



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2018/2019

Campus Universitario di Savona

“INSTABILITA’ STRUTTURALE DEL RACHIDE CERVICALE SUPERIORE: UNA REVISIONE SISTEMATICA DI STUDI DI ACCURATEZZA DIAGNOSTICA”

Candidato:

Dott. Ft. Gioacchino De Vincenzi

Relatore:

Dott. Ft., OMT, Stefano Salvioli

INDICE

1 –ABSTRACT	pag. 2
2 – INTRODUZIONE	pag. 3
3 – OBIETTIVI	pag. 6
4 - MATERIALI e METODI	pag. 6
4.1 - Criteri di eleggibilità	pag. 6
4.2 - Fonti di informazione	pag. 7
4.3 - Strategia di ricerca	pag. 7
4.4 - Selezione degli studi	pag. 8
4.4.1 - Gestione dei dati	pag. 8
4.4.2 - Processo di selezione	pag. 8
4.4.3 - Raccolta dei dati	pag. 9
4.5 - Data items	pag. 9
4.6 – Outcomes	pag. 9
4.7 - Rischio di bias nei singoli studi	pag. 9
4.8 - Sintesi dei dati	pag. 10
5 – RISULTATI	pag. 10
5.1 - Segni e sintomi	pag. 13
5.2 - Esami d’imaging	pag. 13
5.3 - Test clinici	pag. 14
6 - ANALISI METODOLOGICA DEGLI STUDI INCLUSI	pag. 14
6.1 - Segni e sintomi	pag. 18
6.2 -Test d’imaging	pag. 18
6.3 - Test clinici per l’instabilità	pag. 19
7 – DISCUSSIONI	pag. 19
7.1 - Sintesi delle evidenze	pag. 19
7.2 – Implicazioni per la clinica	pag. 21
7.3 – Indicazioni per la ricerca	pag. 24
7.4 - Limiti dello studio	pag. 24
7.5 – Conclusioni	pag. 25
8 – BIBLIOGRAFIA	pag. 26
9 – APPENDICE	pag. 28

1 - ABSTRACT

Background: l'instabilità del rachide cervicale superiore è una complessa condizione di origine multifattoriale. Può avere diverse manifestazioni, che variano da una semplice cervicalgia a quadri più complessi come mielopatia e morte. La diagnosi prevede esami d'imaging, primo fra tutti la radiografia, mentre si procede con l'esecuzione di TC o RM solo in casi d'interessamento del sistema nervoso. Sui test clinici la letteratura scientifica evidenzia dati discordanti e non esaustivi.

Obiettivi: l'obiettivo della revisione è stato quello di analizzare l'accuratezza diagnostica degli elementi anamnestici, dei test clinici e degli elementi d'imaging. Quindi approfondire il ragionamento clinico sotteso, sintetizzando ciò che è riportato in letteratura per il riconoscimento e la gestione clinica dell'instabilità cervicale superiore.

Materiali e metodi: è stata effettuata una ricerca sui database Pubmed, Pedro e Cochrane, includendo articoli in lingua inglese senza limiti sul disegno di studio e sull'anno di pubblicazione. Sono stati presi in considerazione i pazienti di tutte l'età, con instabilità del rachide cervicale esclusivamente superiore, indipendentemente dalla causa, dalla direzione della dislocazione e dal tempo d'insorgenza. La selezione degli studi, il processo d'inclusione ed esclusione e l'analisi della qualità metodologica sono stati effettuati da due revisori indipendenti.

Risultati: nella ricerca sono stati esaminati 1649 articoli a cui sono stati aggiunti altri 12, derivanti dalla bibliografia di alcuni degli articoli analizzati. In seguito al processo di selezione sono stati inclusi nella ricerca 22 articoli: 6 studi osservazionali caso-controllo; 4 studi di coorte; 5 studi cross sectional; 3 revisioni sistematiche; 3 case series; 1 studio pilota. In particolare in 5 di essi si analizzano i segni e sintomi, in 14 l'esecuzione di esami d'imaging e in 6 i test clinici per l'instabilità. Negli studi ad eziologia infiammatoria è stata rilevata la mancanza di associazione tra dolore al collo e sublussazione cervicale mentre in quelli ad eziologia congenita sono state osservate più anomalie neurologiche con differenza statisticamente significativa. Per gli esami d'imaging nella maggior parte degli studi sono state effettuate più indagini strumentali, in particolare: in 3 articoli CT e RX, in 3 l'uso di RX, CT e solo RX. RX riveste grande importanza per un primo approccio, soprattutto con viste dinamiche laterali in pazienti con AR, mentre la TC e la RM sono riservate a pazienti selezionati o con coinvolgimento del midollo spinale. Dei test clinici analizzati quello maggiormente approfondito è lo Sharp-Purser (SPT) con valori di accuratezza diagnostica eterogenei tra gli studi ma bene approfonditi (SN 87,8%, SP 91,6%, affidabilità inter/intra operatore bassa. Per gli altri test analizzati negli studi (test della membrana tectoria e

test della membrana atlanto-occipitale) i risultati hanno mostrato un LR+ sufficiente, mentre LR- non era sufficiente. I PPV del test di clunking e il segno del palato sono stati ritenuti insufficienti mentre l'NPV sono stati considerati sufficienti. Altri test che emergono dagli studi sono l'anterior shear test e il distraction test con dati di accuratezza diagnostica poco affidabili. Tutti i dati sono stati riportati nelle apposite tabelle.

Conclusioni: la valutazione del paziente con sospetta instabilità cervicale superiore deve basarsi innanzitutto sull'identificazione del profilo eziologico escludendo le popolazioni maggiormente a rischio (AR, SD, traumi cervicali). Sull'identificazione di possibili segni e sintomi che potrebbero sottendere un coinvolgimento del sistema o sintomi di cervicgia ingravescente. Tra i test clinici solo lo Sharp-Purser presenta dati di accuratezza diagnostica accettabili, ma un suo utilizzo è da preferirsi solo in casi di dubbio, bassa reattività del paziente in cui siano state escluse popolazioni a rischio e in assenza di segni e sintomi neurologici. Per confermare la diagnosi devono essere effettuati esami d'imaging, in particolare radiografie dinamiche laterali, mentre RM e TAC nel caso di un possibile coinvolgimento del midollo spinale.

2 - INTRODUZIONE

Il rachide cervicale superiore (C0-C2) è formato dall'occipite, dall'atlante, dall'epistrofeo e dai tessuti molli circostanti. Questa regione è caratterizzata da un'anatomia molto particolare, determinata da assenza del disco intervertebrale, presenza del dente dell'epistrofeo e doppia convessità delle faccette articolari del complesso C1-C2. Tali elementi conferiscono una notevole mobilità rispetto ad altre regioni spinali [11]. Infatti, il complesso C0-C1 garantisce quasi il 50% della flessione-estensione totale del rachide cervicale, mentre la rotazione avviene prevalentemente a carico dell'articolazione C1-C2.

Questa grande mobilità richiede però elementi di stabilizzazione, identificati nel legamento trasverso e nei legamenti alari [30].

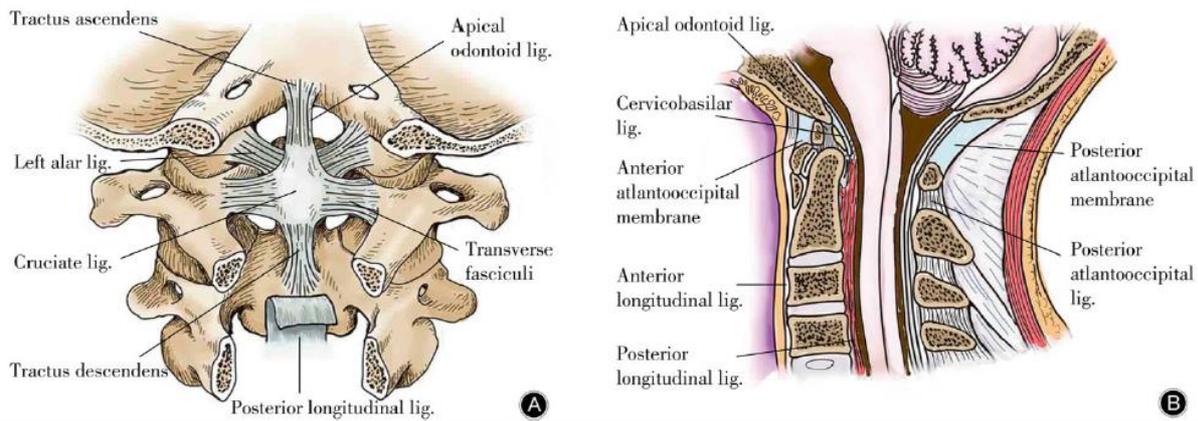


Figura 1, anatomia dell'atlante, dell'epistrofeo e dei legamenti. (3)

La conformazione appena descritta determina quindi da una parte una notevole mobilità, ma allo stesso tempo rende la regione superiore del rachide cervicale soggetta allo sviluppo di instabilità definibile come “un peggioramento significativo della capacità del rachide di mantenere la zona neutra” [31;5].

L'instabilità del rachide cervicale superiore può essere classificata a seconda della causa, della direzione della dislocazione e del tempo di insorgenza [3].

Per quanto riguarda l'eziologia, può essere determinata da problematiche infiammatorie, congenite o traumatiche. Tra quelle infiammatorie si riscontrano infezioni oppure condizioni cliniche reumatiche come artrite reumatoide, soprattutto in fase cronica in cui l'erosione ossea e la lassità legamentosa possono evolvere in instabilità e lussazione dell'articolazione atlantoassiale [30]. Tra le cause congenite invece si riscontrano anomalie vertebrali, displasia scheletrica oppure patologie genetiche come la sindrome di Down che è considerata la principale causa di instabilità cervicale congenita. Infine per quanto riguarda l'instabilità ad origine traumatica, solitamente si riscontrano lesioni delle strutture ossee e legamentose, tipicamente del dente dell'epistrofeo e del legamento trasverso [26]. La causa tuttavia è generalmente multifattoriale [30].

Per quanto riguarda invece la direzione della dislocazione e il tempo di insorgenza, si osservano dislocazioni anteriori, che sono generalmente le più frequenti, posteriori e rotazionali, che possono essere acute o croniche con un *cut off* di tre settimane [31].

Dal punto di vista clinico, l'instabilità cervicale può avere diverse manifestazioni, che variano da una semplice cervicalgia a quadri più complessi, come la morte [30]. Sono stati identificati una serie di indicatori oggettivi e soggettivi che si manifestano in presenza di instabilità.

Per quanto riguarda la parte soggettiva, vengono riportati: dolore cervicale che peggiora nell'arco della giornata, intolleranza al mantenimento di posture prolungate, fatica nel sostenere il capo e necessità di un supporto esterno (con mani oppure mediante un collare), sensazione di "catching" o "locking". Gli indicatori oggettivi, invece, mostrano uno scarso controllo muscolare, alterazione del *range of movement*, radicolopatia e mielopatia. Tutti questi elementi solitamente si manifestano in associazione ad una storia di microtraumi ripetuti, indipendentemente dal fatto che l'instabilità sia congenita oppure di origine traumatica [5].

Nell'ambito diagnostico, oltre alle manifestazioni cliniche, vi sono anche dei segni radiologici che possono aiutare ad identificare la presenza di instabilità cervicale.

Il primo esame effettuato è solitamente la radiografia, che prevede di base la proiezione laterale e a bocca aperta [31]. Molto rilevante ai fini della diagnosi è l'intervallo atlanto-epistrofeo (ADI, *atlantodental interval*), ossia lo spazio tra la faccia posteriore dell'anello anteriore dell'atlante e la parte anteriore del dente dell'epistrofeo. Solitamente questo spazio è inferiore ai 3 mm negli adulti e ai 5 mm nei bambini, per questo viene identificata una condizione di instabilità quando l'ADI risulta radiograficamente maggiore rispetto alle misure sopra riportate. L'ADI è solitamente aumentato maggiormente nei casi di dislocazione anteriore, determinando una riduzione dello spazio disponibile per il midollo spinale e aumentando il rischio di compressione midollare con conseguenze neurologiche [30].

Solitamente, nei casi in cui la radiografia mostri ADI molto elevato (14 mm) oppure quando vi sono sintomi neurologici di mielopatia, si procede con l'esecuzione di TC o risonanza magnetica, che risulta essere molto utile nei casi di compressione spinale [31].

Dal punto di vista fisioterapico, la letteratura scientifica evidenzia dati discordanti sui test clinici utilizzabili, pertanto ad oggi non è presente un gold standard per il riconoscimento di tale problematica. Questi test tuttavia possono comunque aiutare nell'ipotizzare la presenza di instabilità cervicale e quindi consentire di effettuare un eventuale referral ad altri specialisti.

I test in questione sono: *Sharp Purser test*, *later shear test*, *cervical distraction test* e *upper cervical flexion rotation test*, i quali vanno a stressare le diverse componenti del compartimento legamentoso dell'articolazione. Bisogna però tenere in considerazione che, nonostante abbiamo una buona specificità permettendo di identificare i pazienti falsi positivi, presentano allo stesso tempo dei valori di sensibilità talmente variabili da non riuscire a rilevare con certezza l'instabilità atlanto-assiale. E' chiaro quindi, come il valore clinico di questi test non sia sufficientemente affidabile [9].

Un ulteriore test che può essere utilizzato per identificare la presenza di instabilità è il test di flessione craniocervicale (CCFT), un test di controllo neuromotorio il cui razionale è la scarsa resistenza dei muscoli cervicali (i muscoli flessori cervicali profondi, il longus capitis e il longus colli) nei pazienti con instabilità [12].

Per quanto riguarda il trattamento, vi sono generalmente due opzioni, quella conservativa oppure quella chirurgica a seconda del paziente e della gravità del caso. [29] Il trattamento conservativo è indicato nei casi in cui l'instabilità cervicale non minaccia gravemente le strutture neurologiche e l'obiettivo primario dovrebbe essere quello di migliorare la funzione dei sottosistemi di stabilizzazione spinale e di ridurre le sollecitazioni sui segmenti spinali coinvolti [15], [19]. L'approccio chirurgico è invece indicato nei pazienti con instabilità ricorrente e importante sintomatologia, è finalizzato all'allineamento sagittale del rachide e alla stabilizzazione delle sue componenti anatomiche [30].

Da quanto riportato precedentemente, si può capire come l'instabilità cervicale, in particolare del rachide cervicale superiore, sia un'importantissima red flag da saper individuare tempestivamente, per evitare la sua evoluzione verso quadri clinici gravi. Per questo motivo, vista anche la scarsa validità dei test clinici, risulta fondamentale l'anamnesi per raccogliere e sintetizzare i segni e i sintomi principali che aiutino ad identificare i pazienti in cui si sospetta la presenza di instabilità.

3 - OBIETTIVI

L'obiettivo della revisione è stato quello di analizzare l'accuratezza diagnostica degli elementi anamnestici, dei test clinici e degli elementi d'imaging. Quindi approfondire il ragionamento clinico sotteso, sintetizzando ciò che è riportato in letteratura, in modo da poter elaborare una proposta per il riconoscimento e la gestione clinica di questa red-flag.

4 - MATERIALI e METODI

4.1 - Criteri di eleggibilità

Il seguente studio, sulla base del PEO, ha analizzato gli elementi anamnestici, clinici e strumentali (E) indicativi di instabilità, congenita o acquisita, del rachide cervicale superiore, l'accuratezza

diagnostica dei test clinici e strumentali presi in esame (O), nei pazienti afferenti al fisioterapista oppure ai reparti di emergenza (P).

Nella revisione sono stati inclusi in particolare studi di coorte che valutavano l'incidenza, affidabilità o validità, case report, revisioni sistematiche e studi cross-sectional. Tali studi, per essere inclusi, dovevano prendere in considerazione i pazienti, di tutte le età, con instabilità del rachide cervicale esclusivamente superiore (C0-C2). Sono state incluse tutte le tipologie di instabilità, indipendentemente dalla causa, dalla direzione della dislocazione e del tempo di insorgenza. Inoltre sono stati esaminati tutti i test speciali per l'instabilità presenti in letteratura: Sharp Purser test, later shear test, cervical distraction test, upper cervical flexion test, alar ligament test e clunking test. Infine sono stati considerati gli studi in cui venivano comparati i dati di imaging per la diagnosi (vantaggi e svantaggi di RX-TAC-RM). Non sono state fatte restrizioni per quanto riguarda l'anno di pubblicazione, mentre sono stati imposti dei limiti relativamente alla lingua, infatti abbiamo incluso gli studi esclusivamente in lingua inglese.

4.2 - Fonti di informazione

Gli studi necessari sono stati identificati tramite una ricerca bibliografica sui seguenti database elettronici: Pubmed, PEDro e Cochrane. La ricerca ha previsto l'utilizzo di termini MeSH e di termini chiave correlati all'instabilità del rachide cervicale superiore.

Sono stati inclusi anche articoli derivanti non direttamente dalle stringhe di ricerca, ma dall'analisi della bibliografia degli articoli inclusi.

Gli studi sono stati selezionati esclusivamente in inglese e hanno avuto come partecipanti soggetti umani.

4.3 - Strategia di ricerca

Per la stesura della seguente revisione non sono stati imposti limiti riguardo la tipologia degli studi e l'anno di pubblicazione, al contrario sono stati imposti per la lingua in quanto abbiamo incluso soltanto articoli in inglese.

Per la realizzazione delle stringhe di ricerca sono state utilizzate le seguenti parole chiave: *atlantoaxial joint, joint instability, diagnosis, clunking test, sharp purser test, alar ligament test, transvers ligament test, specificity, sensibility.*

Nel seguente protocollo viene riportata la stringa per il database Pubmed:

((((((("atlanto axial joint"[MeSH Terms]) OR "atlanto axial joint"[Title/Abstract]) OR atlantoaxial) OR craniovertebral) OR "upper cervical spine")) AND (((("joint instability"[MeSH Terms]) OR "joint instability"[Title/Abstract]) OR "clinical cervical spine instability") OR subluxation)) AND (((diagnosis[MeSH Terms]) OR diagnosis[Title/Abstract]) OR accuracy[Title/Abstract]) OR specificity[Title/Abstract]) OR sensibility[Title/Abstract]))

Sono stati utilizzati i seguenti filtri: *abstract, full text, english, humans*.

La ricerca ha prodotto 1635 articoli.

Ulteriori ricerche sono state effettuate su altri database elettronici, come riportato precedentemente con le stesse parole chiave.

4.4 - Selezione degli studi

4.4.1 - Gestione dei dati

I risultati delle ricerche sulle diverse banche dati sono stati analizzati da due revisori indipendenti, valutando la pertinenza di ciascun articolo ai criteri di inclusione ed esclusione. Una volta selezionati gli articoli, sono stati inseriti nel software *Endnote x9*, mediante cui sarà possibile eliminare eventuali duplicati.

4.4.2 - Processo di selezione

Due revisori indipendenti hanno effettuato una scrematura degli articoli selezionati inizialmente tramite la lettura di titolo e poi dell'abstract valutando la pertinenza e la congruenza con l'obiettivo e il quesito della revisione. Infine si è passati alla lettura dell'articolo completo, valutando la presenza dei criteri di inclusione ed eventuali criteri di esclusione. Nel momento in cui si sono presentate delle discrepanze o discordanze si è passati al confronto verbale, coinvolgendo anche un terzo revisore.

Ogni revisore è stato messo a conoscenza delle informazioni riguardo ai vari articoli (autore, rivista e anno di pubblicazione).

4.4.3 - Raccolta dei dati

Una volta selezionati tutti gli studi, riassumendo il procedimento mediante un diagramma di flusso, sono stati sintetizzati i vari elementi ritenuti rilevanti durante la lettura degli studi stessi.

E' stato utilizzato un file Excel per sintetizzare i dati estrapolati dagli studi, evidenziando in particolare: informazioni demografiche, tipologia di instabilità cervicale e rispettiva eziologia, elementi anamnestici, sensibilità, specificità e accuratezza dei test manuali per l'instabilità e degli elementi d'imaging.

4.5 - Data items

Dai vari articoli sono state estratte informazioni utilizzando un modulo standardizzato: autore e anno, disegno dello studio, popolazione ed eziologia. Inoltre sono stati estratti anche i dati relativi alla sensibilità, specificità, valori predittivi e valori di reliability intra e inter operatore dei test d'instabilità. Nel caso degli elementi d'imaging sono esaminati i criteri radiografici più comunemente usati per diagnosticare le instabilità cervicali, andando ad evidenziare i vantaggi e gli svantaggi degli uni rispetto agli altri e ricercando un gold standard diagnostico. Nel caso in cui non era disponibile il free full text, è stato contattato l'autore via e-mail.

4.6 - Outcomes

Gli outcomes della seguente revisione:

- sintomi, segni clinici e radiologici
- il ragionamento clinico

Gli stessi presenti in letteratura ed indicativi di instabilità del rachide cervicale superiore, sia essa congenita o acquisita.

4.7 - Rischio di bias nei singoli studi

Due revisori hanno proseguito con l'analisi del rischio di bias presenti all'interno degli studi selezionati. Per il seguente elaborato, vista anche l'eterogeneità degli studi previsti dai criteri di

inclusione, sono state utilizzate diverse scale di valutazione a seconda del tipo di studio in questione.

Per gli studi cross-sectional è stato utilizzato il CASP-TOOL per studi diagnostici; per gli studi di coorte la CASP cohort study checklist mentre per i case-series la IHE Case Series Studies Critical Appraisal Checklist. Infine per le revisioni sistematiche è stato utilizzato il CASP-TOOL Systematic-Review. Per il CASP-TOOL, relativamente a ciascun tipo di studio sono stati valutati eventuali bias rispondendo con “Yes”, “Can’t tell” oppure “No” a determinate domande guidate.

Per la IHE invece sono state indicate le risposte con “Yes”, “No”, “Unclear” oppure “Not applicable” per decidere poi se includere, escludere o approfondire l’analisi dello studio in questione.

Ciascun revisore ha valutato la presenza di bias nei singoli studi in maniera indipendente, confrontandosi su eventuali situazioni dubbie.

4.8 - Sintesi dei dati

Gli studi inclusi in questa revisione sono molto eterogenei, vista la generalità del quesito. Si consideri anche che l’obiettivo primario era quello di raccogliere tutti i dati anamnestici, clinici e strumentali indicativi di instabilità del rachide cervicale superiore, senza valutare gli effetti o le performance di determinati trattamenti. Pertanto è stata preferita una sintesi narrativa dei dati, relativamente agli elementi clinici di interesse e agli obiettivi dello studio.

I dati rilevanti ottenuti dall’analisi degli studi inclusi sono stati esposti nel testo della revisione dando precedenza, essendo una domanda di accuratezza diagnostica, agli studi cross-sectional, alle revisioni sistematiche e case-series.

Sono stati riportati solamente gli studi che presentano un basso o moderato rischio di bias, mentre sono stati esclusi i dati presenti nel caso di alto rischio di bias. Sono state fatte delle eccezioni per quanto riguarda alcuni studi, che pur avendo alto rischio di bias, hanno contribuito con informazioni importanti per la stesura dell’elaborato.

5 - RISULTATI

La ricerca degli articoli necessari a rispondere al quesito clinico che ci si è posti per questo studio è stata effettuata sui *database PubMed, PEDro e Cochrane*, ottenendo rispettivamente 1635, 3 e 11

articoli per un totale di 1649 articoli. A questi sono stati aggiunti altri 12 articoli, derivanti dalla bibliografia di alcuni degli articoli evidenziati precedentemente.

La rimozione dei duplicati, ha portato ad avere un numero totale di 1626 articoli. Esclusi 1385 articoli a seguito della lettura del titolo e dell'abstract, come descritto nei metodi, ottenendo quindi 241 articoli da valutare mediante la lettura del *full text*. Da questi, ne sono stati esclusi 5 in quanto non è stato possibile reperire il testo integrale, 136 poiché non in linea con i criteri di eleggibilità, 10 in quanto duplicati di altri articoli e 46 per altre motivazioni, per un totale di 219 articoli esclusi dopo la lettura del *full text*. Da ciò si ottiene che nel seguente studio sono stati inclusi 22 articoli, il processo di selezione ed esclusione degli stessi è stato riportato nella flowchart (*Figura 2*).

FLOW CHART

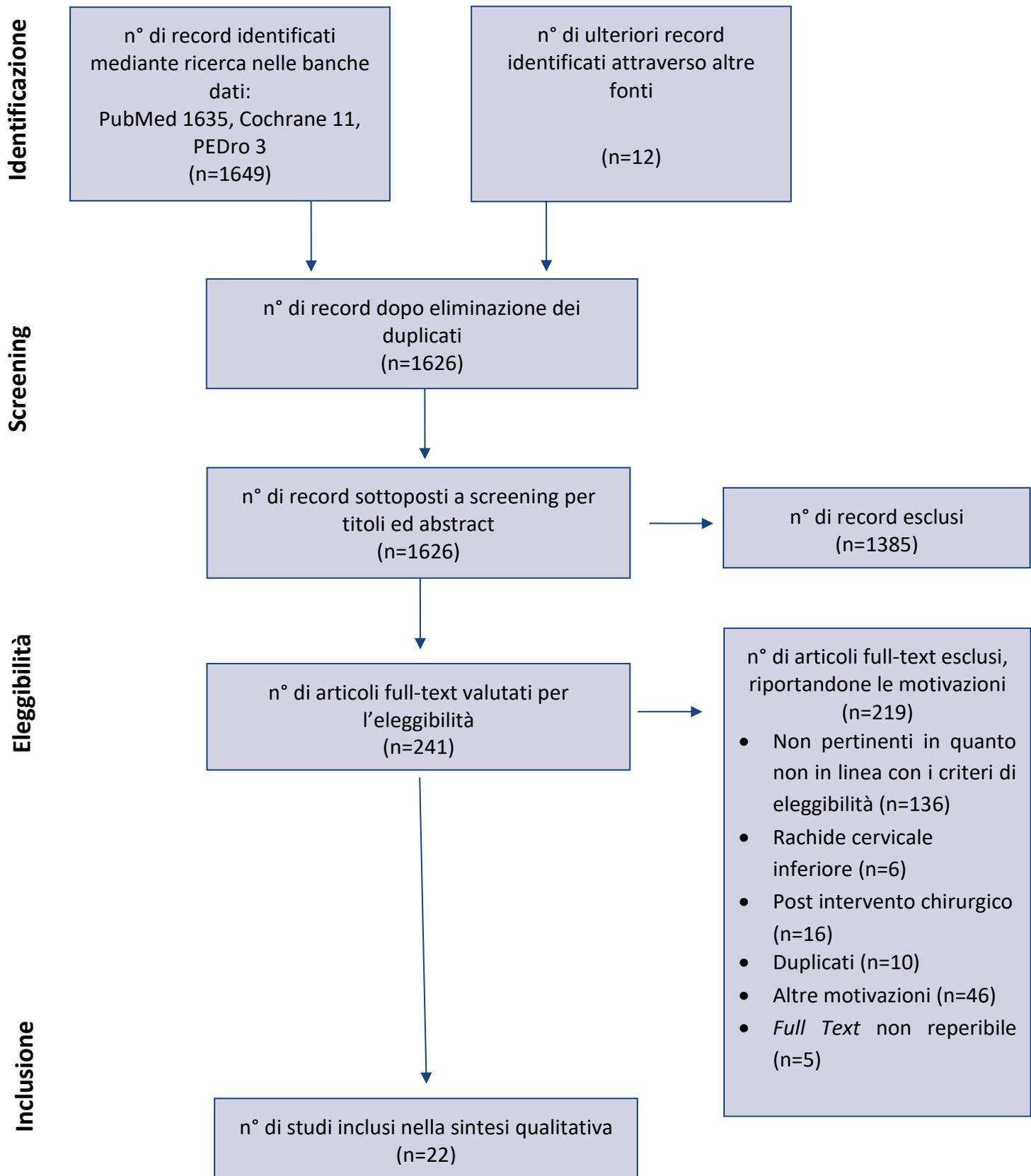


Figura 2. Diagramma di flusso per la selezione degli studi.

Rispetto al disegno di studio dei vari articoli, sono stati analizzati: 6 studi osservazionali caso-controllo; 4 studi di coorte; 5 studi cross sectional; 3 revisioni sistematiche; 3 case series; 1 studio pilota. Osservando la *popolazione* presa in considerazione nei vari articoli: 11 studi hanno valutato quella adulta (>18aa); 3 la popolazione pediatrica (<18 aa); 3 la popolazione mista (adulta e pediatrica). Nei restanti 5 studi non è stata specificata la popolazione.

Relativamente all'*eziologia*: 6 studi hanno valutato l'instabilità di origine congenita di cui 5 da Sindrome di Down e 1 da Pseudocondroplasia, 14 studi l'instabilità acquisita, di cui 6 per causa traumatica e 8 di origine infiammatoria, tutti da artrite reumatoide. Nei restanti 2 articoli non viene specificata l'origine dell'instabilità cervicale.

Per un'ulteriore analisi, i dati ottenuti dagli articoli sono stati suddivisi in categorie: *segni e sintomi*; *esami d'imaging*; *test clinici*.

5.1 - Segni e sintomi

Riguardo i *segni e sintomi* solo 5 articoli riportano dati relativi all'analisi degli elementi anamnestici indicativi di instabilità. Di questi articoli, due riportano segni e sintomi presenti nella popolazione adulta, due nella popolazione sia adulta che pediatrica mentre in uno tale distinzione non è specificata.

Di questi studi in uno è riportata l'eziologia di tipo traumatico, due infiammatoria (con artrite reumatoide - AR) e congenita (1 con sindrome di Down - SD e 1 Pseudocondroplasia).

In quella traumatica non vi erano differenze significative tra il sesso nelle popolazioni. I meccanismi ad alta energia erano responsabili significativamente di lesioni C1 C2 ($p < 0,001$) [25].

Negli studi ad eziologia infiammatoria è stata rilevata la mancanza di associazione tra dolore al collo e sublussazione cervicale ($p > 0,05$). Negli studi ad eziologia congenita sono stati osservate più anomalie neurologiche nel gruppo di pazienti rispetto al gruppo di controllo con differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$) [21].

5.2 - Esami d'imaging

In 14 articoli, viene riportata l'esecuzione di esami d'imaging, per confermare la presenza d'instabilità. In particolare 5 studi prendono in considerazione esiti di RX e 1 studio l'RM.

Nella maggior parte degli studi sono state effettuate più indagini strumentali, in particolare in 3 articoli abbiamo riscontrato l'uso di CT e RX [1], in 3 l'uso di RX, CT e RX [6] e in uno studio è stata combinata l'esecuzione dell'RX con i test isometrici [8]. Infine in un solo studio vengono utilizzate altre tecniche d'imaging non specificate [25].

Dall'analisi si desume che, per lo studio dell'instabilità strutturale del RCS, grande importanza per un primo approccio riveste l'RX in quanto: di facile esecuzione, maggiormente accettato dal paziente e in grado di essere eseguita anche nelle posizioni di stress (flessione, estensione etc.) in modo da individuare anche delle instabilità occulte.

Nelle problematiche di instabilità del RCS in pazienti con AR, l'imaging di routine della colonna cervicale è indicato a causa dell'elevata prevalenza di lesioni e viene proposta la radiografia standard con le viste dinamiche (metodo di imaging di prima scelta) mentre la TC e la RM sono riservate a pazienti selezionati [10].

Tuttavia non vengono riportati dati precisi di accuratezza diagnostica validi per tutti gli studi.

5.3 - Test clinici

Infine a proposito dei *test clinici per l'instabilità*, sono stati riscontrati 6 articoli inerenti a: test di Sharp Purser, *lateral shear test*, *anterior shear test*, *test di flessione laterale*, *Rotation stress test*, test di flessione cervicale superiore, *distraction test*, test per il legamento trasverso, per i legamenti alari e per la membrana tectoria, con i dati di accuratezza diagnostica e i valori di reliability intra e inter operatore. La sintesi dei dati è riportata nella tabella apposita (*Tabella 1*).

Tra questi 6 articoli vi sono 2 revisioni sistematiche [9] [14], 1 studio pilota [3] e 3 cross sectional [13] [17] [28].

Tra i vari articoli, il test maggiormente approfondito risulta essere il test di Sharp Purser (SPT), presente in 3 articoli su 6. Mansfield et al. [14] suggeriscono come questo test sia particolarmente utile nei pazienti con artrite reumatoide; tuttavia, in accordo con Hutting et al. [9], attualmente l'affidabilità e la sicurezza non sono ancora state ancora confermate.

Per quanto riguarda l'SPT dal confronto tra gli studi, i dati forniti non erano chiari a causa dell'eterogeneità statistica (SN 87,8%, SP 91,6%). La SN variava da 0,19 a 0,96 e la SP variava da 0,71 a 1,00. Per PPV la gamma variava da 0,11 a 1,00 e i NPV variavano da 0,56 a 0,99.

Sempre per l'SPT, LR+ variava da 0,67 a 185,6 e, nella maggior parte dei casi, gli intervalli di confidenza erano molto ampi, mentre LR- variava da 0,04 a 1,13[14].

L'affidabilità intra-osservatore per SPT (modificato kappa) era rispettivamente 0,67, 0,45, 0,29 e 0,67. L'affidabilità tra osservatori variava da 0,09 a 0,67. Per determinare inter-affidabilità del terapeuta, il valore complessivo di kappa era 0,20 con una media di errore standard di 0,05 e il 95% di intervallo di confidenza di 0,09 e 0,30 [14].

Per gli altri test analizzati negli studi (test della membrana tectoria e test della membrana atlanto-occipitale) i risultati hanno mostrato un LR+ sufficiente, mentre LR- non era sufficiente. I PPV del test di clunking e il segno del palato sono stati ritenuti insufficienti mentre l'NPV sono stati considerati sufficienti [9].

Altri test che emergono dagli studi sono l'anterior shear test e il distraction test. Le analisi dei risultati di questi test confrontati con IMR indicano l'applicazione degli stessi produce un effetto diretto sul legamento trasverso e sulla membrana tectoria [17]. Per i test che invece stressano i legamenti alari tra dx e sx, il disaccordo era rispettivamente del 13,9% e del 14,7%, mentre il numero corrispondente per il legamento trasverso era del 13,1%. La SN e la SP e i valori PPV, NPV dei test, rispetto alla risonanza magnetica, erano buoni perché si riuscivano ad evidenziare le strutture messe in tensione [13].

Tutti i dati sono stati riportati nelle rispettive tabelle presenti in *Appendice*.

Tabella 1: dati di accuratezza diagnostica dei test

NOME DEL TEST	STUDIO/I DI RIFERIMENTO	VALORI DI ACCURATEZZA DIAGNOSTICA
Sharp-Purser test (SPT)	<p>1. "Systematic review of the diagnostic accuracy, reliability, and safety of the sharp-purser test" Mansfield C.J. et al 2019 [14];</p> <p>2. "Diagnostic Accuracy of Upper Cervical Spine Instability Tests: A Systematic Review" Hutting N. et al 2011 [9];</p>	<p>1 SN compresa tra 0,19 e 1,00 in 6 studi. SP compreso tra 0,71 e 0,98 in 4 studi. SN è stato segnalato come 69% ; SP del 96% e per una DGA > 4 mm la SN è migliorata dell'88% LR- : 1,14, 0,77, 0,571 e 0,323 LR + : 0,655 e 1,73 Affidabilità intra-osservatore K: 0,67, 0,45, 0,29. Affidabilità inter-osservatori K variava da 0,09 a 0,67. (media 0,20) con una media di errore standard di 0,05 e il 95% di CI di 0,09 e 0,30. <p>2 SN: di due studi 87,8%; La SN varia da 0,19 a 0,96 SP: 91,6%. e la SP da Da 0,71 a 1,00; PPV: da 0,67 a 185,6 e. NPV: da 0,04 a 1,13.</p> </p>
Distraction test	"Knowledge and use of craniovertebral instability testing by Australian physiotherapists" Osmotherly P. et al 2012 [17];	ADI in posizione neutra 7,05 mm, mentre durante il test di 7,69 mm (differenza 0.64 con p < 0.01). Misura diretta della membrana: 43,28 mm in posizione neutra e 44,40 mm in posizione distratta (differenza di 1.12 mm con p=0.02).
Anterior shear test	"Knowledge and use of craniovertebral instability testing by Australian physiotherapists" Osmotherly P. et al 2012 [17];	ADI in posizione neutra risulta di 2,29 mm, mentre nella posizione di test risulta di 2,70 mm (differenza 0,41 mm con p=0.03). PADI in posizione neutra è di 11,89 mm, mentre durante il test di 12,24 mm (differenza di 0.35 mm con p=0.05)
Flessione cervicale superiore test	"Upper cervical instability: are clinical tests reliable?" Cattrysse et al 1997 [3];	Il test di flessione cervicale superiore mostra: Affidabilità inter-osservatori in due combinazioni su 4 il livello di significatività statistica (PA) è pari a 0,07. In tutti i risultati significativi la percentuale di concordanza varia tra 81,8 e 100,0 e la k varia tra 0,64 e 1,00 (sostanziale o quasi perfetto) Affidabilità intra-osservatore : la percentuale di concordanza varia tra da 63,6 a 100,00; K da - 0,27 a 1,00 (molto variabile); livello di significatività (PA) varia da 0,01 a 0,27.
Test legamento trasverso	<p>1- "Clinical assessment techniques for detecting ligament and membrane injuries in the upper cervical spine region: a comparison with MRI results"; Kaale BR. et al 2008 [13];</p> <p>2- "Diagnostic Accuracy of Upper Cervical Spine Instability Tests: A Systematic Review" Hutting N. et al 2011 [9];</p>	<p>1- SN: 0,65 SP: diminuito da 0,99 a 0,73 PPV: diminuito da 0,97 a 0,66</p> <p>2- Prevalenza: 0.35 SN: 0.65 (0.51-0.79) SP: 0.99 (0.96-1.01) PPV: 0.97 (0.90-1.03) NPV: 0.84 (0.76-0.91) LR+: 51.44 (7.25-365.12) LR -: 0.35 (0.12-0.53)</p>
Test legamenti alari	<p>1- "Clinical assessment techniques for detecting ligament and membrane injuries in the upper cervical spine region: a comparison with MRI results"; Kaale BR et al 2008 [13];</p> <p>2- "Diagnostic Accuracy of Upper Cervical Spine Instability Tests:</p>	<p>1- SN: di 0,69, 0,72 per legamenti alari destro e sinistro.</p> <p>2- Dx/Sx Prevalenza: 0.44 Dx/Sx SN: 0,56-0,84 Dx/Sx SP: 0,91-1,00 Dx/Sx PPV: 0,85-1,01 Dx/Sx NPV: 0,73-0,91 Dx/Sx LR+: 5,35-1498,02 Dx/Sx LR -: 0,19-0,48</p> <p>3- Affidabilità Intra-osservatore:</p>

	A Systematic Review” Hutting N. et al 2011 [9]; 3- “Upper cervical instability: are clinical tests reliable?” Cattrysse et al 1997 [3]	PA da 54,5 a 83,3 K da 0,09 a 0,67 P(bin) da 0,02 a 0,5 Affidabilità Inter-osservatore: PA da 18.2 a 72.7 K da -0,64 a 0,45 P(bin) da 0,11 a 0,99
Test membrana tectoria	“Diagnostic Accuracy of Upper Cervical Spine Instability Tests: A Systematic Review” Hutting N. et al 2011 [9];	Prevalenza: 0.13 SN: 0.94 (0.82-1.06) SP: 0.99 (0.97-1.01) PPV: 0.94 (0.82-1.06) NPV: 0.99 (0.97-1.01) LR+: 98.44 (13.94-695.15) LR -: 0.06 (0.01-0.42)
Clunking test	“Diagnostic Accuracy of Upper Cervical Spine Instability Tests: A Systematic Review” Hutting N. et al 2011 [9];	Prevalenza: 0.08 SN: 0.33 (0.06-0.76) SP: 0.76 (0.64-0.85) PPV: 0.11 (0.02-0.35) NPV: 0.93 (0.82-0.98) LR+: 1.37 (0.41-4.58) LR -: 0.88 (0.50-1.56)
Segno del palato	“Diagnostic Accuracy of Upper Cervical Spine Instability Tests: A Systematic Review” Hutting N. et al 2011 [9];	Prevalenza: 0,09; SN: 0,71(0,30-0,95); SP: 0,80(0,68-0,88); PPV: 0,26 NPV: 0,96 LR +: 3.52 (1.82-6.82) LR -: 0.36 (0.11-1.16)

6 - ANALISI METODOLOGICA DEGLI STUDI INCLUSI

6.1 - Segni e sintomi

In merito agli elementi anamnestici, sono stati valutati 5 articoli: uno studio cross sectional, uno studio retrospettivo caso-controllo, uno studio di coorte retrospettivo e due case series.

Di questi 5 articoli, due sono risultati a basso rischio (Oostveen JC et al.[16],Cross sectional; Parfenchuck TA et al[20], studio caso-controllo), e gli altri tre a medio rischio (Pisitkun P et al[21], studio di coorte; Mark J Sokolowski et al[25], case series; Shetty GM et al, case series[24]). Per quanto riguarda i tre articoli a medio rischio sono stati considerati tali in quanto i dati non sono stati riportati in modo completo e affidabile e presentano alcuni bias di classificazione e misurazione, caso contrario per gli studi di Oostveen JC [16] e Parfenchuck[20].

6.2 -Test d'imaging

Relativamente ai test d'imaging sono stati presi in esame ben 14 articoli, in particolar modo sono stati analizzate e valutate una revisione sistematica [10] considerata a basso rischio bias; uno studio cross- sectional [18] a basso rischio. Sono stati valutati a basso rischio anche tre studi osservazionali caso controllo [6], [8], [20], [27], uno studio di coorte [4] e un case series [7]. Nei restanti studi invece sono stati riscontrati dei bias e considerati a medio rischio. Di questi lo studio di coorte di Alvarez et al. [1], presentava bias di performance, in quanto non prendeva in considerazione i fattori confondenti nello studio; lo studio di coorte di Pisitkun P et al. [21], presentava dei bias di reporting in quanto non riportava in modo dettagliato i risultati e il follow-up. Nel Case series Shetty GM et al. [24] (medio rischio) erano presenti alcuni bias riguardo la misurazione dei risultati e il reclutamento della popolazione in esame. Nei 2 studi osservazionali caso controllo [2], [22] sono stati riscontrati bias di selezione, in quanto non era riportato chiaramente il metodo di reclutamento del gruppo di controllo. Infine un solo articolo è stato considerato, lo studio di coorte Selby KA et al[23], in quanto presentava diversi bias di performance, di reporting e di attrition.

6.3 - Test clinici per l'instabilità

L'ultimo sotto paragrafo prevede la valutazione inerente ai test clinici per l'instabilità cervicale superiore. Sono stati valutati 5 studi: due revisioni sistematiche e tre studi cross-sectional.

Le revisioni sistematiche di Hutting N. et al. [9] e Mansfield CJ. et al. [14], gli studi cross-sectional di Kaale Br. et al. [13], Osmotherly P. et al.[17], e Uitvlugt G. et al.[28], sono stati definiti a basso rischio di bias.

Tutti gli articoli di cui sono stati analizzati i risks of bias sono riportati nelle tabelle dedicate in *Appendice*.

7 – DISCUSSIONI

7.1 - Sintesi delle evidenze

Dall'analisi dei dati presenti nel seguente studio si evince come l'identificazione dell'instabilità cervicale superiore sia una sfida, importante e complessa per il clinico, che non può basarsi esclusivamente sul risultato di un singolo test, bensì su un attento e preciso ragionamento diagnostico che tenga in considerazione tutti gli aspetti della tematica in esame. Sicuramente l'anamnesi, con l'individuazione di quei segni e sintomi caratteristici, potrebbe essere un elemento chiave per indirizzare verso un corretto inquadramento diagnostico.

A tal proposito in questo studio sono stati ricercati dati sui segni e sintomi affidabili per il clinico. In letteratura però non sono state riscontrate evidenze significative per questo aspetto, anche a causa dell'ampia eterogeneità delle popolazioni interessate e dell'eziologia. Nel caso delle popolazioni con AR si è constatata l'assenza di un'associazione significativa tra il dolore al collo e l'instabilità. Oltre tutto l'analisi del sottogruppo di pazienti con AAS anteriore non ha rilevato alcuna relazione tra dolore al collo e quantità di sublussazione [21]. Al contrario i segni neurologici sembrano essere correlati significativamente con i risultati di RM con Sublussazione AA [16]. Anche nelle popolazioni ad eziologia congenita, come la Sindrome di Down, sono state osservate più anomalie neurologiche con una differenza statisticamente significativa [21]. Pertanto l'identificazione del tipo di paziente come eziologia/popolazione e il suo livello di rischio può guidare il clinico sul corretto ragionamento clinico.

Sicuramente una conferma della diagnosi può avvenire soltanto grazie a esami d'imaging, in particolar modo se gli stessi vengono combinati tra loro. Le radiografie standard in più proiezioni (laterali e a bocca aperta) e nelle posizioni in flessione ed estensione sono le tecniche più utilizzate e facili da eseguire. Esse spesso sono sufficienti per diagnosticare l'instabilità, soprattutto nei pazienti ad eziologia infiammatoria. Tuttavia in alcuni casi una conferma della diagnosi può avvenire solo grazie al supporto della TC che permette di evidenziare in maniera dettagliata le strutture ossee. Inoltre alcuni autori hanno concluso che la risonanza magnetica della colonna cervicale è importante per identificare i pazienti a rischio di disfunzione neurologica da lesioni del RCS [10].

Negli studi in cui la popolazione studiata era la SD si evince come le misurazioni di ADI- PADI e LMI, evidenziate con RX e confermate con TC, abbiano valori al di sopra della media rispetto al gruppo di controllo, con una distanza PADI significativamente più ampia [6]. Risultati simili nella popolazione ad eziologia infiammatoria per la quale l'AADI misurata con l'RX nel gruppo AR risulta significativamente maggiore rispetto al gruppo di controllo, sia in flessione che in posizione neutra [27].

In definitiva per la diagnosi viene proposta la radiografia standard con le viste dinamiche come il metodo d'imaging di prima scelta, mentre la TC e la RM sono riservate a pazienti selezionati o che presentino disturbi del sistema nervoso [10]. Nonostante questo però non è stato possibile reperire dati di accuratezza diagnostica validi per tutti i tipi d'instabilità a causa dell'eterogeneità delle popolazioni prese in esame e della scarsa qualità metodologica degli studi.

Infine sono stati analizzati i dati sui test clinici presenti in letteratura per la valutazione dell'RCS, evidenziando come per il rachide cervicale non sempre questi risultino necessari o affidabili per la diagnosi.

Di questi test sicuramente il più studiato è lo Sharp-Purser, ampiamente discusso nella revisione sistematica di Manfield_e confrontato con i dati di Hutting. Dall'analisi dei dati di accuratezza diagnostica si evince come la SN del test sia insufficiente per rivelare l'instabilità cervicale in quanto i valori risultano molto variabili, mentre l'SP presenta valori pressoché sufficienti. Queste considerazioni indicano una buona capacità nel prevenire falsi positivi e pertanto l'utilizzazione dello stesso per fare rule-in. Gli studi inoltre suggeriscono un piccolo o nessun effetto post-test con esito negativo (LR -) e un cambiamento significativo nella probabilità post-test con un esito

positivo (LR +), oltre questo la reliability presenta valori insufficienti e ciò ne limita l'utilizzo nella pratica clinica [9], [14].

Minore l'approfondimento sugli altri test. Infatti dallo studio di Hutting si desume come nessuno degli stessi presenti valori di SN affidabili (valori al di sotto dello 0,80). Anche per i test della membrana tectoria e per i test della membrana atlanto-occipitale, nonostante i valori di LR+ e di LR- fossero sufficienti, si evincono intervalli di confidenza ampi che dimostrano una mancanza di precisione e la poca affidabilità dei dati. Dal punto di vista della reliability, invece, solo il test di flessione cervicale superiore ha mostrato ottimi livelli di affidabilità sia inter che intra osservatore [3], ma non risultano opportunamente valutati gli altri elementi di accuratezza diagnostica dello stesso. Nonostante questi aspetti negativi, però, non sono stati riscontrate complicanze o effetti negativi di un utilizzo di questi test nella pratica clinica anche in popolazioni a rischio (AR, SD) [14].

7.2 – Implicazioni per la clinica

Tenuto conto dei risultati ottenuti nel presente studio è opportuno sottolineare come il primo compito del fisioterapista debba essere sempre quello di inquadrare il paziente attraverso un'anamnesi completa. Nel caso delle red flags e, nello specifico, dell'instabilità cervicale superiore questo aspetto è fondamentale per garantire un efficace intervento per la salute del paziente. Durante l'anamnesi il fisioterapista in primis deve indagare se il paziente rientra in quelle popolazioni descritte come maggiormente a rischio (AR, SD, WAD, post intervento cavo orale etc) e analizzare se sono presenti segni e sintomi importanti.

In particolare l'attenzione del fisioterapista deve essere massima in presenza di segni e sintomi neurologici (segno di Babinski, Hoffmann, alterazione dei riflessi e della sensibilità, paresi, parestesie estremità superiori ed inferiori, mielopatia) o di cervicalgia ingravescente con alta reattività (dolore cervicale, rom cervicale limitato in tutte le direzioni, spasmo muscoli cervicali). Infatti questi pazienti potrebbero risultare, con un nostro intervento anche valutativo, maggiormente a rischio di complicanze. Tale eventualità porta a consigliare, per essi, un referral al medico specialista per eventuali esami che possano confermare o meno la diagnosi.

Sicuramente in presenza di sintomi neurologici, la conferma di un interessamento del sistema nervoso potrà avvenire grazie alla RM, così come confermato dalla letteratura. Di contro in assenza di tali sintomi potrebbe essere sufficiente l'esame di immagini radiografiche laterali

dinamiche. Da queste immagini sarà infatti possibile valutare i valori di AADI e PADI, pur ricordando che questi sono indicativi e non sempre sono strettamente correlati con la sintomatologia.

Nel caso in cui non vi siano sintomi neurologici o ingravescenti e il paziente non rientri nelle popolazioni a rischio sopra indicate, il fisioterapista può utilizzare dei test clinici manuali come lo Sharp-Purser. Questo test, seppur abbia un valore clinico basso, può aiutarci nel fare rule-in, pur ricordando che un suo utilizzo deve essere fatto solo in quei casi in cui permanga il dubbio e qualora le condizioni cliniche del paziente lo consentano.

Infatti in caso di esito positivo, il fisioterapista è tenuto a fare referral a causa dell'alta specificità del test, mentre in caso di esito negativo non è possibile giungere ad una conferma della diagnosi in quanto i valori di sensibilità del test sono bassi e pertanto non sufficienti ad escludere falsi negativi.

In conclusione, alla luce di quanto detto, l'esame fisico deve essere ponderato ed il fisioterapista deve fare affidamento soprattutto sulle informazioni ottenute con l'anamnesi.

Per facilitare ulteriormente il ragionamento clinico è stato proposto un algoritmo clinico di riferimento (Figura 3), frutto dei risultati degli studi e dei concetti discussi in questa revisione.

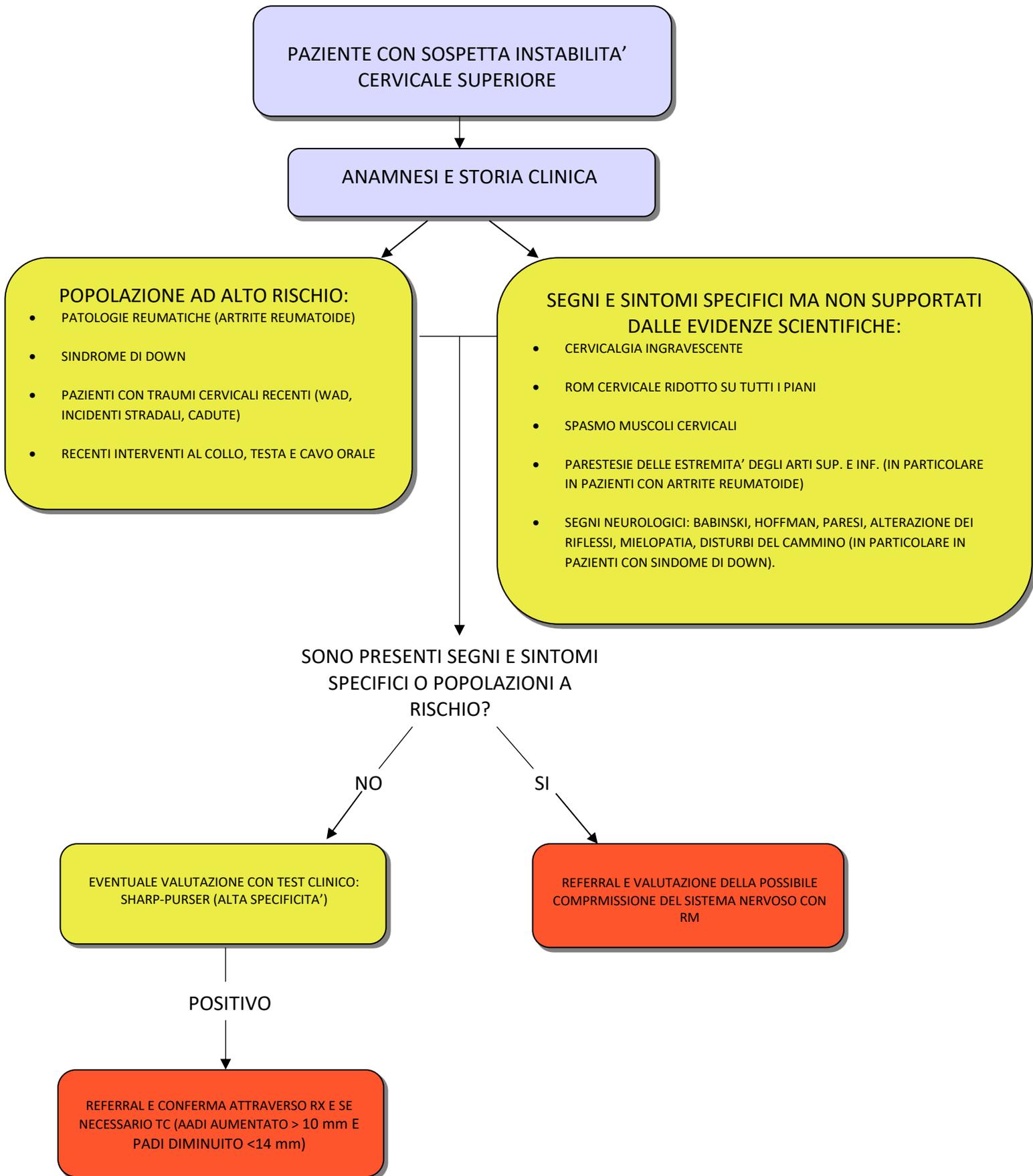


Figura 3, algoritmo clinico

7.3 – Indicazioni per la ricerca

Per la futura ricerca si consiglia di prendere preferibilmente in considerazione revisioni sistematiche e studi Cross-Sectional, in cui si utilizzi uniformità di partecipanti e di misure di outcome. In particolar modo si consiglia di ricercare studi in cui vengano approfonditi i segni e sintomi, caratteristici dell'instabilità cervicale superiore nelle diverse popolazioni, analizzando i dati di accuratezza diagnostica; ciò poiché in molti studi vengono soltanto riportati gli elementi più comuni, senza fornire al lettore nessun dato valido per la diagnosi.

Per quanto riguarda l'imaging si consiglia di analizzare meglio studi in cui si comparino le varie tecniche di imaging in soggetti in cui l'anamnesi ipotizzava la presenza di una sospetta instabilità cervicale verificando se l'indagine eseguita possa essere affidabile o meno. Inoltre si consiglia l'utilizzo di un solo outcome per l'imaging, come le distanze AADI e PADI in correlazione con la sintomatologia, per avere uniformità tra i vari studi.

Infine si ritiene necessario un approfondimento sugli studi dell'instabilità cervicale nelle popolazioni con pregressi traumi cervicali, poco approfonditi negli studi analizzati, ma di grande riscontro clinico.

7.4 - Limiti dello studio

Nonostante i dati ottenuti dal seguente studio è necessario evidenziarne alcuni limiti con adeguate precisazioni.

La ricerca è stata effettuata solo su 3 database con una strategia di ricerca molto semplice, ma ampia. Pertanto, nonostante la grande mole di studi iniziali, potrebbero essere sfuggiti alcuni studi di accuratezza diagnostica presenti in altri database. Bisogna oltretutto sottolineare la quantità ridotta di studi cross-sectional o di revisioni sistematiche che mettessero a confronto le varie tecniche d'imaging, riportando dati in maniera chiara e sintetica. Inoltre la maggior parte degli studi esaminati utilizzava outcome diversi e per una sola popolazione di pazienti.

Anche per quanto riguarda segni e sintomi, si evidenzia come nessuno studio esaminato riportasse, in modo schematico, evidenze sui segni e sintomi clinici caratteristici che possano guidare il clinico verso una diagnosi differenziale. Inoltre tali studi, dal punto di vista

metodologico, sono risultati poco affidabili nonostante presentassero un basso o moderato rischio di bias.

Anche i test clinici, nonostante gli studi presi in esame avessero livelli bassi di risk bias, presentavano alcuni limiti, come il basso numero di ripetizioni del test, utilizzo dei test in pazienti con gradi di gravità variabile nel campione in esame e la presenza di studi relativamente datati.

Nel complesso, la maggior parte degli studi inclusi ha sofferto di una mancanza di adeguata informazione che porta alla eventuale presenza di vari tipi di parzialità e che ostacola la possibilità di trarre conclusioni definitive.

7.5 – Conclusioni

Sebbene la problematica sia ampiamente discussa e oggetto di varie pubblicazioni, in letteratura sono riportati, ma non analizzati a livello statistico e con una discreta qualità metodologica, i dati anamnestici distintivi dell'instabilità cervicale superiore. Uno studio dedicato, preciso e approfondito su questi elementi potrebbe essere utile nel guidare il clinico nel suo ragionamento e facilitarne la decisione. Nonostante questo una corretta valutazione del paziente deve basarsi innanzitutto sull'identificazione del profilo eziologico escludendo possibili popolazioni maggiormente a rischio d'instabilità come pazienti con AR, affetti da SD e con recente trauma cervicale. Vanno indagati possibili segni e sintomi che potrebbero sottendere un coinvolgimento del sistema nervoso (paresi, parestesie delle estremità, mielopatia e alterazioni dei riflessi, Babinski positivo) o sintomi ingravescenti di cervicalgia, in modo da indirizzare il paziente verso lo specialista di riferimento.

Lo studio condotto ha inoltre sottolineato come la maggior parte dei test clinici siano poco affidabili e il loro utilizzo possa presentare complicazioni cliniche e rischi non sufficientemente approfonditi, tuttavia tra questi test lo Sharp-Purser (maggiormente analizzato) potrebbe essere utilizzato per fare rule-in (specificità 91-95%) solo in casi di dubbio, dopo aver escluso le popolazioni a rischio, e in assenza di segni e sintomi neurologici.

Infine dagli studi si evince che una diagnosi certa può essere confermata solo da esami d'imaging, in particolare radiografie dinamiche laterali; mentre RM e TAC sono indicate nel caso di un possibile coinvolgimento del midollo spinale.

8 – BIBLIOGRAFIA

- [1] Alvarez N, *Atlantoaxial instability in adults with Down syndrome: a clinical and radiological survey*, 1986;
- [2] Breedveld FC, *Magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with rheumatoid arthritis and subluxations of the cervical spine*, 1987;
- [3] Cattrysse, *Upper cervical instability: are clinical tests reliable?*, 1997;
- [4] Chiu WC, *Ligamentous injuries of the cervical spine in unreliable blunt trauma patients: incidence, evaluation, and outcome*, 2001;
- [5] Cook C, Brisme J, Fleming R, Jr PSS, *Identifiers Suggestive of Clinical Cervical Spine Instability : A Delphi*, 2005;85(9):895–906;
- [6] Gonzalez LF, *Vertical atlantoaxial distraction injuries: radiological criteria and clinical implications*, 2004;
- [7] Hakulizuka, *Relationship between the morphology of the atlanto-occipital joint and the radiographic results in patients with atlanto-axial subluxation due to rheumatoid arthritis*, 2008;
- [8] Häkkinen A, *Decreased muscle strength and mobility of the neck in patients with rheumatoid arthritis and atlantoaxial disorders*, 2005;
- [9] Hutting N, Scholten-peeters GGM, Vijverman V, Keesenberg MDM, Verhagen AP, *Diagnostic Accuracy of Upper Cervical Spine Instability Tests : A Systematic Review*, 2011;
- [10] Joaquim F, *Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis — A systematic review*, 2014;
- [11] Jull G, Moore A, Falla D, Lewis J, McCarthy C, Sterling M, *Grieves Modern Muscoloskeletal Physiotherapy*. 4th ed. Elsevier; 2015;
- [12] Jull GA, *Valutazione clinica dei muscoli flessori cervicali profondi: il test di flessione cranio cervicale*, J Manipulative Physiol Ther. Set 2008; 31 (7): 525-33. (Livello di evidenza 5);
- [13] Kaale BR, *Clinical assessment techniques for detecting ligament and membrane injuries in the upper cervical spine region: a comparison with MRI results*, 2008;
- [14] Mansfield CJ, *Systematic review of the diagnostic accuracy, reliability, and safety of the sharp-purser test*, 2019;
- [15] Olson A, D. Joder, *Diagnosi e trattamento dell'instabilità clinica della colonna vertebrale cervicale*, Journal of Orthopedic Sports Physapy Therapy, aprile 2001. (LoE: 4);

- [16] Oostveen JC, *Functional turbo spin echo magnetic resonance imaging versus tomography for evaluating cervical spine involvement in rheumatoid arthritis*, 1998;
- [17] Osmotherly P, *Knowledge and use of craniovertebral instability testing by Australian physiotherapists*, 2012;
- [18] Pang D, *Atlanto-occipital dislocation--part 2: The clinical use of (occipital) condyle-C1 interval, comparison with other diagnostic methods, and the manifestation, management, and outcome of atlanto-occipital dislocation in children*, 2007;
- [19] Panjabi, MM, *Il sistema stabilizzante della colonna vertebrale. Seconda parte. Ipotesi della zona neutra e dell'instabilità*, Journal of Spinal Disorders 5, no. 4: 390–397, dicembre 1992 (LoE: 5);
- [20] Parfenchuck TA, *Posterior occipitoatlantal hypermobility in Down syndrome: an analysis of 199 patients*, 1994;
- [21] Pisitkun P, *Reappraisal of cervical spine subluxation in Thai patients with rheumatoid arthritis*, 2004;
- [22] Pueschel SM, *Atlantoaxial instability in Down syndrome: roentgenographic, neurologic, and somatosensory evoked potential studies*, 1987;
- [23] Selby KA, *Clinical predictors and radiological reliability in atlantoaxial subluxation in Down's syndrome*, 1991;
- [24] Shetty GM, *Upper cervical spine instability in pseudoachondroplasia*, 2007;
- [25] Sokolowski MJ, *Acute Outcomes of Cervical Spine Injuries in the Elderly: Atlantaxial vs Subaxial Injuries*, 2007;
- [26] Swinkels R, Beeton K, Alltree J, *Pathogenesis of upper cervical instability*, 1996;127–32;
- [27] Taniguchi D, *Evaluation of lateral instability of the atlanto-axial joint in rheumatoid arthritis using dynamic open-mouth view radiographs*, 2008;
- [28] Uitvlugt G, et al, *Clinical assessment of atlantoaxial instability using the Sharp-Purser test*, 1988;
- [29] Wu X, Wood KB, Gao Y, Li S, Wang J, Ge T, et al, *Surgical strategies for the treatment of os odontoideum with atlantoaxial dislocation*, J Neurosurg Spine [Internet]. 2018 Feb [cited 2019 Sep 30];28(2):131–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29148933>;
- [30] Yang SY, Boniello AJ, Passias PG, Poorman CE, Chang AL, Wang S, *A Review of the Diagnosis and Treatment of Atlantoaxial Dislocations*, 2014;

[31] Yin Q, Wang J, *Current Trends in Management of Atlantoaxial Dislocation*. Orthop Surg [Internet], 2015 Aug [cited 2019 Oct 3];7(3):189–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26311092>;

9 - APPENDICE

Tabelle risultati:

- *Tabella 2: Imaging*
- *Tabella 3: segni e sintomi*
- *Tabella 4: Test d'instabilità*

Tabelle risk of bias:

- *Tabella 5: revisioni sistematiche*
- *Tabella 6: cross sectional*
- *Tabella 7: case series*
- *Tabella 8: studi di coorte*
- *Tabella 9: studi caso-controllo*

Tabella 2 : Imaging

AUTORE	TITOLO	STUDIO	POPOLAZIONE E EZIOLOGIA	RISULTATI IMAGING
Alvarez N, 1986	Atlantoaxial instability in adults with Down syndrome: a clinical and radiological survey	Studio longitudinale di coorte	<p>Adulta. 84 M e 45 F, con un'età media di 40 ± 15 anni (intervallo da 20 a 70). Il 13% presentava moderato ritardo mentale, mentre l'87% presentava un grave ritardo mentale.</p> <p>Congenita: Instabilità atlanto-assiale in paziente con sindrome di Down</p>	<p>Risultati RX e CT:</p> <p>Nel rivedere i casi di SD precedentemente pubblicati con compressione del midollo, il totale di 25 casi aveva un'età media di 13,5 - 9,6 anni, mentre nella nostra popolazione con complicanze l'età media era di 41 - 15 anni. Si evidenzia preponderanza delle femmine con AAI sintomatico. In questo campione, 8 dei 13 pazienti con AAOD di 5 mm o più erano femmine (61%) rispetto alla popolazione totale del 35% femmine (p = 0,07). Inoltre, di sette pazienti con AAI sintomatica che richiedono un intervento chirurgico, sei erano donne. Di 21 casi di AAI sintomatico nei rapporti pubblicati, 17 (81%) erano femmine.</p>
Breedveld FC, 1987	Magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with rheumatoid arthritis and subluxations of the cervical spine	Studio osservazionale caso-controllo	<p>Adulta. 18 F e 3 M (46-81 aa) con artrite reumatoide (comparsa da 8-34 aa, 20 aa media). Secondo i criteri di Steinbocker vi sono: 3 pz al II stadio, 9 al III stadio e 9 al IV stadio. Nella storia clinica viene documentata la presenza di disfunzioni vescicali.</p> <p>Infiammatoria: sublussazione atlanto-assiale anteriore in pazienti con artrite reumatoide</p>	<p>Risultati IMR:</p> <p>Tutti e 6 i pazienti con più segni neurologici oggettivi derivanti dalla compressione del midollo cervicale erano identificati dalla risonanza magnetica. Al contrario, solo 3 dei 13 pazienti con sublussazioni del rachide cervicale, ma con solo 1 o senza segno neurologico, presentavano una distorsione del cavo alla RM. Questa differenza è statisticamente significativa (P <0,005, classe III contro classi I e II). Dei 18 pazienti con sublussazione orizzontale C1-C2, tutti e 3 i pazienti di classe III con mielopatia compressiva sono stati identificati mediante risonanza magnetica, mentre solo 3 su 15 pazienti di classe I e classe II avevano una distorsione del cavo vista sulla risonanza magnetica (P = 0,02, classe III rispetto a classi I e II).</p>
Chiu WC, 2001	Ligamentous injuries of the cervical spine in unreliable blunt trauma patients: incidence, evaluation, and outcome	Studio di coorte	<p>Adulta: 14.577 vittime da corpo contundente (BTV) di cui 614 (4,2%) pazienti con infortunio alla cervicale. Ci sono stati 2.605 (18%) pazienti inaffidabili, con 143 (5,5%) di questi che hanno lesione alla colonna vertebrale Cervicale, 129 (90%) con fratture 14 (10% di BTV; 0,5% di pazienti inaffidabili senza fratture.</p>	<p>Risultati RX-CT:</p> <p>Ci sono state un totale di 14.577 ammissioni di traumi contundenti durante il periodo di studio di 3 anni. Vi erano 11.972 (82%) pazienti affidabili e 2.605 (18%) pazienti inaffidabili. L'incidenza complessiva della lesione del rachide cervicale è stata del 4,2% (614 su 14.577), con un'incidenza del 3,9% (471 su 11.972) in pazienti attendibili e un 5,5% (143 di 2.605, p0,01) d'incidenza in pazienti non affidabili. La proporzione di tutte le lesioni alla colonna cervicale che non avevano prove di frattura era 14% (87 su 614), con il 15% (73 su 471) che si verificano in</p>

			<p>Traumatica:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dislocazione Atlanto assiale; 2. Frattura cervicale superiore e inferiore 	<p>pazienti affidabili e il 10% (14 su 143) in pazienti inaffidabili. Quindi, l'incidenza complessiva delle lesioni legamentose del rachide cervicale in tutti ricoveri per trauma contusivo sono stati dello 0,6% (87 su 14.577), con incidenza dello 0,6% (73 su 11.972) in pazienti affidabili e 0,5% (14 su 2.605) in pazienti inaffidabili. L'incidenza complessiva dei pazienti inaffidabili con lesione legamentosa della colonna cervicale è stata dello 0,1% (14 su 14.577). Si è notato dallo studio come i pazienti inaffidabili avevano mortalità molto maggiore (29%) rispetto ai pazienti affidabili (6%, p0.01). E' stato mostrato un rischio significativamente maggiore di qualsiasi lesione cervicale alla colonna vertebrale (p0,01, odds ratio [OR] 1.4), frattura della colonna cervicale (p0,01, OR1.5) e lussazione della colonna cervicale (p0,01, OR 1.7) nel gruppo di pazienti inaffidabile. Il sottogruppo di pazienti con lussazione della colonna cervicale senza frattura e sottoinsieme di pazienti con deficit neurologico non erano significativamente differenti tra i gruppi.</p>
Gonzalez LF, 2004	Vertical atlantoaxial distraction injuries: radiological criteria and clinical implications	Studio osservazionale - caso controllo	<p>Adulta:</p> <p>6 pazienti + 93 gruppo di controllo. Durante uno studio di 4 mesi, 93 pazienti consecutivi (49 maschi e 44 femmine; età media 54,7 anni, intervallo 2–95 anni) sottoposti ad angiografia TC per altri motivi sono serviti da gruppo di controllo. Quattro pazienti erano più giovani di 10 anni. Pazienti con una storia di traumi sono stati esclusi.. Sono stati esaminati 6 pazienti (cinque maschi e una femmina; età media 29 anni, intervallo 6–40 anni) con lesioni da distrazione a C1–2. Un paziente è morto dopo l'arrivo; l'autopsia rha rivelato una lacerazione alla giunzione pontomedullare e significativa sublussazione di C-2 su C-1.</p> <p>Traumatica:</p> <p>Dislocazione atlanto-assiale verticale</p>	<p>Risultati RX, CT, RM:</p> <p>All'interno di ciascun gruppo non c'erano differenze significative nei BDI o negli LMI destro e sinistro. Basato su misurazioni da scansioni CT, il BDI medio era 4,7 mm. La media sia di destra che di sinistra LMI era 1,7 mm. Non c'era correlazione tra BDI ed età. Il BDI medio era maggiore nei maschi (media 5.2mm) rispetto alle pazienti di sesso femminile (media 4,1 mm; p 0,001). Gli LMI destro e sinistro erano significativamente più grandi (p 0,001) nei pazienti di sesso maschile rispetto a quelli di sesso femminile. Una debole correlazione tra età e entrambi a destra (r = 0,3) e a sinistra (r = 0,37) LMI era statisticamente significativo (p 0,05). Poiché l'età era significativamente correlata a LMI, l'età era usata come co-variata in tutte le successive analisi. Gli spazi articolari C1–2 erano 2,6 mm (intervallo 2,1-3,3 mm), nettamente più ampio della LMI media del giunto lineare spazi (media 1,6 mm, intervallo 0,7–2,8 mm; p 0,05). Nel cinque pazienti le LMI erano più di due SD al di sopra della media (2,6 mm). In uno di questi pazienti, l'LMI era più di 2,6 mm bilateralmente, producendo sei dei 186 LMI che misurava più di 2,6 mm. In quattro di questi sei pazienti, l'articolazione C1–2 era a forma di coppa. Sui cinque studi con CT disponibili, è stato riscontrato il LMI medio di 5,5 mm (SD 2 mm; punteggio z medio 8. Gli LMI in questi</p>

				cinque pazienti erano più di tre SD al di sopra della media del gruppo di controllo (3,1 mm; punteggio z 3; p 0,001). Il BDI medio era di 12,1 mm (SD 3,4 mm; media punteggio z 4,4), significativamente più ampia dei BDI nel gruppo di controllo (p 0.001).
Haku Iizuka, 2008	Relationship between the morphology of the atlanto-occipital joint and the radiographic results in patients with atlanto-axial subluxation due to rheumatoid arthritis	Case series	<p>Adulta: 26 pazienti trattati con un intervento chirurgico presso l'ospedale universitario tra il 2001 e il 2006 dicembre sono stati rivisti. I soggetti includevano 18 F e 8 M. L'età media dei pazienti era di 59,3 anni (34-73 anni). La durata dell'AR variava da 3 a 33 anni e la media era di 14,3 anni.</p> <p>Infiammatoria: Sublussazione atlanto-assiale anteriore in pazienti con artrite reumatoide</p>	<p>Risultati: RX cervicale laterale e CT</p> <p>L'immagine ricostruttiva sagittale della TC pre-operatoria della AOJ ha mostrato restringimento su almeno un lato del AOJ (un lato: 3 casi, entrambi i lati: 12 casi). Tra cinque casi (19,2%, gruppo C). Le immagini CT hanno mostrato fusione su almeno un lato dell'AOJ .</p> <p>Il valore medio di DGA nella posizione di flessione era 10,7 mm nel gruppo A, 11,7 mm nel gruppo B e 12,6 mm nel gruppo C. Non vi sono state differenze significative tra questi gruppi (P [0,551]). Il valore medio ADI in posizione neutra prima dell'intervento era di 2,8 mm Gruppo A, 5,9 mm nel gruppo B e 10,4 mm nel gruppo C. C'era una differenza significativa tra quei gruppi (P \ 0,012). Non c'erano differenze significative differenza tra i gruppi A e B (P [0.105] e Gruppi B e C (P [0,032]), tuttavia, c'era a differenza significativa tra i gruppi A e C (P \ 0.004). Il valore medio AAA era di 25,3 ° in Gruppo A, 19,3 ° nel gruppo B e 3,4 ° nel gruppo C. C'era una differenza significativa tra quei gruppi (P \ 0,006). Non c'erano differenze significative tra i gruppi A e B (P [0,230]), tuttavia, c'era una differenza significativa tra i gruppi A e C (P \ 0,002) e Gruppi B e C (P \ 0,007).</p>
Häkkinen A, 2005	Decreased muscle strength and mobility of the neck in patients with rheumatoid arthritis and atlantoaxial disorders.	Studio osservazionale caso-controllo	<p>Adulta. 124 pazienti: 92 F e 32 M con artrite reumatoide. 30 (24%) pazienti presentavano disturbi AA (16 con AAS anteriore, 8 con impattazione AA, 6 con una combinazione di AAS anteriore e di impattazione AA).</p> <p>Infiammatoria (AR): Sublussazione AA anteriore</p>	<p>Risultati RX e test isometrico:</p> <p>Abbiamo calcolato i coefficienti di correlazione con Test Pearson <i>r</i> o Spearman <i>p</i>. Il livello α è stato fissato a 0,05 per tutti i test.</p> <p>L'età media DS dei 124 pazienti (92 donne, 74%) era 62,12. Trenta (24%; 95% CI, 17–33) pazienti presentati con disturbi AA (AAS anteriore in 16, AA in 8, combinazione anteriore AAS e AA in 6), mentre 94 non aveva sublussazioni né dislocazioni nelle articolazioni AA.</p> <p>La frequenza di pazienti con malattia periferica erosiva era più comune nei pazienti con disturbi AA rispetto agli altri. Avevano anche una durata della malattia statisticamente significativa più lunga, dolore più generale e presentavano livelli più alti di</p>

				<p>disabilità (HAQ) La mobilità della colonna cervicale (ROM) era statisticamente inferiore in entrambe le donne (Hotelling T^2, P.001; dopo aggiustamento per età e durata della malattia, p.001) e uomini (Hotelling T^2, P.002; dopo la regolazione, P.011) con AA disturbi rispetto agli altri pazienti. Quando i pazienti sono stati raggruppati in base al tipo di cambiamenti della cervicale, le differenze tra i gruppi erano statisticamente significative (P.001); La ROM era la più bassa in AA nel gruppo di pazienti in tutte le direzioni misurate (P.001). La forza isometrica del collo era significativamente più bassa nei pazienti con disturbi AA rispetto agli altri pazienti in entrambe le donne (Hotelling T^2, P.001; dopo aggiustamento per età e durata della malattia, P.08) e uomini (P.017; dopo aggiustamento, P.001).</p>
Joaquim F, 2014	Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis — A systematic review.	Revisione Sistemática	Adulta: Infiammatoria: popolazione con AR.	<p>Risultati d’imaging confrontati negli studi revisionati:</p> <p>Nello studio di Ahn et al. è stata valutata la frequenza del coinvolgimento del rachide cervicale e fattori di rischio associati per la progressione in 1120 pazienti con AR che avevano dolore al collo in ospedale. Il coinvolgimento del rachide cervicale era presente in 320 pazienti (28,6%); L'AAS è stato osservato in 287 (89,7%) e SAS nel 48 (15%) di pazienti. Tra i 137 pazienti che hanno avuto più di 3 anni di follow-up e almeno due RX consecutive, il 60,4% presentava progressione radiografica della colonna cervicale (Level III of Evidence).</p> <p>Younes et al. hanno confrontato la prevalenza di anomalie del rachide cervicale legami nei pazienti con AR che utilizzano radiografia standard, TAC e risonanza magnetica. Quaranta pazienti con diagnosi di AR con 2 anni o più di malattia la durata è stata valutata con esame fisico, test di laboratorio, radiografie standard, risonanza magnetica e TC. Coinvolgimento della colonna cervicale è stato rilevato in 29 pazienti (72,5%) con almeno una tecnica di imaging: 47,5% con radiografia standard; 28,2% con CT e 70% con MRI; cinque di loro erano asintomatici (17,2%). La lesione più comune era C1–2 pannus (62,5% dei casi), seguito da sublussazione atlanto-assiale (45% dei casi), la maggior parte con sublussazione anteriore. Gli autori hanno riferito che la risonanza magnetica era il miglior metodo diagnostico per valutare il pannus C1–2, erosioni del dente e</p>

				<p>impatto neurologico della scansione RA e CT era la migliore tecnologia nicchia per la visualizzazione del rotatore atipico o dell'AAS laterale. Hanno concluso l'imaging di routine della colonna cervicale nell'AR è indicato a causa dell'elevato prevalenza di lesioni. <u>Hanno proposto quella radiografia standard con le viste dinamiche costituiscono il metodo di imaging di prima linea di scelta e La TC e la RM sono riservate a pazienti selezionati (Livello III di Evidenza).</u></p> <p><u>MRI:</u> Narváez et al. hanno valutato la correlazione tra segni clinici di mielopatia progressiva e risultati di risonanza magnetica in una serie di 41 pazienti con AR e coinvolgimento sintomatico della colonna cervicale . Malattia media la durata è stata di 18 ± 9 anni. Secondo la classificazione di Ranawat , 17 pazienti (42%) erano in Classe I, 21 pazienti (51%) erano presenti Classe II e 3 (7%) nella Classe III. Pazienti con manifestazioni cliniche di mielopatia da compressione, le classi II e III di Ranawat, erano 24 su 41 casi (58%). <u>Tra i parametri MRI analizzati della colonna cervicale tre di questi sono stati associati a un aumento significativo rischio di disfunzione neurologica (Classe II o III di Ranawat):</u> la presenza di stenosi del canale spinale atlanto-assiale [odds ratio (OR) 4,55; 95% IC 1,14–294 18.15], compressione del cordone cervicale atlanto-assiale (OR 9.6; IC 95% 1.08–85.16) e alterazioni della mielopatia sub-assiale (OR 11.43; IC 95% 1.3–100.81). <u>Hanno concluso che la risonanza magnetica della colonna cervicale era importante per identificare i pazienti a rischio di disfunzione neurologica e atlanto-assiale e la stenosi del canale aveva una forte correlazione con la mielopatia clinica, se associata ad aumento di pressione al midollo cervicale superiore o al tronco encefalico (livello III di evidenza)</u></p>
Pang D, 2007	Atlanto-occipital dislocation--part 2: The clinical use of (occipital) condyle-C1 interval, comparison with other diagnostic methods, and the manifestation, management, and outcome of atlanto-occipital dislocation in children.	Studio trasversale: Cross sectional	<p>Pediatrica e adulta. 16 pz: 9M e 6F (età media, 7,9 anni, intervallo 3-17 aa) e 1F 23aa.</p> <p>Traumatica: dislocazione Atlanto-occipitale in 15 pazienti per incidenti automobilistici ad alta velocità, 1 bambino per caduta da cavallo al galoppo.</p>	<p>Risultati CT, RX, MRI:</p> <p>La CCI(intervallo condilo-occipite) anormale variava da 5 a 34 mm. Otto pazienti hanno mostrato un'asimmetria articolare sinistra-destra palese sia nella CCI che nella conformazione anatomica. Le sensibilità diagnostiche per i test "standard" sono le seguenti: Wholey's: 50%; Powers ratio: 37,5%; Harris: 31%; e di Sun: 25%, con tassi di falsi negativi rispettivamente di 50, 62,5, 69 e 75%. Le SN per gli indicatori "non standard" sono: danno alla membrana</p>

				<p>tettorale, 71%; sangue perimetrale, 63%; e sangue extra-assiale C1-C2, 75%, con tassi di falsi negativi rispettivamente del 29, 37 e 25%. La CCI era normale in tutti e 10 i pazienti con lesioni cervicali superiori non AOD con una SP diagnostica del 100%. Le percentuali di falsi positivi per i quattro test "standard" sono state: sole, 60%; Harris ", 50%; Wholey's, 30%; e poteri ", 10%; per l'indicatore "non standard", i tassi erano: deficit cervicomedullari, 70%; danno alla membrana tettorale, 40%; Sangue extra-assiale C1 – C2, 40%; e sangue perimetrale, 30%. Il criterio CCI ha la più alta sensibilità diagnostica e specificità per l'AOD tra tutti gli altri criteri e indicatori radiodiagnostici. L'ICC è facilmente calcolabile da scansioni CT ricostruite, non ha quasi alcuna distorsione logistica o tecnica, può catturare la dislocazione dell'articolazione C0-C1 in tutti e tre i piani e non è influenzata da anomalie congenite o cambiamenti di maturazione delle strutture adiacenti.</p>
Parfenchuck TA, 1994	Posterior occipitoatlantal hypermobility in Down syndrome: an analysis of 199 patients.	Studio retrospettivo Caso-controllo	<p>Adulta e pediatrica.</p> <p>125M 85F da 2-79 aa.</p> <p>11 pazienti esclusi perché le rx incomplete e immagini non accettabili.</p> <p>Controlli: 102 pz.</p> <p>Congenita: Ipermobilità occipito-atlantoidea in pazienti con Sindrome di Down</p>	<p>Risultati RX</p> <p>Il BC/O ratio (Power's ratio) medio per il gruppo di controllo era 0,799 (range da 0,5 a 1) 0,798 (intervallo 0,6-1,0) e 0,799 (intervallo 0,65-1,0) in prove rispettivamente in flessione ed estensione. Non sono state identificate differenze statisticamente significative in base alla posizione del collo, alla fascia di età o al sesso. Questi valori erano ben correlati con il gruppo di controllo stabilito. Nella popolazione con SD, i rapporti BC / OA medi erano 0,701 (intervallo 0,45-1,1) in posizione neutra, 0,733 (intervallo 0,45-1,0) in flessione 0,665 (intervallo 0,43-1,1) in estensione. Nessuna differenza significativa per fasce di età o sesso. Tuttavia, nel gruppo SD, il cambiamento nella posizione del collo ha comportato un cambiamento nel rapporto Powers (BC / OA), che era indicativo di ipermobilità occipitoatlantale. Usando il test t a due campioni, le differenze tra questi rapporti tra il gruppo di controllo e il gruppo della sindrome di Down erano statisticamente significative (p <0,05). Un rapporto BC / OA <0,55 nell'estensione cervicale era > 2 SD a sinistra della media osservata per il nostro gruppo normale e rappresentava iper-mobilità occipitoatlantale posteriore. Diciassette (8,5%) della nostra sindrome di Down sono stati identificati come anormali usando questi criteri. Dei 17 pazienti che avevano film iniziali con BC / OA in estensione <0,55 (anormale), il aveva film ripetuti e, con un'eccezione, tutti</p>

				avevano di nuovo un rapporto di Power's <0,55. Ora sembra che il rapporto Powers fosse riproducibile nel tempo negli stessi pazienti. Tre pazienti nel gruppo di studio avevano una precedente fusione posteriore per AAI e uno dei tre aveva set di film con BCOA in estensione <0,55.
Pisitkun P, 2004	Reappraisal of cervical spine subluxation in Thai patients with rheumatoid arthritis	Studio di coorte retrospettivo	<p>Non specificata.</p> <p>134 pazienti con Artrite reumatoide. La maggior parte dei pazienti con AR erano donne (92,5%).</p> <p>Infiammatoria: Sublussazione atlanto-assiale in pazienti con AR</p>	<p>Risultati RX:</p> <p>Risultati radiografici anormali hanno mostrato la sublussazione cervicale come segue: AAAS 26,9%, PAAS 14,9%, AAI 16,4%, LAAS 17,2% e SAS 28,4%. Il numero complessivo di sublussazioni è stato di 92 su 134 pazienti (68,7%). Non vi era alcuna differenza nel numero di sublussazioni totali tra 82 su 124 femmine (66,1%) e 7 su 10 maschi (70%).</p>
Pueschel SM, 1987	Atlantoaxial instability in Down syndrome: roentgenographic, neurologic, and somatosensory evoked potential studies	Studio osservazionale-caso controllo	<p>Non specificato.</p> <p>27 controlli sani e 27 casi con instabilità atlanto-assiale.</p> <p>Congenita: Instabilità atlanto-assiale in paziente con sindrome di Down</p>	<p>Risultati potenziali evocati somatosensoriali.</p> <p>La classificazione dei pazienti sulla base del tempo di condizionamento del sistema nervoso centrale (N19 meno latenza del punto Erb) non era correlata in modo significativo con il grado di instabilità atlanto-assiale, ma quando entrambe le misure neurofisiologiche erano combinate (N19 e N19minusErpointlatency) e pazienti con bassa e alta frequenza (-5mm), la valutazione ha prodotto una differenza statisticamente significativa (P <0,05).</p>
Selby KA, 1991	Clinical predictors and radiological reliability in atlantoaxial subluxation in Down's syndrome	Studio di coorte	<p>Pediatrica:</p> <p>135 partecipanti: 6-14 aa.</p> <p>Congenita:</p> <p>Sindrome di Down con sublussazione atlantoassiale</p>	<p>Risultati RX:</p> <p>Significativa per i bambini di età inferiore a 9aa con radiografie anormali e andatura anormale (nove su 30 rispetto a nove su 101, p <0-01). Il relativo rischio di radiografia anormale del collo si verifica in un paziente con un'andatura anomala 2-91 p <005, 95% CI da 1 a 8). Non sono state trovate altre correlazioni significative. Le misurazioni dell'andatura nel test di screening neurologico rapido ha mostrato una correlazione positiva ma non significativa con radiografie anormali del collo (p = 0 2). La SN dell'andatura come misura della sublussazione atlanto-assiale era del 50% e la SP 81%.</p>
Shetty GM, 2007	Upper cervical spine instability in pseudoachondroplasia	Case Series	<p>Adulta e pediatrica.</p> <p>15 pz, 10F e 5M di età media 23,7 (3-44 aa) con Pseudoachondroplasia sono</p>	<p>Risultati:</p> <p>I risultati dell'analisi radiografica hanno indicato che 9 pazienti</p>

			<p>stati trattati dal 1999 al 2006 per vari problemi, tra cui bassa statura, deformità arto inferiore e dolore al collo con e senza sintomi neurologici come formicolio e intorpidimento degli arti.</p> <p>Congenita: Instabilità atlanto-assiale in pazienti con Pseudocondroplasia.</p>	<p>avevano un os odontoide identificabile e 6 pazienti avevano il dente di C2 normale. L'incidenza di os odontoideum è stata del 60% nei casi con PSACH. L'indice di instabilità medio nel gruppo 1 era del 18% e del 5,5% nel gruppo 2. Vi era evidenza di aumento dell'instabilità cervicale in 3 (33,3%) pazienti del gruppo 1, con una differenza SAC superiore a 4 mm e un indice di instabilità superiore al 30%. Non c'era instabilità cervicale identificabile radiologicamente nei pazienti del gruppo 2. Il SAC medio in flessione ed estensione ha mostrato una differenza significativa con $P = 0,008$ e $P = 0,012$, rispettivamente, quando sono stati confrontati entrambi i gruppi. Un significato simile è stato visto con instabilità rotazionale con $P = 0,026$ rispetto a entrambi i gruppi. Anche il punteggio dell'Associazione Ortopedica Giapponese ha mostrato una differenza molto significativa con $P = 0,008$ tra i pazienti del gruppo 1 e del gruppo 2. Non abbiamo trovato differenze significative nei valori di P quando l'ADI, il SAC e l'indice di instabilità sono stati confrontati sulla base del sesso ad eccezione dell'instabilità rotazionale, che ha mostrato una differenza significativa con $P = 0,038$ rispetto ai gruppi maschili e femminili.</p>
Taniguchi D, 2008	Evaluation of lateral instability of the atlanto-axial joint in rheumatoid arthritis using dynamic open-mouth view radiographs	Studio osservazionale-caso controllo	<p>Adulta. 30 pz con artrite reumatoide: 27 F 3 M (32-80 aa) durata della malattia da 1 a 32 anni. Classificati secondo Steinbrocker. 4 pz stadio I; 22 stadio II; 4 stadio IV; secondo le classi: 9 pz classe I; 10 classe II; 11 classe III.</p> <p>22 controlli senza artrite con lieve cervicgia: 16 F e 6 M (29-75 aa).</p> <p>Infiammatoria: AAI in pazienti con artrite reumatoide</p>	<p>Risultati RX:</p> <p>L'AADI aveva una media di $3,2 \pm 2,3$ mm (0-9,0) in flessione, $1,8 \pm 1,4$ mm (0-6,6) in folle e $1,0 \pm 0,5$ mm (0-1,8) in posizione di estensione nel gruppo RA. L'AADI sia in posizione di flessione che neutra era significativamente maggiore di quello in posizione di estensione ($p < 0,05$). In otto pazienti con AR, l'AADI ha superato i 3 mm in flessione, ma l'AADI ha recuperato a ≤ 3 mm in estensione (aAAS riducibile). Nel gruppo di controllo, l'AADI aveva una media di $1,0 \pm 0,44$ mm (0,4-1,9) in flessione, $0,77 \pm 0,41$ mm (0-1,3) in folle e $0,85 \pm 0,47$ mm (0-2,1) in posizione di estensione. L'AADI in flessione era significativamente maggiore di quello in posizione neutra ($p < 0,05$), ma non è stato trovato alcun aAAS. L'AADI nel gruppo RA era significativamente maggiore rispetto al gruppo di controllo in flessione e posizione neutra (flessione: $p < 0,001$, neutro: $p < 0,01$).</p> <p>La distanza di Ranawat era mediamente di $17,0 \pm 2,2$ mm (9,5-21,7) in flessione, $16,6 \pm 2,0$ mm (9,6-20,1) in posizione neutra e $16,7 \pm 2,3$ mm (8,7-22,3) in posizione di estensione nel gruppo RA. Nel gruppo di controllo, la distanza di Ranawat era in media $16,8 \pm 2,0$ mm (9,5-21,7) in flessione, $17,1 \pm 1,7$ mm (9,6-20,1) in</p>

				<p>folle e $17,0 \pm 2,0$ mm (8,7–22,3) in posizione di estensione. Non ci sono state differenze significative tra l'AR e il gruppo di controllo, né tra le varie posizioni.</p> <p>L'ADLS nel gruppo RA era in media del $14,8 \pm 10,9\%$ (1,0–40,6) e questo era significativamente maggiore di quello nel gruppo di controllo, in cui era mediamente del $6,1 \pm 4,5\%$ (0–17,7; $p < 0,001$). Sulla base dell'esistenza / assenza di aAAS, abbiamo diviso il gruppo RA in due sottogruppi. L'ADLS ha una media del $20,6 \pm 13,0\%$ (3,7–40,6) nel sottogruppo RA con aAAS (8 pazienti RA) e del $12,7 \pm 9,5\%$ (1,0–26,3) nel sottogruppo RA senza aAAS (22 pazienti RA). In entrambi i sottogruppi, l'ADLS era significativamente maggiore rispetto al gruppo di controllo (aAAS [+]: $p < 0,001$; aAAS [-]: $p < 0,05$);). Se il punteggio ADLS del 15,1% (media + 2 DS nel gruppo di controllo) è stato utilizzato come limite superiore del normale spostamento laterale dell'articolazione atlanto-assiale, 10 di tutti i pazienti con AR (33%), 5 dei pazienti con AR con aAAS (63%) e 5 dei pazienti con AR senza AAAS (23%) avevano un punteggio ADLS maggiore.</p>
--	--	--	--	--

Tabella 3: Segni e sintomi

AUTORE	TITOLO	STUDIO	POPOLAZIONE ed EZIOLOGIA	SINTOMI/SEGNI CLINICI RISULTATI:
Mark Sokolowski, 2007	Acute Outcomes of Cervical Spine Injuries in the Elderly: Atlantaxial vs Subaxial Injuries	Retrospective Review	<p>Adulta. 121M e 72F di almeno 65 aa.</p> <p>Traumatica: Lussazione atlanto-assiale (C1 o C2) e sub-assiale (C3 o inferiore). La maggior parte degli infortuni è stata causata da cadute.</p>	<p>Risultati:</p> <p>No differenze significative tra il sesso nelle popolazioni con sublussazione AA o sub-assiale. I pz con lesione RCI più propensi a cadute rispetto a RCS ($p < 0,001$). I meccanismi ad alta energia erano responsabili significativamente di lesioni C1 C2 ($p < 0,001$). La mortalità acuta complessiva era del 14% per tutti i pz con almeno 65 anni e lesioni cervicali presenti nel centro da un periodo di 12anni. La mortalità nei pz con lesioni AA era del 8 %, mentre nei subassiali del 18%. Differenza non statisticamente significativa. L'esclusione di questi pz ha determinato un tasso di mortalità per lesione AA del 7,8%. Ancora, differenza non statisticamente significativa con la popolazione sub-assiale.</p>
Oostveen JC, 1998	Functional turbo spin echo magnetic resonance imaging versus tomography for evaluating cervical spine involvement in rheumatoid arthritis	Cross sectional	<p>Adulta. 28 pz: 10M e 18F, età media 59 aa con durata media della malattia 19aa. 24 pz positivi per artrite reumatoide.</p> <p>Infiammatoria: AR : Sublussazione AA verticale</p>	<p>Segni e sintomi comparati con IMR</p> <p>I segni neurologici correlavano significativamente con i risultati di RM ($p = 0,041$) --> Valutato con coefficiente di Pearson. I pazienti erano divisi in due classi: Classe I se presentavano solo sintomi; Classe II se presente anche almeno un segno neurologico (incontinenza, sensazione di scossa, svenimento..). La differenza tra classe I e II a RM era statisticamente significativa ($p = 0,03$). Comparazione dei risultati RM della classe II con classe I mediate test di Mann Whitney.</p>
Parfenchuck TA, 1994	Posterior occipitoatlantal hypermobility in Down syndrome: an analysis of 199 patients.	Studio retrospettivo Caso-controllo	<p>Adulta e pediatrica. 125M 85F da 2-79 aa. 11 pazienti esclusi perché le rx incomplete e immagini non accettabili. Controlli: 102 pz.</p> <p>Congenita: Ipermobilità occipito-atlantoidea in pazienti con Sindrome di Down</p>	<p>Valutazione clinica:</p> <p>La valutazione dei pazienti identificati radiograficamente con POAH (Powers ratio $< 0,55$ in estensione) rispetto a un gruppo di controlli con sindrome di Down abbinati per età e sesso.</p> <p>Risultati:</p> <p>Dati demografici in entrambi i gruppi inclusi età, sesso e i punteggi di lassità congiunta erano comparabili. Sono state riscontrate più anomalie neurologiche nel gruppo di studio rispetto al gruppo di controllo. Questa è risultata essere una differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$). Anomalie neurologiche sono state riscontrate in otto pazienti del gruppo di studio. Sei avevano un</p>

				clonus sostenuto, due avevano iperreflessia, due avevano dolore al collo, due avevano un'andatura anomala, uno aveva una paralisi del nervo cranico e uno aveva un tremore al braccio. Due controlli avevano da uno a due battiti di clonus alla caviglia. Nessuna differenza trovata
Pisitkun P, 2004	Reappraisal of cervical spine subluxation in Thai patients with rheumatoid arthritis	Studio di coorte retrospettivo	<p>Non specificata. 134 pazienti con Artrite reumatoide. La maggior parte dei pazienti con AR erano donne (92,5%)</p> <p>Infiammatoria: Sublussazione atlanto-assiale in pazienti con AR</p>	<p>Risultati: È stata analizzata l'associazione tra dolore al collo e sublussazione cervicale. Non c'era associazione tra sublussazione cervicale e dolore al collo ($p > 0,05$). Inoltre, l'analisi del sottogruppo di pazienti con AAS anteriore non ha rilevato alcuna relazione tra dolore al collo e quantità di sublussazione ($p = 0,07$). Nessuno dei pazienti presentava deficit neurologici. Sono stati analizzati i parametri clinici nei pazienti con e senza sublussazione cervicale. Non c'erano differenze statisticamente significative tra i gruppi nella durata dei sintomi alla diagnosi e nella durata della malattia prima dell'esame radiografico.</p>
Shetty GM, 2007	Upper cervical spine instability in pseudoachondroplasia	Case Series	<p>Adulta e pediatrica. 15 pz, 10F e 5M di età media 23,7 (3-44 aa) con Pseudoachondroplasia sono stati trattati dal 1999 al 2006 per vari problemi, tra cui bassa statura, deformità arto inferiore e dolore al collo con e senza sintomi neurologici come formicolio e intorpidimento degli arti.</p> <p>Congenita: Instabilità atlanto-assiale in pazienti con Pseudoachondroplasia.</p>	<p>Risultati: L'ADI in flessione ed estensione non ha mostrato differenze significative con $P = 0,955$ e $P = 0,607$, rispettivamente, se confrontato tra entrambi i gruppi. Anche l'indice di instabilità non ha mostrato alcun significato con $P = 0,181$ rispetto a entrambi i gruppi. Abbiamo osservato che c'era una relazione lineare di instabilità con l'età e il punteggio JOA score.</p>

Tabella 4: Test d'instabilità

AUTORE	TITOLO	DISEGNO DI STUDIO	POPOLAZIONE ed EZIOLOGIA	TEST CLINICI: ACCURATEZZA DIAGNOSTICA
Cattrysse, 1997	Upper cervical instability: are clinical tests reliable?	Studio Pilota	<p>Pediatrica. 11 Pz, età media 9 aa (intervallo 3-14 aa).</p> <p>Congenita: Sindrome di Down</p>	<p>Test effettuati: lateral shear test, test Sharp-Purser e test di flessione cervicale superiore.</p> <p>Risultati: il terapeuta 1 mostra un livello significativo di affidabilità intra osservatore per i tre test selezionati ma non per il punteggio totale. I punteggi kappa per questi risultati significativi variano tra 0,64 e 1,00 e la percentuale di accordo varia tra 81,8 e 100,0. Il terapeuta 2 non mostra livelli significativi di p e l'affidabilità intra-osservatore per il terapeuta 3 è significativa solo per il test di flessione cervicale superiore (P 0,03). Il terapeuta 4 ha un livello p significativo di 0,02 per tutti i test (PA-83 3 e k 067). Per tutti questi risultati i livelli di kappa sono quasi perfetti. Il test di spostamento laterale e il punteggio totale non mostrano alcun livello significativo di affidabilità interosservatore per nessuna delle sei combinazioni tra due investigatori. Il test Sharp-Purser è significativo solo per l'affidabilità tra osservatori e investigatore 1 e 4 (pin = 0,02). Il test di flessione cervicale superiore mostra una significativa affidabilità tra osservatori in quattro combinazioni su sei. Nelle altre due combinazioni il livello di significatività è pari a 0,07. In tutti i risultati significativi la percentuale di concordanza varia tra 81,8 e 100,0 e la k varia tra 0,64 e 1,00 (quasi perfetto).</p>
Hutting N, 2011	Diagnostic Accuracy of Upper Cervical Spine Instability Tests: A Systematic Review	Revisione sistematica	Non specificata.	<p>Test effettuati: test Sharp-Purser (SPT), il test di flessione laterale, il test di flessione cervicale superiore passiva e il test di stabilità laterale.</p> <p>Risultati: Gran parte dei test sono stati valutati in 1 solo studio, solo l'SPT è stato valutato multiple volte. Nel pool statistico di 3 studi indagando l'SPT i dati forniti non erano chiari a causa dell'eterogeneità statistica (SN 87,8%, SP 91,6%). La SN variava da 0,19 a 0,96 e la SP variava da Da 0,71 a 1,00. Per PPV la gamma variava da 0,11 a 1,00 e i NPV variavano da 0,56 a 0,99. I PPV del test di clunking e il segno del palato sono stati ritenuti insufficienti e i PPV dell'SPT variavano. NPV di test di clunking e segno del palato sono stati considerati sufficienti. Per l'SPT LR+ variava da 0,67 a 185,6 e, nella maggior parte dei casi casi, gli intervalli di confidenza erano molto ampi, mentre. LR- variava da 0,04 a</p>

				1,13. LR+ dell'alar test del legamento e trasversale test del legamento sono stati considerati sufficienti. Il test della membrana tettorale e test della membrana atlanto-occipitale ha mostrato un LR+ sufficiente, invece LR- non sufficiente.
Kaale BR, 2008	Clinical assessment techniques for detecting ligament and membrane injuries in the upper cervical spine region: a comparison with MRI results	Cross Sectional	<p>131 pz: (93 con diagnosi di WAD II, 38 senza diagnosi di WAD). Valutati nello studio: 92 con WAD e 30 senza WAD (alcuni non hanno fatto RM, altri avevano scarse immagini RM).</p> <p>WAD: il tempo medio dalla collisione ai test clinici è di 5,7 anni (intervallo 1,9-9,0 anni), quindi solo pazienti cronici. Origine traumatica.</p>	<p>Dati dei test manuali comparati con IMR:</p> <p><u>Test effettuati:</u> test per i legamenti alari, il legamento trasverso, la membrana tectoria e la membrana atlanto-occipitale posteriore. I test sono stati eseguiti passivamente fino al verificarsi dello spasmo muscolare per il dolore. E' stato imposto il seguente grading: grado 0: normale legamento e membrana. Grado 1: lieve ipermobilità. Grado 2: movimento anormale. Grado 3: ampio aumento del movimento.</p> <p>Considerando tutte le categorie / qualità a quattro risposte, il coefficiente kappa ha mostrato un accordo moderato (intervallo 0,45-0,60) tra la classificazione clinica e la risonanza magnetica.</p> <p><u>Risultati:</u> sono stati migliori per le membrane che per i legamenti. L'accordo era buono per i legamenti (valori vicini a 0,70), e molto buono per le due membrane (valori sopra 0,90. Nella maggior parte dei casi le classificazioni cliniche e MRI differivano di un solo voto.. Per i legamenti alari destro e sinistro, il disaccordo era rispettivamente del 13,9% e del 14,7%. Il numero corrispondente per il legamento trasversale era del 13,1%. La SN e la SP e i valori predittivi positivo/negativo (PPV, NPV) del test clinico rispetto alla risonanza magnetica erano buoni perché si riuscivano ad evidenziare le strutture. Per i due legamenti, tuttavia, circa il 30–35% dei risultati anormali di risonanza magnetica non avevano una rilevanza clinica (sensibilità di 0,69, 0,72 per legamenti alari destro e sinistro, e 0,65 per il legamento trasversale, rispettivamente). Questo risultato è migliorato considerevolmente quando le categorie 1-3 (minore, moderata e notevole ipermobilità) sono state considerate tutte anormali nel test clinico (SN e SP e PPV sono in qualche modo peggiorati. in particolare per il legamento trasversale (SP diminuita da 0,99 a 0,73 e PPV diminuito da Da 0,97 a 0,66).</p>
Mansfield CJ, 2019	Systematic review of the diagnostic accuracy, reliability,	Revisione sistematica	Non specificato.	Test effettuato: Sharp Purser. Risultati:

	and safety of the sharp-purser test.			<p>Si evidenzia un'elevata eterogeneità statistica tra tutti e 4 gli studi presi in considerazione ($I > 40$). Sei studi di precisione hanno valutato la SN del SPT compreso tra 0,19a 1.00. Quattro degli studi hanno valutato SP dell'SPT compreso tra 0,71 e 0,98. Uno studio ha valutato le differenze tra SN e SP con una DGA di > 3mm contro ADI > 4 mm. Per ADI > 3mm il SN dell'SPT è stato segnalato come 69% con un SP del 96% e per una DGA > 4 mm la SN è migliorata dell'88%. Matthews (1969) e Forrester (1999) hanno riportato LR+ con valori di 0,655 e 1,73, rispettivamente, e Stevens(1971) e Uitvlugt (1988) hanno riportato LR+ con valori di 22 e 17,25, rispettivamente. Per quanto riguarda il LR-, Mathews (1969), Forrester (1999), Stevens (1971) e Uitvlugty (1988) hanno riportato rispettivamente 1,14, 0,77, 0,571 e 0,323.</p> <p>Sono stati pubblicati solo 2 studi di valutazione l'affidabilità dell'SPT. Uno studio ha utilizzato 4 esami in 11 bambini con sindrome di Down, dove solo 2 su 11 bambini erano radiograficamente instabili. Affidabilità intra-osservatore per SPT (modificato kappa) era rispettivamente 0,67, 0,45, 0,29 e 0,67. L'affidabilità tra osservatori variava da 0,09 a 0,67. Forrester (1999) ha valutato l'affidabilità di 6 fisioterapisti con esperienza di terapia manuale usando l'SPT su 31 partecipanti con una media diagnosi di AR di 15 anni. Per determinare inter-affidabilità del terapeuta, il valore complessivo di kappa era 0,20 con una media di errore standard di 0,05 e il 95% di intervallo di confidenza di 0,09 e 0,30.</p> <p>Sette RCT per terapia manuale hanno tentato di escludere soggetti dal loro studio con SPT positivo. <u>Tutti i sette studi non hanno prodotto un singolo SPT positivo per escludere la pericolosità del test.</u></p>
Osmotherly P, 2012	Knowledge and use of craniovertebral instability testing by Australian physiotherapists.	Cross Sectional	<p>Adulta. 16 pz (8M, 8F 19-32, età media 24.6).</p> <p>Criteri inclusione: 18-35 aa (per minimizzare gli effetti degenerativi), assenza di trauma o infezioni faringee recenti, diagnosi di patologia infiammatoria o instabilità della regione craniovertebrale, assenza di patologie congenite che possano essere causa di instabilità.</p>	<p>Scopo: esaminare tramite RM l'effetto dell'"anterior shear test" per il legamento trasverso e del "distraction test" (positivo se spostamento > 2 mm) per l'integrità della membrana tectoria.</p> <p>Test effettuati: <i>anterior shear test</i> e <i>distraction test</i>.</p> <p>Risultati:</p> <p><u><i>Anterior shear test</i></u>: analisi disponibile per 15 partecipanti. ADI: La</p>

				<p>distanza media in posizione neutra risulta di 2,29 mm, mentre nella posizione di test risulta di 2,70 mm (differenza 0,41 mm con $p=0.03$). Piano assiale: La distanza media dall'arco posteriore dell'atlante all'aspetto posteriore del processo odontoideo misurata in posizione neutra è di 11,89 mm, mentre durante il test di 12,24 mm (differenza di 0.35 mm con $p=0.05$).</p> <p><i>Distraction test:</i> ADI in posizione neutra risulta di 7,05 mm, mentre durante il test di 7,69 mm (differenza 0.64 con $p < 0.01$). Misura diretta della membrana: 43,28 mm in posizione neutra e 44,40 mm in posizione distratta (differenza di 1.12 mm con $p=0.02$). I risultati indicano che questi test producono un effetto diretto su legamento trasverso e membrana tectoria.</p>
Uitvlugt G, 1988	Clinical assessment of atlantoaxial instability using the Sharp-Purser test	Cross Sectional	<p>Popolazione non specificata. 123 pz.</p> <p>Infiammatoria: Sublussazione atlantoassiale in paziente con artrite reumatoide</p>	<p>Test effettuato: Sharp Purser.</p> <p>Risultati: La lassità clinica, come determinato dal test Sharp-Purser, è stata osservata in 26 pazienti (21%). Di questi, 4 avevano risultati falsi positivi. Novantuno pazienti non avevano prove radiografiche di AI. Ottantasette di questi pazienti avevano risultati negativi sugli esami Sharp-Purser (specificità 96%). Dei 26 pazienti con IA sospetta sulla base dei risultati del test Sharp-Purser, 22 avevano AI dimostrato radiograficamente; quindi, il valore predittivo di un test Sharp-Purser positivo dell'85%. I 10 pazienti con evidenza radiografica di AI e risultati negativi di Sharp-Purser avevano una DGA media di 4,2 mm, rispetto a 5,5 mm nel gruppo con risultati Sharp-Purser positivi. Dei 32 pazienti con AI, 2 (6%) hanno mostrato segni neurologici del tratto lungo, cioè debolezza e riflessi iperattivi alle estremità. In entrambi, l'IA è stata dimostrata sull'esame Sharp-Purser e sulle immagini Rx. In 25 pazienti, l'ADI era > 4 mm, come valutato radiograficamente. Ventidue di queste instabilità sono state rilevate dal test Sharp-Purser. Pertanto, se la definizione di AI radiografica in RA è limitata ai pazienti con una $DGA > 4$ mm, come suggerito da Boyle (22), il tasso di sensibilità aumenterebbe all'88% e il numero di falsi negativi scenderebbe a 3 (Figura 5). La specificità e il valore predittivo di un test positivo rimarrebbero al 96% e all'85%.</p>

TEST CLINICI INSTABILITA' – REVISIONI SISTEMATICHE

	1. Did the review address a clearly focused question?	2. Did the authors look for the right type of papers?	IS WORTH TO CONTINUING?	3. Do you think all the important, relevant studies were included?	4. Did the review's authors do enough to assess the quality of the included studies?	5. If the results of the review have been combined, was it reasonable to do so?	6. What are the overall results of the review?	7. How precise are the results?	8. Can the results be applied to the local population?	9. Were all important outcomes considered?	10. Are the benefits worth the harms and costs?	TOTAL SCORE
Hutting N, 2013												Low risk of bias
Mansfield CJ, 2019												Low risk of bias

TEST INSTABILITA' – CROSS SECTIONAL

	1. Was there a clear question for the study to address?	2 Was there a comparison with an appropriate reference standard?	IS WORTH TO CONTINUING?	3. Did all patients get the diagnostic test and reference standard? (verification bias)	4. Could the results of the test have been influenced by the results of the reference standard?	5. Is the disease status of the tested population clearly described? (spectrum bias)	6. Were the methods for performing the test described in sufficient detail?	7. What are the results? (reporting bias)	8. How sure are we about the results? consequences and cost of alternatives performed?	9. Can the results be applied to your patients/the population of interest?	10. Can the test be applied to your patient or population of interest?	11. Were all outcomes important to the individual or population considered?	12. What would be the impact of using this test on your patients/population?	TOTAL SCORE
Kaale BR, 2008														Low risk of bias
Osmotherly P, 2012														Low risk of bias
Uitvlugt G, 1988														Low risk of bias

SEGNI E SINTOMI – CROSS SECTIONAL

Oostveen JC, 1998		1. Was there a clear question for the study to address?
	2. Was there a comparison with an appropriate reference standard?	
	IS WORTH TO CONTINUING?	
	3. Did all patients get the diagnostic test and reference standard? (verification bias)	
	4. Could the results of the test have been influenced by the results of the reference standard?	
	5. Is the disease status of the tested population clearly described? (spectrum bias)	
	6. Were the methods for performing the test described in sufficient detail?	
	7. What are the results? (reporting bias)	
	8. How sure are we about the results? consequences and cost of alternatives performed?	
	9. Can the results be applied to your patients/the population of interest?	
	10. Can the test be applied to your patient or population of interest?	
	11. Were all outcomes important to the individual or population considered?	
	12. What would be the impact of using this test on your patients/population?	
TOTAL SCORE		
Low risk of bias		

TEST IMAGING – CROSS SECTIONAL

Pang D, 2007	1. Was there a clear question for the study to address?	
	2 Was there a comparison with an appropriate reference standard?	
	IS WORTH TO CONTINUING?	
	3. Did all patients get the diagnostic test and reference standard? (verification bias)	
	4. Could the results of the test have been influenced by the results of the reference standard?	
	5. Is the disease status of the tested population clearly described? (spectrum bias)	
	6. Were the methods for performing the test described in sufficient detail?	
	7. What are the results? (reporting bias)	
	8. How sure are we about the results? consequences and cost of alternatives performed?	
	9. Can the results be applied to your patients/the population of interest?	
	10. Can the test be applied to your patient or population of interest?	
	11. Were all outcomes important to the individual or population considered?	
	12. What would be the impact of using this test on your patients/population?	
TOTAL SCORE		Low risk of bias

Tabella 7: Case-Series

SEGNI E SINTOMI – CASE SERIES

	1. Was the hypothesis/aim/objective of the study clearly stated?	2 Was the study conducted prospectively?	3. Were the cases collected in more than one centre?	4. Were patients recruited consecutively?	5. Were the characteristics of the patients included in the study described?	6. Were the characteristics of the patients included in the study described?	7. Did patients enter the study at a similar point in the disease?	8. Was the intervention of interest clearly described?	9. Were additional interventions (co-interventions) clearly described?	10. Were additional interventions (co-interventions) clearly described?	11. Were outcome assessors blinded to the intervention that patients received?	12. Were the relevant outcomes measured using appropriate objective/subjective methods?	13. Were the relevant outcome measures made before and after the intervention?	14. Were the statistical tests used to assess the relevant outcomes appropriate?	15. Was follow-up long enough for important events and outcomes to occur?	16. Were losses to follow-up reported?	17. Did the study provided estimates of random variability in the data analysis of relevant outcomes?	18. Were the adverse events reported?	19. Were the adverse events reported?	20. Were both competing interests and sources of support for the study reported?	TOTAL SCORE
Mark J Sokolowski, 2007																					Medium risk of bias
Shetty GM, 2007																					Medium risk of bias

TEST IMAGING – CASE SERIES

	1. Was the hypothesis/aim/objective of the study clearly stated?	
	2. Was the study conducted prospectively?	
	3. Were the cases collected in more than one centre?	
	4. Were patients recruited consecutively?	
	5. Were the characteristics of the patients included in the study described?	
	6. Were the characteristics of the patients included in the study described?	
	7. Did patients enter the study at a similar point in the disease?	
	8. Was the intervention of interest clearly described?	
	9. Were additional interventions (co-interventions) clearly described?	
	10. Were additional interventions (co-interventions) clearly described?	
	11. Were outcome assessors blinded to the intervention that patients received?	
	12. Were the relevant outcomes measured using appropriate objective/subjective methods?	
	13. Were the relevant outcome measures made before and after the intervention?	
	14. Were the statistical tests used to assess the relevant outcomes appropriate?	
	15. Was follow-up long enough for important events and outcomes to occur?	
	16. Were losses to follow-up reported?	
	17. Did the study provide estimates of random variability in the data analysis of relevant outcomes?	
	18. Were the adverse events reported?	
	19. Were the adverse events reported?	
	20. Were both competing interests and sources of support for the study reported?	
Haku lizuka, 2008		
Shetty GM, 2007		
TOTAL SCORE		Low risk of bias
TOTAL SCORE		Medium risk of bias

Tabella 8: Studi osservazionali di coorte

TEST IMAGING – STUDI DI COORTE																
	Did the study address a clearly focused issue?	Was the cohort recruited in an acceptable way?(selection bias)	IS WORTH TO CONTINUING?	Was the exposure accurately measured to minimise bias? (classification bias)	Was the outcome accurately measured to minimise bias? (classification or measurement bias)	(a) Have the authors identified all important confounding factors? (performance bias)	(b) Have they taken account of the confounding factors in the design and/or analysis?(performance bias)	a) Was the follow up of subjects complete enough?(attrition bias)	(b) Was the follow up of subjects long enough?(attrition bias)	What are the results of this study?(reporting bias)	How precise are the results? (reporting bias)	Do you believe the results?(reporting bias)	Can the results be applied to the local population?	Do the results of this study fit with other available evidence?	What are the implications of this study for practice?	TOTAL SCORE
Alvarez, 1986																Medium risk of bias
Chiu WC, 2001																Low risk of bias
Pisitkun, 2004																Medium risk of bias
Selby KA, 1991																High risk of bias

SEGNI E SINTOMI – STUDI DI COORTE

Pisitkun, 2004	Did the study address a clearly focused issue?	
	Was the cohort recruited in an acceptable way?(selection bias)	
	IS WORTH TO CONTINUING?	
	Was the exposure accurately measured to minimise bias? (classification bias)	
	Was the outcome accurately measured to minimise bias? (classification or measurement bias)	
	(a) Have the authors identified all important confounding factors? (performance bias)	
	(b) Have they taken account of the confounding factors in the design and/or analysis? (performance bias)	
	a) Was the follow up of subjects complete enough?(attrition bias)	
	(b) Was the follow up of subjects long enough?(attrition bias)	
	What are the results of this study?(reporting bias)	
	How precise are the results? (reporting bias)	
	Do you believe the results?(reporting bias)	
	Can the results be applied to the local population?	
	Do the results of this study fit with other available evidence?	
	What are the implications of this study for practice?	
TOTAL SCORE		
Medium risk of bias		

SEGNI E SINTOMI – STUDI CASO CONTROLLO	
Parfenchuck TA, 1994	Did the study address a clearly focused issue?
	Did the authors use an appropriate method to answer their question?
	IS WORTH TO CONTINUING?
	Were the cases recruited in an acceptable way? (selection bias)
	Were the controls selected in an acceptable way? (selection bias)
	Was the exposure accurately measured to minimise bias? (measurement or classification bias)
	a) Aside from the experimental intervention, were the group treated equally?
	(b) Have the authors taken account of the potential confounding factors in the design and/or in their analysis?
	How large was the treatment effect?
	How precise are the results? How precise is the estimate of risk?
	Do you believe the results?
	Can the results be applied to the local population?
	Do the results of this study fit with other available evidence?
TOTAL SCORE 	

TEST IMAGING – STUDI CASO CONTROLLO

	Did the study address a clearly focused issue?	Did the authors use an appropriate method to answer their question?	IS WORTH TO CONTINUING?	Were the cases recruited in an acceptable way? (selection bias)	Were the controls selected in an acceptable way? (selection bias)	Was the exposure accurately measured to minimise bias? (measurement or classification bias)	a) Aside from the experimental intervention, were the group treated equally?	(b) Have the authors taken account of the potential confounding factors in the design and/or in their analysis?	How large was the treatment effect?	How precise are the results? How precise is the estimate of risk?	Do you believe the results? (reporting bias)	Can the results be applied to the local population?	Do the results of this study fit with other available evidence?	TOTAL SCORE
Breedveld FC, 1987														Medium risk of bias
Gonzalez LF 2004														Low risk of bias
Häkkinen A, 2005														Low risk of bias
Parfenchuck TA, 1994														Low risk of bias
Pueschel SM, 1987														Medium risk of bias
Taniguchi D, 2008														Low risk of bias