



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea: Medicina e Chirurgia

**IL RUOLO DELL'ECOGRAFIA
NELLA DIAGNOSI DELLE ARTRITI
MICROCRISTALLINE IN PAZIENTI
CON MONO-OLIGOARTRITE DI
RECENTE INSORGENZA**

Relatore:
Prof. Emilio Filippucci

Tesi di Laurea di:
Andrea Cenci

Correlatore:
Dr. Marco Di Carlo

A.A. 2023/2024

INDICE

INDICE	1
INTRODUZIONE	3
ARTROPATIE MICROCRISTALLINE	3
GOTTA	3
Definizione ed aspetti generali	3
Epidemiologia	3
Fattori di rischio	4
Patogenesi	4
La formazione di cristalli	5
L'attacco gottoso acuto: cellule e molecole coinvolte	7
Fisiopatologia della gotta	7
Manifestazioni cliniche	9
Diagnosi	11
Indagini di laboratorio	13
Esami strumentali	14
Terapia	14
MALATTIA DA DEPOSITO DI PIROFOSFATO DI CALCIO	17
Epidemiologia	18
Fattori di rischio	18
Patogenesi	19
Manifestazioni cliniche	20
Diagnosi	22
Indagini di laboratorio	23
Esami strumentali	23
Terapia	25
L'ECOGRAFIA NELLA DIAGNOSI DELLE ARTROPATIE DA MICRO-CRISTALLI	27
OBIETTIVO DELLO STUDIO	29
MATERIALI E METODI	30
DISEGNO DELLO STUDIO	30
VALUTAZIONE CLINICA	30
VALUTAZIONE ECOGRAFICA	31
ANALISI DEL LIQUIDO SINOVIALE	32
CRITERI DIAGNOSTICI	33
ANALISI STATISTICA	33
RISULTATI	34

PAZIENTI	34
ACCURATEZZA DELL'ECOGRAFIA NELLA DIAGNOSI DELLE ARTROPATIE MICROCRISTALLINE	35
ANALISI STRATIFICATE	36
DISCUSSIONE	38
CONCLUSIONI	41
BIBLIOGRAFIA	42

INTRODUZIONE

ARTROPATIE MICROCRISTALLINE

Le artropatie microcristalline sono malattie reumatologiche caratterizzate dalla deposizione di cristalli a livello dei tessuti articolari e peri-articolari. Fra i principali cristalli figurano quelli di urato monosodico (MSU), responsabili della gotta, ed i cristalli di pirofosfato diidrate di calcio (CPP), responsabili della malattia da deposito di pirofosfato di calcio.

GOTTA

Definizione ed aspetti generali

La gotta è una malattia metabolica che si caratterizza per la deposizione di cristalli di MSU ($C_5H_4N_4O_3$) a livello delle articolazioni e dei tessuti molli peri-articolari a causa del persistente incremento dei livelli sierici di acido urico al di sopra del punto di saturazione (1). La gotta è da considerarsi una malattia sistemica che coinvolge primariamente l'apparato locomotore e può associarsi a rilevanti complicanze di carattere cardiovascolare, renale e metabolico. Dal punto di vista clinico, la mono-oligoartrite rappresenta l'evento che caratterizza la gotta nelle sue manifestazioni tipiche, e si manifesta con episodi improvvisi, ricorrenti ed autolimitantesi di sinovite delle articolazioni degli arti inferiori. Nel tempo, il quadro clinico può evolvere in una artrite cronica e persistente, che può mimare una artrite reumatoide.

Epidemiologia

In Italia, la gotta rappresenta la più comune artropatia da cristalli e la sua prevalenza raggiunge circa il 0.5-1% della popolazione adulta (1) ed è strettamente correlata al sesso ed all'età, mentre l'incidenza è stimata intorno allo 0.3% per anno. L'iperuricemia è una condizione molto più frequente

con una prevalenza stimata intorno al 10% nella popolazione italiana (2). La popolazione maschile risulta maggiormente interessata dall'iperuricemia e dalla gotta rispetto a quella femminile (ratio di 4-10:1), ma va precisato che nel sesso femminile la prevalenza e l'incidenza tendono a crescere dopo la menopausa fino a raggiungere i livelli del sesso maschile (3). In entrambi i sessi, la gotta è associata con una morbilità e mortalità elevata (4). Infatti, la correlazione tra gotta e malattie cardiovascolari, sindrome metabolica, diabete mellito e nefropatie è stata ampiamente documentata da numerosi gruppi di ricerca.

Fattori di rischio

Sia fattori genetici che ambientali contribuiscono allo sviluppo della gotta. Gli studi di associazione "Genome Wide" (GWAS) hanno identificato alcune varianti genetiche che codificano per alcuni trasportatori di urato presenti a livello renale (in particolare SLC2A9 e ABCG2) che si pensa possano favorire l'iperuricemia e conseguentemente aumentare il rischio di gotta (5).

Numerosi fattori ambientali sono inoltre associati con un aumento della predisposizione alla gotta (6). Alcuni cibi e bevande sono associati con l'aumento dell'uricemia e con attacchi acuti di gotta, come alcol, bevande dolcificate con il fruttosio, alimenti ricchi di purine (ad esempio carne rossa e frutti di mare), il che ne giustifica anche la differente prevalenza in alcuni gruppi sociali caratterizzati da particolari abitudini alimentari. Inoltre si registrano casi di iperuricemia e gotta su base iatrogena, dove l'uso di alcuni farmaci come i diuretici tiazidici o la ciclosporina è associato ad un aumento dei livelli di uricemia e conseguentemente ad un maggiore rischio di sviluppare la gotta (7).

Patogenesi dell'iperuricemia

Le cause di iperuricemia sono distinte in forme primitive/idiopatiche e secondarie/ad eziologia nota:

- Forme **primitive**/idiopatiche. Tra le forme primitive di iperproduzione vanno ricordate alcuni deficit genetici come mutazioni dei geni PRPP sintetasi, HGPR transferasi 1 (sindrome di Lesch-

Nyhan, sindrome Kelley-Seegmiller) ed altri difetti del metabolismo dei glucidi implicati nelle glicogenosi, mentre tra le forme primitive di ipoescrezione è possibile annoverare difetti ereditari di enzimi tubulari (SLC2A9 e ABCG2) coinvolti nella eliminazione dell'acido urico in soggetti con normale funzione renale;

La formazione dei cristalli di MSU è secondaria allo stato di iperuricemia relativo ad una eccessiva produzione, ridotta escrezione dell'acido urico o dalla coesistenza dei due meccanismi (Figura 1).

Figura 1. *Classificazione su base eziologica dell'iperuricemia.*



Nelle forme primitive, lo stato di iperuricemia è causato nel 90% dei casi da una diminuita escrezione renale dell'acido urico mentre nel 10% dei casi da una sua eccessiva produzione (8).

Cause secondarie di ridotta escrezione renale possono verificarsi nel caso di insufficienza renale cronica, di uso di alcuni tipi di diuretici o di risposta renale a condizioni metaboliche quali acidosi lattica o chetoacidosi (9).

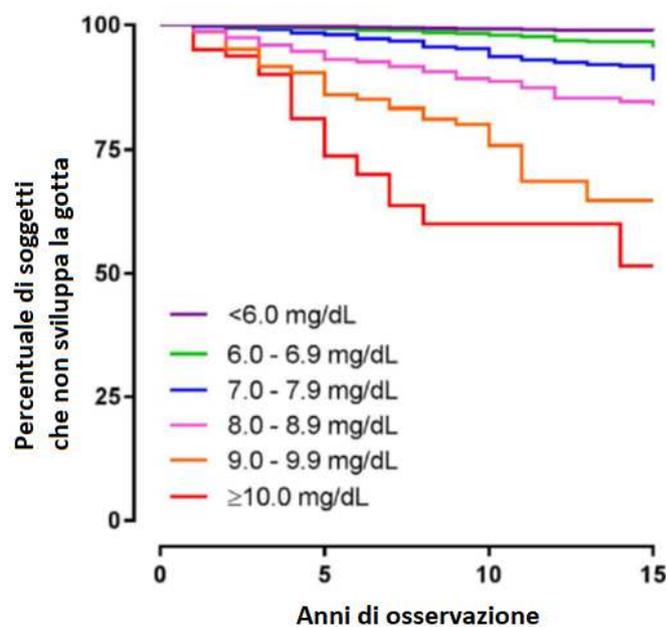
La formazione di cristalli

I cristalli di MSU sono patogeni per l'organismo poiché capaci di innescare una potente risposta flogistica. Pertanto, la formazione di cristalli e la successiva precipitazione tissutale degli stessi rappresentano il passaggio dalla condizione asintomatica di iperuricemia a quella clinicamente manifesta dell'attacco gottoso acuto (Figura 2). Concentrazioni di acido urico superiori a 6.8 mg/dl,

portano alla cristallizzazione e precipitazione dello stesso, ma questa soglia viene anche influenzata da fattori locali quali il pH e la temperatura. Nello specifico bassi livelli di pH e di temperatura ne favoriscono la precipitazione. Questi fattori spiegano il maggior coinvolgimento delle articolazioni dell'arto inferiore (basti pensare al caratteristico interessamento dell'articolazione metatarso-falangea del primo dito).

Anche l'età rappresenta uno dei principali fattori di rischio correlati allo sviluppo di gotta (10), così come l'obesità (indice di massa corporea $>30 \text{ kg/m}^2$), l'ipertensione arteriosa, le dislipidemie, l'uso dei già menzionati diuretici tiazidici e l'insufficienza renale, i quali aumentano il rischio di sviluppare la gotta (9, 11).

Figura 2. Relazione tra i livelli di uricemia ed il rischio di sviluppare la gotta.



Adattato da Dalbeth et al. *Ann Rheum Dis* 2018 doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212288.

Le curve di Kaplan-Meier mostrano la percentuale di soggetti, stratificati in funzione dei livelli di uricemia, che non hanno ricevuto una diagnosi di gotta durante il periodo di osservazione. È possibile notare una relazione tra i livelli di uricemia e il rischio di sviluppare la gotta.

L'attacco gottoso acuto: cellule e molecole coinvolte

I macrofagi, dopo aver fagocitato cristalli depositati nei tessuti, attivano il sistema dell'inflammasoma NLRP3, un complesso multiproteico che stimola il rilascio di citochine pro-infiammatorie (come l'IL-1 β) le quali determinano effetti flogistici locali e sistemici come la febbre.

Tra le citochine prodotte in risposta all'IL-1 β vi sono IL-8, IL-17, IL-6, e CXCL8, le quali promuovono l'adesione dei neutrofili e il reclutamento di questi nei tessuti intra-articolari (12,13). In aggiunta, i cristalli di MSU inibiscono anche le cascate antiflogistiche che conducono alla risoluzione del "flare" gottoso (14).

Fisiopatologia della gotta

La storia naturale della gotta si compone dei seguenti stadi:

- Iperuricemia asintomatica: iperuricemia in assenza di segni o sintomi indicativi di gotta.
- Gotta acuta: episodi autolimitantesi di mono-oligoartrite.
- Gotta inter-critica: periodo compreso tra due attacchi acuti di gotta in cui il paziente non presenta sintomi pur persistendo uno stato di iperuricemia.
- Gotta tofacea cronica: fase avanzata di malattia che si caratterizza per lo sviluppo di complicanze come la presenza di tofi e/o di danno articolare irreversibile.

Nel 2014 è stato proposto un nuovo sistema di stadiazione della gotta che riprende la classificazione dello scompenso cardiaco dell'American Heart Association (Figura 3) (15):

- Stadio A: soggetto ad alto rischio di sviluppare la gotta, con iperuricemia ma senza evidenza di depositi tissutali di MSU.
- Stadio B: soggetto con gotta asintomatica, ovvero con evidenza imaging di depositi tissutali di MSU pur in assenza di manifestazioni cliniche indicative di gotta.
- Stadio C: gotta sintomatica, ovvero soggetto con evidenza di depositi tissutali di MSU e di manifestazioni cliniche, pregresse o in atto, di attacco gottoso acuto.

- Stadio D: soggetto con gotta in fase avanzata che richiede trattamento specialistico (ad esempio, soggetti con tofi e/o artrite gottosa cronica e/o danno articolare erosivo).

Figura 3. Stadiazione della gotta



Legenda. **MSU:** urato monosodico

Adattato da Dalbeth 2014 Ann Rheum Dis doi:10.1136/annrheumdis-2014-205304

Infine, nel 2019, un gruppo di esperti ha ulteriormente descritto e suddiviso le tappe fondamentali della patogenesi della gotta (16):

- Stati preclinici
 - Iperuricemia asintomatica.
 - Deposizione asintomatica con evidenza imaging di depositi di cristalli di MSU.
 - Iperuricemia asintomatica con deposizione di cristalli di MSU (evidenza imaging di depositi di cristalli di MSU).
- Stati clinici
 - Gotta (evidenza di cristalli di MSU con elementi clinici indicativi di gotta).
 - Gotta acuta ricorrente.
 - Gotta tofacea (gotta in presenza di tofi sottocutanei).
 - Gotta erosiva (gotta in presenza di erosioni ossee).

Manifestazioni cliniche

- **Iperuricemia asintomatica**

L'iperuricemia asintomatica è una condizione caratterizzata da un incremento dei livelli di uricemia al di sopra di 7 mg/dl in assenza di manifestazioni cliniche indicative di gotta (mono-oligoartrite, artrite cronica o litiasi renale uratica). Gran parte dei pazienti (85-90%) con iperuricemia asintomatica persiste in tale condizione per tutta la vita, mentre i restanti svilupperanno sintomi della gotta come, ad esempio, il primo attacco di artrite gottosa acuta e/o il primo episodio di litiasi renale uratica (15, 16).

- **Artrite gottosa acuta**

Nella gran parte dei casi (85-90%), il primo attacco acuto di gotta si manifesta con un quadro clinico di monoartrite, con maggiore frequenza negli uomini tra la quarta e la sesta decade (17). L'articolazione metatarsofalangea dell'alluce è la sede più frequentemente coinvolta (nel 43-76% dei pazienti è la sede del primo attacco di gotta e fino al 90% dei pazienti sperimenta almeno un attacco acuto di gotta a livello dell'alluce nel corso della storia di malattia). Nella quota restante dei casi (10-15%), l'esordio dell'artrite può essere oligo-poliarticolare.

Tra le altre sedi frequentemente coinvolte vanno annoverate le seguenti strutture anatomiche: articolazioni intertarsali, caviglie, ginocchia, polsi, piccole articolazioni delle mani e gomiti.

L'attacco acuto di gotta è caratterizzato clinicamente da:

- esordio iperacuto: comparsa improvvisa (di solito notturna) e rapida ascesa della sintomatologia clinica, caratterizzata da: eritema cutaneo, tumefazione articolare, incremento della temperatura locale;
- iperalgesia cutanea: tipicamente, il paziente riferisce dolore al semplice sfioramento con l'impossibilità di appoggiare le lenzuola o i vestiti sulla articolazione coinvolta;

- impotenza funzionale di grado marcato: il paziente sperimenta grande difficoltà nella deambulazione o nell'utilizzo dell'articolazione interessata;
- risoluzione spontanea: con o senza terapia l'episodio acuto recede spontaneamente dopo alcuni giorni (in genere entro 14 giorni).

Generalmente è possibile riconoscere un fattore scatenante. Tra questi figurano: l'inizio della terapia ipouricemizzante, l'uso di diuretici, eparina o ciclosporina. Altri fattori scatenanti sono: stress chirurgici, traumi, abuso alcolico, eccessi alimentari, emorragia, disidratazione, infezioni e utilizzo di mezzo di contrasto iodato. In particolare, va considerato che il 20% dei pazienti con gotta sperimenta un attacco di mono-oligoartrite durante un ricovero ospedaliero (17).

- **Gotta intercritica**

Sebbene una quota minoritaria (5-10%) dei pazienti non sperimenta ulteriori manifestazioni indicative di gotta nei 10 anni successivi al primo attacco, gran parte dei pazienti sviluppa un secondo attacco di gotta entro due anni. (18)

La frequenza degli attacchi tende ad incrementare nel tempo. Gli episodi tendono a diventare meno "caratteristici" e a manifestarsi con un esordio meno esplosivo, con intensità e durata maggiore e con un coinvolgimento oligo-poliarticolare.

- **Artrite gottosa cronica**

Si caratterizza per una artrite cronica, generalmente poliarticolare, senza periodi di remissione della sintomatologia dolorosa. La gotta cronica tofacea tende a comparire dopo anni dal primo episodio articolare (in media 11.6 anni) (19, 20). La presenza di depositi tofacei è la manifestazione clinica predominante di questa fase. Il livello di uricemia, la durata dell'iperuricemia, il grado di insufficienza renale e l'uso di diuretici sono i principali determinanti della formazione di tofi (20).

- **Manifestazioni extrarticolari**

La gotta è spesso associata a rilevanti comorbidità, tra queste figurano l'obesità, la sindrome metabolica, l'ipertrigliceridemia, l'alterata tolleranza al glucosio e il diabete mellito (19). L'ipertrigliceridemia è stata riportata nel 75-80% dei pazienti con gotta e l'alterata tolleranza

glucidica nel 7-74% dei casi in funzione dei criteri adottati nei diversi studi. Anche l'ipertensione arteriosa, l'insufficienza renale cronica e la steatosi epatica sono frequenti comorbidità dei pazienti con gotta.

La associazione tra iperuricemia e declino della funzione renale è una relazione bivalente, dal momento che la gotta è frequentemente associata allo sviluppo di insufficienza renale cronica, e, al contempo, il declino della funzione renale si associa ad un incremento dei livelli di uricemia e allo sviluppo di tofi (9).

Diagnosi

L'integrazione di dati clinici, laboratoristici e strumentali concorre alla diagnosi di gotta come indicato nei criteri classificativi della gotta dell'American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) del 2015 (Tabella 1). Secondo la letteratura scientifica internazionale questi criteri hanno una sensibilità del 92% e una specificità dell'89% (20). Tuttavia, la diagnosi di gotta intesa come malattia cronica va distinta dalla diagnosi di attacco gottoso acuto e quest'ultimo va a sua volta distinto dalle altre cause di mono-oligoartrite (ad esempio artrite settica o altre artropatie da micro-cristalli). La diagnosi definitiva di attacco acuto di gotta necessita dunque di una conferma mediante l'identificazione di cristalli di MSU all'esame del liquido sinoviale che rappresenta il "gold standard" per la sua diagnosi; tuttavia anche quando si riscontra la presenza di cristalli di MSU all'esame del liquido sinoviale occorre considerare la possibilità che l'artrite gottosa acuta possa coesistere con altre condizioni patologiche (21).

Tabella 1 . Criteri classificativi per la diagnosi di gotta ACR/EULAR 2015

Step 1: Criterio di entrata (applicare i criteri sottostanti solo se verificato il criterio di entrata)	Almeno un episodio di gonfiore, dolore o tensione in una articolazione periferica o in una borsa sinoviale
Step 2: Criterio sufficiente (se soddisfatto si può classificare come gotta, senza applicare i criteri sottostanti)	Presenza di cristalli di urato monosodico in una articolazione o in una borsa sinoviale sintomatica (ad esempio, nel liquido sinoviale) o in un tofo
Step 3: Altri criteri (da utilizzare se il criterio sufficiente non è soddisfatto)	
Criteri clinici	
Modalità topografiche di coinvolgimento articolare/borsa sinoviale durante uno o più episodi sintomatici	- Caviglia o metatarso (evento monoarticolare o oligoarticolare senza il coinvolgimento della prima articolazione metatarso-falangea) (1 punto) - Coinvolgimento della prima articolazione metatarso-falangea (come parte di evento monoarticolare o oligoarticolare) (2 punti)
Caratteristiche dell'episodio • Eritema sovrastante l'articolazione interessata riferito dal paziente e/o osservato dal Medico • Il paziente non tollera il tocco o la pressione sull'articolazione interessata • Deficit della deambulazione o dell'uso dell'articolazione interessata	- Una caratteristica (1 punto) - Due caratteristiche (2 punti) - Tre caratteristiche (3 punti)
Decorso dell'episodio Almeno 2 delle seguenti caratteristiche, a prescindere dal trattamento antinfiammatorio usato: • Acme del dolore entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi • Risoluzione dei sintomi entro 14 giorni • Completa risoluzione (o ritorno al baseline) tra gli episodi	Un episodio tipico (1 punto) Episodi tipici ricorrenti (2 punti)
Evidenza clinica di tofi Noduli sottocutanei similgesso al di sotto della cute assottigliata, spesso con vascularizzazione sovrastante, localizzati in sedi tipiche: articolazioni, orecchie, processo olecranico, polpastrelli, tendini (ad esempio, tendine di Achille)	Presenti (4 punti)
Criteri laboratoristici	
Uricemia Misurata mediante il metodo uricasi. La valutazione dovrebbe essere fatta quando il paziente non stia assumendo terapia ipouricemizzante e siano passate almeno 4 settimane dall'inizio di un episodio (durante il periodo intercritico); se possibile utile ritestare sotto queste condizioni. Considerare il valore di uricemia più elevato a prescindere dalla tempistica.	<4 mg/dl (-4 punti) 4-<6 mg/ (0 punti) 6-<8 mg/dl (2 punti) 8-<10 mg/dl (3 punti) ≥10 mg/dl (4 punti)
Analisi del liquido sinoviale eseguita da un operatore esperto	Ricerca di cristalli di urato monosodico negativa (-2 punti) Se la ricerca non è stata eseguita (0 punti)
Individuazione di depositi di urato in una articolazione Riscontro ecografico del segno del doppio contorno # o dimostrazione di depositi di urato con DECT **	Presente (4 punti)
Individuazione di danno articolare correlato alla gotta Radiografia convenzionale di mani e/o piedi con evidenza di almeno una erosione ††	Presente (4 punti)
Imaging ¶	

Se l'imaging non è disponibile assegnare 0 punti.

Immagine irregolare iperecogena sulla superficie della cartilagine ialina che è indipendente dall'angolo di insonazione del fascio degli ultrasuoni. Sono possibili falsi positivi (artefatti) del segno del doppio contorno che possono apparire sulla superficie cartilaginea, ma dovrebbero scomparire con un cambiamento della direzione del fascio ultrasonoro.

** La presenza di urato in siti articolari o periarticolari identificati mediante viraggio cromatico. Le immagini devono essere acquisite mediante una dual-energy tomografia computerizzata (DECT), con i dati acquisiti a 80 kV e 140 kV e analizzati utilizzando un software specifico per la gotta con un algoritmo di decomposizione che mostra un viraggio cromatico in presenza di urato. Possibili falsi positivi individuati come artefatti a livello del letto ungueale, della cute, dei fasci vascolari o dovuti al movimento.

†† Erosione definita come interruzione corticale con margine sclerotico e bordo sporgente, ad esclusione delle articolazioni interfalangee distali e quelle ad aspetto ad ala di gabbiano.

Indagini di laboratorio

L'acido urico sierico è aumentato nella quasi totalità dei pazienti con gotta non in terapia ipouricemizzante. Tuttavia esistono alcune eccezioni in quanto i livelli di uricemia potrebbero abbassarsi in corso di attacco acuto di gotta e rientrare nel range di normalità. Pertanto, valori normali di uricemia non permettono di escludere a priori la diagnosi di gotta. In questi casi, una strategia corretta, in caso di elevato sospetto clinico di gotta ed un riscontro di normali valori di uricemia, è il controllo dell'uricemia in fase intercritica.

Il dosaggio dell'uricuria delle 24 ore può essere utile per distinguere il meccanismo fisiopatologico che porta all'iperuricemia (iperproduzione di acido urico in cui in genere è possibile documentare una iperuricuria vs ipoescrezione in cui si riscontrano livelli bassi o normali di uricuria).

L'esame del liquido sinoviale in corso di mono-oligoartrite potrebbe documentare un liquido sinoviale francamente infiammatorio (conta leucocitaria compresa tra 5000 e 80000 cell/mcl, con prevalenza di neutrofili), mentre la conta cellulare può risultare normale nelle fasi inter-critiche.

Esami strumentali

L'esame radiografico convenzionale non è di aiuto nella diagnosi e nella valutazione delle fasi precoci di malattia perché le alterazioni articolari si rendono apprezzabili solo quando la malattia si è instaurata da tempo e mediante il riscontro di segni indiretti: deformità dei tessuti adiacenti a tofi, specie se di grosse dimensioni e/o in presenza di calcificazioni nel contesto dei tofi stessi.

L'uso di tale tecnica di imaging diagnostico è pertanto limitato alle fasi più avanzate di malattia per la identificazione e quantificazione del danno articolare come la presenza di erosioni ossee con morfologia caratteristica (possono essere sia intra-articolari, che extra-articolari, con bordi netti e sclerotici ed un caratteristico orletto osseo rilevato ai bordi del cratere erosivo).

L'ecografia è invece la metodica più versatile nella diagnosi e nel monitoraggio del paziente con gotta. Nella semeiotica strumentale, il segno del doppio contorno (espressione della deposizione di cristalli di MSU sulla superficie cartilaginea) rappresenta uno dei più tipici segni di malattia in virtù della sua elevata specificità (>90%).

L'ecografia è inoltre anche un utile ausilio nell'esecuzione di artrocentesi diagnostiche, specie quando la quantità di liquido sinoviale è minima o in caso di bersagli di piccole dimensioni come le articolazioni metatarsofalangee (22, 23).

La Dual-Energy Computed Tomography (DECT) è una tecnica di imaging che consente una accurata identificazione dei depositi di MSU, con valori di sensibilità del 90% e di specificità dell'80% circa; tuttavia gli elevati costi di esercizio ed installazione uniti alla limitata disponibilità della metodica rendono questa tecnica minormente utilizzabile nella pratica clinica (24, 25).

Terapia

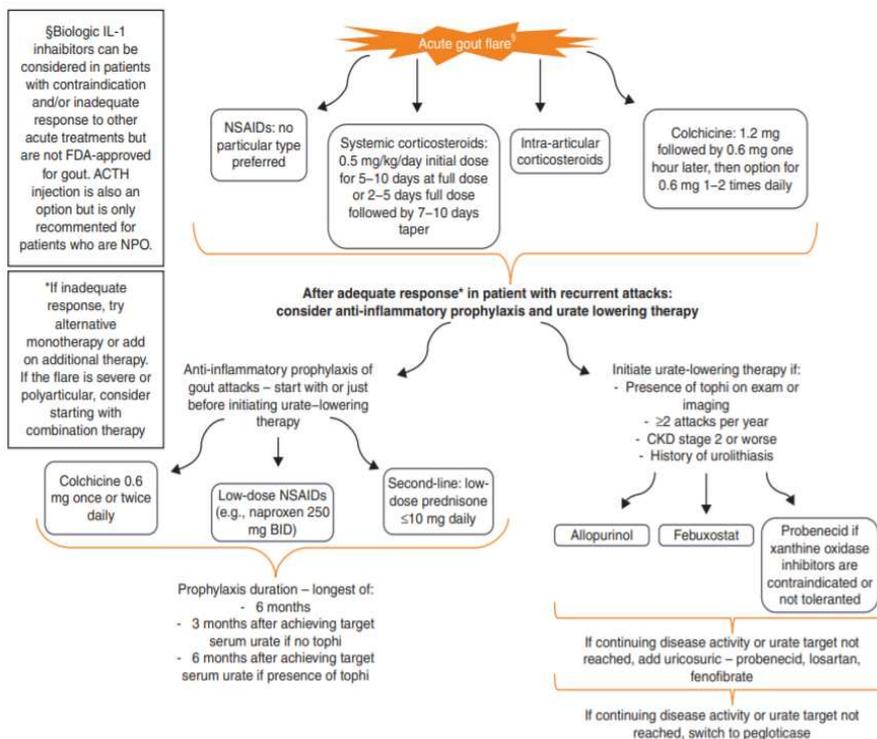
- Iperuricemia asintomatica

Ad oggi, non vi sono indicazioni al trattamento farmacologico dell'iperuricemia asintomatica. Al contrario, nei pazienti sintomatici o ad alto rischio è fondamentale il trattamento di eventuali cause favorevoli l'iperuricemia (ad esempio, la correzione di abitudini alimentari come l'eccessivo consumo di bevande alcoliche o alimenti ricchi di purine, il calo ponderale in caso di sovrappeso o obesità) (26).

- **Artrite gottosa acuta**

Il trattamento dell'attacco acuto di gotta ha come obiettivo quello di spegnere il processo flogistico che ne è alla base, mentre la terapia cronica ha lo scopo di prevenire questi attacchi abbassando il livello sierico di acido urico e di conseguenza favorendo la dissoluzione dei depositi tissutali di MSU (27, 28) (Figura 4).

Figura 4. Linee guida dell'American College of Rheumatology (ACR) per il trattamento della gotta come indicato in Khanna et al (27, 28).



Nel caso di un attacco acuto di gotta, le linee guida prevedono una terapia unica o di combinazione (in base alla severità dell'attacco e dal numero di articolazioni coinvolte) usando farmaci anti-infiammatori non-steroidi (FANS), corticosteroidi per via orale, colchicina e/o terapia steroidea intra-articolare. Quando i farmaci sopracitati sono inefficaci o non tollerati/controindicati, devono essere considerati agenti biologici che bloccano l'attività dell'IL-1 β (su tutti l'anakinra).

- **Terapia ipouricemizzante**

La terapia con farmaci ipouricemizzanti (ULT) andrebbe considerata in tutti i pazienti affetti da gotta fin dal primo episodio acuto. Le opzioni di prima linea per ottenere la riduzione dei livelli di acido urico includono gli inibitori della xantina ossidasi (allopurinolo e febuxostat). La scelta fra questi due agenti deve essere fatta sulla base del costo (allopurinolo è sicuramente meno costoso), del rischio di una sindrome da ipersensibilità potenzialmente letale legata all'allopurinolo e del recente riscontro di un minor rischio di mortalità per eventi cardiovascolari legato all'utilizzo di allopurinolo rispetto al febuxostat (29). I livelli *target* di acido urico nel sangue dovrebbero essere inferiori a 6.0 mg/dl, o a 5.0 mg/dl in caso di gotta tofacea, al fine di prevenire ulteriori attacchi e di accelerare la dissoluzione dei depositi di MSU. La ULT dovrebbe essere attuata dopo l'inizio di un trattamento profilattico con colchicina, FANS o steroidi a basso dosaggio, dato che una ULT può paradossalmente aumentare il rischio di "flare" nei primi mesi di terapia (30). La profilassi va effettuata almeno nei primi 6 mesi di ULT.

- **Misure non farmacologiche**

Nella gotta in fase inter-critica accanto alle misure di ordine farmacologico andranno attuati anche interventi non farmacologici (26). Vanno illustrate le raccomandazioni dietetiche necessarie ad attuare una dieta ipopurinica e riguardanti lo stile di vita (calo ponderale, se necessario, ed attività fisica aerobica regolare).

MALATTIA DA DEPOSITO DI PIROFOSFATO DI CALCIO

La malattia da deposito di pirofosfato di calcio (CPPD) è un'artropatia causata dalla deposizione di cristalli di CPP a livello dei tessuti cartilaginei (cartilagine ialina e fibrocartilagine). Sebbene i bersagli principali siano le strutture cartilaginee, i depositi di CPP possono essere identificati anche a livello di tendini, legamenti e capsule sinoviali. Ginocchia, polso, sinfisi pubica, anca e spalla sono i bersagli più frequenti. La CPPD è stata definita “la grande imitatrice”, per via della grande eterogeneità delle manifestazioni cliniche ad essa associate che permettono a tale artropatia di presentarsi con quadri clinici molto simili a quelli di altre malattie reumatologiche.

Nel 2011, al fine di uniformare la nomenclatura della CPPD, un gruppo di esperti EULAR ha proposto le definizioni indicate nella tabella 2 (25).

L'attuale nomenclatura EULAR non prende in considerazione alcune varianti rare della CPPD come la “sindrome del dente incoronato”.

Tabella 2. Nomenclatura EULAR per la malattia da deposito di pirofosfato di calcio.

Definizione EULAR del 2011	Significato	Nomenclatura precedente
CPPD	Termine generico che raggruppa tutte le condizioni in cui si identifica la deposizione di cristalli di CPP	/
Calcificazioni cartilaginee / condrocalcinosi (se identificata radiograficamente)	Riscontro di calcificazioni a livello delle strutture cartilaginee visibili all'imaging o all'istologia. Non sono necessariamente dovute al deposito di cristalli di CPP. Possono essere identificate in articolazioni “normali” o nel contesto di alterazioni artrosiche	Condrocalcinosi
CPPD asintomatica	Depositi di CPP in assenza di manifestazioni cliniche. Spesso identificati durante esami di imaging eseguiti per altre ragioni	Variante lantanica
Artrosi con CPPD	Manifestazioni cliniche ed imaging indicative di artrosi in soggetto con depositi di CPP	Variante pseudo-artrosi
Mono-oligoartrite da cristalli di CPP	Mono-oligoartrite, auto-limitantesi in soggetto con depositi di CPP	Variante pseudo-gotta
Artrite cronica infiammatoria da cristalli di CPP	Artrite cronica in soggetto con depositi di CPP	Variante pseudo-reumatoide

Legenda. CPP: pirofosfato diidrato di calcio, CPPD: malattia da deposito di pirofosfato di calcio

Epidemiologia

La prevalenza della CPPD aumenta con l'aumentare dell'età. La quasi totalità dei casi si verifica in soggetti di età superiore a 55 anni. La diagnosi di CPPD in soggetti con età inferiore a 50 anni impone la ricerca di forme secondarie.

La CPPD è la terza artropatia infiammatoria più comune nel mondo occidentale dopo gotta e artrite reumatoide, ed è la prima causa di condrocalcinosi () (calcificazioni cartilaginee identificate con esame radiografico). Tuttavia la reale prevalenza della CPPD non è stata stabilita con esattezza e si stima che la CPPD colpisca dal 4% al 7% della popolazione adulta negli Stati Uniti e in Europa (31). Non si registra una significativa differenza nella prevalenza di tale condizione tra maschi e femmine (31)

Fattori di rischio

La tabella 3 riassume i principali fattori predisponenti lo sviluppo di CPPD ²⁵.

Tabella 3. Forme “ad eziologia” nota o probabile di CPPD

Fattori predisponenti	Forza della associazione
Età	Definita
Iperparatiroidismo	
Emocromatosi	
Ipomagnesemia	
Ipofosfatasia	
Gotta	
Insufficienza renale cronica	
Artrosi	
Traumi articolari, interventi chirurgici articolari, meniscectomia	
Mutazioni del gene ANKH	
Mutazioni del gene OPG	
Acromegalia	Possibile
Malattia di Wilson	
Alcaptonuria	
Ipercalcemia familiare ipocalciurica	

Legenda. ANKH: omologo della proteina dell'anchilosi progressiva, CPPD: malattia da deposito di pirofosfato di calcio, OPG: osteoprotegerina.

L'età è il principale fattore di rischio per lo sviluppo di CPPD.

Un altro importante fattore di rischio è la presenza di artrosi. Esistono, infatti, delle forme di CPPD “localizzate” che si verificano unicamente in articolazioni artrosiche sede di pregresso traumatismo, ma non in altri distretti corporei. La meniscectomia, pregressi traumi articolari (compresi gli interventi chirurgici) si associano ad un aumentato rischio che la CPPD si localizzi nella stessa sede. Esistono condizioni che predispongono a sviluppare una CPPD poliarticolare. Tra queste vanno annoverate alcune malattie metaboliche (ad esempio, iperparatiroidismo, emocromatosi, ipomagnesemia, ipofosfatasia e insufficienza renale cronica) e alcune mutazioni genetiche (ad esempio, le mutazioni del gene ANKH e del gene che codifica per l'osteoprotegerina). Queste condizioni possono portare allo sviluppo di CPPD anche in soggetti giovani.

Patogenesi

La formazione dei cristalli di CPP è favorita dalla perdita dell'equilibrio tra i livelli extracellulari di pirofosfato inorganico e di calcio, e da un ambiente extracellulare adeguato che facilita la nucleazione e la crescita dei cristalli.

In condizioni fisiologiche, i livelli intra- ed extra-cellulari di pirofosfato inorganico sono mantenuti stazionari dall'azione delle pirofosfatasi, enzimi ubiquitari che scindono il pirofosfato, complessato con ioni magnesio, in ortofosfato. Gran parte dei pazienti affetti da CPPD e da artrosi ha elevati livelli di pirofosfato inorganico all'interno del liquido sinoviale. Tale condizione è il necessario punto di partenza affinché si verifichi la nucleazione dei cristalli. Nell'articolazione artrosica o che ha subito traumi, le alterazioni della matrice extracellulare (riduzione dei fisiologici livelli di condroitin solfato e altri proteoglicani) favoriscono la nucleazione e la crescita dei cristalli.

Le condizioni metaboliche predisponenti la formazione di cristalli di CPP agiscono su più livelli:

- alterando i livelli di pirofosfato inorganico e di calcio (iperparatiroidismo, insufficienza renale cronica);

- riducendo il catabolismo del pirofosfato inorganico;
- inibendo l'attività della fosfatasi alcalina (ipomagnesemia ed ipofosfatasia) e promuovendo la nucleazione dei cristalli (emocromatosi);
- incrementando i livelli extracellulari di pirofosfato inorganico (mutazioni dei geni ANKH e OPG).

Sebbene i principali bersagli della CPPD siano i tessuti cartilaginei, i cristalli di CPP possono depositarsi anche a livello di tendini, legamenti e capsule articolari. Tuttavia, i meccanismi patogenetici che portano alla loro formazione in tali sedi non sono ancora del tutto noti.

I cristalli di CPP, analogamente a quelli di urato monosodico, sono in grado di innescare reazioni infiammatorie acute sia per la entità sia per la rapidità di sviluppo delle manifestazioni cliniche. Essi si depositano prevalentemente all'interno del tessuto cartilagineo e non sono, pertanto, accessibili alle cellule del sistema immunitario. La solubilizzazione dei cristalli all'interno del liquido sinoviale ("shedding") può essere favorita da diverse condizioni come: la paratiroidectomia, l'insufficienza renale acuta, l'uso di bisfosfonati o diuretici, i traumi o le infezioni.

L'interazione dei cristalli con le cellule macrofagiche residenti all'interno del tessuto sinoviale determina l'attivazione della via NALP3-Inflamosoma che porta alla produzione di IL-6 β con conseguente richiamo di neutrofili ed inibizione della apoptosi degli stessi. Ne consegue che, come nella gotta, la flogosi articolare nella CPPD vede i granulociti neutrofili come attori protagonisti.

Manifestazioni cliniche

La CPPD è generalmente asintomatica e viene spesso identificata incidentalmente con esami di *imaging* eseguiti per altre ragioni. Tuttavia, essa può essere responsabile di un ampio spettro di manifestazioni cliniche che possono essere classificate nelle seguenti diverse artropatie (24). Tra queste le tre forme più frequenti sono le seguenti: mono-oligoartrite da cristalli di CPP, artrosi con condrocalcinosi ed artrite infiammatoria cronica da cristalli di CPP.

- **Mono-oligoartrite da cristalli di CPP**

Comprende il 25% dei casi di CPPD. Questa forma ha inizio acuto, con un'artrite mono-oligoarticolare. L'articolazione colpita è calda e tumefatta e spesso si può evidenziare la presenza di eritema cutaneo. La presentazione clinica può essere molto simile a quella dell'artrite gottosa acuta e dell'artrite settica. L'articolazione più frequentemente colpita è il ginocchio, seguita dal polso.

Altre articolazioni che possono essere frequentemente colpite sono: l'anca, la caviglia e la spalla. Il coinvolgimento della prima articolazione metatarso-falangea (tipica della gotta acuta) è piuttosto raro. All'attacco acuto possono associarsi sintomi sistemici caratteristici di una reazione di fase acuta (forma pseudo settica). A differenza della artrite gottosa acuta che dura da pochi giorni a poche settimane settimana, la mono-oligoartrite da cristalli di CPP può durare anche diversi mesi.

Gran parte degli episodi non riconosce un preciso evento scatenante, ma le infezioni intercorrenti, l'ospedalizzazione per causa medica o chirurgica, l'utilizzo di alcuni farmaci come i bisfosfonati o i diuretici, la terapia intra-articolare sono riconosciuti come eventi precipitanti. Particolarmente a rischio è la paratiroidectomia, con comparsa di episodi di artrite in coincidenza con la brusca riduzione del calcio sierico (32).

- **Artrosi con CPPD**

È la variante di CPPD più frequente (il 50% di tutti i casi) e al contempo piuttosto negletta. Clinicamente è indistinguibile da una artrosi classica. Il dolore è tipicamente di natura meccanica e di solito non c'è evidenza di flogosi articolare all'esame obiettivo. L'interessamento artrosico nella CPPD tende ad avere una distribuzione atipica (polso, articolazioni metacarpofalangee e spalle). I pazienti con artrosi e CPPD sperimentano più frequentemente episodi di mono-oligoartrite rispetto ai pazienti con artrosi classica. Non è noto se la presenza di CPPD si associ ad una variante rapidamente evolutiva di artrosi (32).

- **Artrite infiammatoria cronica da cristalli di CPP**

È una variante rara, che colpisce circa il 5% dei pazienti affetti da CPPD. Questa forma si presenta, in genere, come una oligo/poliartrite che in alcune situazioni può simulare una artrite reumatoide. Le articolazioni principalmente interessate sono le ginocchia, i polsi, le spalle e le articolazioni metacarpofalangee. Rispetto all'artrite reumatoide, la CPPD tende ad avere un andamento temporalmente più incostante ed un interessamento asimmetrico che solo raramente coinvolge le articolazioni metatarso-falangee, non si associa alla presenza di marcatori sierologici (fattore reumatoide e/o anticorpi anti-peptide ciclico citrullinato) o di rilievi *imaging* tipici dell'artrite reumatoide (erosioni marginali e/o osteoporosi iuxta-articolare) e spesso presenta evidenza radiografica di calcificazioni cartilaginee.

Diagnosi

La diagnosi definitiva di CPPD richiede l'identificazione di cristalli intracellulari di CPP all'esame del liquido sinoviale (forma a parallelepipedo o a rombo, con birifrangenza debolmente positiva o assente). In accordo con le raccomandazioni EULAR, la ricerca routinaria di cristalli di CPP è indicata in tutti i liquidi sinoviali di soggetti con artrite non meglio definita, specialmente se anziani.

Nel caso in cui l'analisi del liquido sinoviale non possa essere effettuata (ad esempio nelle fasi inter-critiche di malattia, in caso di impossibilità ad effettuare una artrocentesi o in caso di aspirazione infruttuosa) una diagnosi "probabile" di CPPD può essere basata sui caratteristici rilievi *imaging* come indicato dalle raccomandazioni EULAR (33).

Una volta confermata la diagnosi di CPPD, può essere indicato effettuare uno *screening* per ricercare eventuali fattori metabolici predisponenti, in particolare in pazienti giovani (età <55 anni) e/o in soggetti con CPPD poliarticolare.

Indagini di laboratorio

Non esistono indagini di laboratorio specifiche per la CPPD. Nel paziente con mono-oligoartrite è possibile evidenziare una importante sindrome biologica da flogosi con leucocitosi a prevalenza neutrofila, piastrinosi ed incremento degli indici di flogosi. Al contrario, nella forma associata ad artrosi, gli indici di flogosi sono generalmente normali. Nella artrite cronica infiammatoria da cristalli di CPP è possibile documentare una flogosi modesta e l'assenza del fattore reumatoide e degli anticorpi anti-peptide ciclico citrullinato.

Quando viene sospettata una forma metabolica predisponente è indicato effettuare una o più delle indagini riportate in tabella 5. Lo screening per l'iperparatiroidismo è consigliato in tutti i pazienti con CPPD, poiché tale condizione è più frequente nella popolazione anziana.

Tabella 4. Esami laboratoristici indicati nello screening di eventuali forme metaboliche predisponenti alla CPPD.

Condizione clinica	Indagini di primo livello
Iperparatiroidismo	Dosaggio ematico di calcio e PTH
Emocromatosi	Dosaggio ematico di ferritina e saturazione della transferrina
Ipomagnesemie	Dosaggio ematico del magnesio
Ipofosfatasia	Dosaggio ematico della fosfatasi alcalina
Malattia di Wilson	Dosaggio del rame nelle urine delle 24 ore e della ceruloplasmina ematica
Alcaptonuria	Dosaggio ematico dell'acido omogentisico
Acromegalia	Dosaggio ematico dell'IGF-1
Ipercalcemia familiare ipocalciurica	Dosaggio ematico di calcio, fosforo, vitamina D, PTH e di calcio e fosforo nelle urine delle 24 ore

Legenda. CPPD: malattia da deposito di pirofosfato di calcio, IGF-1: insulin grow factor 1, PTH: paratormone.

Esami strumentali

La radiografia convenzionale, l'ecografia e la tomografia computerizzata (TC) sono le tecniche di *imaging* più utilizzate per la diagnosi di CPPD.

La radiografia convenzionale è la metodica più utilizzata per la diagnosi di CPPD nella pratica clinica quotidiana. Infatti è ampiamente diffusa sul territorio, a basso costo, consente di studiare più articolazioni in breve tempo, fornisce informazioni in merito alla presenza sia di condrocalcinosi sia

di danno anatomico e comporta l'esposizione ad una quantità di radiazioni ionizzanti relativamente bassa.

Il principale limite della radiografia convenzionale rappresentato da una sensibilità relativamente bassa (2). Infatti, come indicato dalle raccomandazioni EULAR, la negatività dell'esame radiografico non esclude una diagnosi di CPPD.

L'ecografia è più sensibile della radiografia convenzionale nella identificazione dei depositi di CPP. L'ecografia possiede numerosi vantaggi: è a basso costo, non espone il paziente a radiazioni ionizzanti, consente una valutazione di un numero variabile di distretti anatomici che può essere adattato al singolo paziente e allo specifico quesito clinico, consente di valutare non solo la presenza di depositi di cristalli, ma anche quella di flogosi e danno articolare e/o tendineo.

A livello cartilagineo, la distribuzione topografica dei cristalli all'esame ecografico consente di distinguere agevolmente tra gotta e CPPD. Infatti, i depositi di urato si trovano sulla superficie della cartilagine ialina, mentre quelli di CPP sono all'interno del tessuto cartilagineo. Un secondo elemento discriminante è l'interessamento quasi esclusivo della fibrocartilagine nella CPPD, che solo di rado è sede di deposito dei cristalli di urato.

Sebbene la TC sia la metodica di scelta nello studio del coinvolgimento assiale, essa trova un minor impiego nella pratica clinica quotidiana per via della maggior quantità di radiazioni ionizzanti.

Infine, la risonanza magnetica è raramente impiegata poiché è dotata di bassa sensibilità nell'identificazione delle calcificazioni.

Terapia

Il trattamento della CPPD dipende dalla sua presentazione clinica. Mentre la forma asintomatica di condrocalcosi non richiede alcuna terapia, le altre varianti vanno trattate per garantire un controllo ottimale dei sintomi. Al contrario della gotta, non esistono, al momento, trattamenti in grado di prevenire la formazione di nuovi cristalli o di dissolvere i depositi. Per tale motivo il trattamento è prevalentemente sintomatico. Solo pochi studi si sono occupati di valutare l'efficacia di diversi farmaci nel trattamento della CPPD. La gran parte delle strategie terapeutiche si basa sull'opinione degli esperti o sulla comprovata efficacia di farmaci utilizzati in altre condizioni come la gotta, l'artrosi e l'artrite reumatoide (27).

- **Mono-oligoartrite da cristalli di CPP**

L'obiettivo del trattamento è garantire un rapido controllo della flogosi articolare. Poiché spesso i pazienti sono anziani e la manifestazione più frequente è una monoartrite, si preferisce attuare un trattamento infiltrativo con steroide.

In presenza di controindicazioni al trattamento loco-regionale, la colchicina, i FANS o i glucocorticoidi per via sistemica sono i farmaci di scelta. In assenza di dati che dimostrino la superiorità di una o dell'altra terapia, la scelta tra queste categorie di farmaci deve essere guidata dalle comorbidità del singolo paziente. Oltre al suo ruolo nella terapia dell'attacco acuto, la profilassi con colchicina ha dimostrato di essere efficace nella riduzione del numero di episodi di mono-oligoartrite. Nelle forme refrattarie al trattamento di prima linea sono stati impiegati con successo altri farmaci gli antagonisti dell'IL-1 (anakinra, rilonacept, canakinumab) (27) (28).

Infine, la crioterapia locale e il riposo funzionale andrebbero sempre associati alle misure di ordine farmacologico, poiché consentono di garantire un più rapido sollievo dei sintomi.

- **Artrosi con CPPD**

Poiché al momento non è noto se la CPPD abbia un impatto sull'evoluzione del danno artrosico, la terapia di questa condizione non si discosta da quello dell'artrosi classica, ad eccezione del trattamento delle fasi infiammatorie intercorrenti.

- **Artrite infiammatoria cronica da cristalli di CPP**

I FANS, la colchicina, i glucocorticoidi, l'idrossiclorochina, il metotrexato e gli antagonisti dell'IL-1 sono i principali farmaci impiegati in questa condizione. Pochi dati sono disponibili sull'efficacia di tali farmaci. Per tale motivo, il trattamento è largamente empirico e limitato all'esperienza dei singoli centri.

L'ECOGRAFIA NELLA DIAGNOSI DELLE ARTROPATIE DA MICRO-CRISTALLI

L'ecografia ha dimostrato di essere una metodica di *imaging* di rilevante aspetto nell'iter diagnostico delle artropatie da cristalli. L'elevato potere di risoluzione spaziale, l'assenza di radiazioni ionizzanti, i bassi costi operativi, l'elevata tollerabilità da parte del paziente e la rapidità di esecuzione rappresentano i principali vantaggi rispetto ad altre metodiche strumentali. Inoltre, l'elevata riflettività dei depositi cristallini agevola l'identificazione ecografica di tali depositi anche se di piccole dimensioni. Infine, la dimostrazione che la formazione dei depositi cristallini precede la comparsa di manifestazioni cliniche rende l'ecografia particolarmente utile anche nelle prime fasi di malattia. Nel corso degli ultimi decenni la letteratura scientifica si è arricchita di numerosi contributi che hanno descritto in modo dettagliato la semeiotica ecografica nella gotta e nella CPPD. I più recenti criteri classificativi ACR/EULAR per la diagnosi di gotta hanno incluso il segno ecografico del "doppio contorno" tra i rilievi *imaging*, mentre l'ottima sensibilità e specificità dell'ecografia muscoloscheletrica nella diagnosi di condrocalcinosi è stata sottolineata nelle ultime raccomandazioni EULAR.

Tabella 5. Alterazioni ecografiche specifiche per la gotta (A) e per la CPPD (B) descritte dall'OMERACT.

Tab. A

Rilievi Ecografici Specifici	Definizioni
<i>Doppio contorno</i>	Enhancement del margine superficiale della cartilagine ialina articolare, indipendente dall'angolo di insonazione e che può essere regolare o irregolare, continuo o intermittente
<i>Aggregati</i>	Spot iperecogeni di diversa forma e consistenza che mantengono il loro alto grado di riflettività anche quando si cambia l'angolo di incidenza del fascio ultrasonoro. Talvolta possono generare ombra acustica posteriore
<i>Tofi</i>	Aggregati non omogenei ma ben circoscritti, iperecogeni e/o ipoecogeni (associati o meno a una ombra acustica posteriore) che possono essere circondati da un margine anecogeno

Tab. B

Rilievi Ecografici Specifici	Definizioni
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
Calcificazioni nel liquido sinoviale	depositi iperecogeni, di dimensioni variabili, che generalmente non creano un'ombra acustica posteriore, localizzati all'interno del liquido sinoviale.

OBIETTIVO DELLO STUDIO

Il rationale dello studio e le motivazioni alla base di esso consistono nel fatto che in letteratura sono presenti pochi dati relativi alle abilità diagnostiche dell'ecografia nello scenario clinico della mono-oligoartrite, specie se si considerano le capacità dell'ecografia di acquisire rilievi utili nella diagnostica differenziale tra gotta e CPPD.

Per tale motivo, l'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'accuratezza dell'ecografia nella diagnosi di gotta e CPPD nel paziente con mono/oligoartrite di recente insorgenza utilizzando come test di riferimento l'analisi del liquido sinoviale.

MATERIALI E METODI

DISEGNO DELLO STUDIO

Il presente studio, di tipo prospettico, monocentrico, è stato condotto dal mese di settembre 2019 al mese di giugno 2020 presso il reparto e gli ambulatori della Clinica Reumatologica dell'Ospedale "C. Urbani" di Jesi, 'Università Politecnica delle Marche (Ancona, Italia).

Sono stati reclutati consecutivamente pazienti con mono-oligoartrite di recente insorgenza (con meno di due settimane dall' esordio delle manifestazioni cliniche) nei quali fosse necessaria, per scopi diagnostici e/o terapeutici, un'artrocentesi.

L'articolazione coinvolta dalla procedura è stata definita "*target*" e sottoposta ad esame ecografico.

Sono stati esclusi tutti i pazienti di età inferiore ai 18 anni, pazienti che avessero subito interventi di artroprotesi nelle articolazioni sottoposte ad esame ecografico, pazienti che avessero un quadro severo di artrosi che potesse ostacolare l'esecuzione dell'esame ecografico (a causa della alterata visualizzazione dell'anatomia articolare), pazienti dove vi fosse oggettiva difficoltà di esecuzione dell'artrocentesi nelle articolazioni *target*, pazienti che si fossero sottoposti ad infiltrazioni nei tre mesi precedenti lo studio o che avessero campioni di liquido sinoviale inappropriato per le analisi microscopiche o con compresenza di cristalli di CPP e di MSU all'esame del liquido sinoviale.

VALUTAZIONE CLINICA

Per quanto attiene la valutazione clinica, i pazienti sono stati esaminati da un reumatologo che ha raccolto informazioni clinicamente rilevanti e ha sottoposto i pazienti ad un esame clinico completo. Fra i dati raccolti figuravano l'età, il genere, il BMI (indice di massa corporea), i farmaci assunti, eventuali precedenti episodi di artrite, la presentazione clinica dell'episodi in atto (numero delle

articolazioni coinvolte), la durata dei sintomi, la presenza di tofi sottocutanei, i livelli sierici di proteina C reattiva, ed infine i livelli di uricemia.

VALUTAZIONE ECOGRAFICA

Un secondo reumatologo ha effettuato, lo stesso giorno della valutazione clinica, in cieco rispetto ai dati clinici e laboratoristici del paziente, un esame ecografico condotto utilizzando un set di sedi anatomiche prefissate (tabella 6).

Tabella 6

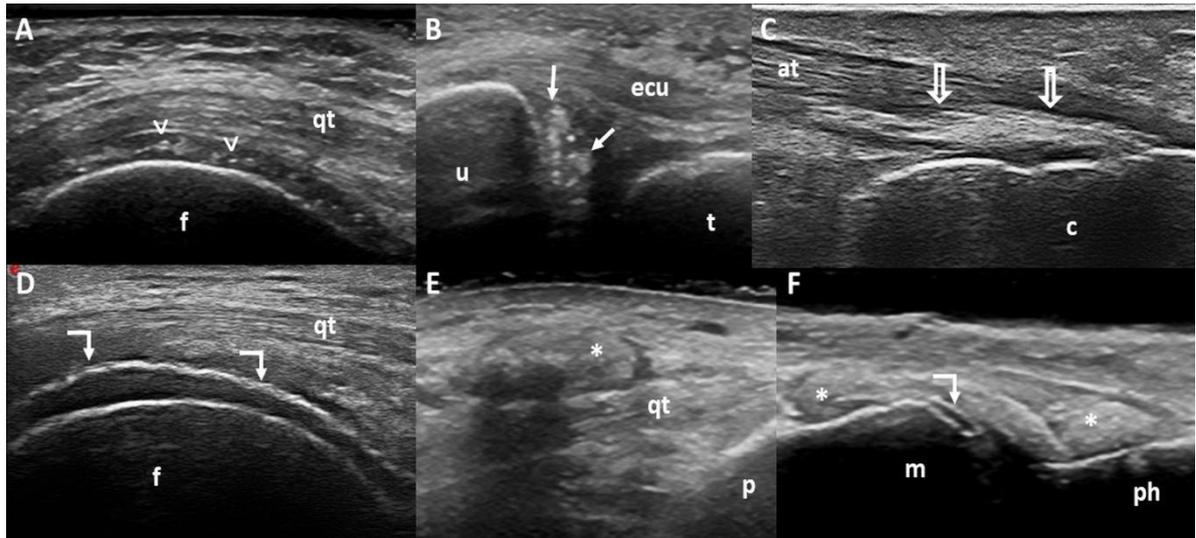
Sede anatomica	Gotta	CPPD
Polso	/	FC del legamento triangolare del carpo
Mano	DC a livello della testa del II metacarpo HC	Depositi all'interno del II MCPj HC
Ginocchio	Solco popliteo DC a livello della HC del condilo femorale	FC meniscale Depositi all'interno del condilo femorale HC
Anca	DC a livello della HC della testa femorale	Depositi all'interno della HC e della FC dell'acetabolo
Piede	DC a livello della HC della testa del I metatarso	Depositi all'interno del I MTPj HC

DC: doppio profilo, **HC:** cartilagine ialina, **FC:** fibro-cartilagine, **MCPj:** articolazione metacarpo-falangea, **MTPj:** articolazione metatarso-falangea.

L'esame ecografico è stato effettuato utilizzando un ecografo Logiq 9, equipaggiato con una sonda lineare (8-15 MHz) o con un ecografo Mylab Twice, equipaggiato con sonda lineare (6-18 MHz) e con sonda *convex* (2-7 MHz).

Il primo compito dell'ecografista è stato quello di confermare la presenza della sinovite dell'articolazione *target*. Sono stati, inoltre, ricercati eventuali depositi microcristallini in accordo con le definizioni OMERACT sia a livello dell'articolazione colpita dal processo infiammatorio che a livello delle restanti sedi incluse nel protocollo di scansione ecografica. La figura 5 mostra degli esempi dei rilievi ecografici indicativi di gotta e CPPD.

Figura 5. Immagini ecografiche rappresentative di depositi di MSU e CPP.



A e D: scansione longitudinale anteriore della cartilagine ialina dei condili femorali.

Il pannello A mostra la presenza di depositi di CPP all'interno della cartilagine ialina (teste di frecce). Il pannello D mostra dei depositi di MSU che generano una immagine a doppio binario (segno del doppio contorno, frecce curve).

B: scansione longitudinale laterale del complesso della fibrocartilagine triangolare del carpo che rivela depositi di CPP fibrocartilaginei (frecce).

C: scansione longitudinale del tendine di Achille che mostra la presenza di depositi di CPP lineari intratendinei (frecce vuote).

E: scansione longitudinale del tendine quadricipitale ottenuta a ginocchio completamente flesso. Si può notare la presenza di un deposito tofaceo peritendineo con ecogenicità mista (asterisco).

F: scansione longitudinale dorsale della articolazione metatarsofalangea del I dito che rivela la presenza di multipli tofi intraarticolari (asterischi) e del segno del doppio contorno (frecchia curva)

at: tendine di Achille, **c:** calcagno, **ecu:** tendine dell'estensore ulnare del carpo, **f:** femore, **m:** osso metatarsale, **p:** rotula, **ph:** falange, **qt:** tendine del quadricipite, **t:** osso piramidale, **u:** ulna.

Al termine della valutazione ecografica, ogni paziente è stato sottoposto ad un'artrocentesi con esame-chimico fisico del liquido sinoviale dell'articolazione *target*.

ANALISI DEL LIQUIDO SINOVIALE

Il distretto *target* è stato selezionato da parte del reumatologo clinico sulla base di elementi clinici (ad esempio l'articolazione più dolente) e della conferma ecografica di versamento sinoviale.

L'aspirazione del liquido sinoviale è stata effettuata sotto guida ecografica, lo stesso giorno della valutazione clinica.

Un biologo, in cieco, ha valutato tutti i campioni di liquido sinoviale con l'ausilio di un microscopio a luce polarizzata. L'analisi del liquido è stata condotta seguendo gli standard internazionali vigenti (34).

Il *gold standard* per la diagnosi alla gotta è stato sia l'identificazione dei cristalli nel liquido sinoviale. I pazienti con esame del liquido sinoviale positivo sia per cristalli di MSU, sia per i cristalli di CPP, sono stati esclusi dalla analisi dei risultati dello studio.

CRITERI DIAGNOSTICI

I rilievi clinici, laboratoristici e strumentali acquisiti nel corso dello studio e nei sei mesi successivi alla valutazione basale hanno consentito di formulare una diagnosi dell'artropatia responsabile del quadro di mono-oligoartrite sulla base dei criteri internazionali.

ANALISI STATISTICA

Le variabili quantitative sono state descritte utilizzando la deviazione standard se distribuite normalmente o attraverso la mediana e il suo intervallo interquantile se non distribuite normalmente.

La normalità è stata testata utilizzando il test Kolmogórov-Smirnov. Le variabili qualitative sono state descritte utilizzando la frequenza assoluta e/o la percentuale corrispondente.

Le variabili quantitative con una distribuzione normale sono state testate utilizzando il test Student, mentre quelle che non presentavano una distribuzione normale sono state testate con il test Mann-Whitney U e il test Chi-Square.

L'accuratezza diagnostica dell'ecografia è stata definita e descritta in base alla sensibilità, specificità, con i loro intervalli di confidenza (CI) al 95%.

Queste analisi sono state effettuate utilizzando STATA.

RISULTATI

PAZIENTI

Sono stati esaminati 189 pazienti: 161 (85.2%) sono stati reclutati e 28 (14.8%) sono stati esclusi. Le principali ragioni per l'esclusione dei 28 pazienti sono state l'impossibilità di completare l'esame ecografico a causa di artroprotesi o artrosi severa (n=10), l'impossibilità di aspirare il liquido sinoviale dal distretto *target* (n=5), una anamnesi di infiltrazioni intra-articolari negli ultimi tre mesi (n=5), un campione di liquido sinoviale inadeguato per l'analisi microscopica (n=4) e la coesistenza di cristalli di MSU e CPP all'esame del liquido sinoviale (n=4).

Sulla base dei risultati dell'analisi microscopica del liquido sinoviale, 62 (38.5%) dei 161 pazienti hanno ricevuto una diagnosi di artropatia microcristallina (32 pazienti con gotta e 30 con CPPD). Tra i 99 (61.5%) pazienti con esame del liquido sinoviale negativo per la presenza di microcristalli (controlli), in 43 (43.4%) è stata formulata una diagnosi di spondiloartrite sieronegativa, in 24 (24.2%) di artrite reumatoide, in 16 (16.2%) di artrosi, in 2 (2.0%) di artrite settica, in 1 (1.0%) di lupus eritematoso sistemico ed in 13 (13.2%) di artrite cronica indifferenziata.

La tabella 7 riporta i principali dati demografici, clinici e laboratoristici dei 161 pazienti inclusi nell'analisi.

Tabella 7. Dati demografici, clinici e laboratoristici dei 161 pazienti inclusi nell'analisi.

Dati demografici	Età in anni, media±SD	58.9±15.1		
	Sesso femminile, n (%)	65 (40.4)		
	BMI in kg/m ² , media±SD	26.3±5.1		
Dati clinici	Oligoartrite, n (%)	49 (30.4)		
	Monoartrite, n (%)	112 (69.6)		
	Primo episodio di artrite, n (%)	101 (62.7)		
	Tofi sottocutanei, n (%)	4 (2.5)		
	Sede dell'artrocentesi	<i>Ginocchio</i>	96 (59.6)	
		<i>Caviglia</i>	19 (11.8)	
		<i>Spalla</i>	10 (6.2)	
		<i>Anca</i>	9 (5.6)	
		<i>Gomito</i>	9 (5.6)	
		<i>Polso</i>	8 (5.0)	
<i>MTP1</i>		8 (5.0)		
<i>MCP2</i>		2 (1.2)		
Dati laboratoristici	CRP in mg/dl, media±SD	2.0±2.1		
	SU in µmol/L, media±SD	342.0±202.2		

BMI: indice di massa corporea, **CRP:** proteina C-reattiva, **MCP2:** articolazione metacarpofalangea del II dito, **MTP1:** articolazione metatarsofalangea del I dito, **SD:** deviazione standard, **SFA:** analisi del liquido sinoviale, **SU:** uricemia.

ACCURATEZZA DELL'ECOGRAFIA NELLA DIAGNOSI DELLE ARTROPATIE MICROCRISTALLINE

Rilievi ecografici indicativi di depositi microcristallini sono stati identificati in 46 (74.2%) su 62 pazienti con una diagnosi di artropatia microcristallina e in 7 (7.1%) su 99 controlli ($p < 0.01$).

La specificità dell'ecografia nella valutazione dell'articolazione *target* è risultata eccellente in ambedue le malattie da microcristalli (0.91, 95%CI: 0.85-0.96 per la gotta e 0.95, 95%CI: 0.89-0.98 per la CPPD). Tuttavia, la sensibilità è risultata subottimale essendo inferiore a 0.80 sia nella gotta, sia nella CPPD (0.75, 95%CI: 0.57-0.89 per la gotta e 0.73, 95%CI: 0.54-0.88 per la CPPD).

Una prevalenza più alta di rilievi ecografici indicativi di depositi microcristallini è stata osservata a livello del distretto *target* per ciascun rilievo OMERACT.

Come indicato nella tabella 8, la presenza di rilievi ecografici indicativi di depositi di microcristalli è risultata più elevata in modo statisticamente significativo nei pazienti con gotta e CPPD rispetto ai pazienti con altre malattie o sintomi di interesse reumatologico (controlli).

Tabella 8. Prevalenza dei rilievi ecografici indicativi di depositi microcristallini nei pazienti con gotta, CPPD e nei controlli.

	Pazienti con gotta (n=32)	P £	Controlli (n=99)	P \$	Pazienti con CPPD (n=30)
Depositi di CPP a livello della HC	1	0.09	1	<0.01	17
DC a livello della HC	17	<0.01	1	0.29	2
Depositi di CPP fibrocartilaginei	4	0.41	3	<0.01	21
Tofi intra-articolari	23	<0.01	3	0.21	3
Depositi di CPP intra-tendinei	1	0.11	2	<0.01	15
Tofi intra-tendinei	16	<0.01	2	0.11	1

CPPD: malattia da deposito di pirofosfato di calcio, **DC:** doppio contorno, **FC:** fibrocartilagine, **HC:** cartilagine ialina. £ i valori di P si riferiscono al confronto tra i pazienti con gotta ed i controlli.

\$ i valori di P si riferiscono al confronto tra i pazienti con CPPD ed i controlli.

ANALISI STRATIFICATE

Nelle analisi stratificate abbiamo valutato se l'accuratezza diagnostica dell'ecografia fosse influenzata da alcune variabili come illustrato in tabella 9.

L'accuratezza diagnostica della valutazione ecografica del distretto *target* è risultata influenzata dal distretto *target* stesso. Infatti, le performance dell'ecografia sono state significativamente più alte quando il distretto *target* era il ginocchio, il polso o l'articolazione metatarsofalangea del I dito rispetto alle altre sedi ($p < 0.01$).

Inoltre, le performance dell'ecografia nella valutazione dell'articolazione bersaglio sono state influenzate dall'aver avuto o meno precedenti episodi di artrite a tale livello. Infatti, l'accuratezza diagnostica dell'ecografia è stata significativamente più bassa nei soggetti senza precedenti episodi di artrite ($p = 0.04$ nella gotta e $p = 0.02$ nella CPPD).

Tabella 9. Analisi stratificata dell'accuratezza diagnostica dell'ecografia in funzione di diversi fattori confondenti.

	Distretto target	P
Gotta		
Distretto target: ginocchio	0.88 (0.79-0.97)	0.27
Distretto target: non ginocchio	0.79 (0.66-0.97)	
Distretto target: ginocchio, polso o MTP1	0.90 (0.84-0.97)	<0.01
Distretto target: non ginocchio, polso o MTP1	0.56 (0.42-0.70)	
Primo episodio di artrite	0.82 (0.70-0.93)	0.04
Più di un episodio di artrite	0.94 (0.90-0.98)	
CPPD		
Distretto target: ginocchio	0.90 (0.82-0.99)	0.03
Distretto target: non ginocchio	0.71 (0.55-0.87)	
Distretto target: ginocchio, polso o MTP1	0.94 (0.87-1.0)	<0.01
Distretto target: non ginocchio, polso o MTP1	0.71 (0.56-0.85)	
Primo episodio di artrite	0.78 (0.66-0.89)	0.02
Più di un episodio di artrite	0.96 (0.87-1.0)	

I numeri si riferiscono all'area sotto la curva ROC. **MTP1**: articolazione metatarsofalangea del I dito.

DISCUSSIONE

Il principale obiettivo del presente studio è stato quello di valutare l'accuratezza diagnostica dei rilievi ecografici indicativi di gotta e CPPD definiti dal gruppo di studio dell'ecografia dell'OMERACT in pazienti con una mono-oligoartrite di recente insorgenza.

Solo pochi studi si sono occupati di questo argomento (36,37,34,35), e ancora meno hanno valutato l'abilità dell'ecografia di discriminare tra gotta e CPPD (28,34).

I risultati ottenuti indicano che l'ecografia costituisce un utile strumento per la diagnosi di gotta e CPPD in pazienti con una mono-oligoartrite di recente insorgenza con una sensibilità che varia tra il 73% ed il 75% ed una specificità che varia tra il 91% ed il 95%.

Nel 2017, Ogdie et al. hanno riportato eccellenti valori di specificità (93% per il segno del doppio contorno e 95% per i tofi), ma valori subottimali di sensibilità (77% per qualsiasi rilievo indicativo di depositi di MSU) nella gotta. Tuttavia, gli autori non hanno effettuato un protocollo ecografico standardizzato e nella gran parte dei casi (84%) sono state valutate solo le articolazioni clinicamente coinvolte (27).

L'analisi dei dati della letteratura scientifica che riguardano la CPPD mostra risultati più eterogenei. Infatti, Lee et al. hanno documentato una sensibilità ed una specificità inferiori all'80% per l'esame ecografico condotto a livello del ginocchio (37), mentre Kravchenko et al. hanno riportato una sensibilità ed una specificità superiore al 90% nella valutazione ecografica delle sedi clinicamente coinvolte (36).

Nel nostro studio, la valutazione ecografica del distretto *target* ha mostrato una elevata specificità (>90%), ma una sensibilità subottimale, inferiore all'80%, in ambedue le artropatie microcristalline (73-75%). Pertanto, l'assenza di rilievi ecografici indicativi di depositi microcristallini a livello del distretto *target* non consente di escludere la diagnosi di artropatia microcristallina, mentre la loro identificazione ne supporta fortemente la diagnosi (34,35).

Come già riportato da Zufferey et al., l'inclusione di più sedi nel protocollo ecografico consente di incrementare la sensibilità dell'esame stesso, ma ne diminuisce la specificità in confronto alla valutazione della sola sede sintomatica (34).

Il valore diagnostico della valutazione ecografica del distretto *target* è risultato influenzato dall'aver avuto o meno precedenti episodi di artrite e dal distretto *target* stesso. Infatti, l'ecografia è risultata più accurata nei soggetti con precedenti episodi di artrite. Ciò può essere spiegato dal fatto che l'aver avuto precedenti episodi di artrite può essere indicativo di una maggior durata di malattia o di un "carico" di depositi maggiore (35). Inoltre, l'accuratezza dell'ecografia è risultata più alta quando il distretto *target* era uno tra i seguenti: ginocchio, polso o articolazione metatarsofalangea del I dito. Ciò può essere spiegato dal fatto che queste articolazioni sono frequenti bersagli delle artropatie microcristalline e sedi in cui la semeiotica ecografica delle artropatie microcristalline è ben nota rispetto alle altre articolazioni comprese nel protocollo ecografico. Una delle principali conseguenze è che l'accuratezza diagnostica della valutazione ecografica del distretto *target* è ottima (area sotto la curva (AUC): 90%) quando il distretto *target* è il ginocchio o il polso o l'articolazione metatarsofalangea del I dito, mentre, al contrario, essa diviene piuttosto insoddisfacente nella valutazione delle altre articolazioni che sono state oggetto di studio (AUC: 56%).

Il presente studio fornisce una serie di contributi innovativi rispetto a quanto già riportato nella letteratura scientifica. Innanzitutto, abbiamo valutato l'accuratezza diagnostica dell'ecografia in una coorte relativamente ampia di pazienti con una mono-oligoartrite di recente insorgenza utilizzando le definizioni OMERACT sia per la gotta che per la CPPD. Inoltre, abbiamo testato il valore discriminativo di diversi rilievi ecografici in diverse sedi anatomiche nella distinzione tra gotta e CPPD in tale scenario clinico.

Il presente studio ha diversi punti di forza. Innanzitutto, il protocollo ecografico di partenza ha incluso numerose articolazioni sia dell'arto superiore che dell'arto inferiore. Inoltre, le metodiche diagnostiche di riferimento usate per diagnosticare la gotta e la CPPD sono internazionalmente

accettate. Infine, abbiamo reclutato pazienti in modo prospettico e li abbiamo monitorati per sei mesi al fine di incrementare l'attendibilità della diagnosi definitiva.

Questo studio ha anche dei limiti. Primo tra tutti quello di non aver incluso le piccole articolazioni (ad esempio le articolazioni interfalangee o le articolazioni intertarsali) nel protocollo ecografico. Tuttavia, la scarsa quantità di liquido sinoviale presente in tali articolazioni in corso di sinovite renderebbe l'aspirazione difficile anche se l'ago venisse correttamente posizionato. Inoltre, abbiamo osservato una distribuzione piuttosto eterogenea ed asimmetrica dei distretti *target*, essendo il ginocchio il distretto *target* in più della metà dei pazienti. Ciò potrebbe aver determinato un *bias* nello sviluppo dei protocolli ecografici e nella determinazione della sua accuratezza diagnostica. Tuttavia, il disegno prospettico e il reclutamento consecutivo riflettono la reale epidemiologia dei pazienti che si presentano in un centro reumatologico di terzo livello con un quadro clinico di mono-oligoartrite di recente insorgenza. In aggiunta, le valutazioni ecografiche sono state condotte da un solo ecografista. Ciò può contribuire a limitare la generalizzabilità dei nostri risultati. Tuttavia, l'ecografista ha ricevuto un *training* specifico nell'ecografia nelle artropatie microcristalline. Inoltre, circa metà dei pazienti avevano avuto precedenti episodi di artrite.

Pertanto, l'accuratezza diagnostica dell'ecografia potrebbe essere più bassa in una coorte di soggetti con una breve durata di malattia e senza precedenti episodi di artrite.

Infine, nonostante l'eccellente abilità dell'ecografia di identificare i depositi microcristallini, l'analisi del liquido sinoviale rimane una metodica essenziale nel paziente con mono-oligoartrite di recente insorgenza dal momento che è il solo strumento che consente di escludere l'eziologia infettiva. Pertanto, va sempre ricordato che l'ecografia non va considerata come una alternativa all'analisi del liquido sinoviale, ma piuttosto come una tecnica complementare che può fornire preziose informazioni quando l'analisi del liquido sinoviale non è disponibile o nel soggetto in cui la genesi infettiva della mono-oligoartrite acuta è già stata esclusa.

CONCLUSIONI

La valutazione ecografica del distretto *target* ha mostrato una affidabile accuratezza per la diagnosi delle artropatie microcristalline nei pazienti con mono-oligoartrite di recente insorgenza. L'inclusione di altre sedi anatomiche non coinvolte dal processo infiammatorio, ma frequentemente interessate dalle artropatie microcristalline potrebbe incrementare le performance dell'ecografia nella diagnosi di gotta e CPPD ed ulteriori studi che indaghino questo argomento sono necessari.

BIBLIOGRAFIA

1. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum.* 2011;63 10:3136-41.
2. Trifiro G, Morabito P, Cavagna L et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:694-700.
3. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23 6:819-28.
4. Hak AE, Curhan GC, Grodstein F, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann Rheum Dis.* 2010;69 7:1305-9.
5. Kuo CF, See LC, Luo SF et al. Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49 1:141-6.
6. Dehghan A, Kottgen A, Yang Q et al. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet.* 2008;372 9654:1953-61.
7. Moi JH, Sriranganathan MK, Falzon L, Edwards CJ, van der Heijde DM, Buchbinder R. Lifestyle interventions for the treatment of gout: a summary of 2 Cochrane systematic reviews. *J Rheumatol Suppl.* 2014;92:26-32.
8. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11 11:649-62.
9. Desai J, Steiger S, Anders HJ. Molecular Pathophysiology of Gout. *Trends Mol Med.* 2017;23 8:756-68.

10. Emmerson BT. Identification of the causes of persistent hyperuricaemia. *Lancet*. 1991;337 8755:1461-3.
11. Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, Neogi T, Taylor WJ, Merriman TR. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77 7:1048-52.
12. Wang W, Bhole VM, Krishnan E. Chronic kidney disease as a risk factor for incident gout among men and women: retrospective cohort study using data from the Framingham Heart Study. *BMJ Open*. 2015;5 4:e006843.
13. Kapetanovic MC, Nilsson P, Turesson C, Englund M, Dalbeth N, Jacobsson L. The risk of clinically diagnosed gout by serum urate levels: results from 30 years follow-up of the Malmo Preventive Project cohort in southern Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2018;20 1:190.
14. So AK, Martinon F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13 11:639-47.
15. Tramontini N, Huber C, Liu-Bryan R, Terkeltaub RA, Kilgore KS. Central role of complement membrane attack complex in monosodium urate crystal-induced neutrophilic rabbit knee synovitis. *Arthritis Rheum*. 2004;50 8:2633-9.
16. Dalbeth N, Stamp L. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? *Ann Rheum Dis*. 2014;73 9:1598-600.
17. Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R et al. Gout, Hyperuricaemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions of disease states of gout. *Ann Rheum Dis*. 2019;78 11:1592-600.
18. Latourte A, Bardin T, Richette P. Prophylaxis for acute gout flares after initiation of urate-lowering therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53 11:1920-6.
19. Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB et al. Gout. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5 1:69.
20. Chhana A, Dalbeth N. The gouty tophus: a review. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17 3:19.

21. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75 1:210-7.
22. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet.* 2016;388 10055:2039-52.
23. 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 10:1789-98.
24. Shah K, Spear J, Nathanson LA, McCauley J, Edlow JA. Does the presence of crystal arthritis rule out septic arthritis? *J Emerg Med.* 2007;32 1:23-6.
25. Tedeschi Sara K, Issues in CPPD Nomenclature and Classification, 2019
26. Doherty M, Hunter DJ, Bijlsma J, Arden N, Dalbeth N. *Oxford Textbook of Osteoarthritis and Crystal Arthropathy.* 3rd ed. Oxford: Bell & Bain Ltd.; 2016.
27. Ogdie A, Taylor WJ, Neogi T et al. Performance of Ultrasound in the Diagnosis of Gout in a Multicenter Study: Comparison With Monosodium Urate Monohydrate Crystal Analysis as the Gold Standard. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69 2:429-38.
28. Grassi W, Okano T, Filippucci E. Use of ultrasound for diagnosis and monitoring of outcomes in crystal arthropathies. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27 2:147-55.
29. Grainger R, Dalbeth N, Keen H et al. Imaging as an Outcome Measure in Gout Studies: Report from the OMERACT Gout Working Group. *J Rheumatol.* 2015;42 12:2460-4.
30. Dalbeth N, Choi HK. Dual-energy computed tomography for gout diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15 1:301.
31. Richette P, Doherty M, Pascual E et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76 1:29-42.
32. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64 10:1431-46.

33. Peter Mandl, Maria Antonietta D'Agostino, Victoria Navarro-Compán et al. 2023 EULAR 83:752–759. doi:10.1136/ard-2023-22477.
34. 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 Su. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77:1194–9.
35. Neogi T, Jansen TLTA, Dalbeth N et al. 2015 Gout classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015;74:1789–98.
36. Kravchenko D, Behning C, Bergner R. How to Differentiate Gout, Calcium Pyrophosphate Deposition Disease, and Osteoarthritis Using Just Four Clinical Parameters. 2021, 11 6, 924.
37. Lee Y, Song G. Diagnostic accuracy of ultrasound in patients with gout: A meta-analysis. 2018 Apr;47 5:703-709.
38. Leonardo Punzi, Rossana Scrivo. Artropatie da microcristalli. *Reumatismo*, 2019; 71 S2: 18-20

Il percorso è stato lungo e pieno di difficoltà,

Non è stato semplice arrivare fin qui.

Ci sono state persone che hanno veramente creduto in me.

E grazie anche a loro sono riuscito a realizzare il mio sogno.

Ringrazio i miei genitori per il supporto costante,

mia sorella per avermi dimostrato che arrendersi non è un'opzione.

Grazie a mia nonna, semplicemente, senza la quale non sarei arrivato fin qui.

Grazie anche ai miei amici, che mi hanno compreso senza mai giudicarmi

Ma, soprattutto, a Giulio vanno i miei sinceri e sentiti ringraziamenti per avermi illuminato il percorso ed essere stato al mio fianco nei momenti più bui con pillole di esperienza e di incoraggiamento, portandomi ad apprezzare sempre di più la professione medica.

Sono riconoscente al professor Filippucci per la sua comprensione, la pazienza e per i suoi preziosi consigli.

Devo a me stesso il coraggio e la determinazione allo studio.

Sono felice di aver coronato il mio sogno.

“Il mondo è nelle mani di coloro che hanno il coraggio di sognare e di correre il rischio di vivere i propri sogni”

Paulo Coelho