

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Medicina

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE MEDICHE, CLINICHE E SPERIMENTALI.
INDIRIZZO IN SCIENZE REUMATOLOGICHE.
XXIV CICLO.

**EFFETTI DELLA FANGO-BALNEOTERAPIA
SULLE MANIFESTAZIONI CLINICHE E
SULL'INFIAMMAZIONE SINOVIALE
VALUTATA MEDIANTE ECOGRAFIA CON MEZZO DI
CONTRASTO (CEUS)
IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA
IN TRATTAMENTO CON FARMACI INIBITORI DEL TNF- α**

Direttore della Scuola: Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

Coordinatore d'indirizzo: Ch.mo Prof. Leonardo Punzi

Supervisore: Ch.mo Prof. Franco Cozzi

Dottorando: Luca Ciprian

*A Martino e Gemma
... i miracoli si ripetono*

SOMMARIO

LISTA DELLE ABBREVIAZIONI	1
ABSTRACT	3
Background	3
Methods	3
Results	4
Discussions and Conclusions	4
RIASSUNTO	7
Background	7
Metodi	7
Risultati	8
Discussione e conclusioni	9
1 INTRODUZIONE	11
2 SCOPO DELLO STUDIO	15
3 CASISTICA	16
4 METODI	17
4.1 Parametri di valutazione	17
4.2 CEUS (Contrast Enhancement Ultra Sonography) ad immersione	18
4.2.1 Metodica	18
4.2.2 Interpretazione ed elaborazione dei filmati	19
4.3 Metodologia statistica	20
5 RISULTATI	21
5.1 Parametri clinici, bioumorali e questionari	21
5.2 CEUS	21

6	DISCUSSIONE	23
7	CONCLUSIONI	28
	TABELLE	29
	Tabella 1: Criteri di inclusione ed esclusione	31
	Tabella 2: Caratteristiche generali dei pazienti arruolati nello studio	32
	Tabella 3: Risultati: parametri clinici	33
	Tabella 4: Risultati: differenze dei parametri esaminati (T1-T0) per singolo paziente .	34
	Tabella 5: Risultati: parametri CEUS.....	35
	FIGURE.....	37
	Figura 1: disegno dello studio	39
	Figura 2: Elaborazioni immagini CEUS.....	40
	Figura 3: curva enhancement articolare a T0	41
	Figura 4: Variazioni dello score radiologico alla CEUS	42
8	BIBLIOGRAFIA.....	43
	<i>RINGRAZIAMENTI</i>	49

LISTA DELLE ABBREVIAZIONI

Anti-CCP	Anticorpi anti-citrullina
AP	Artrite Psoriasica
AR	Artrite Reumatoide
BASDAI	Back Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
CDUS	Color Doppler Ultrasound
CE-RMN	Risonanza magnetica con mezzo di contrasto
CEUS	Contrast Enhancement Ultrasound
CnTi	Contrast Tune Imaging
DAS28	Disease Activity Score 28
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
EPAR	Relazione Pubblica di Valutazione Europea
FR	Fattore Reumatoide
GH	Global Health
GLM	modelli lineari generalizzati
HAQ	Health Assessment Questionnaire
IACUS	International Arthritis Contrast Ultrasound
ICH-GCP	International Conference on Harmonisation-Good Clinical Practice
IF	Articolazione interfalangea
IQUOLA	International Quality of Life Assessment
ISF	Indice sintetico dello stato di salute fisica nel SF-36
ISM	Indice sintetico dello stato di salute mentale nel SF-36
MCF	Articolazione metacarpofalangea
MOS	Medical Outcomes Study
mdc	Mezzo di contrasto
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PD	Power Doppler
PDUS	Power Doppler Ultrasound
RMN	Risonanza magnetica nucleare
ROI	Regione di interesse
SF-36	Short form 36
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
TAC	Tomografia assiale computerizzata

TNF α	Tumor Necrosis Factor-alpha
US	Ultrasound
VAS	Scala analogica visuale
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

ABSTRACT

Background

Mud and thermal baths have been used for millennia for the treatment of rheumatic diseases and musculoskeletal disorders in general.

The effects of these therapies on inflammation are complex and are not fully understood. However, recent basic research has shown favorable results on animal models of chronic inflammation.

Numerous scientific publications demonstrated utility of thermal therapy in combination with pharmacological treatment in some chronic inflammatory rheumatisms, especially in ankylosing spondylitis. Less is reported for psoriatic arthritis (AP), although psoriasis is a very common disease and profits from thermal water.

This study aims to evaluate the effects of mud-bath therapy, in addition to pharmacological therapy with inhibitors of TNF-alpha, on the clinical manifestations of psoriatic arthritis (PA). Further it intends to test effects of thermal therapy on residual articular inflammation as measured by contrast-enhanced ultrasound (CEUS) at synovial level.

Methods

This is a single-center, experimental, controlled, randomized, open-label pilot study.

After obtaining permission from the local ethics committee, 32 patients with AP (24 women and 8 men, mean age 53.2 years and mean duration of illness of 11.8 years), in follow-up in the rheumatology clinics of Padua, who had peripheral joint involvement and were treated with anti TNF-alpha for at least six months were enrolled. Patients were randomized into two groups: patients in group A were subjected to a series of mud-bath therapy in combination with pharmacological therapy, while patients in group B (controls) continued pharmacological therapy alone. Both groups were evaluated at time 0 (T0: baseline) and after 45 days (T1).

The mud-bath therapy treatment was performed in a spa of Montegrotto, according to the classical scheme used at the Terme Euganee.

All patients underwent clinical evaluation index, biochemical parameters, and validated questionnaires to measure disease activity and health status perceived by the patient (DAS28, inflammatory markers, number of swollen and tender joints, GH, VAS pain, BASDAI, PASI, HAQ, SF-36).

Both patients in group A and control group B underwent in time T0 and time T1 with CEUS in order to detect the residual joint inflammation. The films obtained were evaluated first by a blinded experienced radiologist and then processed with dedicated software, developed in collaboration with the Institute of Bioengineering.

Results

In the group of patients treated with pharmacological therapy alone (group B), most of the examined parameters (CRP, DAS28, swollen joints, tender joints, VAS, BASDAI, and PASI SF36) showed no statistically significant variations between T0 and T1 .

In contrast, in the group of patients undergoing thermal therapy (group A), the number of swollen joints and tender joints were reduced, and DAS28, VAS, BASDAI, HAQ, SF36 and PASI improved.

The radiologist analyzed films in T0 and T1 and did not detect differences between the group of subjects treated with the combination mud-bath therapy - anti-TNF alpha (group A) and those treated only with anti-TNF alpha (group B). However, software processing of contrast enhancement detected a more favorable variation of kinetic parameters in group A in agreement with the clinical and subjective improvement reported by patients undergoing the cycle of thermal therapy.

Discussions and Conclusions

The improvement in DAS28 and other indexes in the clinical assessment of the group of patients undergoing mud-bath therapy and their deterioration in the group treated only with anti-TNF-alpha demonstrates the favorable effect of thermal treatment in psoriatic arthritis.

This beneficial effect occurred also on the skin lesions, as confirmed by the improvement of PASI index that defines the extent and severity of psoriasis. These results are consistent with those of the few controlled studies published in literature.

CEUS, an imaging method highly sensitive to evaluate the joint inflammation, showed that locally in the joints examined there was no worsening of arthritis due to mud-bath therapy.

The processing of movies with a dedicated software, specifically designed to assess more accurately contrast enhancement, has instead found a different variation of kinetic parameters between the two groups. In particular, patients treated with drug therapy alone would seem to present a slight increase in joint inflammation at time T1 compared to baseline, while those also treated with mud-bath therapy would show the opposite trend.

The study has finally confirmed the effectiveness of mud-bath therapy in addition to anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis.

RIASSUNTO

Background

I fanghi ed i bagni termali sono utilizzati da millenni per la cura delle malattie reumatiche e in generale delle affezioni dell'apparato locomotore.

Complessi e ancora non del tutto chiariti sono gli effetti delle applicazioni termali sui fenomeni infiammatori. Recenti ricerche di base hanno comunque evidenziato risultati favorevoli delle applicazioni di fango su modelli sperimentali animali di flogosi cronica.

Numerosi lavori della letteratura scientifica pubblicati negli ultimi anni hanno dimostrato l'utilità della terapia termale anche in alcuni reumatismi infiammatori cronici, in associazione alla terapia farmacologica. In particolare, numerose esperienze sono state condotte nella spondilite anchilosante, mentre poco è stato riportato per l'artrite psoriasica (AP), nonostante la psoriasi sia una patologia molto diffusa e siano stati dimostrati gli effetti favorevoli di alcune acque termali sulle lesioni cutanee.

Questo studio si propone di valutare gli effetti della fango-balneoterapia, in aggiunta alla terapia farmacologica con inibitori del TNF-alfa, sulle manifestazioni cliniche dell'artrite psoriasica (AP). Intende inoltre verificare gli effetti di un ciclo di cura termale sulla flogosi articolare residua, valutata mediante ecografia con mezzo di contrasto (CEUS).

Metodi

Si tratta di uno studio pilota monocentrico, sperimentale, controllato, randomizzato, in aperto.

Dopo aver ottenuto l'autorizzazione dal comitato etico locale, sono stati arruolati 32 pazienti affetti da AP (24 donne e 8 uomini, di età media 53,2 anni e con durata media di malattia di 11,8 anni), in follow-up negli ambulatori della Reumatologia di Padova, che presentavano interessamento articolare periferico ed erano in trattamento con farmaci anti TNF-alfa da almeno sei mesi. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: i pazienti del gruppo A sono stati sottoposti ad un ciclo di fango-balneoterapia in associazione alla terapia farmacologica, mentre i pazienti del gruppo B

(controlli) hanno continuato la sola terapia farmacologica. Entrambi i gruppi sono stati valutati al tempo 0 (T0: baseline) e dopo 45 giorni (T1).

Il trattamento fango-balneoterapico è stato effettuato in uno stabilimento termale di Montegrotto, secondo lo schema classico utilizzato alle Terme Euganee.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione di indici clinici, parametri biumorali e questionari validati per misurare l'attività di malattia e lo stato di salute percepito dal paziente (DAS28, indici di flogosi, numero di articolazioni tumefatte e dolenti, GH, VAS del dolore, BASDAI, PASI, HAQ, SF-36).

Sia i pazienti del gruppo A sia quelli di controllo del gruppo B sono stati sottoposti al tempo T0 e al tempo T1 ad ecografia con mezzo di contrasto (CEUS), in grado di rilevare anche l'infiammazione articolare residua. I filmati ottenuti sono stati valutati prima in cieco da un Radiologo esperto e successivamente elaborati con un software dedicato, sviluppato in collaborazione con l'istituto di Bioingegneria.

Risultati

Nel gruppo dei pazienti trattati con la sola terapia farmacologica (gruppo B), la maggior parte dei parametri esaminati (PCR, DAS28, articolazioni tumefatte, articolazioni dolenti, VAS, BASDAI, SF-36 e PASI) non ha mostrato variazioni statisticamente rilevanti tra T0 e T1.

Nel gruppo dei pazienti sottoposti a terapia termale (gruppo A), nelle valutazioni effettuate 30 giorni dopo il ciclo di cura, si è ridotto il numero delle articolazioni tumefatte e delle articolazioni dolenti, e sono migliorati DAS28, VAS, BASDAI, HAQ, SF-36 e PASI.

L'analisi visiva dei filmati al tempo T0 e T1 da parte del Radiologo non ha rilevato diversità tra il gruppo dei soggetti trattati con l'associazione fangobalneoterapia – anti-TNF alfa (gruppo A) e quelli trattati solo con anti-TNF alfa (gruppo B). Le elaborazioni software dei filmati hanno inoltre rilevato una differente variazione di alcuni parametri cinetici tra i due gruppi nell'enhancement del mezzo di contrasto, concordi con il miglioramento clinico e soggettivo riferito dai pazienti sottoposti al ciclo di terapia termale.

Discussione e conclusioni

Il miglioramento del DAS28 e degli altri indici clinici di valutazione nel gruppo di pazienti sottoposti al ciclo di fango-balneoterapia e il loro peggioramento nel gruppo trattato solo con farmaci anti-TNF-alfa dimostra l'effetto favorevole della cura termale nell'artrite psoriasica.

Tale effetto benefico ha riguardato anche le lesioni cutanee, come confermato dal miglioramento del PASI, indice che definisce l'estensione e la gravità della psoriasi.

Questi risultati sono in linea con quelli dei pochi studi controllati pubblicati in letteratura.

La CEUS, metodica di imaging molto sensibile nel valutare l'infiammazione articolare, ha dimostrato che anche a livello locale nelle articolazioni esaminate non vi era accentuazione dell'artrite nei due gruppi di pazienti.

Le elaborazioni dei filmati con un software dedicato, creato appositamente per valutare in modo più fine l'enhancement del mezzo di contrasto, hanno invece rilevato una differente variazione di alcuni parametri cinetici tra i due gruppi. In particolare, i pazienti trattati con la sola terapia farmacologica sembrerebbero presentare un lieve aumento della flogosi articolare al tempo T1 rispetto al basale, mentre quelli sottoposti anche alla fango-balneoterapi mostrerebbero una tendenza inversa.

Lo studio ha in definitiva confermato l'efficacia della fango-balneoterapia in aggiunta alla terapia farmacologica anti-TNF-alfa nell'artrite psoriasica.

1 INTRODUZIONE

L'artrite psoriasica (AP) è una patologia infiammatoria cronica caratterizzata dall'associazione di artrite e psoriasi.

Viene classificata tra le spondiloartriti sieronegative. Presenta uno spettro di manifestazioni molto ampio, che secondo quanto proposto da Moll e Wright nel 1973, vengono distinte in cinque forme: oligoartrite asimmetrica, classica, mutilante, simil-reumatoide, simil-spondilite anchilosante.

Le articolazioni colpite presentano di norma aspetti erosivi con associata reazione osteoproliferativa. Può essere interessato lo scheletro assiale (rachide e sacroileite per lo più monolaterale), ma più frequentemente appare l'artrite periferica. In particolare sono spesso coinvolte le mani con dattilite o interessamento asimmetrico delle interfalangee (IF) e metacarpo-falangee (MCF). Circa l'80% dei pazienti presenta onicopatia.

La psoriasi può assumere aspetti diversi per gravità ed estensione. Se si esclude la psoriasi, l'impegno extraarticolare è relativamente raro e comprende essenzialmente congiuntivite, irite, fibrosi polmonare, xerostomia e xeroftalmia.

Nel decorso dell'artrite psoriasica spesso sono presenti fasi di relativa stabilità del quadro clinico, alternate a periodi di riaccensione della malattia. Nell'articolazione normale, la membrana sinoviale è una struttura molto vascolarizzata [1,2]; essa contiene arteriole, capillari e venule con minute perforazioni o fenestrazioni [3].

La distribuzione dei vasi sinoviali è altamente organizzata e non uniforme. Il maggior numero di vasi è localizzato nel sublining sinoviale in stretto rapporto con lo spazio articolare, o nella zona a contatto con la capsula articolare.

Lo strato della membrana sinoviale in più stretta apposizione con il liquido sinoviale presenta capillari con un minor numero di anastomosi, quasi un circolo terminale. Tali capillari hanno una struttura simil-glomerulare e sono fenestrati. Esternamente, nella zona a contatto con la capsula articolare, i vasi anastomizzano tra loro, formando un plesso in grado di regolare il flusso sanguigno all'interno della membrana sinoviale. Tra questi due strati sono

presenti dei capillari rettilinei che trasportano il sangue dal plesso al sublining. [4].

Le vene seguono le arterie, ma presentano un maggior volume di sangue con due vasi venosi per ogni vaso arterioso. Nel plesso superficiale ci sono normalmente due vene per arteria, con molte anastomosi tra di loro.

Già da più di 50 anni sono descritte alterazioni vascolari in corso di artrite reumatoide [5,6] e psoriasica (AP) [7,8]. Al momento, tuttavia, le conoscenze sulla struttura vascolare della membrana sinoviale, sui diversi patterns di vascolarizzazione e sulla loro relazione con lo stadio e il tipo di artrite sono molto scarse. Tutte le informazioni derivano da esami micro- e macroscopici ottenuti con procedure invasive (biopsia, artroscopia, operazioni a cielo aperto) soprattutto dalle grandi articolazioni [8-1], più facilmente accessibili per questa tipologia di esami.

Nella sinovite del ginocchio un aumento della vascolarizzazione è stato riscontrato in tutti i casi di AP, artrite reattiva e artrite reumatoide (AR), inoltre è stato identificato un distinto pattern vascolare per AR (vasi diritti, moderatamente dilatati e più distanziati gli uni dagli altri [1,2]) e AP (vasi tortuosi e dilatati [10]) nella maggior parte dei pazienti [11].

Nell'AP la proliferazione villosa, il tessuto di granulazione e la propagazione del panno sembrano essere distribuiti in modo più disomogeneo nelle varie parti dell'articolazione [12].

Nell'articolazione infiammata i diversi fenomeni locali (riorganizzazione dell'architettura vascolare, aumento della pressione intra-articolare, liberazione di mediatori chimici) ne modificano il flusso sanguigno, al punto che la sua misurazione è stata proposta come indicatore per definire la severità della sinovite [13].

L'ecografia è particolarmente adatta a rilevare le alterazioni tipiche dell'artrite. E' una tecnica consolidata nella pratica clinica, sicura, non invasiva e priva di effetti collaterali.

L'impiego del mezzo di contrasto aggiunge numerose informazioni all'esame base ed aumenta in particolare la sensibilità nel rilevare il flusso sanguigno patologico nel panno sinoviale e nelle strutture periarticolari. L'esperienza clinica e le evidenze finora ottenute da studi internazionali dimostrano l'utilità di questa metodica anche nello studio delle patologie infiammatorie articolari [14].

I fanghi ed i bagni termali sono utilizzati da millenni per la cura delle malattie reumatiche e in generale delle affezioni dell'apparato locomotore [15]. I loro effetti terapeutici si esplicano attraverso una serie di meccanismi combinati di tipo fisico, chimico e meccanico. Tra essi prioritario è il ruolo del calore, che determinando un aumento della temperatura corporea, eleva la soglia del dolore ed esplica un effetto miorilassante; provoca inoltre vasodilatazione locale e generale, con miglioramento delle condizioni di nutrizione dei tessuti e con eliminazione di mediatori coinvolti nei processi patologici. Quando l'applicazione calorica è particolarmente intensa, come durante una seduta completa di fangoterapia, si verifica nell'organismo un'attivazione neuro-ormonale che si sostanzia tra l'altro nella liberazione in circolo di peptidi oppioidi quali le endorfine, sostanze dotate di un notevole effetto antalgico [16]. Questa reazione spiega la riduzione della sintomatologia dolorosa che si manifesta durante il ciclo di cura fangoterapica e che diviene più spiccata nelle settimane successive, mantenendosi per un periodo di tre-cinque mesi.

Complessi e ancora non del tutto chiariti sono gli effetti delle applicazioni termali sui fenomeni infiammatori. Assodato che l'azione proflogistica del calore peggiora l'infiammazione acuta, recenti ricerche di base hanno invece evidenziato risultati favorevoli delle applicazioni di fango su modelli sperimentali di flogosi cronica. La nostra Scuola di Padova ha effettuato uno studio su un modello largamente impiegato, quello della flogosi indotta nel ratto dall'iniezione nella zampa di adiuvante di Freund, evidenziando un effetto anti-infiammatorio delle applicazioni termali su questo modello sperimentale di artrite cronica [17].

Dalle evidenze sui meccanismi d'azione dei fanghi e dei bagni scaturiscono le indicazioni alla terapia termale in Reumatologia [18-34].

Gli effetti antalgico e miorilassante della fangoterapia e della balneoterapia trovano la loro applicazione terapeutica innanzitutto nell'osteoartrosi e nella fibromialgia, ma numerosi lavori della letteratura scientifica pubblicati negli ultimi anni hanno dimostrato la loro utilità anche in alcuni reumatismi infiammatori cronici, in particolare nelle spondiloartriti. Lo studio più ampio è stato effettuato su una casistica molto numerosa di 120 pazienti olandesi affetti da spondilite anchilosante, che hanno ricavato un notevole beneficio da un ciclo di trattamenti termali, mantenendolo a lungo termine, come

dimostrato dalle valutazioni effettuate a 40 settimane di distanza [30]. Uno studio recente condotto alle Terme Euganee ha dimostrato un miglioramento clinico significativo, perdurante anche a distanza di sei mesi da un ciclo di fanghi e bagni, in un gruppo di pazienti affetti da una forma particolare di spondilite, quella associata alle malattie infiammatorie croniche dell'intestino (morbo di Crohn e colite ulcerosa), senza che essi andassero incontro a riaccensioni della flogosi a livello intestinale o della colonna vertebrale [35].

Nonostante gli effetti favorevoli di alcune acque termali sulle lesioni psoriasiche, pochi lavori sono stati pubblicati sull'argomento [35-36]. Essi hanno comunque dimostrato un notevole beneficio sulle lesioni cutanee (quantificato con la riduzione del PASI) e sull'artrite, documentato dalla riduzione della rigidità mattutina, della conta delle articolazioni infiammate e del test di Schober per la colonna [35]. L'efficacia dei fanghi e dei bagni sulle lesioni cutanee psoriasiche appare legata all'azione cheratolitica, antiinfiammatoria ed antisettica di alcune acque termali. I buoni risultati osservati nell'artrite psoriasica sono riconducibili all'azione antiedemigena dovuta all'ipertonica del fango e alla rimozione di mediatori della flogosi a seguito della vasodilatazione indotta dal calore; potrebbero anche contribuirvi i peptidi oppioidi liberati in circolo come reazione allo stress termico, poiché è stata segnalata la loro possibile interferenza con alcune funzioni cellulari coinvolte nel processo infiammatorio.

2 SCOPO DELLO STUDIO

Questo studio si propone di valutare l'efficacia della fango-balneoterapia, in aggiunta alla sola terapia farmacologica con inibitori del TNF alfa, nel migliorare il quadro clinico dell'artrite psoriasica (AP): la flogosi articolare a livello periferico ed assiale, le manifestazioni cutanee, la funzionalità articolare e la qualità della vita.

A tale scopo sono stati valutati indici clinici, parametri bioumorali e questionari riconosciuti efficaci nel misurare l'attività di malattia e lo stato di salute come percepito dal paziente (DAS28, indici di flogosi, numero di articolazioni tumefatte e dolenti, VAS del dolore, BASDAI, PASI, HAQ, SF-36).

Come indagine strumentale è stata impiegata la CEUS per definire l'infiammazione a livello delle articolazioni della mano. La metodica di acquisizione delle immagini è stata adattata per ottenere una migliore risoluzione spaziale (migliore focalizzazione sull'articolazione in esame) e temporale (stabilizzazione della sonda ecografica e conseguente acquisizione di filmati con minimi artefatti di movimento). I filmati ottenuti sono quindi stati valutati da un radiologo esperto ed elaborati con un software dedicato. Si tratta di uno studio pilota monocentrico, sperimentale, controllato, randomizzato, in aperto. Lo studio è stato autorizzato dal comitato etico locale.

3 CASISTICA

Lo studio è stato condotto in 32 pazienti affetti da AP in terapia con anti-TNF alfa, in follow-up negli ambulatori dell'Unità Complessa di Reumatologia dell'Università di Padova, che rispondevano ai criteri di inclusione ed esclusione elencati nella tabella 1, e che hanno accettato di partecipare allo studio.

I pazienti avevano una età media di 53,15 anni ($\pm 12,6$), con un rapporto maschi/femmine 1/3 ed una durata media di malattia di 11,9 anni ($\pm 6,51$). Le loro caratteristiche sono riassunte nella tabella 2.

Dopo la selezione, i pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: i pazienti del *gruppo A* sono stati sottoposti ad un ciclo di fango-balneoterapia in associazione alla terapia farmacologica, mentre i pazienti del *gruppo B* (controlli) hanno continuato la sola terapia farmacologica. Entrambi i gruppi sono stati valutati al tempo 0 (T0: arruolamento) e dopo 45 giorni (T1) con visita specialistica reumatologica e con i parametri clinici, bioumorali e strumentali qui di seguito elencati (vedi figura 1).

Il trattamento termale è stato eseguito secondo lo schema classico utilizzato alle terme Euganee [37]: 12 sedute nell'arco di due settimane. Il fango veniva applicato su tutta la superficie corporea, lasciando liberi il volto e la parte anteriore del collo e del torace, alla temperatura di 40-45 °C per 15 minuti. Seguiva nello stesso camerino una doccia di pulizia e un bagno in vasca con acqua termale alla temperatura di 38°C per 10 minuti.

Le sedute fango-balneoterapiche sono state effettuate in uno stabilimento termale di Montegrotto Terme (Padova).

4 METODI

4.1 Parametri di valutazione

Comprendevano indici clinici (DAS28, conta delle articolazioni tumefatte, conta delle articolazioni dolenti alla palpazione, GH attività di malattia percepita dal paziente, VAS del dolore, BASDAI, PASI), parametri bioumorali (PCR), valutazioni dello stato funzionale (HAQ) e qualità di vita del paziente (SF-36).

Il GH (Global Health) definisce l'attività di malattia percepita dal paziente ed è uno degli indici che compongono il DAS28. Può assumere valori da 0 a 100; dove i valori più bassi indicano una minore percezione di gravità di malattia.

Il consumo di steroide viene calcolato rapportandosi alla dose equivalente di prednisone.

Il DAS28 (Disease Activity Score 28), inizialmente validato per l'artrite reumatoide [38], è correntemente utilizzato anche per definire l'attività di malattia delle artriti sieronegative. Viene calcolato su un totale di 28 articolazioni. E' rappresentato da un numero superiore o uguale a 0; un valore del DAS28 minore o uguale a 2,6 indica che la malattia è in fase di remissione, per un valore compreso tra 2,6 e 3,2 si definisce una fase di attività di malattia lieve, tra 3,2 e 5,1 moderata, se il valore risulta superiore a 5,1 l'attività di malattia viene definita grave.

La VAS dolore è una scala analogica visuale in cui il paziente indica l'intensità del dolore.

Il BASDAI (Back Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) misura l'attività di malattia. Consta di 6 domande su scala VAS che valutano i 5 sintomi principali:

- affaticamento,
- dolore assiale,
- dolore delle articolazioni periferiche,
- aree di dolorabilità localizzata,
- rigidità mattutina.

Il punteggio finale varia tra 0 e 10; più è elevato il punteggio, maggiore è l'attività di malattia.

Correla con la percezione di malattia del paziente e permette una buona valutazione sia dell'interessamento assiale, sia di quello periferico.

Le manifestazioni cutanee della psoriasi sono state quantificate attraverso il PASI. Questo indice clinico fu introdotto nel 1978 dai medici svedesi Fredriksson e Pettersson per valutare la gravità e l'evoluzione della psoriasi cutanea. Viene compilato dal medico in base alle caratteristiche delle chiazze psoriasiche (desquamazione, eritema ed ispessimento) e alla loro estensione suddivisa in cinque distretti corporei. Fornisce un punteggio variabile tra 0 (assenza di psoriasi) e 72 (psoriasi grave).

L'HAQ valuta lo stato funzionale del paziente [39]. Il questionario, compilabile in 5-8 minuti, comprende 20 quesiti riguardanti altrettanti atti della vita quotidiana, suddivisi in 8 differenti categorie (lavarsi e vestirsi, alzarsi, camminare, igiene, attività, mangiare, raggiungere oggetti ed afferrare) ed esplora elettivamente la disabilità funzionale.

Il SF-36 [40] è un questionario sviluppato nel corso del progetto del Medical Outcomes Study (MOS) per valutare i principali "concetti" riguardanti lo stato di salute. E' stato validato originariamente negli Stati Uniti e successivamente tradotto e adattato in diversi contesti linguistici. I dati raccolti nel Progetto dell'International Quality of Life Assessment (IQUOLA) dimostrano che è uno strumento valido ed affidabile anche nella versione italiana. Gli indici sintetici che descrivono globalmente lo stato di salute fisica -ISF- (attività fisica, ruolo e salute fisica, salute in generale, dolore) e quello mentale -ISM- (vitalità, ruolo e stato emotivo, salute mentale, attività sociali) sono stati ottenuti dall'aggregazione delle sottoscale costituenti il questionario. I quesiti e le scale dell'SF- 36 sono organizzati in modo tale che tanto più è elevato il punteggio, tanto migliore è lo stato di salute percepito dal soggetto.

4.2 CEUS (*Contrast Enhancement Ultra Sonography*) ad immersione

4.2.1 Metodica

E' stato utilizzato un ecografo Esaote MyLab 70 con sonda lineare 6-18 Mhz e con sonda dedicata alle applicazioni contrastografiche. Sono state studiate le articolazioni metacarpofalangee (MCF) e interfalangee (IF) in B-mode e con Power Doppler (PD).

E' stata identificata l'articolazione che presentava maggiore flusso al color doppler e/o maggiore versamento articolare; per i pazienti con artrite in remissione, è stata scelta l'articolazione che presentava maggiore proliferazione sinoviale e/o presenza di erosioni ossee.

Per lo studio dinamico, l'articolazione scelta è stata studiata dorsalmente sul piano sagittale, con la mano in posizione neutra posta all'interno di una vaschetta contenente acqua a 28 °C. La sonda, mantenuta ferma da un cavalletto, era collocata nell'acqua 10 mm sopra l'articolazione in esame e il fuoco posto a livello della sinovia. L'acqua sostituiva il gel come interfaccia sonda-cute. E' stato iniettato in una vena periferica del braccio controlaterale un bolo di 4,8 ml di esafluoruro di zolfo (SonoVue®, Bracco International) seguito da un'iniezione di 10 ml di soluzione salina [41].

L'articolazione è stata valutata mediante tecnica Contrast Tune Imaging (CnTi, Esaote, Esaote) e le immagini ottenute sono state salvate in formato digitale.

4.2.2 Interpretazione ed elaborazione dei filmati

I filmati ottenuti sono stati valutati da un Radiologo che non era a conoscenza della clinica e dell'identità del paziente, né del trattamento utilizzato. Per ogni filmato era proposto un punteggio da 0 a 2 secondo una scala semi-quantitativa di valutazione come definito dallo studio IACUS [42]. Il grado 0 è assegnato in assenza di enhancement; il grado 1 in presenza di un enhancement lieve; il grado 2 in presenza di enhancement elevato.

I filmati ottenuti sono stati ulteriormente analizzati con un software creato in collaborazione con la facoltà di Bioingegneria, in grado di quantificare numerosi parametri di flusso articolare [43,44].

Dopo una prima fase di preprocessing dei video, il cui scopo principale è assicurare l'allineamento fra l'immagine B-mode ed i frame in modalità CnTi, sono state individuate in modo semiautomatico la membrana sinoviale, e la regione peri-sinoviale (vedi figura 2).

Poi sono stati stimati i parametri di una curva gamma in ogni pixel della regione sinoviale e perisinoviale, per descrivere quantitativamente le caratteristiche cinetiche della comparsa/scomparsa del mezzo di contrasto. Si è così ottenuta una curva intensità/tempo, rappresentata graficamente nella figura 2 e descritta dalla seguente funzione:

$$f(t) = A(t - t_0)^a \cdot e^{(t-t_0)/b}$$

Infine, per ognuna delle due regioni considerate, sono state calcolate le statistiche dei parametri ottenuti pixel per pixel, in modo da poter descrivere succintamente ma accuratamente le caratteristiche principali delle regioni.

4.3 Metodologia statistica

I dati demografici e le caratteristiche cliniche dei pazienti al momento dell'ingresso nello studio sono stati oggetto di analisi statistica descrittiva, mediante il calcolo di media, deviazione standard, mediana, valore minimo e massimo nel caso di variabili di tipo continuo, e di frequenze e percentuali, quando di tipo qualitativo. L'aderenza al modello normale delle variabili quantitative è stata valutata mediante l'applicazione del test di Shapiro-Wilk. I risultati sono presentati per gruppo di trattamento.

La variazione tra il tempo basale (T0) ed il follow-up (T1) delle caratteristiche dei due gruppi di pazienti (trattati e non trattati) è stata descritta separatamente per gruppo. La significatività della differenza entro gruppo è stata verificata mediante test t di Student per dati dipendenti, o mediante il test di Wilcoxon dei ranghi con segno, quando le variabili erano distribuite in modo non normale o rappresentavano dei punteggi. La significatività della differenza della variazione per ogni variabile tra i due gruppi è stata analizzata mediante l'applicazione di modelli lineari generalizzati (procedura GLM) in modo da aggiustare l'effetto del trattamento per l'intensità del valore della variabile al tempo basale.

5 RISULTATI

5.1 Parametri clinici, biumorali e questionari.

Nel gruppo dei pazienti trattati con la sola terapia farmacologica (gruppo B), la maggior parte dei parametri esaminati (PCR, DAS28, articolazioni tumefatte, articolazioni dolenti, VAS, BASDAI, SF-36 e PASI) non mostrano differenze statisticamente rilevanti tra T0 e T1. Solamente per GH e HAQ è presente un peggioramento significativo (p rispettivamente 0,03 e 0,05).

Nel gruppo dei pazienti sottoposti a terapia termale (gruppo A), nelle valutazioni effettuate 30 giorni dopo il ciclo di cura, si è ridotto il numero delle articolazioni tumefatte e delle articolazioni dolenti, sono migliorati DAS28, VAS, BASDAI, HAQ, SF-36 e, PASI.

I valori di PCR hanno mostrato una tendenza al miglioramento, che tuttavia non ha raggiunto la significatività statistica.

Confrontando tra loro i due gruppi e aggiustando l'analisi per i valori basali, si nota che il trattamento termale agisce positivamente su tutti i parametri esaminati, ad eccezione della PCR che rimane sostanzialmente invariata.

I risultati sono riassunti in tabella 3.

5.2 CEUS

L'analisi visiva dei filmati al tempo T0 e T1 da parte del Radiologo non ha rilevato diversità tra il gruppo dei soggetti trattati con l'associazione fangobalneoterapia – anti-TNF alfa (gruppo A) e quelli trattati solo con anti-TNF alfa (gruppo B). Tra i pazienti del gruppo A il grading radiologico è rimasto invariato nel 61% dei casi, nel 22% è migliorato e nel 17% è peggiorato. Tra i controlli il 71% dei pazienti è rimasto invariato, il 14% è migliorato e il 14% è peggiorato. Le variazioni del grading radiologico nei due gruppi sono riportate in dettaglio in figura 3.

Nella tabella 4 sono riportate, per ogni singolo paziente dello studio, le variazioni dei parametri ottenuti dall'elaborazione dei filmati, confrontate con le differenze (T1-T0) dello score radiologico e degli indici clinici.

Quattro filmati nel gruppo dei soggetti sottoposti al trattamento termale, sono stati esclusi dall'elaborazione per artefatti di movimento. Nello stesso gruppo un paziente ha presentato in T1 una completa remissione della flogosi articolare locale, con assenza di enhancement articolare al CnTi.

Dalla tabella 4 si può facilmente notare la tendenza al peggioramento nei soggetti che hanno proseguito con la sola terapia farmacologica (dati evidenziati in rosso) e, viceversa, la tendenza al miglioramento nei pazienti sottoposti a trattamento termale (dati evidenziati in rosso).

Conducendo un effect test monovariato, per verificare se alcuni dei parametri cinetici varino nei due gruppi in maniera significativa, si osserva come i cambiamenti più rilevanti avvengano all'interno della regione sinoviale (vedi tabella 5). In particolare, vi è una differenza nella variazione del tempo di comparsa del mezzo di contrasto ($p=0,05$), che ritarda nei pazienti trattati con l'associazione fangobalneoterapia – anti-TNF alfa. Si osserva inoltre una variazione significativa per la costante di washout ($p<0.05$), legata ad un rallentamento dell'uscita dal distretto sinoviale del mezzo di contrasto nei pazienti non sottoposti a fangobalneoterapia e, viceversa, ad una accelerazione per il gruppo sottoposto a fango balneoterapia. Infine, vi è una differenza di variazione significativa per la dimensione delle aree sinoviali coinvolte dal mezzo di contrasto ($p<0.05$): nel gruppo A la dimensione delle aree diminuisce, mentre aumenta nel gruppo B.

Tutte le variazioni dei parametri nella regione perisinoviale, risultano invece non significative o ai limiti della significatività.

6 DISCUSSIONE

L'introduzione in terapia negli ultimi anni dei farmaci biologici ha notevolmente migliorato la prognosi e la qualità di vita nei pazienti con artrite psoriasica.

La terapia termale si è dimostrata efficace nell'artrosi, mentre più controverso è l'impiego nell'artrite. Sebbene siano sempre più numerose le evidenze scientifiche sulla possibilità di un suo utilizzo anche in queste patologie, rimangono dubbi sull'opportunità di applicare calore su un'articolazione già infiammata.

Il nostro scopo era di valutare se la fango-balneoterapia potesse essere utile, e comunque non dannosa, nel ridurre le varie manifestazioni dell'artrite psoriasica in associazione alla terapia farmacologica.

I maggiori problemi che abbiamo rilevato nel corso dello studio sono stati: il reclutamento dei pazienti, la scelta dell'intervallo più appropriato per valutare l'efficacia del trattamento termale e l'assenza di un placebo efficace che sostituisse la fango-balneoterapia.

Tra i 240 pazienti seguiti presso gli ambulatori della Reumatologia di Padova che rispettavano i requisiti dello studio, solo 32 hanno accettato di far parte della sperimentazione (la maggior parte ha rinunciato per impegni familiari e lavorativi). Il campione è comunque rappresentativo della popolazione da esaminare e le sue caratteristiche rispecchiano i dati epidemiologici della malattia, fatta eccezione per il rapporto maschi:femmine (1:3).

La randomizzazione è avvenuta senza particolari problemi poiché anche il gruppo dei controlli poteva, una volta completato lo studio, usufruire gratuitamente delle cure termali e del soggiorno in albergo.

Dopo aver accettato di aderire alla sperimentazione, nessuno dei pazienti si è ritirato dallo studio, portando a termine il ciclo di terapia termale senza riaccensione nella malattia o altri effetti collaterali.

In base alla nostra esperienza, supportata anche da alcune evidenze scientifiche [17], l'intervallo di un mese è sufficiente per valutare gli adattamenti metabolici dell'organismo al trattamento termale e per superare l'effetto placebo relativo alla permanenza nello stabilimento termale.

Per stimare l'efficacia del trattamento nell'artrite psoriasica abbiamo utilizzato diversi indici clinici e alcuni questionari.

Il DAS28 è l'indice maggiormente utilizzato per monitorare l'attività di malattia nel tempo. Si basa su valutazioni cliniche (numero di articolazioni tumefatte, numero di articolazioni dolenti alla palpazione), parametri bioumorali (PCR) ed attività di malattia come percepita dal paziente (Global Health – GH). Come si può notare nella tabella 3, esso non varia nel gruppo di controllo, mentre mostra un miglioramento statisticamente significativo ($p\ 0,02$) nei pazienti sottoposti a trattamento termale. Il dato è ancora più evidente se si confrontano le differenze delle variazioni che si hanno all'interno dei due gruppi tra T0 e T1 (effetto del trattamento aggiustato per il valore basale). Anche gli indici di cui è composto il DAS28 (GH, numero di articolazioni tumefatte e dolenti) presentano lo stesso comportamento. Solo la PCR non varia significativamente: questo conferma che non c'è riattivazione della flogosi sistemica.

Allo stesso modo tutti gli altri indici (VAS del dolore, BASDAI, HAQ, SF-36) presentano una tendenza al miglioramento nel gruppo A e al peggioramento nei controlli. Attraverso questi indici abbiamo completato lo studio del paziente nella sua globalità, valutando in particolare l'intensità del dolore (VAS), la percezione di malattia (BASDAI), lo stato funzionale (HAQ) e la qualità di vita (SF-36).

Altra importante osservazione è l'evidente effetto che la terapia ha avuto sulla psoriasi cutanea.

In letteratura, nonostante siano noti i benefici della balneoterapia sulle alterazioni cutanee, gli studi controllati sono pochi e limitati per lo più alla sola balneoterapia (i più importanti sono stati condotti nelle terme di Comano[45]).

Per spiegarne l'efficacia tra i meccanismi imputati, molto importante è l'effetto cheratinolitico, visto che spesso le squame sono sede di sovrainfezioni. A tal proposito è bene ricordare che le acque solfuree hanno anche proprietà antibatteriche.

A dispetto di quanto si è visto per la balneoterapia, l'efficacia della fango-balneoterapia nell'artrite psoriasica è stata però ancora poco studiata. I maggiori studi sono stati condotti nelle Terme del Mar Morto e gli ottimi risultati ottenuti non possono essere imputati solo all'azione della terapia termale ma anche alle condizioni climatiche particolari di quella regione [35]. I dati raccolti nel nostro studio hanno evidenziato un significativo miglioramento del PASI, indice specifico per valutare l'estensione e la gravità

delle lesioni psoriasiche cutanee, confermando l'efficacia della fangobalneoterapia anche nel trattamento della psoriasi cutanea.

Ritornando all'artrite, in corso di flogosi i diversi fenomeni locali (riorganizzazione dell'architettura vascolare, aumento della pressione intraarticolare, mediatori chimici) modificano il flusso sanguigno articolare.

La sinovite è l'alterazione patologica primaria nelle artriti infiammatorie croniche, presente già nella fase preclinica delle artriti sistemiche [46] e si accompagna alla neovascolarizzazione della membrana sinoviale. Neovascolarizzazione e formazione del panno sembrano essere due processi distinti, ma tra loro interdipendenti. Nonostante le scarse conoscenze in questo ambito, sembra che la neoangiogenesi preceda la formazione del panno e sia un fattore necessario nel progredire della flogosi. Al tempo stesso la flogosi sostiene la neoangiogenesi attraverso la produzione di diversi mediatori chimici.

Le metodiche radiologiche convenzionali (radiologia, TAC, scintigrafia) non permettono una valutazione diretta dell'iperplasia sinoviale.

La risonanza magnetica è un eccellente strumento per definire lo spessore e il volume del panno sinoviale. Può inoltre valutare l'edema osseo (che è un precursore di erosioni), la cartilagine (visualizzazione diretta) e il grado di infiammazione nella sinovite [47]. Risulta tuttavia un esame lungo, costoso, ha una risoluzione inferiore rispetto all'ecografia nello studio delle articolazioni più superficiali e presenta controindicazioni nel caso di impianti metallici, elettronici e nei pazienti disabili o claustrofobici. Inoltre, se l'esame viene effettuato con mdc, possono venire studiate solo poche articolazioni contemporaneamente [47].

Recentemente alcuni studi hanno dimostrato che la CEUS (Contrast Enhancement Ultra Sonography) è molto più sensibile dei segni clinici, del PDUS (Power Doppler US) e della RMN con mdc nell'identificare la sinovite del recesso soprapatellare [48,49].

Inoltre la CEUS rispetto alla CE-RMN è in grado di evidenziare meglio le modificazioni del compartimento vascolare in quanto il mdc utilizzato con la US sembra rimanere confinato all'interno del vaso e viene meno probabilmente perso nel liquido sinoviale [50].

Attraverso la CEUS ad immersione abbiamo potuto misurare le caratteristiche del flusso sanguigno nelle strutture articolari e quindi, indirettamente, ottenere una stima del grado di infiammazione articolare.

In questo modo abbiamo registrato con tecniche di imaging l'effetto del trattamento termale, rispetto ai controlli che hanno proseguito con la sola terapia farmacologica.

La valutazione dei filmati da parte di personale esperto ha dimostrato che anche a livello locale nelle articolazioni esaminate non vi era aggravamento dell'artrite, confermando che la fango-balneoterapia non induce una riaccensione della patologia infiammatoria.

Le elaborazioni dei filmati con un software dedicato, creato appositamente per valutare in modo più fine l'enhancement del mezzo di contrasto, hanno inoltre rilevato una differente variazione di alcuni parametri cinetici tra i due gruppi.

Rappresentando graficamente l'enhancement medio di tutti i soggetti partecipanti allo studio al tempo T0 in una curva intensità-tempo (vedi figura 2), si nota una fase di salita in cui il mezzo di contrasto arriva a livello delle strutture articolari (fase arteriosa) seguita da una fase di discesa (fase venosa), corrispondente ad una diminuzione del segnale eco.

I parametri più significativi sono risultati:

- il tempo medio di comparsa (t_0),
- la costante di wash out (b), inversamente legata alla velocità di uscita del mezzo di contrasto dal distretto articolare (se b aumenta, la velocità di deflusso cala, la coda della curva si alza ed il mezzo di contrasto scompare dopo).
- l'area media delle regioni attive.

In particolare, i soggetti trattati con la sola terapia farmacologica sembrerebbero presentare un lieve aumento della flogosi articolare al tempo T1 rispetto al basale, che si rispecchia in un afflusso arterioso precoce (diminuzione di t_0), un wash out più lento (aumento di b) e una maggiore estensione delle regioni evidenziate dal mezzo di contrasto (area media delle regioni attive). La tendenza è invertita nei soggetti che hanno eseguito anche il ciclo di fengobalneoterapia.

Altro dato interessante è l'assenza di variazioni significative nel valore di picco (Y_{max}) e nel flusso medio (rappresentato dall'area sotto la curva per unità di tempo): questo giustifica che all'analisi visiva dei filmati non vengano percepite variazioni di enhancement articolare.

Dai risultati ottenuti dall'elaborazione dei filmati appare quindi essere presente un "peggioramento subclinico" nei soggetti trattati con la sola

terapia farmacologica, mentre nei soggetti sottoposti a terapia termale la flogosi articolare appare ridursi.

L'effetto antiinfiammatorio della fango-balneoterapia era già stato ipotizzato, ma non ne sono mai stati identificati con certezza i meccanismi. Sono state ipotizzate modifiche ormonali [17] o l'apporto di sostanze antiflogistiche non meglio identificate. L'iperosmolarità del fango ha un effetto antiedemigeno che può contribuire a ridurre l'infiammazione.

Nel caso particolare, il calore potrebbe giocare un ruolo importante. La vasodilatazione e il maggior flusso anche a livello articolare potrebbero non solo aiutare a rimuovere eventuali sostanze proflogistiche, ma anche aumentare la disponibilità locale di farmaco.

7 CONCLUSIONI

La fango-balneoterapia in associazione alla terapia con farmaci biologici si è dimostrata efficace nel ridurre l'attività di malattia nei pazienti con artrite psoriasica rispetto ai controlli trattati con la sola terapia farmacologica.

Tutti gli indici clinici esaminati (DAS28, VAS paziente, BASDAI, HAQ, SF-36) hanno dimostrato un miglioramento statisticamente rilevante dopo il trattamento.

La metodica di imaging utilizzata, in grado di quantificare la vascolarizzazione sinoviale e quindi indirettamente il grado di infiammazione articolare, ha dimostrato che la terapia termale non provoca riaccensione locale dell'artrite.

L'elaborazione computerizzata delle immagini ha rilevato un miglioramento degli indici di infiammazione sinoviale (t_0 , costante di washout, area media delle regioni attive).

Il miglioramento del PASI, che definisce l'estensione e la gravità della psoriasi, conferma l'effetto benefico della fango-balneoterapia anche nelle manifestazioni cutanee della malattia.

TABELLE

Tabella 1: Criteri di inclusione ed esclusione

Criteri di inclusione:
<ul style="list-style-type: none">• Età > 20 anni• Diagnosi di artrite psoriasica secondo i criteri di Vancouver• Terapia con anti-TNFalfa da almeno sei mesi• Malattia clinicamente stabile negli ultimi sei mesi• Impegno di almeno una articolazione MCF o IF presente o pregressa• Accettazione e firma del consenso informato a partecipare allo studio
Criteri di esclusione:
<ul style="list-style-type: none">• Variazioni terapeutiche di dosaggio o tipo farmaci di fondo per la terapia dell'artrite psoriasica negli ultimi sei mesi• Patologie che controindicano la terapia termale:<ul style="list-style-type: none">○ Cardiopatie gravi○ Aritmie non stabilizzate○ Vasculopatie gravi○ Grave insufficienza renale○ Neoplasie comparse o trattate negli ultimi cinque anni○ Interventi chirurgici negli ultimi quattro mesi○ Epilessia○ Pregresse tromboflebiti○ Malattia infettiva acuta o cronica• Patologie che controindicano l'uso del mdc<ul style="list-style-type: none">○ Malattia coronarica nota○ Infarto del miocardio○ Angina instabile○ Insufficienza cardiaca acuta o cronica di classe III e IV○ Aritmie di grado severo○ Shunts destro-sinistro noti○ Endocarditi acute○ Protesi valvolari cardiache○ Grave ipertensione polmonare (Pressione in arteria polmonare >90 mmHg)○ Ipertensione sistemica non controllata○ Sindrome da distress respiratorio dell'adulto○ Allergia accertata al mdc o ad alcuni dei suoi componenti

Tabella 2: Caratteristiche generali dei pazienti arruolati nello studio

		Gruppo trattato con terapia termale n=18	Controlli (non trattati con la terapia termale) n=14
		Media ±SD [Mediana]	Media ±SD [Mediana]
Età (anni)		52,8 ± 12,2 [57]	53,6 ± 13,2 [56]
Sesso F/M		13/5	11/3
Durata malattia (anni)		12,1 ± 6,6 [13]	11,6 ± 6,5 [10]
Terapia biologica n (%)			
	Etanercept	5 (27,8%)	4 (27,6%)
	Adalimumab	8 (44,4%)	7 (50,0%)
	Infliximab	5 (27,8%)	3 (21,4%)
Attività di malattia (DAS28) n (%)			
	Remissione	5 (27,8%)	3 (21,4%)
	Lieve	7 (38,9%)	3 (21,4%)
	Moderata	5 (27,8%)	6 (42,8%)
	Grave	1 (5,6%)	2 (14,3%)

Tabella 3: Risultati: parametri clinici

	CONTROLLI (gruppo B)			TRATTATI (gruppo A)			p*
	T0	T1	p	T0	T1	p	
	Media ± DS [mediana]	Media ± DS [mediana]		Media ± DS [mediana]	Media ± DS [mediana]		
PCR (mg/L)	7,6 ± 10,1 [3,0]	7,4 ± 6,3 [5,5]	ns	8,7 ± 13,9 [4,0]	7,2 ± 11,9 [4,0]	ns	ns
DAS28	3,6 ± 1,4 [3,8]	4,1 ± 1,1 [4,1]	ns	3,1 ± 1,0 [3,1]	2,3 ± 0,9 [2,2]	0,02	<0.0001
Swollen 28	2 ± 3,3 [1]	2,9 ± 3,3 [1]	ns	1 ± 1,2 [1]	0,3 ± 0,7 [0]	0,0004	<0.0001
Tender 28	5,9 ± 7,7 [3]	5,8 ± 5,3 [3]	ns	2,6 ± 4 [2]	1 ± 1,2 [0,5]	0,001	0.0007
GH pz (0-100)	52,1 ± 31,9 [60]	61,1 ± 28,0 [70]	0,03	46,1 ± 23,2 [50]	30,3 ± 24,2 [30]	0,001	0.001
HAQ	1,0 ± 0,8 [0,6]	1,1 ± 0,8 [0,8]	0,05	1,2 ± 0,8 [1,3]	0,9 ± 0,9 [0,6]	<0,0001	0.01
VAS	47,8 ± 32,4 [55]	60 ± 29 [60]	ns	59 ± 26,1 [60]	47,5 ± 21,6 [50]	ns	0.001
BASDAI	4,6 ± 2,3 [4,6]	5,6 ± 2,3 [5,6]	ns	5,7 ± 2,4 [6,1]	4,6 ± 2,6 [4,3]	ns	0.0007
ISF	34,6 ± 11,1 [35]	30,4 ± 8,3 [29,5]	ns	34,5 ± 10,5 [35,5]	37,9 ± 11,3 [41,5]	ns	0.005
ISM	41,6 ± 13,9 [39,5]	38,4 ± 11,6 [35]	ns	36,9 ± 11,4 [33]	42,3 ± 12 [40]	ns	0.01
PASI	0,9 ± 1,4 [0,3]	1,3 ± 1,8 [0,4]	ns	1,4 ± 2,0 [0,7]	0,6 ± 1,0 [0]	0,004	0.04

*effetto trattamento aggiustati per valore basale

** mg die di 6-metilprednisolone o dose equivalente

Tabella 4: Risultati: differenze dei parametri esaminati (T1-T0) per singolo paziente

Sinoviale						Perisinoviale				Score radiologico	Indici clinici									
T0		b washout		ymax picco		Area media delle regioni attive		Flusso			T0		b washout		ymax picco		Area media delle regioni attive		Flusso	
media	media	media	media	media	media	media	media	media	media		media	media	media	media	media	media	media	media	media	media
p1						-5,33	-0,05	4,96	0,12	0,01	488,	-1,65	10	4	-0,1	0	-0,15	-0,125	-0,1	
p2	1,6	0,48	-0,12	-0,03	-0,03	-640,83	-0,06	1,	0,05	-0,16	-4,677,	-0,1	-2	1	0	-1	-0,52	0	-0,52	
p3												-0,8	10	11	-0,2	0	-0,56	-1,75	-0,8	
p4												-1	8	7	-2,1	0	-2	-2,17	-1	
p5	-2,04	-0,48	-0,04	-0,04	-0,02	-5,48	-0,02	-8,06	0,11	0,	836,	-1,5	-1	17	-0,4	0	-3,3	-0,25	-1,5	
p6	12,3	0,3	-0,08	-0,08	-0,01	-176,9	-0,01	18,36	-0,09	0,07	-50,	-4,5	16	18	-2,6	-9	-1,3	-1,25	-4,5	
p7												-1,6	9	2	2	-9	-0,4	-0,375	-1,6	
p8	29,9	-1,23	0,18	0,18	0,11	94,36	0,11	24,99	-0,7	0,08	-797,	-2	-3	-2	0	0	0	0	0	
p9	18,71	-0,43	-0,03	-0,03	0,	-13,68	0,	14,	-0,39	-0,06	-154,	-0,125	0	2	-1,9	0	-0,46	-0,125	-2,75	
p10	-2,23	0,69	-0,05	-0,05	-0,01	-302,55	-0,01	-1,81	-0,75	-0,05	-5,306,	-0,2	10	3	-0,2	0	-0,65	-0,25	-0,2	
p11	10,38	-0,08	-0,07	-0,07	-0,04	-54,89	-0,04	7,39	-0,06	0,04	-1,192,	0	-3	1	0	-6	-0,25	-0,5	0	
p12	9,99	-0,63	0,13	0,13	0,07	115,89	0,07	-16,44	1,24	0,15	5,740,	-1,6	11	10	0	3	-1,64	-0,125	-1,6	
p13	16,33	-1,13	-0,07	-0,07	-0,04	-30,53	-0,04	13,07	-0,97	-0,08	-1,088,	0	2	-6	-0,4	0	-1,19	0,125	0	
p14	4,06	0,37	-0,01	-0,01	0,	-55,99	0,	-7,98	0,25	0,01	-124,	-0,5	0	0	-0,4	0	-0,66	0	-0,5	
p15	-11,73	0,19	-0,11	-0,11	-0,06	-14,1	-0,06	-2,48	0,52	0,	1,023,	0	-4	10	-1,4	0	0,75	0,32	0	
p16	8,3	-0,51	0,06	0,06	0,03	21,63	0,03	12,98	0,45	0,03	1,199,	-0,66	2	0	-0,7	-2	-0,7	-0,125	-0,66	
p17												-1,45	5	4	-7,1	0	0	-0,25	-1,45	
p18	-7,93	-0,27	0,01	0,01	0,01	19,76	0,01	-4,54	-0,34	-0,01	-112,	-1,55	-8	21	0	0	0	-0,32	-0,375	
c1	12,78	-0,09	0,07	0,07	0,04	7,8	0,04	9,6	-0,2	0,03	490,	0,27	0	-4	0	0	-0,2	0,375	0,27	
c2	10,75	0,02	0,06	0,06	0,03	2,25	0,03	14,05	0,18	0,09	147,	-0,8	8	-10	0	0	0,4	-0,5	-0,8	
c3	-11,73	5,09	-0,04	-0,04	0,03	-27,27	0,03	-13,2	6,21	0,03	1,135,	6	-20	-8	4,5	3	1,72	0,125	6	
c4	-2,3	0,81	-0,01	-0,01	-0,01	5,72	-0,01	-22,11	0,8	0,08	1,671,	0	-5	-9	0	4	1,4	0,25	0	
c5	-17,47	0,08	-0,02	-0,02	-0,01	-0,2	-0,01	-10,59	0,11	-0,1	-415,	0,75	-7	-8	0	0	0,4	0,875	0,75	
c6	-26,77	1,85	0,12	0,12	0,03	557,93	0,03	-17,82	0,77	0,01	1,175,	2,1	-21	-14	0	5	0,55	0,625	2,1	
c7	-16,07	3,87	-0,06	-0,06	0,	-7,45	0,	-10,47	3,37	-0,02	-8,	0,6	0	0	0,1	0	-0,4	0	0,6	
c8	31,4	-3,43	0,02	0,02	-0,01	-2,58	0,	35,28	-2,67	0,05	2,108,	0,05	-3	6	0	0	0,3	-0,125	0,05	
c9	29,06	-0,26	-0,03	-0,03	-0,01	-11,41	-0,01	30,64	0,1	0,1	-2,141,	0,35	-3	0	0	0	0,1	0,375	0,35	
c10	4,11	0,74	-0,03	-0,03	-0,01	-48,68	-0,01	2,21	-1,	-0,05	-2,546,	0,75	0	-9	0,7	2	0	-0,25	0,75	
c11	-5,3	0,36	-0,07	-0,07	-0,04	-13,67	-0,04	5,07	0,56	-0,02	-795,	0,25	-7	13	0	0	0,15	0,25	0,25	
c12	-20,65	1,69	0,1	0,1	0,07	-59,42	0,07	-8,22	0,45	0,07	-1,648,	3,25	-12	7	-0,2	0	1,95	0	3,25	
c13	-10,11	0,89	-0,01	-0,01	0,03	728,33	0,03	-11,72	1,5	-0,02	4,211,	1,8	2	2	0	-19	0	-0,025	1,8	
c14	-26,42	4,8	0,06	0,06	0,04	-5,12	0,04	5,02	-0,06	0,07	715,	-0,85	9	-7	0,4	2	-0,05	-0,25	-0,85	

Sfondo rosso: peggioramento del parametro esaminato
Sfondo verde: miglioramento del parametro esaminato

Tabella 5: Risultati: parametri CEUS

	CONTROLLI (gruppo B)					TRATTATI (gruppo A)					p
	T0		T1		P	T0		T1		p	
	media	DS	media	DS		media	DS	media	DS		
REGIONE SINOVIALE											
t0	25,79	14,45	22,31	11,91	Ns	19,06	6,78	25,71	12,81	0,03	0,05
b (washout)	7,85	2,05	9,03	0,86	Ns	9,32	0,49	9,12	0,78	ns	0,02
y _{max} (picco)	0,13	0,05	0,14	0,05	Ns	0,14	0,06	0,13	0,04	ns	Ns
Area media regioni attive	37,97	28,94	118,42	250,40	Ns	133,42	216,75	58,52	55,87	ns	0,03
Flusso	0,06	0,02	0,07	0,02	0,04	0,07	0,03	0,06	0,03	ns	Ns
REGIONE PERISINOVIALE											
t0	19,59	7,16	20,14	12,34	Ns	18,90	9,70	22,86	9,54	ns	Ns
b (washout)	8,55	1,84	9,27	0,80	Ns	9,14	0,41	9,10	0,63	ns	Ns
y _{max} (picco)	0,16	0,05	0,19	0,04	Ns	0,17	0,05	0,18	0,05	ns	Ns
Area media regioni attive	1.321	1.006	1.614	1.299	Ns	2.241	1.947	1.940	1.523	ns	Ns
Flusso	0,08	0,03	0,10	0,03	0,02	0,09	0,03	0,09	0,03	ns	Ns

FIGURE

Figura 1: disegno dello studio

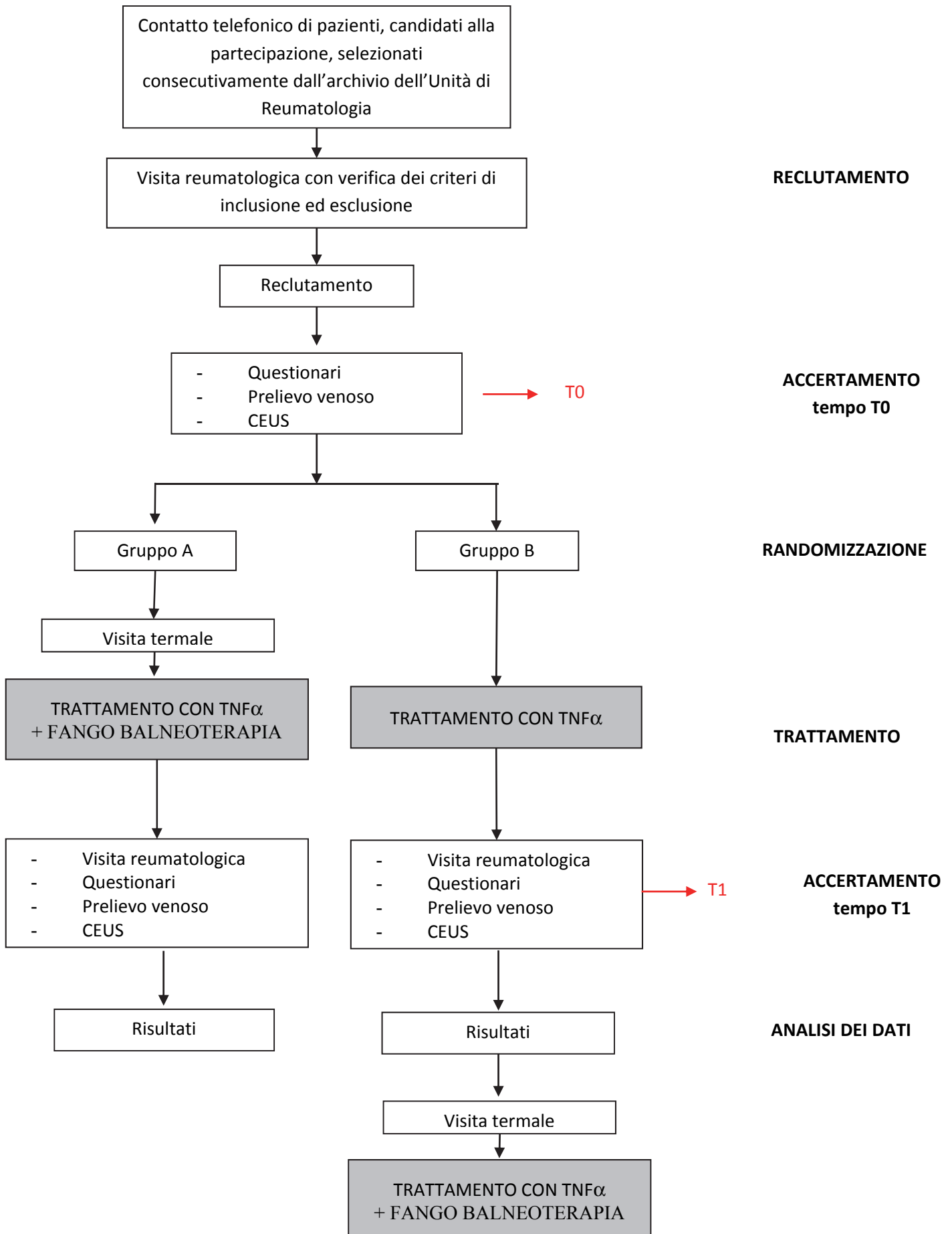
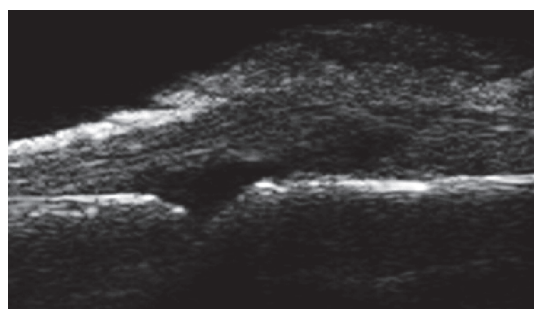
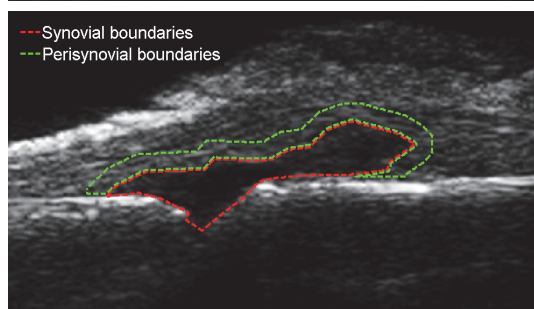


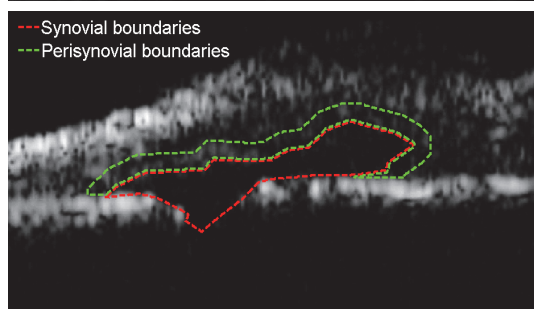
Figura 2: Elaborazioni immagini CEUS



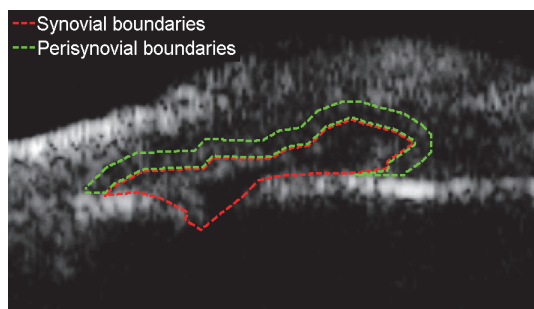
A) Immagine b-mode di articolazione MCF



B) Identificazione della regione sinoviale e perisinoviale



C) CnTi prima dell'iniezione del mdc



D) CnTi dopo iniezione del mdc

Figura 3: curva enhancement articolare a T_0

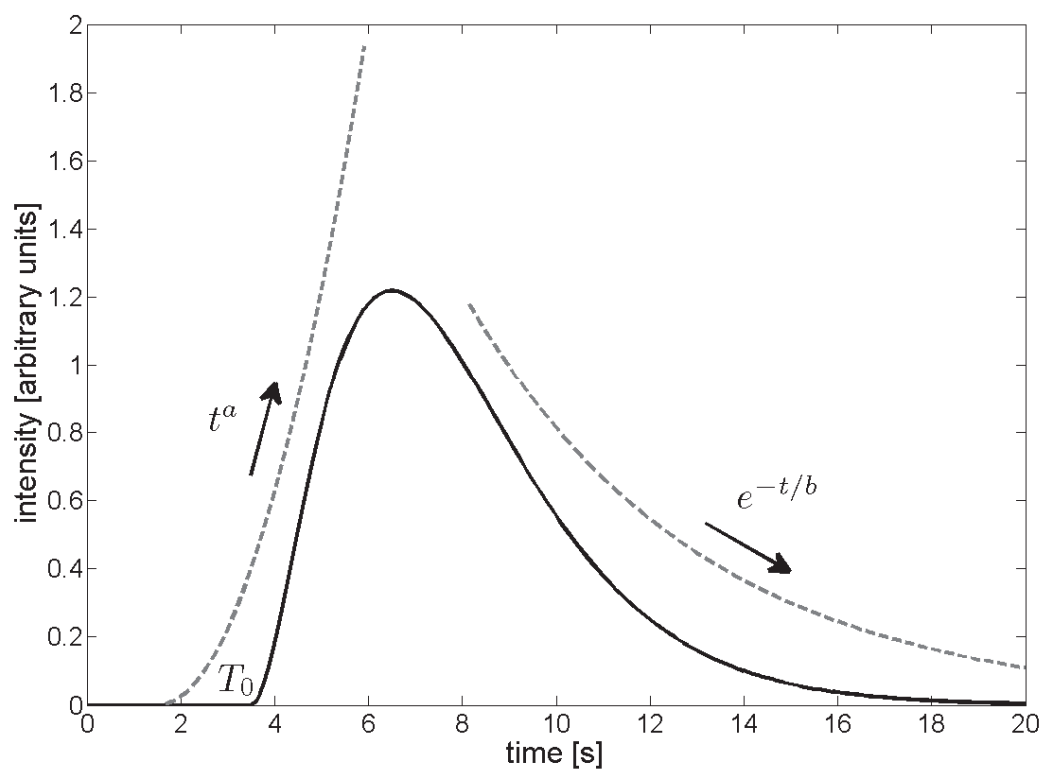
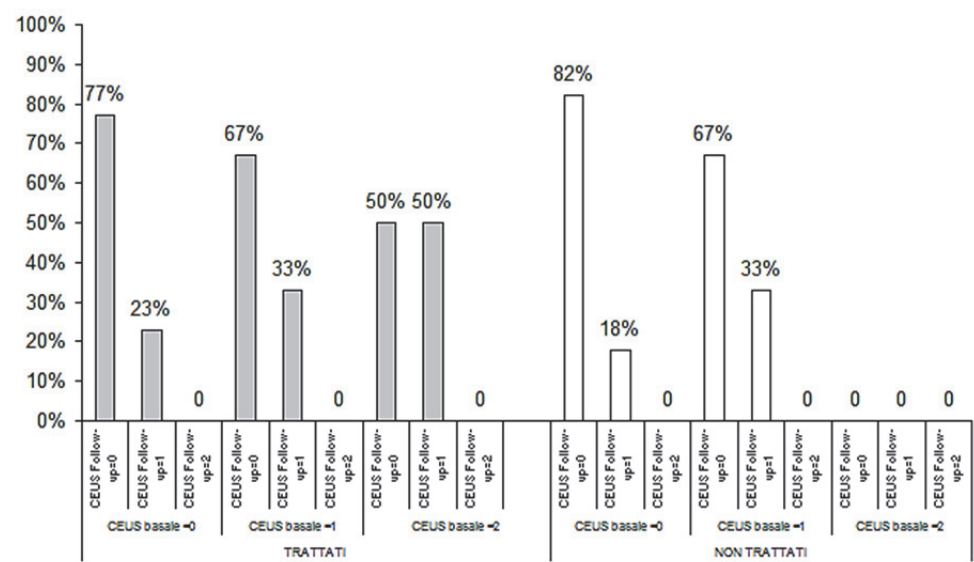


Figura 4: Variazioni dello score radiologico alla CEUS

CEUS-score al follow-up (T0) rispetto al livello di CEUS-score al basale (T1), separatamente per trattati (barre grigie) e non trattati (barre bianche).



8 BIBLIOGRAFIA

1. Stevens CR, Blake DR, Merry P, Revell PA, Levick JR. *A comparative study by morphometry of the microvasculature in normal and rheumatoid synovium*. Arthritis Rheum. 1991 Dec; 34(12): 1508-13.
2. Ceponis A, Konttinen YT, MacKevicius Z, Solovieva SA, Hukkanen M, Tamulaitiene M, Matulis A, Santavirta S. *Aberrant vascularity and von Willebrand factor distribution in inflamed synovial membrane*. J Rheumatol. 1996 Nov; 23(11): 1880-6.
3. Veihelmann A, Szczesny G, Nolte D, Krombach F, Refior HJ, Messmer K. *A novel model for the study of synovial microcirculation in the mouse knee joint in vivo*. Res Exp Med (Berl). 1998 Jul; 198(1): 43-54.
4. Lindstrom J, Branemark PI. *Capillary circulation in the joint capsule of the rabbit's knee: a vital microscopic study*. Arthritis Rheum. 1962 Jun; 5: 226-36.
5. Kubasik A, Leonowicz K, Stolarczyk J. *Vascular changes in rheumatoid arthritis*. Wiad Lek. 1975 Sep 1; 28(17): 1481-5
6. Kubota A, Kyogoku K. *Vascular changes of the articular tissues in rheumatoid arthritis*. Ryumachi. 1975 Dec; 15(4): 355-8.
7. Lawrance JS. Discussion following: Thompson M, Holt G. *Microcirculatory studies of the skin in the investigation of sero-negative polyarthritis*. Proceeding of 6th EULAR Congress, Lisbon, Portugal, October 8-13, 1967. Lisboa: Institutes Portugues de Reumatologia; 1967: 29-39.
8. Espinoza LR, Vasey FB, Espinoza CG, Bocanegra TS, Germain BF. *Vascular changes in psoriatic synovium. A light and electron microscopic study*. Arthritis Rheum. 1982 Jun; 25(6): 677-84.
9. Veale D, Yanni G, Rogers S, Barnes L, Bresnihan B, Fitzgerald O. *Reduced synovial membrane macrophage numbers, ELAM-1 expression, and lining layer hyperplasia in psoriatic arthritis as compared with rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum. 1993 Jul; 36(7): 893-900.

10. Ceponis A, Konttinen YT, Imai S, Tamulaitiene M, Li TF, Xu JW, Hietanen J, Santavirta S, Fassbender HG. *Synovial lining, endothelial and inflammatory mononuclear cell proliferation in synovial membranes in psoriatic and reactive arthritis: a comparative quantitative morphometric study.* Br J Rheumatol. 1998 Feb; 37(2): 170-8.
11. Reece RJ, Canete JD, Parsons WJ, Emery P, Veale DJ. *Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum. 1999 Jul; 42(7): 1481-4.
12. Fiocco U, Cozzi L, Chieco-Bianchi F, Rigon C, Vezzù M, Favero E, Ferro F, Sfriso P, Rubaltelli L, Nardacchione R, Todesco S. *Vascular changes in psoriatic knee joint synovitis.* J Rheumatol. 2001 Nov; 28(11): 2480-6.
13. Haywood L, Walsh DA. *Vasculature of the normal and arthritic synovial joint.* Histol Histopathol. 2001 Jan; 16(1): 277-84.
14. De Zordo T, Mlekusch SP, Feuchtner GM, Mur E, Schirmer M, Klauser AS. *Value of contrast-enhanced ultrasound in rheumatoid arthritis.* Eur J Radiol. 2007 Nov; 64(2): 222-30.
15. Van Tubergen A, Van der Linden S. *A brief history of spa therapy.* Ann Rheum Dis 2002; 61: 273-5.
16. Giusti P, Cima L, Tinello A, Cozzi F, Targa L, Lazzarin P, Todesco S. *Stresshormone, freigesetzt durch Fangotherapie. ACTH- und Beta-Endorphin-Konzentrationen unter Wärmestress.* Fortsch Med 1990; 108: 601-4.
17. Cozzi F, Carrara M, Sfriso P, Todesco S, Cima L. *Anti-inflammatory effect of mud-bath applications on adjuvant arthritis in rats.* Clin Exp Rheumatol 2004; 22: 763-6.
18. L. Punzi, R. Tonon, B. Giuliano, V. Malatesta, G. Visonà, S. Todesco. *Effect of treatment with thermal mud on cervicobrachial pain – Experience in the Euganean Area.* In R. Rizzi and M. Visentin “Pain”, Piccin Ed., Padova, 1984, pp. 157-160.

19. F Bozzolan, F. Cozzi, P Lazzarin, S Todesco. *Il trattamento termale della coxartrosi nel Bacino Euganeo*. Apparato Locomotore 2: 17-20, 1988.
20. A. D'Angelo, P. Benetollo, S. Giannini, T. Pati, F. Cozzi, P. Lazzarin, L. Malvasi, S. Todesco. *Bone effects of mud-bath therapy in the Euganean Area. A densitometric and metabolic study*. In: M. Cecchetti, G. Segre, B. Tarquini "Calcitropic hormones and calcium metabolism", Bi & Gi Ed., Verona, 1989, pp. 181-185.
21. Wigler I, Elkayam O, Paran D, Yaron M. *Spa therapy for gonarthrosis : a prospective study*. Rheumatol. Int. 1995; 15(2): 65-8.
22. Nguyen M, Revel M, Dougados M. *Prolonged effects of 3 week therapy in spa resort on lumbar spine, knee and hip osteoarthritis: follow-up after 6 months. A randomised controlled trial*. Br. J. Rheumatol. 1997 Jan; 36(1): 77-81.
23. Yurtkuran M, Yurtkuran M, Alp A, Nasircilar A, Bingöl U, Altan L, Sarpdere G. *Balneotherapy and tap water therapy in the treatment of knee osteoarthritis*. Rheumatol. Int. 2006 Nov;27(1):19-27.
24. Cantarini L, Leo G, Giannitti C, Cevenini G, Barberini P, Fioravanti A. *Therapeutic effect of spa therapy and short wave therapy in knee osteoarthritis: a randomized, single blind, controlled trial*. Rheumatol. Int. 2007 Apr;27(6):523-9.
25. Evcik D, Kavuncu V, Yeter A, Yigit I. *The efficacy of balneotherapy and mud-pack therapy in patients with knee osteoarthritis*. Joint Bone Spine 2007 Jan;74(1):60-5.
26. Constant F, Collin JF, Guillemin F, Boulangé M. *Effectiveness of spa therapy in chronic low back pain: a randomized clinical trial*. J. Rheumatol. 1995 Jul;22(7):1315-20.
27. Cozzi F. *La terapia termale delle spondilopatie degenerative*. Reumatismo 48: 198, 1998.

28. Gaál J, Varga J, Szekanecz Z, Kurkó J, Ficzer A, Bodolay E, Bender T. *Balneotherapy in elderly patients: effect on pain from degenerative knee and spine conditions and on quality of life*. Isr Med Assoc J. 2008 May;10(5):365-9.
29. Cozzi F, Podswiadek M, Cardinale G, Oliviero F, Dani L, Sfriso P, Punzi L. *Mud-bath treatment in spondylitis associated with inflammatory bowel disease – a pilot randomized clinical trial*. Joint Bone Spine 2007 Oct;74(5):436-9. Epub 2007 May 30.
30. Van Tubergen A, Landewé R, van der Heijde D, Hidding A, Wolter N, Asscher M, Falkenbach A, Genth E, Thè HG, van der Linden S. *Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial*. Arthritis Rheum. 2001 Oct;45(5):430-8.
31. Codish S, Dobrovinsky S, Abu Shakra M, Flusser D, Sukenik S. *Spa therapy for ankylosing spondylitis at the Dead Sea*. Isr. Med. Assoc. J. 2005 Jul;7(7):443-6.
32. Yurtkuran M, Ay A, Karakoç Y. *Improvement of the clinical outcome in ankylosing spondylitis by balneotherapy*. Joint Bone Spine 2005 Jul;72(4):303-8.
33. Altan L, Bingöl U, Aslan M, Yurtkuran M.: *The effect of balneotherapy on patients with ankylosing spondylitis*. Scand J Rheumatol. 2006 Jul-Aug;35(4):283-9.
34. Zélia Maria Nogueira Britschka, Walcy Rosolia Teodoro, Ana Paula Pereira Velosa, de Mello SB. *The efficacy of Brazilian black mud treatment in chronic experimental arthritis*. Rheumatol Int. 2007 Nov;28(1):39-45.
35. Elkayam O, Ophir J, Brener S, Paran D, Wigler I, Efron D, Even-Paz Z, Politi Y, Yaron M. *Immediate and delayed effects of treatment at the Dead Sea in patients with psoriatic arthritis*. Rheumatol Int. 2000;19(3):77-82.
36. Costantino M, Nappi G, Contaldi E, Lampa E. *Psoriasi e fango-balneoterapia: studio clinico-sperimentale*. Clin. Term. 156: 145, 2005.
37. F. Cozzi. *L'organizzazione delle cure termali nel bacino Euganeo*. Reumatismo 40: 35-37, 1988.

38. Wells GA, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, Aletaha D, van Riel PL. *Validation of the Disease Activity Score 28 (DAS28) and EULAR response criteria based on CRP against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on ESR.* Ann Rheum Dis. 2009 Jun; 68(6): 954-60.
39. F. Salaffi, M. Carotti. *Valutazione della disabilità e della qualità della vita nelle malattie muscoloscheletriche.* In “*Clinimetria delle malattie muscoloscheletriche*”, Mattioli ed., Fidenza, 2007. Pag. 73-75.
40. F. Salaffi, M. Carotti. *Valutazione della disabilità e della qualità della vita nelle malattie muscoloscheletriche.* In “*Clinimetria delle malattie muscoloscheletriche*”, Mattioli ed., Fidenza, 2007. Pag. 65-66.
41. R. Stramare, B. Raffeiner, L. Ciprian, L. Punzi, E. Scagliori, V. Beltrame, E. Perissinotto, E. Grisan, L. Rubaltelli. *Evaluation of finger joint synovial vascularization in rheumatoid arthritis using water immersion contrast enhanced ultrasound with steady probe.* accepted for publication to The Journal of Clinical Ultrasound, 2011
42. Klauser A, Demharter J, De Marchi A, Sureda D, Barile A, Masciocchi C, Faletti C, Schirmer M, Kleffel T, Bohndorf K. IACUS study group. *Contrast enhanced gray-scale sonography in assessment of joint vascularity in rheumatoid arthritis: results from the IACUS study group.* Eur Radiol. 2005 Dec;15(12):2404-10.
43. E. Grisan, L. Ciprian, R. Stramare, E Scagliori, U Fiocco. *Toward Early Detection and Differentiation of Arthritic diseases: Quantification of Haemodynamics Changes in Small Joints.* World Congress 2009 in Medical Physics and Biomedical Engineering, 7-12 September, Munich (DE)
44. E. Veronese, A. Campion, R. Stramare, B Raffainer, E Grisan. *Semi automatic detection of synovial boundaries in water-immersion ultrasound examination.* The Second IASTED International Conference on Computational Bioscience. July 11-13, 2011, Cambridge, United Kingdom

45. Peroni A, Gisondi P, Zanoni M, Girolomoni G. *Balneotherapy for chronic plaque psoriasis at Comano spa in Trentino*. Dermatol Ther 2008 Jul;21 Suppl 1:S31-8.
46. Moettonen TT. *Prediction of erosiveness and rate of development of new erosions in early rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis 1988; 47: 648-653.
47. Ostergaard M, Ember B, Szkudlarek M. *Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography*. Best Pract Res Clin Rheumatol 2005; 19 (1): 91–116.
48. Song IH, Althoff CE, Hermann KG, Scheel AK, Knetsch T, Schoenharting M, Werner C, Burmester GR, Backhaus M. *Knee osteoarthritis efficacy of a new method of contrast-enhanced musculoskeletal ultrasonography in detection of synovitis in patients with knee osteoarthritis in comparison with magnetic resonance imaging*. Ann Rheum Dis. 2009 Jan;68(1):156.
49. Rees JD, Pilcher J, Heron C, Kiely PD. *A comparison of clinical vs ultra-sound determined synovitis in rheumatoid arthritis utilizing gray-scale, power Doppler and the intravenous microbubble contrast agent 'Sono-Vue'*. Rheumatology (Oxford) 2007 Mar;46(3):454-9.
50. Gibbon WW, Wakefield RJ. *Ultrasound in inflammatory disease*. Radiol Clin North Am 1999; 37 (4): 633–51.

RINGRAZIAMENTI

L'elaborazione dello studio è stata lunga ed impegnativa, che non sarebbe stato possibile portare a termine senza l'aiuto di amici e colleghi.

E' quindi per me un dovere ed un piacere ringraziare:

- *il prof. **Franco Cozzi**, mio mentore e punto di riferimento da quando ho iniziato ad interessarmi alla Reumatologia*
- *il dott. **Bernd Raffener**, amico disinteressato e collega su cui poter sempre contare*
- *il prof. **Enrico Grisan**,
il prof. **Roberto Stramare**,
la prof.ssa **Egle Perissinotto**,
per la loro partecipazione attiva alla realizzazione del progetto e l'assoluta disponibilità nei miei confronti*
- *e tutti coloro che hanno contribuito alla realizzazione del progetto di ricerca, in particolar modo la dott.ssa **Valeria Beltrame** e la dott.ssa **Elena Scagliori**.*

Vorrei inoltre ringraziare:

*gli ex colleghi della **Lungodegenza** di Noale che, sotto la direzione del dott. **Moreno Scevola**, mi hanno aiutato a crescere professionalmente;*

*i nuovi colleghi della Casa di Cura Giovanni XXIII, dott.ssa **Elisa Pasqualetto**, dott. **Roberto Corezzola** e dott.ssa **Marialuisa Migliorino**, che mi hanno accolto nel nuovo ambiente di lavoro e si sono subito attivati per aiutarmi.*

Un grazie speciale

ai miei genitori, per avermi permesso di intraprendere la professione medica, e che mi sono sempre stati vicini;

*a mia moglie **Enrica**, per avermi sempre supportato (e sopportato), dividendomi con il lavoro.*

*Infine ringrazio i miei figli **Gemma** e **Martino** che, assieme alla mamma, hanno creato intorno a me un clima di gioia, permettendomi di non sentire la fatica di un lavoro certamente bello, ma spesso difficile.*