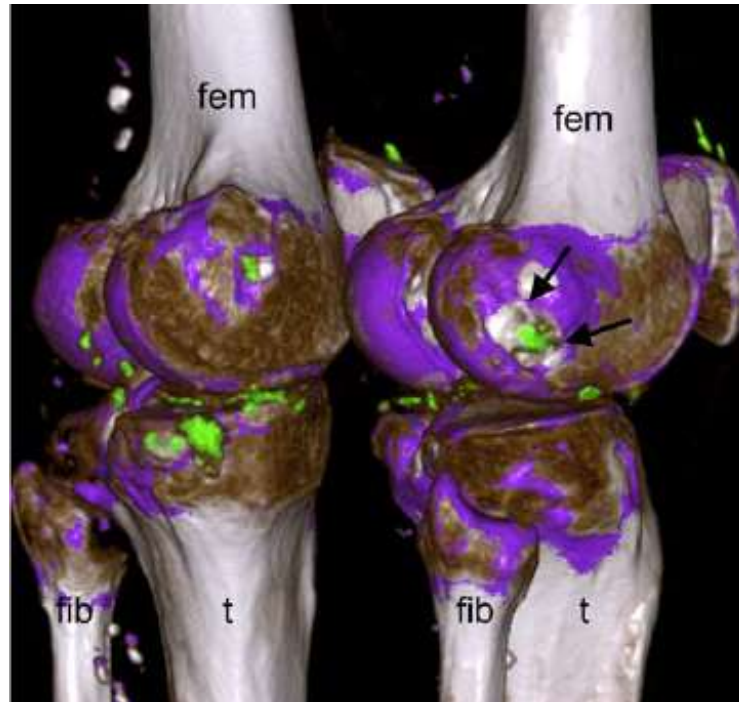


Figura 19. Il tendine popliteo può essere individuato come una depressione ossea a livello della regione postero-laterale del condilo laterale del femore. I depositi di urato monosodico sono evidenziati in verde. **Legenda.** DECT: dual energy computed tomography; fem: femore; fib: perone; t: tibia.

Obiettivi

Gli obiettivi del presente studio sono stati i seguenti:

- determinare la prevalenza e la distribuzione topografica dei rilievi ecografici indicativi di depositi di cristalli di MSU a livello della regione poplitea nei pazienti con gotta;
- valutare sensibilità, specificità ed accuratezza diagnostica dell'ecografia nell'identificazione di cristalli di MSU nella regione poplitea, nel tendine patellare e nella cartilagine ialina del condilo femorale;
- investigare la correlazione tra i rilievi ecografici a livello della regione poplitea ed i dati clinici e laboratoristici nei pazienti con gotta.

Materiali e metodi

Quarantasette pazienti con gotta, arruolati consecutivamente, e diagnosticati in accordo con i criteri classificativi ACR/EULAR⁹³, e 37 controlli affetti da altre malattie reumatiche, appaiati per sesso, età ed indice di massa corporea, sono stati inclusi nel presente studio.

Un reumatologo, in cieco rispetto ai dati clinici e di laboratorio, ha effettuato un esame ecografico a livello della regione del solco popliteo (valutando sia il tendine popliteo che il recesso sottopopliteo) della cartilagine ialina del femore, e del tendine patellare.

L'esame ecografico è stato effettuato con uno strumento Logiq 9 (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA), equipaggiato con una sonda lineare impostata alla frequenza di 15 MHz (segnale power Doppler 7.5 MHz). Con il paziente supino sul lettino, il solco popliteo è stato valutato con il ginocchio flesso a 90°. Il tendine patellare è stato valutato sia con ginocchio esteso, sia con ginocchio semiflesso (45°). La cartilagine ialina dei condili femorali è stata valutata con il ginocchio in massima flessione (>90°). (Figura 20). I rilievi ecografici sono stati individuate in accordo con le seguenti definizioni OMERACT^{95,96}:

- Tofi: indipendentemente dalla loro localizzazione (generalmente intra-articolare o intra-bursale) sono definiti come aggregati iperecogeni e/o ipoecogeni, circoscritti e disomogenei che possono generare o meno un'ombra acustica posteriore, ed essere delimitati da una sottile rima anecogena;
- Aggregati: foci eterogenei e iperecogeni che mantengono un'elevata capacità riflettiva degli ultrasuoni anche modificando l'angolo di incidenza. Possono generare delle ombre acustiche posteriormente;
- Doppio contorno: banda iperecogena che può essere regolare o irregolare, continua o discontinua, presente a livello del margine superiore della cartilagine ialina. È indipendente dall'angolo di insonazione degli ultrasuoni e va differenziata dal segno dell'interfaccia della cartilagine ialina.

La presenza di tofi ed aggregati è stata ricercata al livello della regione del solco popliteo e del tendine patellare. Il segno del doppio contorno è stato valutato a livello della cartilagine ialina dei condili femorali.

Figura 20. Scansioni ecografiche rappresentative del solco popliteo.

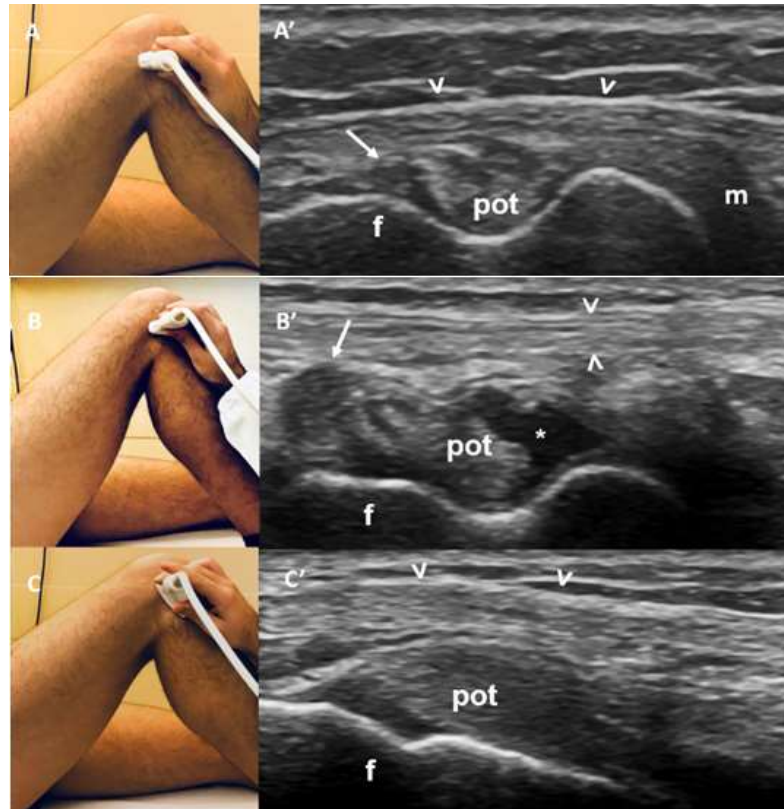


Figura 20. Scansioni trasversali e longitudinali della regione del solco popliteo. In posizione trasversale (A, B), il protocollo di scansione include il movimento della sonda ecografica dalla porzione superiore del solco popliteo (A-A') a quella inferiore (B-B'), utilizzando la banda ileotibiale (punte di freccia) come punto di repere ecografico. Nelle scansioni longitudinali (C-C'), la regione del solco popliteo è stata valutata utilizzando l'inserzione del tendine popliteo sul condilo femorale laterale del ginocchio come punto di repere ecografico. **Legenda.** freccia: legamento collaterale laterale; asterisco: recesso sub-popliteo; f: femore; m: menisco; pot: tendine popliteo.

Risultati

I 37 controlli di malattia erano affetti dalle seguenti patologie reumatiche: 13 AR, 6 CPPD, 5 AP, 4 sclerosi sistemica, 4 osteoartrite, 3 AS e 2 artrite reattiva.

La Tabella 8 riporta le principali caratteristiche cliniche e laboratoristiche dei pazienti con gotta e dei controlli di malattia.

Tabella 8. Dati demografici, clinici e di laboratorio dei pazienti affetti da gotta e del gruppo di controllo di malattia.

	Gotta	Controlli
Uomini/Donne	46/1	35/2
Età (anni±DS)	65.8±10.9	59.5±13.1
Durata di malattia (anni±DS)	11.0±10.1	13.1±14.5
Indice di massa corporea (kg/m ² ±DS)	30.3±3.0	30.8±2.2
Tofi cutanei	16 (34.0%)	0
Pregressa storia di coinvolgimento del ginocchio	31 (66.0%)	13 (46.4%)
Attacchi acuti di gotta nell'ultimo anno	31 (66.0%)	NA
Familiarità per gotta		
Si	23 (48.9%)	0
No	13 (27.7%)	37 (100%)
Non noto	9 (19.2%)	0
Consumo di alcool		
Elevato (>4 bicchieri/die)	4 (8.5%)	3 (8.1%)
Moderato (2-4 bicchieri/die)	20 (42.6%)	17 (45.9%)
Lieve o assente (<2 bicchieri/die)	23 (48.9%)	17 (45.9%)
Dati di laboratorio		
Uricemia (mg/dl) ±DS	6.9±1.9	5.6±0.9
VES (mm/h) ±DS	26.2±20.5	16.3±15.6
PCR (mg/dl) ±DS	1.1±1.4	0.9±1.5
Glicemia ±DS	115±19.4	91.3 ±11.7
Trigliceridemia ± DS	157.8±96.2	117.2±42.4
Colesterolemia totale ± DS	190.2±48.4	187.5±31.3
Farmaci		
Colchicina	26 (55.3%)	2 (5.4%)
Diuretici	11 (23.4%)	8 (21.6%)
Allopurinolo	19 (63.3%)	0
Febuxostat	11 (36.7%)	0
Comorbidità		

Sindrome metabolica	15 (31.9%)	4 (10.8%)
Diabete mellito tipo II	6 (12.7%)	3 (8.1%)
Iperensione arteriosa sistemica	20 (42.6%)	7 (18.9%)
Ipercolesterolemia	20 (42.6%)	7 (18.9%)

Tabella 8. Legenda: DS: deviazione standard; NA: non applicabile; PCR: proteina C-reattiva; VES: velocità di eritrosedimentazione.

L'esame ecografico è stato effettuato su un totale di 168 ginocchia (94 ginocchia nei pazienti con gotta, 74 ginocchia nei controlli).

La presenza di depositi cristallini di MSU (aggregati e/o tofi) è stata rilevata in almeno un solco popliteo in 23 su 47 pazienti con gotta (48.9%), ed in 4 su 37 controlli (10.8%) ($p < 0.001$).

A livello del solco popliteo sono stati riscontrati depositi cristallini di MSU in 39 delle 94 ginocchia dei pazienti con gotta (41.5%), ed in 5 delle 74 ginocchia dei controlli (6.8%) ($p < 0.001$). A livello della regione del solco popliteo, i pazienti con gotta mostravano 24 aggregati (10 intratendinei, 14 nel recesso sottopopliteo) e 18 tofi (14 intratendinei, 4 nel recesso sottopopliteo). In 3 delle 39 ginocchia con rilievi ecografici indicativi di depositi di MSU è stata riscontrata la presenza sia di tofi che di aggregati.

Esempi rappresentativi di depositi di cristalli di MSU nella regione del solco popliteo sono illustrati nella Figura 21.

Figura 21. Rilievi ecografici indicativi di depositi di cristalli di MSU a livello della regione poplitea in pazienti con gotta.

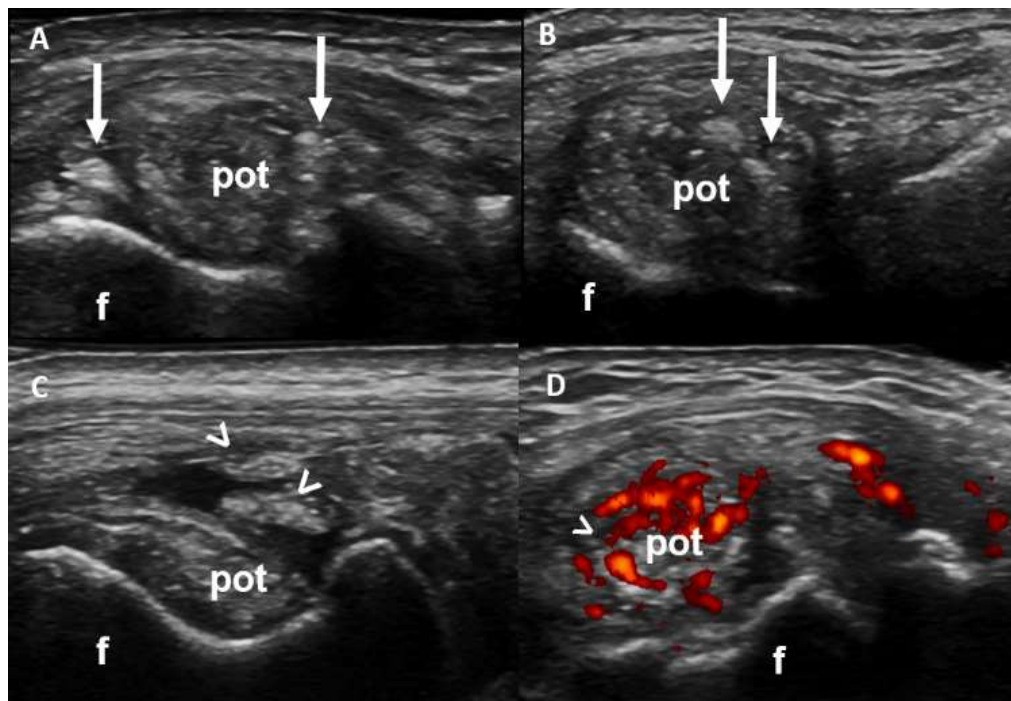


Figura 21. Le immagini ecografiche mostrano esempi rappresentativi di rilievi indicativi di depositi microcristallini di MSU nella regione del solco popliteo in pazienti con gotta. Nelle Fig. 20A e Fig. 20B (immagini acquisite in scansione trasversale), sono visibili degli aggregati (freccie), rispettivamente nel recesso sottopopliteo e all'interno del tendine popliteo. Nella figura 20C (immagine acquisita in scansione trasversale), le punte di freccia indicano due tofi nel recesso sottopopliteo. La figura 20D mostra la presenza di un tofo intra-tendineo (punta di freccia) circondato da segnale power Doppler (spot colorati). **Legenda.** f: condilo femorale laterale; MSU: urato monosodico; pot: tendine popliteo.

Nei controlli di malattia, l'ecografia ha mostrato a livello del solco popliteo 4 aggregati (1 intratendineo e 3 nel recesso sottopopliteo) ed 1 tofo intratendineo. I 4 controlli erano affetti in 3 casi da CPPD ed in 1 caso da artrosi del ginocchio.

La prevalenza, la sensibilità, la specificità e l'odds ratio della presenza di rilievi ecografici indicativi di depositi cristallini di MSU a livello della regione del solco popliteo, a livello del tendine patellare e a livello della cartilagine ialina dei condili femorali, sono riportati nella Tabella 9.

Tabella 9. Sensibilità, specificità e odds ratio della presenza di rilievi ecografici indicativi di depositi cristallini di MSU a livello della regione del solco popliteo, a livello del tendine patellare e a livello della cartilagine ialina dei condili femorali.

Sede	Sensibilità (IC)	Specificità (IC)	Odds ratio	Valore P
Solco popliteo (in almeno un ginocchio)	0.49 (0.34-0.64)	0.89 (0.75-0.97)	7.9 (2.4-26.0)	<0.001
Solco popliteo (bilaterale)	0.34 (0.21-0.49)	0.97 (0.86-1.0)	19 (2.3-148)	<0.001
Tendine patellare (in almeno un ginocchio)	0.62 (0.46-0.75)	0.81 (0.65-0.92)	6,9 (2.5-19.0)	<0.001
Cartilagine ialina dei condili femorali (in almeno un ginocchio)	0.30 (0.17-0.45)	1 (0.91-1.0)	32 (1.9-566)	<0.001

Tabella 9. Legenda. IC: intervallo di confidenza al 95%.

In 39 ginocchia di 23 pazienti con gotta, l'esame ecografico ha permesso di rilevare segni indicativi di depositi microcristallini di MSU a livello del solco popliteo.

In 14 (35.9%) di queste 39 ginocchia, i depositi microcristallini di MSU sono stati riscontrati unicamente nel solco popliteo e non nel tendine patellare e/o nella cartilagine ialina dei condili femorali. Nelle restanti 25 ginocchia (64.1%), depositi microcristallini di MSU sono stati riscontrati anche nel tendine patellare e/o nella cartilagine ialina dei condili femorali, oltre che nel solco popliteo.

È stata riscontrata una correlazione statisticamente significativa tra i rilievi ecografici ed i seguenti:

- pregresso coinvolgimento infiammatorio del ginocchio ($p < 0.001$, $V = 0.644$);
- numero di “attacchi” di gotta nel corso dell'anno precedente l'arruolamento ($p = 0.012$, $V = 0.434$).

Non è stata trovata alcuna correlazione statisticamente significativa tra la presenza di depositi a livello del solco popliteo ed: età ($p=0.466$), sesso ($p=0.322$), durata di malattia ($p=0.446$), indice di massa corporea ($p=0.990$), presenza di cristalli di MSU all'esame del liquido sinoviale ($p=0.586$), presenza di tofi cutanei ($p=0.181$) e livelli di acido urico nel sangue ($p=0.617$).

Discussione

Questo studio è stato il primo a valutare la prevalenza e distribuzione di rilievi ecografici indicativi di cristalli di MSU nella regione del solco popliteo in pazienti con gotta.

La prevalenza dei rilievi ecografici indicativi di aggregati microcristallini a livello della regione poplitea è risultata significativamente più alta nei pazienti con gotta rispetto ai controlli: 23 di 47 pazienti con gotta (48.9%) vs 4 di 37 controlli (10.8%) ($p<0.001$).

Fino ad oggi, la regione del solco popliteo in pazienti con gotta è stata investigata solo da uno studio di risonanza magnetica. In questo studio, dove Ko et al.¹²² hanno esaminato retrospettivamente le immagini di risonanza magnetica di 30 pazienti con gotta, la presenza di depositi tofacei a livello della regione poplitea è risultata considerevolmente alta (78.1% delle ginocchia).

Nel nostro studio, gli aggregati di MSU sono stati trovati più frequentemente nel recesso sotto-popliteo che nel tendine popliteo. D'altro canto, i tofi sono stati più frequentemente individuati nel tendine popliteo che nel recesso sottopopliteo.

L'aumentata concentrazione dei depositi di MSU a livello della regione del solco popliteo può essere correlata all'idrodinamica del liquido sinoviale ("effetto ristagno"). A livello del ginocchio, l'accuratezza diagnostica dei rilievi ecografici è variata considerevolmente tra le diverse aree anatomiche esaminate (regione del solco popliteo, tendine patellare e cartilagine ialina dei condili femorali). Infatti, la sensibilità dei rilievi ecografici a livello della regione del solco popliteo è stata inferiore rispetto a quella del tendine patellare, ma più alta rispetto a quello della cartilagine ialina dei condili femorali.

D'altro lato, la specificità dei rilievi ecografici a livello della regione del solco popliteo è stata più alta rispetto a quella del tendine patellare, ma più bassa rispetto alla cartilagine ialina dei condili femorali.

L'accuratezza diagnostica è aumentata quando i rilievi ecografici indicativi di deposito di MSU sono stati trovati nella regione del solco popliteo bilateralmente.

In un numero considerevole di pazienti con gotta, l'ecografia ha mostrato la presenza di rilievi ecografici indicativi di depositi di MSU a livello della regione del solco popliteo, ma non a livello della cartilagine ialina o del tendine patellare.

Da notare, infine, che aggregati uratici sono stati più frequentemente riscontrati a livello della regione del solco popliteo, rispetto alla cartilagine ialina dei condili femorali, nelle ginocchia riportate come precedentemente coinvolte nella storia clinica dei pazienti.

In conclusione, in soggetti con rilievi clinici suggestivi di gotta, il protocollo ecografico standard dovrebbe includere non solo il tendine patellare e la cartilagine ialina dei condili femorali, ma anche la regione del solco popliteo per l'alta prevalenza di cristalli di MSU che possono essere riscontrati a questo livello.

Questo studio ha messo in luce la rilevanza clinica della regione del solco popliteo nei pazienti con gotta, come un'area sentinella per l'individuazione di altrimenti non identificabili aggregati uratici.

- *I rilievi clinici ed ecografici associati con il coinvolgimento dell'anca in pazienti con gotta*¹²³

Introduzione

La gotta colpisce prevalentemente le articolazioni periferiche degli arti inferiori, in particolare le articolazioni metatarsofalangee, le caviglie e le ginocchia. Tuttavia, ogni articolazione può essere virtualmente coinvolta, incluso lo scheletro assiale, la sinfisi pubica e le articolazioni sacro-iliache¹²⁴⁻¹²⁶.

L'impegno dell'anca nei pazienti con gotta è tradizionalmente considerato infrequente ed è stato descritto, fino ad oggi, solo in pochi "case reports"¹²⁷⁻¹³⁶.

Obiettivi

Gli obiettivi di questo studio sono stati di valutare la prevalenza dei rilievi ecografici indicativi di deposito di MSU (aggregati, tofi e doppio contorno) a livello dell'anca in pazienti con gotta, e di studiare l'associazione tra i rilievi ecografici ed i rilievi clinici e laboratoristici.

Materiali e metodi

Abbiamo arruolato consecutivamente pazienti con gotta, in accordo con i criteri classificativi 2015 ACR/EULAR⁹³, ed un gruppo di controllo costituito da pazienti affetti da altre malattie reumatiche. Questi ultimi sono stati appaiati per età, sesso, ed indice di massa corporea.

Tra i criteri di inclusione vi erano la presenza di cristalli di MSU a livello dell'esame del liquido sinoviale e/o la presenza di tofi all'esame fisico.

Un reumatologo ha avuto il compito di raccogliere i dati demografici (età, sesso, peso ed altezza), clinici (storia familiare di gotta, durata di malattia, numero di "attacchi" di gotta nel precedente anno e pregresso coinvolgimento dell'anca) e di laboratorio (analisi

del liquido sinoviale, livelli di uricemia, proteina C reattiva e velocità di eritrosedimentazione). Le comorbidità (infarto del miocardio, malattia renale cronica, dislipidemia, ipertensione arteriosa, diabete mellito di tipo II e sindrome metabolica) e l'utilizzo di farmaci (terapia ipo-uricemizzante, colchicina e diuretici) sono stati inoltre tenuti in considerazione.

Ogni paziente è stato quindi sottoposto ad un esame ecografico delle anche bilateralmente. L'esame ecografico è stato effettuato da un reumatologo, in cieco rispetto ai dati clinici, utilizzando un My Lab Class C (Esaote S.p.A. Genoa, Italy), equipaggiato con una sonda lineare (3-13 MHz) o, quando necessario (soggetti sovrappeso), una sonda convex (2-7 MHz).

L'esame ecografico delle anche è stato condotto sia con scansione trasversale che longitudinale. I seguenti rilievi ecografici sono stati oggetto di sistematica valutazione in accordo con le definizioni OMERACT^{95,96} per le lesioni elementari ecografiche di gotta:

- Tofi: indipendentemente dalla loro localizzazione (generalmente intra-articolare o intra-bursale) sono definiti come aggregati iperecogeni e/o ipoecogeni, circoscritti e disomogenei che possono generare o meno un'ombra acustica posteriore, ed essere delimitati da una sottile rima anecogena;
- Aggregati: foci eterogenei e iperecogeni che mantengono un'elevata capacità riflettiva degli ultrasuoni anche modificando l'angolo di incidenza. Possono generare delle ombre acustiche posteriormente;
- Doppio contorno: banda iperecogena che può essere regolare o irregolare, continua o discontinua, presente a livello del margine superiore della cartilagine ialina. È indipendente dall'angolo di insonazione degli ultrasuoni e va differenziata dal segno dell'interfaccia della cartilagine ialina.

I tofi e gli aggregati sono stati ricercati a livello intra-articolare, mentre il segno del doppio contorno è stato valutato a livello della cartilagine ialina della testa femorale.

Risultati

Ottanta anche, in 40 pazienti con gotta, e 50 anche, in 25 controlli di malattia, sono state esaminate con esame ecografico. Il gruppo di controlli di malattia era costituito da 7 pazienti con AR, 6 con AP, 5 con coxartrosi, 4 con AS e 2 con polimialgia reumatica.

La Tabella 10 mostra i dati clinici, serologici e demografici dei pazienti con gotta e dei controlli di malattia.

Tabella 10. Dati clinici, serologici e demografici dei pazienti con gotta e controlli affetti da altre malattie reumatiche.

	Gotta	Controlli
Uomini/donne	39/1	23/2
Età (anni)	67.0±12.5	59.7±13.1
Durata di malattia (anni)	10.5±10.1	8.8±13.5
Indice di massa corporea (kg/m ²)	29.7±5.0	28.6± 3.5
Tofi	16 (40.0%)	0
Pregresso coinvolgimento dell'anca	11 (27.5%)	8 (32.0%)
Storia familiare di gotta	20 (50.0%)	0
“Attacchi” di gotta nell’anno precedente	28 (70.0%)	/
Numero di attacchi di gotta nell’anno precedente	2.4±2.9	/
Laboratorio		
Acido urico (mg/dl)	6.3±1.7	5.4±1.1
VES (mm/h)	22.2±14.6	24.3±13.8
PCR (mg/dl)	1.2±1.1	1.4±1.6
Cristalli di UMS nel liquido sinoviale	31 (77.5%)	/
Terapia		
Farmaci ipo-uricemizzanti	35 (87.5%)	0
Colchicina	22 (55.0%)	0
Diuretici	9 (22.5%)	4 (16.0%)
Comorbidità		
Sindrome metabolica	16 (40.0%)	4 (16.0%)
Diabete mellito di tipo II	11 (27.5%)	3 (12.0%)

Iperensione arteriosa	17 (42.5%)	7 (28.0%)
Ipercolesterolemia	16 (40.0%)	8 (32.0%)
Insufficienza cardiaca	6 (15.0%)	3 (12.0%)
Insufficienza renale cronica	6 (15.0%)	2 (8.0%)

Tabella 10. Legenda. PCR: proteina C reattiva; UMS: urato monosodico; VES: velocità di eritrosedimentazione.

La Tabella 11 illustra la prevalenza e distribuzione dei rilievi ecografici indicativi di deposito di MSU a livello dell'anca nei pazienti con gotta e nei controlli.

Tabella 11. Prevalenza e distribuzione dei rilievi ecografici indicativi di depositi di MSU a livello dell'anca in pazienti con gotta e controlli affetti da altre malattie reumatiche.

	Pazienti			Anche		
	Gotta	Controlli	p value	Gotta	Controlli	p value
<i>In almeno un'anca</i>	17 (42.5%)	2 (8.0%)	0.0029	22 (27.5%)	2 (4.0%)	0.0008
• <i>Aggregati</i>	13 (32.5%)	2 (8.0%)	0.0226	13 (16.3%)	2 (4.0%)	0.0334
• <i>Tofi</i>	6 (15.0%)	0	0.0421	7 (8.8%)	0	0.0315
• <i>Segno del doppio contorno</i>	6 (15.0%)	0	0.0421	7 (8.8%)	0	0.0315
<i>In entrambe le anche</i>	5 (12.5%)	0	0.0658	/	/	/

Tabella 11. Le percentuali si riferiscono al numero totale di pazienti (gotta=40 pazienti, controlli di malattia= 25 pazienti) ed anche (gotta=80 anche, controlli di malattia=50 anche), rispettivamente.

In pazienti con gotta, i rilievi ecografici indicativi di deposito di MSU sono stati identificati in 22 anche di 17 pazienti.

Gli aggregati sono stati riscontrati in 13 anche di 13 pazienti gottosi, in 11 (84.6%) come rilievi ecografici isolati ed in 2 (15.4%) in associazione con la presenza tofi e/o

doppio contorno. I tofi sono stati identificati in 7 anche di 6 pazienti con gotta: in 4 (57.1%) come rilievi ecografici isolati ed in 3 (42.9%) in associazione con aggregati o segno del doppio contorno. Il segno del doppio contorno è stato riscontrato in 7 anche di 6 pazienti con gotta, in 4 (57.1%) come rilievo ecografico isolato, in 3 (42.9%) in associazione con aggregati e tofi.

È emersa un'associazione moderata tra i rilievi ecografici e la durata di malattia ($p=0.004$, $Rpb=0.442$), il numero di attacchi di gotta nell'anno precedente l'arruolamento nello studio ($p=0.029$, $Rpb=0.346$), e la presenza di tofi cutanei. Nessuna correlazione statisticamente significativa è stata trovata tra i rilievi ecografici e le altre variabili prese in considerazione.

Uno o più rilievi ecografici indicativi di deposito di cristalli di MSU sono stati individuate in 5 di 16 anche riportate come precedentemente coinvolte nella storia clinica del paziente (31.3%), ed in 14 delle anche senza una storia clinica di pregresso impegno infiammatorio (21.9%).

Quadri ecografici rappresentativi di impegno dell'anca in pazienti con gotta sono mostrati nella Figura 22.

Figura 22. Rilievi ecografici indicativi di cristalli di MSU a livello dell'articolazione dell'anca in pazienti con gotta

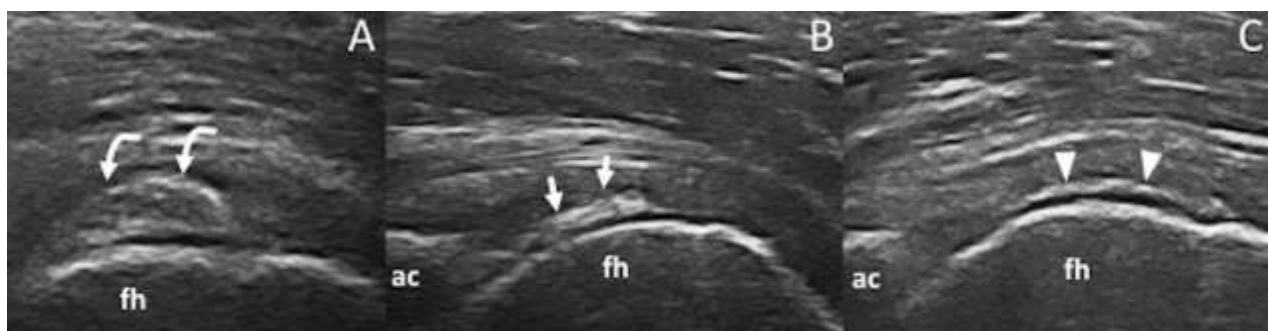


Figura 22. Nella figura A, la scansione trasversale dell'anca mostra la presenza di un tofo intra-articolare (freccie curve). Nella figura B e C, la scansione longitudinale dell'anca mostra un aggregato intra-articolare (freccie) e la presenza di segno del doppio contorno a livello della cartilagine ialina della testa del femore (punte di freccia), rispettivamente. **Legenda.** ac: acetabolo; fh: testa del femore.

Discussione

La maggior parte degli studi che ha valutato con ecografia i pazienti con gotta si è focalizzata sulla valutazione del ginocchio e della prima articolazione metatarsofalangea, che sono le articolazioni tradizionalmente ritenute come le più frequentemente coinvolte in corso di malattia.

Il nostro è il primo studio che ha studiato la prevalenza di cristalli di MSU a livello dell'articolazione coxofemorale.

La presenza dei depositi ecografici è stata significativamente più alta nei pazienti con gotta che nei controlli: 17 su 40 pazienti con gotta vs 2 su 25 controlli ($p < 0.005$).

Nella pratica clinica, l'impegno dell'anca è considerato raro nei pazienti con gotta e può quindi generare insidie diagnostiche. Nel nostro lavoro, abbiamo trovato depositi di cristalli di MSU nel 42.5% dei pazienti, includendo coloro senza una storia clinica di pregresso impegno dell'anca.

Gli aggregati sono stati l'anormalità ecografica più frequentemente riscontrata, seguiti dai tofi e dal segno del doppio contorno (rispettivamente 32.5% e 15.0% e 15.0%).

Il riscontro di aggregati uratici in aree anatomiche ritenute come non frequentemente colpite in corso di malattia, come l'anca, anche in pazienti asintomatici, è rilevante dal punto di vista clinico, dal momento che garantisce una valutazione più comprensiva e globale dell'estensione di malattia.

Fino ad oggi, l'impegno dell'anca in pazienti con gotta è stato descritto solo da alcuni "case reports". Un caso di impegno dell'anca dell'anca, come sintomo d'esordio in un paziente con gotta, è stato descritto da Daboiko et al.¹²⁹. La presenza di tofi a livello dell'anca è stata riportata in associazione con l'artrosi dell'anca¹³⁰ e come causa di frattura dell'anca¹³¹. Diversi "case reports" hanno descritto il coinvolgimento dell'anca in pazienti con gotta in seguito ad intervento di protesi¹³²⁻¹³⁴.

Nel nostro studio abbiamo messo in evidenza un'associazione significativa tra i rilievi ecografici e la durata di malattia, il numero di attacchi di gotta nell'anno precedente

l'arruolamento allo studio, e presenza di tofi cutanei all'esame fisico. Questo risultato è in linea con ciò che è stato riportato in numerosi dei sopra citati "case reports", dove l'impegno infiammatorio dell'anca è stato descritto in pazienti con gotta cronica tofacea, in pazienti con impegno polidistrettuale e lunga durata di malattia^{131,135,136}.

In conclusione, i nostri risultati inducono a ritenere che l'anca dovrebbe essere inclusa tra le articolazioni da esplorare con esame ecografico in pazienti con sospetta gotta dal momento che la prevalenza di depositi di cristalli di MSU a tale livello, anche in pazienti asintomatici, è piuttosto elevata.

Tale prevalenza è stata più alta dell'atteso, sollevando l'ipotesi che l'impegno dell'anca nei pazienti con gotta non sia così raro ed infrequente come tradizionalmente ritenuto.

CONCLUSIONI

I risultati del presente dottorato di ricerca introducono aspetti innovativi che valorizzano il ruolo dell'ecografia nella diagnosi e nella valutazione dell'impegno muscoloscheletrico in pazienti affetti da LES e da artropatia da microcristalli.

In particolare, la nostra attività di ricerca ha condotto all'individuazione di nuovi bersagli, fino ad oggi del tutto inesplorati, relativi al coinvolgimento muscoloscheletrico del LES e della gotta, aprendo nuovi filoni di ricerca nell'ambito di tali patologie.

I nostri risultati confermano il ruolo chiave dell'ecografia nella comprensione dell'ampio spettro delle manifestazioni muscoloscheletriche, e nella caratterizzazione dell'estensione del coinvolgimento muscoloscheletrico stesso, delle patologie reumatiche.

L'ottima accuratezza diagnostica dell'esame ecografico, comparabile se non superiore a quella della radiografia, ed il miglior profilo di sicurezza dell'esame ecografico rispetto alla radiografia (assenza di radiazioni ionizzanti), dovrebbero indurre a ritenere l'ecografia la metodica di primo livello nella valutazione dell'anca, e della fibrocartilagine triangolare del carpo, in pazienti con CPPD.

BIBLIOGRAFIA

1. Kang T, Lanni S, Nam J, et al. The evolution of ultrasound in rheumatology. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2012;4:399–411;
2. Naredo E, Iagnocco A. Why use ultrasound in rheumatology? *Rheumatology (Oxford).* 2012;51 Suppl 7;
3. Grassi W, Filippucci E. A brief history of ultrasound in rheumatology: where we were. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 ;32(1 Suppl 80):S3-6;
4. Filippucci E, Di Geso L, Grassi W. Progress in imaging in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:628-34;
5. Riente L, Carli L, Delle Sedie A. Ultrasound imaging in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32(1 Suppl 80):S26-33;
6. Filippucci E, Cipolletta E, Mashadi Mirza R, et al. Ultrasound imaging in rheumatoid arthritis. *Radiol Med.* 2019;
7. Yue J, Wu D, Tam LS. The role of imaging in early diagnosis and prevention of joint damage in inflammatory arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14:499-511;
8. Bianchi S, Martinoli C. *Ultrasound of the musculoskeletal system* 1st ed. Berlin: Springer-Verlag; 2007;
9. Hassan S. Overview of musculoskeletal ultrasound for the clinical rheumatologist. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 114(5):3-9;
- 10 McAlindon T, Kissin E, Nazarian L, et al.: American College of Rheumatology report on reasonable use of musculoskeletal ultrasonography in rheumatology clinical practice. *Arthritis Care Res* 2012;64:1625-40;

- 11 Moller I, Janta I, Backhaus M, et al.: The 2017 EULAR standardised procedures for ultrasound imaging in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1974-79;
- 12 Saleem B, Brown AK, Quinn M, et al. Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1316-21;
- 13 Peluso G, Michelutti A, Bosello S, et al. Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:172-5;
- 14 Scirè CA, Montecucco C, Codullo V, et al. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1092-7;
- 15 Reynolds PP, Heron C, Pilcher J, et al. Prediction of erosion progression using ultrasound in established rheumatoid arthritis: a 2-year follow-up study. *Skeletal Radiol*. 2009;38:473-8;
- 16 Taylor PC, Steuer A, Gruber J, et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1107-16;
- 17 Naredo E, Valor L, De la Torre I, et al. Predictive value of Doppler ultrasound-detected synovitis in relation to failed tapering of biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:1408-14;
- 18 Kamishima T, Tanimura K, Shimizu M, et al. Monitoring anti-interleukin 6 receptor antibody treatment for rheumatoid arthritis by quantitative magnetic

- resonance imaging of the hand and power Doppler ultrasonography of the finger. *Skeletal Radiol.* 2011;40:745-55;
- 19 Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2958-67;
- 20 Grassi W, Filippucci E. Ultrasonography and the rheumatologist. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19:55-60;
- 21 Grassi W, Okano T, Di Geso L, et al. Imaging in rheumatoid arthritis: options, uses and optimization. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11:1131-46.
- 22 Filippucci E, Iagnocco A, Meenagh G, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist II. Ultrasonography of the hand and wrist. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:118-22;
- 23 Grassi W, Filippucci E, Farina A, et al. Sonographic imaging of tendons. *Arthritis Rheum.* 2000;43:969-76;
- 24 Grassi W, Salaffi F, Filippucci E. Ultrasound in rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:467-85;
- 25 Grassi W, Meenagh G, Pascual E, et al. "Crystal clear"-sonographic assessment of gout and calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36:197-202;
- 26 Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005;32:2485-7;

- 27 Hurnakova J, Filippucci E, Cipolletta E, et al. Prevalence and distribution of cartilage damage at the metacarpal head level in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: an ultrasound study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:1206-1213.
- 28 Filippucci E, Di Geso L, Girolimetti R, et al. Ultrasound in crystal-related arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:S42-7.
- 29 Bruyn GA, Iagnocco A, Naredo E, et al. OMERACT Definitions for Ultrasonographic Pathologies and Elementary Lesions of Rheumatic Disorders 15 Years On. *J Rheumatol*. 2019 Oct;46:1388-1393;
- 30 Koob TJ, Summers AP. Tendon bridging the gap. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2002;133:905-9;
- 31 D'Agostino MA, Terslev L. Imaging Evaluation of the Entheses: Ultrasonography, MRI, and Scoring of Evaluation. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42:679-693;
- 32 Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ et al. Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48:35-43;
- 33 McGonagle D, Stockwin L, Isaacs J, et al. An enthesitis based model for the pathogenesis of spondyloarthropathy. Additive effects of microbial adjuvant and biomechanical factors at disease sites. *J Rheumatol*. 2001;28:2155-9;
- 34 McGonagle D, Lories RJ, Tan AL, et al. The concept of a "synovio-entheseal complex" and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2482-91;

- 35 Gutierrez M, Kaeley GS, Bertolazzi C, et al. State of the art of ultrasound in the assessment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13:439-447;
- 36 Delle Sedie A, Riente L. Psoriatic arthritis: what ultrasound can provide us. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5 Suppl 93):S60-5;
- 37 Terslev L, Naredo E, Iagnocco A, et al. Defining enthesitis in spondyloarthritis by ultrasound: Results of a Delphi process and of a reliability reading exercise. *Arthritis Care Res.* 2014;66:741-8;
- 38 Padovano I, Costantino F, Breban M, et al. Prevalence of ultrasound synovial inflammatory findings in healthy subjects. *Ann Rheum Dis.* 2016 Oct;75:1819-23;
- 39 Tâmaş MM, Filippucci E, Becciolini A, et al. Bone erosions in rheumatoid arthritis: ultrasound findings in the early stage of the disease. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Jun;53:1100-7.
- 40 Di Matteo A, Filippucci E, Cipolletta E, et al.. How normal is the enthesis by ultrasound in healthy subjects? *Clin Exp Rheumatol.* 2019 Sep 18. Epub ahead of print;
- 41 Zoma A. Musculoskeletal involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:851–3;
- 42 Ball EM, Bell AL. Lupus arthritis – do we have a clinically useful classification? *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:771–9;
- 43 Van Vugt RM, Derksen R, Kater L, et al. Deforming arthropathy or lupus and rhus hands in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1998;57:540–4;

- 44 Grossman JM. Lupus arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23: 495–506;
- 45 Piga M, Congia M, Gabba A, et al. Musculoskeletal manifestations as determinants of quality of life impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2018;27:190–8;
- 46 Pettersson S, Lovgren M, Erikssonv LE, et al. An exploration of patient-reported symptoms in systemic lupus erythematosus and the relationship to health-related quality of life. *Scand J Rheumatol* 2012;41:383–90;
- 47 Doria A, Rinaldi S, Ermani M, et al. Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. II. Role of clinical, immunological and psychological determinants. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1580–6;
- 48 Johnsson PM, Sandqvist G, Bengtsson A, et al. Hand function and performance of daily activities in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;59:1432–8;
- 49 Drenkard C, Bao G, Dennis G, et al. Burden of systemic lupus erythematosus on employment and work productivity: data from a large cohort in the southeastern United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:878–87;
- 50 Yelin E, Tonner C, Trupin L, et al. A longitudinal study of the impact of incident organ manifestations and increased disease activity on work loss among persons with SLE. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:169–75;
- 51 Torrente-Segarra V, Salman-Monte TC, Corominas H. Musculoskeletal involvement and ultrasonography update in systemic lupus erythematosus: new insights and review. *Eur J Rheumatol* 2018;5:127–30;

- 52 Mahmoud K, Zayat AS, Vital EM. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29:486–92;
- 53 Ceccarelli F, Perricone C, Cipriano E, et al. Joint involvement in systemic lupus erythematosus: from pathogenesis to clinical assessment. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:53–6;
- 54 Iagnocco A, Ossandon A, Coari G, et al. Wrist joint involvement in systemic lupus erythematosus. An ultrasonographic study. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 ;22:621-4;
- 55 Wright S, Filippucci E, Grassi W, et al. Hand arthritis in systemic lupus erythematosus: an ultrasound pictorial essay. *Lupus*. 2006;15:501-6;
- 56 Ossandon A, Iagnocco A, Alessandri C, et al. Ultrasonographic depiction of knee joint alterations in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:329-32;
- 57 Delle Sedie A, Riente L, Scirè CA, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XXIV. Sonographic evaluation of wrist and hand joint and tendon involvement in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:897-901;
- 58 Gabba A, Piga M, Vacca A, et al. Joint and tendon involvement in systemic lupus erythematosus: an ultrasound study of hands and wrists in 108 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:2278-85;
- 59 Torrente-Segarra V, Lisbona MP, Rotés-Sala D, et al. Hand and wrist arthralgia in systemic lupus erythematosus is associated to ultrasonographic abnormalities. *Joint Bone Spine*. 2013;80:402-6;

- 60 Iagnocco A, Ceccarelli F, Rizzo C, et al. Ultrasound evaluation of hand, wrist and foot joint synovitis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:465–72;
- 61 Yoon HS, Kim KJ, Baek IW, et al. Ultrasonography is useful to detect subclinical synovitis in SLE patients without musculoskeletal involvement before symptoms appear. *Clin Rheumatol.* 2014 Mar;33:341-8;
- 62 Buosi AL, Natour J, Machado FS, et al. Hand ultrasound: comparative study between "no rhupus" lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2014;24:599-605;
- 63 Dreyer L, Jacobsen S, Juul L, Terslev L. Ultrasonographic abnormalities and inter-reader reliability in Danish patients with systemic lupus erythematosus – a comparison with clinical examination of wrist and metacarpophalangeal joints. *Lupus* 2015; 24: 712–719;
- 64 Mosca M, Tani C, Carli L, et al. The role of imaging in the evaluation of joint involvement in 102 consecutive patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 10–14.
- 65 Piga M, Gabba A, Congia M, et al. Predictors of musculoskeletal flares and Jaccoud’s arthropathy in patients with systemic lupus erythematosus: a 5-year prospective study. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:217–24;
- 66 Piga M, Saba L, Gabba A, et al. Ultrasonographic assessment of bone erosions in the different subtypes of systemic lupus erythematosus arthritis: comparison with computed tomography. *Arthr Res Ther* 2016; 18: 222;

- 67 Corzo P, Salman-Monte TC, Torrente-Segarra V, Polino L, Mojal S, Carbonell-Abello J. Joint ultrasound baseline abnormalities predict a specific long-term clinical outcome in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2016; 26: 729–733;
- 68 Ogura T, Hirata A, Hayashi N, et al. Comparison of ultrasonographic joint and tendon findings in hands between early, treatment-naive patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Lupus* 2016; 26: 707–714;
- 69 Morales-Lozano R, Martí'nez-Barrio J, Gonza'lez-Ferna'ndez ML, et al. The feet in systemic lupus erythematosus; are we underestimating their involvement and functional impact? *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34: 609–617;
- 70 Di Matteo A, Satulu I, Di Carlo M, et al. Enteseal involvement in systemic lupus erythematosus: are we missing something? *Lupus*. 2017;26:320-8;
- 71 Ruano CA, Malheiro R, Oliveira JF, et al. Ultrasound detects subclinical joint inflammation in the hands and wrists of patients with systemic lupus erythematosus without musculoskeletal symptoms. *Lupus Sci Med* 2017;4:e000184;
- 72 Lins CF, Lima de Sa', Ribeiro D, Dourado Santos WG, et al. Ultrasound findings on hands and wrists of patients with systemic lupus erythematosus: relationship with physical examination. *Ultrasound Med Biol* 2017; 43: 1764–1768;
- 73 Zayat AS, Mahmoud K, Md Yusof MY, et al. Defining inflammatory musculoskeletal manifestations in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:304-12;

- 74 Salliot C, Denis A, Dernis E, et al. Ultrasonography and detection of subclinical joints and tendons involvements in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: a cross-sectional multicenter study. *Joint Bone Spine*. 2018;85:741-5;
- 75 Di Matteo A, De Angelis R, Cipolletta E, et al. Systemic lupus erythematosus arthropathy: the sonographic perspective. *Lupus*. 2018;27:794-801;
- 76 Di Matteo A, Filippucci E, Cipolletta E, et al. Enteseal involvement in patients with systemic lupus erythematosus: an ultrasound study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:1822-9;
- 77 Tani C, Carli L, Delle Sedie A, et al. Impact of joint involvement on patients reported outcomes in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rev* 2018; 14: 188–192;
- 78 McCarthy GM, Dunne A. Calcium crystal deposition diseases - beyond gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:592-602;
- 79 Grassi W, Okano T, Filippucci E. Use of ultrasound for diagnosis and monitoring of outcomes in crystal arthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:147-55;
- 80 Naredo E, Iagnocco A. One year in review 2017: ultrasound in crystal arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35:362-7;
- 81 Delle Sedie A, Riente L, Iagnocco A, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist X. Ultrasound imaging in crystal-related arthropathies. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25:513-7;
- 82 Davies J, Riede P, van Langevelde K, et al. Recent developments in advanced imaging in gout. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;16;11:1759720X19844429;

- 83 Thiele RG. Role of ultrasound and other advanced imaging in the diagnosis and management of gout. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13:146-53;
- 84 Filippucci E, Di Geso L, Grassi W. Tips and tricks to recognize microcrystalline arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51 Suppl 7:vii18-21;
- 85 Ferrone C, Andracco R, Cimmino MA. Calcium pyrophosphate deposition disease: clinical manifestations. *Reumatismo.* 2012;63:246-52;
- 86 Rosenthal AK, Ryan LM. Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. *N Engl J Med.* 2016;374:2575-84;
- 87 McCarty D. Calcium Pyrophosphate Dihydrate Crystal Deposition Disease: Nomenclature and Diagnostic Criteria. *Ann Intern Med.* 1977;87:240;
- 88 Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:563-570;
- 89 Gamon E, Combe B, Barnetche T, et al. Diagnostic value of ultrasound in calcium pyrophosphate deposition disease: a systematic review and meta-analysis. *RMD Open* 2015;20;1:e000118.
- 90 Filippou G, Adinolfi A, Cimmino MA. Diagnostic accuracy of ultrasound, conventional radiography and synovial fluid analysis in the diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34:254-60;
- 91 Filippou G, Scirè CA, Adinolfi A, et al. Identification of calcium pyrophosphate deposition disease (CPPD) by ultrasound: reliability of the OMERACT definitions in an extended set of joints-an international multiobserver study by

- the OMERACT Calcium Pyrophosphate Deposition Disease Ultrasound Subtask Force. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1194-9;
- 92 Roddy E, Mallen CD, Doherty M. Gout. *BMJ.* 2013;347:f5648.
- 93 Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1789-98;
- 94 Araujo EG, Manger B, Perez-Ruiz F, et al. Imaging of gout: New tools and biomarkers? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30:638-52;
- 95 Gutierrez M, Schmidt WA, Thiele RG, et al. International Consensus for ultrasound lesions in gout: results of Delphi process and web-reliability exercise. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:1797-805;
- 96 Terslev L, Gutierrez M, Schmidt WA, et al. Ultrasound as an Outcome Measure in Gout. A Validation Process by the OMERACT Ultrasound Working Group. *J Rheumatol.* 2015;42:2177-81;
- 97 Dvorkina O, Ginzler EM. Clinical features of systemic lupus erythematosus. In: *Rheumatology*, 6th ed, Hochberg M, Silman AJ, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M. Ed. Maryland Heights: Mosby Ltd.; 2015.
- 98 Balint PV, Kane D, Wilson H, et al. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:905–10;
- 99 Cooney LM Jr, Aversa JM, Newman JH. Insidious bilateral infrapatellar tendon rupture in a patient with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1980;39:592–5;

- 100 Di Matteo A, Isidori M, Corradini D, et al. Ultrasound in the assessment of musculoskeletal involvement in systemic lupus erythematosus: state of the art and perspectives. *Lupus*. 2019;28:583-90.
- 101 Zayat AS, Md Yusof MY, Wakefield RJ, et al. The role of ultrasound in assessing musculoskeletal symptoms of systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:485–94;
- 102 Lins CF, Santiago MB. Ultrasound evaluation of joints in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Eur Radiol* 2015;25:2688–92;
- 103 Di Matteo A, Filippucci E, Salaffi F, et al. Diagnostic accuracy of musculoskeletal ultrasound and conventional radiography in the assessment of the wrist triangular fibrocartilage complex in patients with definite diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35:647-52.
- 104 Ellabban AS, Kamel SR, Omar HA, et al. Ultrasonographic diagnosis of articular chondrocalcinosis. *Rheumatol Int* 2012;32:3863-8;
- 105 Filippou G, Filippucci E, Tardella M, et al. Extent and distribution of CPP deposits in patients affected by calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease: an ultrasonographic study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1836-9;
- 106 Forien M, Combier A, Gardette A, et al. Comparison of ultrasonography and radiography of the wrist for diagnosis of calcium pyrophosphate deposition. *Joint Bone Spine*. 2018;85:615-8;

- 107 Di Matteo A, Filippucci E, Cipolletta E, et al. Hip involvement in patients with calcium pyrophosphate deposition disease: potential and limits of musculoskeletal ultrasound. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;
- 108 Abhishek A, Doherty M. Calcium pyrophosphate crystal-associated arthropathy. In: *Rheumatology*, 6th ed, Hochberg M, Silman AJ, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M. Ed. Maryland Heights: Mosby Ltd.; 2015.
- 109 Abhishek A, Doherty M. Epidemiology and risk factors for calcium pyrophosphate deposition. In: *Oxford Textbook of Osteoarthritis and Crystal Arthropathy*, 3rd ed. Doherty M, Bijlsma J, Arden N, Hunter DJ, Dalberth N. Ed. Oxford: Oxford University Press, 2016.
- 110 Abhishek A, Doherty S, Maciewicz R, et al. Chondrocalcinosis is common in the absence of knee involvement. *Arthritis Res Ther*. 2012;4;14:R205;
- 111 Resnick D, Niwayama G, Goergen TG, et al. Clinical, Radiographic and Pathologic Abnormalities in Calcium Pyrophosphate Dihydrate Deposition Disease (CPPD): Pseudogout. *Radiology*. 1977;122:1–15;
- 112 Vele P, Simon SP, Damian L, et al. Clinical and ultrasound findings in patients with calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Med Ultrason*. 2018;20:159-63;
- 113 Di Matteo A, Filippucci E, Cipolletta E, et al. The popliteal groove region: A new target for the detection of monosodium urate crystal deposits in patients with gout. An ultrasound study. *Joint Bone Spine*. 2019;86:89-94.

- 114 Naredo E, Uson J, Jiménez-Palop M, et al. Ultrasound-detected musculoskeletal urate crystal deposition: which joints and what findings should be assessed for diagnosing gout? *Ann Rheum Dis* 2014;73:1522–8;
- 115 Roddy E, Menon A, Hall A, et al. Polyarticular sonographic assessment of gout: a hospital-based cross-sectional study. *Joint Bone Spine* 2013;80: 295–300;
- 116 Thiele RG, Schlesinger N. Diagnosis of gout by ultrasound. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1116–21;
- 117 Lamers-Karnebeek FBG, Van Riel PLCM, Jansen TL. Additive value for ultrasonographic signal in a screening algorithm for patients presenting with acute mono/oligoarthritis in whom gout is suspected. *Clin Rheumatol* 2014;33:555–9;
- 118 Howard RG, Pillinger MH, Gyftopoulos S, et al. Reproducibility of musculoskeletal ultrasound for determining monosodium urate deposition: concordance between readers. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:1456–62;
- 119 Filippucci E, Gutierrez M, Georgescu D, et al. Hyaline cartilage involvement in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease. An ultrasound study. *Osteoarthr Cartil* 2009;17:178–81;
- 120 Barker RP, Lee JC, Healy JC. Normal sonographic anatomy of the postero-lateral corner of the knee. *Am J Roentgenol* 2009;192:73–9;
- 121 Jadhav SP, More SR, Riascos RF, et al. Comprehensive review of the anatomy, function, and imaging of the popliteus and associated pathologic conditions. *Radiographics* 2014;34:496–513;

- 122 Ko KH, Hsu YC, Lee HS, et al. Tophaceous gout of the knee. *J Clin Rheumatol* 2010;16:209–14;
- 123 Di Matteo A, Filippucci E, Cipolletta E, et al. Ultrasound and clinical features of hip involvement in patients with gout. *Joint Bone Spine*. 2019;86:633-636;
- 124 Cardoso FN, Omoumi P, Wieers G, et al. Spinal and sacroiliac gouty arthritis: report of a case and review of the literature. *Acta Radiol Short Reports* 2014;3:1–5;
- 125 Konatalapalli RM, Demarco PJ, Jelinek JS, et al. Gout in the Axial Skeleton. *JRheumatol* 2009;36:609–13;
- 126 Chew N, Cho J. Dual-energy CT for the diagnosis of sacroiliac and spinal gout. *Joint Bone Spine* 2018;86:259;
- 127 Gardner H, McQueen F. Tophaceous gout of the pubic symphysis: an unusual cause of groin pain. *Ann Rheum Dis* 2004;63:767–8;
- 128 Parhami N, Feng H. Gout in the hip joint. *Arthritis Rheum* 1993;36:10–26;
- 129 Daboiko JC, Ouali B, Ouattara B. Use of ultrasound guidance in an inaugural acute gout of the hip joint. *J Clin Rheumatol* 2011;17:94–5;
- 130 Lagier R. Case report 591: Osteoarthritis (OA) of hip associated with microscopic gouty tophi. *Skeletal Radiol* 1990;19:69–72;
- 131 Bates TA, Renner JB, Jonas BL. Pathologic fracture of the hip due to severe gouty arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:1889–90;
- 132 Ortman BL, Pack LL. Aseptic loosening of a total hip prosthesis secondary to tophaceous gout. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 1987;69:1096–9;

- 133 Hahnel J, Ramaswamy R, Grainger A, et al. Gout Arthropathy following hip arthroplasty: a need for routine aspiration microscopy? A review of the literature and case report. *Geriatr Orthop Surg Rehabil* 2010;1:36–7;
- 134 Healey JH, Dines D, Hershon S. Painful synovitis secondary to gout in the area of a prosthetic hip joint: a case report. *J Bone Joint Surg Am* 1984;66:610–1;
- 135 Huet T, Ottaviani S, Coustet B, et al. Hip gout arthritis revealed by sonography. *J Ultrasound Med* 2016;35:1828–9;
- 136 Tekaya R, Tekaya A, Saidane O, et al. Tophaceous hip gouty arthritis revealing asymptomatic axial gout. *Egypt Rheumatol* 2018;40:209–12;

RINGRAZIAMENTI

Al Prof. Walter Grassi, per darmi la possibilità di imparare, di migliorare, di crescere.

Al Dott. Emilio Filippucci, paziente ed insostituibile guida in questo percorso.

Al Dott. Edoardo Cipolletta, aiuto prezioso nella preparazione di questi lavori.