



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. 2020/2021

Campus Universitario di Savona

“QUANDO IL DOLORE NELL'ARTO INFERIORE DEVE PREOCCUPARE: L'IMPORTANZA DELLO SCREENING FOR REFERRAL IN FISIOTERAPIA”

Candidato:

Dott. Fabio Laiolo

Dott. Filippo Orsini

Relatore:

Dott. Mag.le Filippo Maselli

INDICE

1	ABSTRACT	4
2	INTRODUZIONE	6
2.1	IL DOLORE NEGLI ARTI INFERIORI: DALLA DEFINIZIONE AI CAMPANELLI D'ALLARME	6
2.2	LE RED FLAGS	11
•	<i>INDICAZIONI DELLE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI</i>	11
2.3	LO SCREENING FOR REFERRAL IN FISIOTERAPIA.....	13
3	MATERIALI E METODI	15
3.1	OBIETTIVO DELLO STUDIO E QUESITO CLINICO	15
3.2	STRATEGIE DI RICERCA.....	15
•	SELEZIONE DEGLI STUDI.....	15
3.2.1.1	PEO(T) DELLO STUDIO	15
3.2.1.2	CRITERI DI INCLUSIONE.....	16
3.2.1.3	CRITERI DI ESCLUSIONE	16
3.2.1.4	DATA EXTRACTION.....	16
•	DATABASE UTILIZZATI.....	17
3.2.1.5	STRINGA DI RICERCA PER MEDLINE (tramite PUBMED).....	17
3.2.1.6	STRINGA DI RICERCA PER GOOGLE SCHOLAR.....	18
3.2.1.7	STRINGA DI RICERCA PER SCIENCE DIRECT	19
3.2.1.8	STRINGA DI RICERCA PER SCOPUS	19
3.2.1.9	STRINGA DI RICERCA PER WEB OF SCIENCE (WOS)	19
•	ANALISI DEL RISK OF BIAS (ROB).....	19
•	AGREEMENT	20
4	RISULTATI	21
4.1	RECORD OTTENUTI E FLOWCHART	21
4.2	ARTICOLI ESCLUSI.....	23
4.3	CARATTERISTICHE DEGLI ARTICOLI INCLUSI.....	32
•	<i>Data Extraction</i>	32
4.4	ANALISI DEL RISK OF BIAS (ROB)	47
•	<i>Studi Osservazionali di Coorte</i>	47
•	<i>Studio Osservazionale Cross-sectional</i>	48
4.5	AGREEMENT.....	49
5	DISCUSSIONE DEI RISULTATI	50
5.1	SINTESI DEI RISULTATI	50
•	<i>PATOLOGIA TUMORALE</i>	50
•	<i>FRATTURE VERTEBRALI E SACRALI</i>	51
•	<i>FRATTURA DA STRESS TIBIALE MEDIALE E SINDROME COMPARTIMENTALE</i>	53
•	<i>INFEZIONI</i>	53
•	<i>PATOLOGIE REUMATICHE / FLOGISTICHE</i>	54
•	<i>TROMBOSI VENOSA SUPERFICIALE E PROFONDA</i>	54
5.2	ANALISI DEI RISULTATI	55
•	<i>RED FLAGS E SCREENING FOR REFERRAL</i>	55
•	<i>ANALISI E LIMITI DEGLI STUDI INCLUSI</i>	55
5.3	LIMITI E QUALITÀ DEGLI STUDI INCLUSI	58
5.4	LIMITI DELLO STUDIO	59
5.5	PUNTI DI FORZA DELLA REVISIONE	60
6	CONCLUSIONI	61
7	BIBLIOGRAFIA	63
7.1	TABELLE.....	67
7.2	ALLEGATI	68
•	NEWCASTLE OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE	68

- “Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) methodological checklist for cross-sectional studies” per gli studi osservazionali cross-sectional. 70

1 ABSTRACT

Background e obiettivo:

Il dolore agli arti inferiori è un sintomo che può essere causato da un'ampia varietà di condizioni mediche legate all'apparato muscolo scheletrico, ai visceri o a livello sistemico. La sintomatologia può essere riferita ed essere sentita come dolore in zona pelvica, ai glutei, anca, inguine o lungo l'arto inferiore. Il riconoscimento di specifici campanelli d'allarme potrebbe aiutare il clinico ad indirizzare il paziente verso la necessaria attenzione medica più precocemente nel corso della patologia. L'obiettivo della tesi è quello di indagare quali patologie serie o gravi del rachide lombare o dell'arto inferiore, possono dare sintomi all'arto inferiore anche in assenza di dolore lombare, e quali strumenti ha a disposizione il fisioterapista per poter fare screening for referral.

Materiali e Metodi:

La revisione è stata condotta in accordo con il PRISMA STATEMENT. Il protocollo di questa revisione è stato approvato su PROSPERO con codice identificativo: CRD42021229447. La ricerca bibliografica è avvenuta nei database elettronici MEDLINE, Google Scholar, Science Direct, Scopus e Web Of Science nel periodo fra luglio 2020 al 17 gennaio 2021. Sono stati inseriti dei limiti alla ricerca fra i quali limite temporale, tipologia di studi, lingua, abstract e fulltext disponibili. Il risk of bias è stato eseguito utilizzando il tool della "Newcastle Ottawa Scale" per gli studi osservazionali di coorte e caso controllo, e il tool "Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) methodological checklist for cross-sectional studies" per gli studi osservazionali cross-sectional.

Risultati:

Dagli iniziali 1056 record ricercati sono stati inclusi 7 articoli (6 studi osservazionali di coorte e 1 studio cross-sectional). Le Principali Red Flags individuate sono state: in anamnesi pregressa patologia maligna, trauma, età, uso prolungato di corticosteroidi, febbre, brividi e sudorazione. Limiti: In letteratura sono presenti pochi articoli riguardanti le RF per il Leg

Pain. Numero ridotto di articoli inclusi nella revisione. Scarsa qualità metodologica di alcuni studi inclusi. Eterogeneità dei risultati e del campione degli studi inclusi.

Conclusioni:

Le Red Flags raggiungono alti valori di accuratezza diagnostica se utilizzate in combinazione tra loro, rendendole utili al fisioterapista come processo di screening. Secondo le attuali evidenze l'uso esclusivo delle red flags, soprattutto quando presenti singolarmente, non è consigliato nella pratica clinica, se non in combinazione tra loro e comunque inserite in un processo complesso di screening for referral. Ad esclusione di patologie maligne, fratture, e infezioni si evidenzia un ridotto numero di studi relativo alle altre condizioni cliniche, soprattutto quelle relative ad un dolore all'arto inferiore oltre alla scarsa qualità metodologica di alcuni studi inclusi.

2 INTRODUZIONE

2.1 IL DOLORE NEGLI ARTI INFERIORI: DALLA DEFINIZIONE AI CAMPANELLI D'ALLARME

Il dolore agli arti inferiori è un sintomo che può essere causato da un'ampia varietà di condizioni mediche legate all'apparato muscolo scheletrico, viscerale o a problematiche di tipo sistemico [1]. Le strutture anatomiche come il rachide, il cingolo pelvico, l'anca, le radici nervose spinali o i nervi periferici sono fra le cause muscolo scheletriche più tipiche di dolore agli arti inferiori [1]. Molti studi sostengono che in caso di "low back pain" o "pelvic girdle pain", se associati a dolore all'arto inferiore, esso può essere un fattore prognostico negativo [2]. Il dolore all'arto inferiore però può anche essere riferito da strutture viscerali o disturbi sistemici come i tumori, le malattie infettive, malattie infiammatorie intestinali, uro-ginecologiche e le patologie vascolari, in grado di causare dolore in zona pelvica, ai glutei, anca, inguine o lungo l'arto inferiore [1]. Le manifestazioni cliniche di tali patologie possono essere precedute o precocemente identificate da campanelli d'allarme, chiamati Red Flags (RF) [3]. Con il termine red flags (RF) si intende un insieme di segni e sintomi che possono indicare la presenza di patologie serie e che giustificano il rinvio del paziente ad un professionista sanitario medico [3]. La presenza di RF pertanto potrebbe essere una controindicazione, seppur temporanea e fino a prova contraria, al trattamento fisioterapico [3]. Il riconoscimento di specifiche RF potrebbe indirizzare il paziente verso la necessaria attenzione medica più precocemente nel corso della patologia [1]. In molti casi una diagnosi e un trattamento precoci possono determinare esiti prognostici migliori [1].

Campanelli d'allarme negli arti inferiori associati a fratture

Per fratture si intende una interruzione dell'integrità strutturale dell'osso di origine traumatica o atraumatica, queste sono tra le patologie gravi più comuni nella popolazione mondiale [4]. A livello epidemiologico negli anni c'è stato un incremento dell'incidenza delle fratture nella popolazione mondiale fino al 2015, dopodiché è stato raggiunto un plateau causa un miglioramento nel trattamento dell'osteoporosi [4]. Nel 2019 il 18% delle donne ed il 6% degli uomini era affetto da frattura dell'anca [4]. Le fratture possono essere classificate a livello strutturale come composte o scomposte, di origine traumatica oppure atraumatica (conseguenti a patologie sistemiche o fratture da stress) [5]. Per le fratture si riconoscono alcuni fattori di rischio quali la presenza di osteoporosi, soggetti anziani, donne in menopausa, disturbi alimentari, uso prolungato di corticosteroidi, insufficienza renale, malattie metaboliche dell'osso, elevati carichi lavorativi o di attività sportiva [5]. Tra le fratture

all'arto inferiore la più comune è la frattura al collo femorale, la quale presentazione clinica può causare dolore al gluteo, all'anca, inguine o lungo l'arto inferiore ed il dolore può essere descritto come profondo all'interno dell'anca o inguinale, potendo irradiare fino al ginocchio [6]. Il dolore post frattura aumenta in proporzione all'aumento dei carichi, mentre si osserva come fattore alleviante il riposo, anche se in fase acuta di alta reattività può essere presente il dolore durante la notte [7]. A livello valutativo durante l'esame obiettivo è possibile riscontrare la presenza di edema ed ematoma locale, aumentato tono muscolare locale e compensi antalgici durante il cammino [7].

Campanelli d'allarme negli arti inferiori associati a tumori

Il tumore è una condizione patologica che prevede una crescita incontrollata e scoordinata da parte di un gruppo di cellule a scapito dell'omeostasi tissutale circostante, determinata da un'alterazione del loro patrimonio genetico [8]. E' stato stimato che circa 6-7 milioni di persone all'anno ne sono affette e di queste 4,5 milioni muoiono ed il 30-50% delle persone manifestano dolore [8]. A livello epidemiologico le manifestazioni cliniche sintomatiche legate al tumore sono prevalentemente le recidive tumorali rispetto ai tumori primari [9]. Le presentazioni cliniche del quadrante inferiore di causa tumorale sono prevalentemente legate allo sviluppo di tumore colon-rettale, prostatico o midollare, con dolore riferito all'anca, all'area inguinale e/o lungo l'arto inferiore [9]. Durante la raccolta anamnestica necessita particolare attenzione qualsiasi paziente che abbia sofferto di tumore e recente trattamento (ultimi 6 mesi) per asportazione chirurgica dello stesso, in quanto è possibile una nuova comparsa di metastasi [9]. A livello osseo è relativamente comune l'osteoma osteoide, un tumore benigno con il 20% delle lesioni a livello femorale prossimale ed il 10% alla pelvi [10]. Molti tumori, benigni o maligni, possono manifestarsi diversamente a seconda dell'età, del distretto anatomico coinvolto e dello stadio di sviluppo [10]. Tra le lesioni maligne nella pelvi il materiale neoplastico potrebbe comprimere una radice nervosa o un nervo periferico causando sintomi che potrebbero mimare un dolore radicolare lungo l'arto inferiore [10]. Clinicamente il dolore può presentarsi la notte come periodo della giornata di massima intensità, costante e non dipendente da fattori meccanici [10]. Esso può presentarsi inoltre con altri sintomi e segni clinici quali febbre, improvvisa perdita di peso, sanguinamento insolito, lesioni cutanee ed ingrossamento progressivo e indolore dei linfonodi inguinali e/o poplitei [10].

Campanelli d'allarme negli arti inferiori associati a patologie uro-ginecologiche ed intestinali

Le patologie legate all'apparato uro-ginecologico ed intestinale possono avere differenti cause d' insorgenza, tra le quali si riconoscono disfunzioni a livello immuno-endocrino, cause infiammatorie e patologie infettive o tumorali [11]. Tali patologie possono avere un impatto molto negativo sulla qualità di vita del paziente, in quanto possono riferire dolore nella regione pelvica a livello degli organi genitali [11]. L' insorgenza e lo sviluppo clinico di una patologia uro-ginecologica può presentarsi nella maggior parte dei casi con un dolore che insorge nell'angolo costovertebrale posteriore (a livello renale) o nell'area genitale, che può irradiare anteriormente alla coscia o all'inguine [12]. A livello clinico ad esempio un calcolo renale che scende lungo la via degli ureteri può causare dolore al fianco che irradia allo scroto (per gli uomini) o alle labbra genitali (per le donne) [13]. A livello intestinale invece il 20% dei pazienti con malattia enterica infiammatoria (in particolare Morbo di Crohn) presenta dolore al rachide lombare e/o al cingolo pelvico, con sintomi simili alla spondiloartrite [14]. Risulta importante fare *screening for referral* in quanto una spondiloartrite potrebbe anche essere indotta da un'infiammazione sottostante dell'intestino, accompagnata clinicamente quindi anche da eruzione cutanea intermittente agli arti inferiori che spesso potrebbe precedere il dolore articolare [15]. Il dolore viscerale invece può essere descritto come vago nella sua localizzazione, crampiforme e in alcuni casi associato a sudorazione e febbre [15].

Campanelli d'allarme negli arti inferiori associati a infezioni

L'infezione è un processo patologico caratterizzato dalla penetrazione e moltiplicazione nei tessuti di microrganismi patogeni (batteri, miceti) o di virus [16]. L'infezione è una patologia comune negli arti inferiori in quanto il sistema vascolare venoso è a rischio di invasioni batteriche o virali in grado di portare a gravi infezioni locali o sistemiche [16]. A livello epidemiologico si stima che le infezioni di origine venosa agli arti inferiori abbiano una prevalenza del 1,7% [16]. Le manifestazioni cliniche del quadrante inferiore legate ad infezioni possono comprendere dolore a livello ipogastrico, alla pelvi, al rachide lombare o lungo l'arto inferiore [17]. Disturbi che interessano l'intera cavità peritoneale come la malattia infiammatoria pelvica o l'appendicite possono causare dolore riferito all'anca o all'inguine [17]. Il lato destro è interessato più frequentemente quando associato ad appendicite [17]. Altre patologie con causa infettiva e possibile coinvolgimento degli arti inferiori possono essere le miositi (infezione del tessuto muscolare) e l'osteomielite (infezione del tessuto osseo) [18]. All'insorgenza l'infezione può manifestarsi anche in assenza di febbre, spesso di tipo intermittente ed in assenza di una sudorazione eccessiva, entrambi considerati campanelli d'allarme per infezione [18]. Durante lo sviluppo di una malattia sistemica inoltre può manifestarsi anche la perdita di appetito [19]. Qualunque paziente con dolore articolare che si presenti al terapeuta con eruzioni cutanee recenti (nelle ultime 6 settimane) o un'infezione recente (epatite, mononucleosi, infezione tratto genito-urinario, infezione

sistema respiratorio superiore, infezione dentale) deve essere inviato al medico referente per ulteriori valutazioni [19].

Campanelli d'allarme negli arti inferiori associati a patologie vascolari

Le patologie vascolari periferiche sono una causa rara di dolore all'arto inferiore, le quali hanno un'origine fisiopatologica arteriosa o venosa. Tra le patologie vascolari più comuni vengono riconosciute l'insufficienza arteriosa periferica, la trombosi venosa profonda e l'aneurisma dell'aorta [20]. L'insufficienza arteriosa può essere causata da occlusione delle arterie da aterosclerosi, manifestandosi con dolore unilaterale o bilaterale nell'area lombare, all'anca, gluteo, inguine o lungo l'arto inferiore, associata a claudicatio vascolare intermittente e cambiamenti trofici dell'arto inferiore affetto (possono iniziare dal polpaccio per poi progredire) [20]. A livello venoso invece la trombosi venosa profonda può presentarsi con uno stravasamento edematoso che può manifestarsi in perdita di mobilità di ginocchio e caviglia e con dolore al polpaccio associato ad eritema [21]. Può inoltre risultare dolente alla palpazione la vena interessata lungo il suo decorso. I sintomi sono aggravati dal carico e sono alleviati da posizioni dell'arto inferiore a favore di gravità [21]. L'aneurisma aortico invece inizialmente può svilupparsi in maniera asintomatica ed il sintomo più comune può essere la percezione di una massa pulsante nell'addome palpabile, con o senza dolore [22]. Il dolore può insorgere secondariamente a livello addominale o al rachide lombare per un aumento di pressione sulle strutture interne adiacenti, presentando anche in alcuni casi sedi di dolore riferito a livello inguinale o al fianco [22]. Clinicamente un paziente con aneurisma aortico può avere qualsiasi età, anche se prevalentemente si osserva in pazienti con età maggiore di 50 anni [22]. La condizione rimane asintomatica finché la parete aortica cresce abbastanza da giungere quasi alla rottura (circa 5 cm) [22]. Se ciò accade, può insorgere dolore a livello inguinale o in zona ipogastrio (bruciante in caso di rottura e stravasamento ematico) accompagnato da dolore addominale e al rachide che può irradiare fino alle cosce posteriori [22]. Come fattori di rischio si riconoscono l'aterosclerosi (spesso in soggetto anziano), storia familiare di malattia cardiaca, iperlipidemia o diabete, uso di tabacco e nell'adulto considerato a rischio l'inizio di un'attività fisica di sollevamento pesi in assenza di approvazione medica [22].

Campanelli d'allarme negli arti inferiori associati a sindrome della Cauda equina

La sindrome della Cauda equina è una patologia neurologica del sistema nervoso periferico relativamente rara, causata da una lesione compressiva a livello dei canali vertebrali lombosacrali. È stato osservato che tra i pazienti con low back pain in accesso diretto dal medico

specialista lo 0,08% presentava sindrome della Cauda equina e tra questi solo il 19% erano sintomatici con diagnosi radiologica [23]. Clinicamente può manifestarsi con una combinazione di sintomi quali: alterazione della sensibilità in zona perineale o territorio di innervazione del nervo sciatico, ipostenia muscolare e/o riduzione dei riflessi degli arti inferiori, incontinenza urinaria, disturbo della defecazione o disfunzione sessuale. Tra i sintomi è stato osservato che la disfunzione sessuale è il sintomo più frequente in questi pazienti. Risulta inoltre di primaria importanza sapere riconoscere tali sintomi nelle prime 36/48 ore, in quanto in questo arco temporale un tempestivo intervento di decompressione potrebbe migliorare gli impairments e la disabilità a favore di una prognosi migliore [24].

Campanelli d'allarme negli arti inferiori associati a patologie reumatiche

Le patologie reumatiche sono patologie caratterizzate dall'infiammazione di articolazioni, legamenti, tendini, ossa o muscoli, che in alcuni casi possono coinvolgere anche gli organi [25]. Le patologie reumatiche che clinicamente possono presentarsi con dolore all'arto inferiore o low back pain sono racchiuse nella famiglia delle spondiloartriti (Spa), insieme di patologie spinali infiammatorie [25]. A livello epidemiologico è stato stimato che la prevalenza mondiale delle Spa sia di 9-30 casi per 10.000 persone, differendo a seconda dell'area geografica di appartenenza e dalla presenza di fattori di rischio [25]. Tra le spondiloartriti la più comune è la spondilite anchilosante, ma vengono riconosciute e classificate anche altre forme di spondiloartriti come l'artrite reattiva, l'artrite psoriasica e altre forme non ancora identificate [26]. Clinicamente le spondiloartriti possono manifestarsi con low back pain o pelvic girdle pain a causa di un'infiammazione del rachide lombare o delle articolazioni sacro-iliache [27]. Inoltre a livello di sedi dolorose anche l'arto inferiore può essere sede di dolore riferito dal rachide lombare o dalla sacro iliaca, oppure può presentare esso stesso sedi di dolore isolate da entesopatia [27]. Come insorgenza e andamento nel tempo il low back pain infiammatorio può avere un'insorgenza atraumatica senza una specifica causa, può essere persistente nei primi tre mesi con dolore notturno (predominante nella seconda metà della notte), associato a rigidità mattutina di almeno 30 minuti e inizialmente può peggiorare con l'aumento dell'attività fisica [27]. Passata la fase acuta di alta reattività il dolore dovrebbe invece peggiorare a riposo e migliorare all' aumentare dell'attività fisica [27]. A livello fisiopatologico negli arti inferiori potrebbe manifestarsi una sinovite asimmetrica con entesopatia articolare sintomatica alle anche o alle ginocchia, secondaria al low back pain o in alcuni casi predominante [27]. Il processo fisiopatologico su base infiammatoria può portare ad alterazioni morfologiche articolari con riduzione della mobilità del rachide in toto e del cingolo pelvico e allo sviluppo di eritemi o rash cutanei osservabili a livello visivo [27]. Considerato tale quadro clinico i fattori di rischio sono un'età

maggiore di 35 anni e qualunque soggetto con storia di patologie reumatiche personali o familiari [27].

2.2 LE RED FLAG

Col termine red flags vengono considerati segni e sintomi clinici che possono fare sospettare il fisioterapista della presenza di patologie gravi muscoloscheletriche o sistemiche che giustificano il rinvio al medico/specialista e controindicano il trattamento fisioterapico [28].

Da molti anni la letteratura ha introdotto il termine di red flag che sta ad indicare l'insieme di segni e sintomi che devono attivare l'attenzione del clinico, insinuando un dubbio di competenza [29]. Le red flags rappresentano cioè dei "campanelli di allarme" che possono indicare la presenza di patologie gravi [29]. La maggior parte dei pazienti (80% circa) con dolore muscoloscheletrico mostrano un'origine del dolore aspecifica, mentre in una casistica minore (1% - 5%) si evidenzia presenza di dolore specifico legato ad una patologia grave [30]. La sfida del fisioterapista consiste nel saper riconoscere quali red flags sono più rappresentative di un quadro clinico specifico, di fronte alla bassa affidabilità diagnostica delle stesse [31].

- **INDICAZIONI DELLE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI**

Le linee guida differiscono nelle loro raccomandazioni in merito a quali "red flag" considerare e quelle che potrebbero essere le conseguenze cliniche in presenza delle stesse [32]. Le linee guida tedesche del 2016 per medici di base non fanno alcuna dichiarazione riguardo le dirette conseguenze cliniche in presenza di "red flag", ma semplicemente affermano che l'attività diagnostica è a discrezione del medico di base del paziente [32]. Le linee guida dell'American Pain Society consigliano in caso di sospettata patologia grave, basata sulla presenza di "red flags", l'utilizzo di imaging diagnostico e test biochimici di laboratorio in quanto solo un limitato numero di "red flags" hanno valore diagnostico [32]. Tuttavia dalla maggior parte delle linee guida internazionali è emerso che durante la raccolta anamnestica e l'esame obiettivo la combinazione di 2 o più "red flag" possono essere predittive di patologie gravi [32]. In particolare per il dolore specifico legato al "low back pain" vengono riconosciuti specifici quadri clinici associati a patologie gravi quali fratture vertebrali, tumori maligni midollari o da metastasi ossee, malattie reumatiche (spondilite anchilosante), infezioni, sindrome della Cauda equina e aneurisma dell'aorta [32]. Tra le patologie specifiche il tumore al midollo spinale o vertebrale e le fratture vertebrali sono le patologie più frequenti del rachide [32]. Tuttavia la probabilità di sviluppare queste patologie è molto

bassa (1-5%) [32]. Le recenti linee guida internazionali consigliano l'individuazione delle "red flag" per fare "**screening for referral**" al medico/specialista. Ad oggi 8 paesi hanno pubblicato le proprie linee guida (Austria, Canada, Finlandia, Germania, Olanda, Norvegia, Spagna, e Stati Uniti) [32]. Tra queste le linee guida con maggior rilevanza clinica in ambito fisioterapico sono quelle di Olanda, Austria e Stati Uniti, in quanto presentano sia linee guida multidisciplinari che specifiche fisioterapiche [32]. Nella tabella vengono rappresentate le principali red flags rilevate da queste 3 linee guida pubblicate e revisionate dal 2000 al 2015 [32].

Linee guida	Patologia	Red flags
Austria, Olanda, Stati Uniti	Fratture	<ul style="list-style-type: none"> •età>50 anni •recente trauma •storia di osteoporosi •assunzione di corticosteroidi
	Tumore	<ul style="list-style-type: none"> •età>50 anni •storia pregressa di tumore •fallimento del trattamento conservativo •inspiegabile perdita di peso •dolore a riposo •dolore intenso di notte che aumenta da supino •dolore in multipli distretti corporei •riduzione dell'appetito •ridotta tolleranza alla fatica •velocità di eritrosedimentazione (VES) e proteina C reattiva (PCR) elevate
	Infezione	<ul style="list-style-type: none"> •febbre •dolore a riposo •dolore notturno consistente •visibili deformazioni ossee e/o articolari •recente infezione genitourinaria •assunzione di corticosteroidi •eccessive assunzioni di farmaci intravenosi •recenti infiltrazioni spinali •ridotta tolleranza alla fatica •velocità di eritrosedimentazione (VES) e proteina C reattiva (PCR) elevate
	Sindrome della Cauda equina	<ul style="list-style-type: none"> •ritenzione o incontinenza urinaria •disturbi sfinterici •anestesia a sella •debolezza muscolare progressiva negli arti inferiori •dolore agli arti inferiori •alterazione del cammino
	Spondilite anchilosante	<ul style="list-style-type: none"> •dolore notturno che costringe a svegliarsi

		<ul style="list-style-type: none"> •dolore che diminuisce con l'esercizio •rigidità mattutina > 30min •ridotta mobilità del rachide lombare (flessione<20° o estensione<40°) •storia familiare di spondiloartriti •storia recente di infezione genitourinaria o gastrointestinale •velocità di eritrosedimentazione (VES) e proteina C reattiva (PCR) elevate •reazione positiva dopo assunzione di antinfiammatori non steroidei (NSAIDs)
	Aneurisma dell'aorta	<ul style="list-style-type: none"> •età>60 anni •aterosclerosi •presenza di massa addominale pulsante •dolore addominale, inguinale o agli arti inferiori a riposo e notturno

Tabella 1. Red flag delle linee guida internazionali (Austria, Olanda, Stati Uniti) [24].

2.2.2 PERFORMANCE DIAGNOSTICHE DELLE RED FLAG

Per l'individuazione di una sospetta patologia grave ogni red flag ha dei valori di accuratezza diagnostica (sensibilità, specificità, LR+, LR-). Per le patologie gravi, legate a disordini lombo-pelvici e dell'arto inferiore, più comuni (fratture, tumori, sindrome della Cauda equina e infezioni) sono stati calcolati i valori di accuratezza diagnostica di ogni singola red flag e per combinazioni di esse [3]. E' stato osservato che la presenza di una singola red flag non può assumere un valore diagnostico, mentre la combinazione di 2 o più red flags assume valori di accuratezza diagnostica superiori, in grado di essere quindi più predittivi di una patologia grave [3]. La sfida del fisioterapista consiste quindi nel saper riconoscere quali red flags sono più rappresentative di un quadro clinico specifico, di fronte alla bassa affidabilità diagnostica delle stesse [31].

2.3 LO SCREENING FOR REFERRAL IN FISIOTERAPIA

Durante la pratica clinica in fisioterapia la fase più importante che inizia ad indirizzare il terapeuta nella formulazione delle ipotesi diagnostiche è la fase di raccolta anamnestica durante il colloquio col paziente e l'esame obiettivo. Questo iniziale processo di raccolta di informazioni dev'essere guidato con abilità dal terapeuta attraverso il proprio ragionamento clinico, il quale assume maggior rilevanza se praticato con metacognizione (auto-monitoraggio e controllo dei propri processi cognitivi), soprattutto se in presenza di pazienti in accesso diretto senza diagnosi medica [33]. Gli elementi necessari per una corretta

gestione clinica sono la valutazione (costituita da anamnesi, revisione dei sistemi, test e misure cliniche), l'analisi dei dati (che porta all'eventuale decisione di referral ad altra figura specialistica), la definizione di una diagnosi, della prognosi, degli interventi fisioterapici e degli outcome clinici [34]. Il processo di diagnosi differenziale in fisioterapia non ha come obiettivo quello di individuare la patologia di cui il soggetto è affetto ma di stabilire l'appropriatezza del proprio intervento; per questo ad oggi si preferisce attribuirgli il nome di screening for referral [3]. Nella maggior parte dei paesi internazionali sta aumentando il numero di pazienti in accesso diretto dal fisioterapista, in assenza di prescrizione medica né referral da altro specialista sanitario. Situazione giustificabile da un abbattimento dei costi da parte dei pazienti rispetto ad un primo accesso dal medico. Per questa tipologia di pazienti il compito primario del fisioterapista, a partire dalla raccolta dei dati anagrafici fino all'esame obiettivo, è quello di identificare fattori di rischio, sintomi e segni clinici allarmanti ("red flags") correlabili allo sviluppo di patologie gravi in grado di mimare disfunzioni neuromuscolari o muscoloscheletriche, che necessiterebbero quindi di ulteriori investigazioni e consulto medico, processo decisionale identificato come "screening for referral". Lo scopo dello screening for referral del fisioterapista non è quello di identificare la patologia che sottende al quadro disfunzionale del paziente, tra due o più malattie possibili, ma è quello di saper riconoscere i sintomi e i segni che hanno bisogno della consulenza di un altro specialista [35]. Nello specifico durante la raccolta anamnestica, l'esame obiettivo ed eventualmente durante le rivalutazioni successive, il terapeuta deve decidere se il paziente è di sua competenza iniziando quindi il trattamento oppure chiedere consulto medico facendo referral ad altro specialista. La presenza di una red flag non è sufficiente per fare referral, ma l'individuazione di 3 o più red flags possono essere indicative per chiedere consulto medico. Referral può essere fatto al termine della fase di raccolta anamnestica, ispezione e palpazione (se il caso clinico ha elevata probabilità di essere correlato a patologia grave), al termine dell'esame obiettivo (se il caso necessita di ulteriori conferme), oppure dopo 3/4 settimane di trattamento (se i sintomi nel tempo non migliorano o addirittura peggiorano col trattamento) [36].

Processo di screening post referral che verrà proseguito dal medico specialista tramite rivalutazione medica ed eventualmente con somministrazione di esami diagnostici strumentali e test di laboratorio [31].

3 MATERIALI E METODI

Il protocollo di questo studio è stato registrato, approvato e pubblicato su Prospero (Prospective Register of Systematic Reviews) con codice identificativo: CRD42021229447. La revisione è stata condotta sulla base delle linee guida PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses [37])

3.1 OBIETTIVO DELLO STUDIO E QUESITO CLINICO

L'obiettivo dello di questo studio è quello di indagare quali Red Flags del rachide lombare o dell'arto inferiore, che possono dare sintomi all'arto inferiore anche in assenza di dolore lombare, e quali strumenti clinici (in anamnesi e in valutazione) ha a disposizione il fisioterapista per poter far screening, indicando così il professionista sanitario più adeguato per il paziente a fin che possa intraprendere il percorso diagnostico terapeutico più adeguato. Infatti, quando è stato possibile, si sono evidenziati i valori psicometrici di Specificità (Sp), Sensibilità (Sn), Likelihood Ratio Negativo e Positivo (LR- / LR+), negli elementi analizzati, utili per il fisioterapista in clinica.

Il quesito clinico posto per questo studio è stato: Quali sono i segni e i sintomi nei pazienti con dolore agli arti inferiori con o senza dolore lombare, che devono fare riflettere il fisioterapista per ricercare e identificare i quadri patologici che non sono di competenza fisioterapica?

3.2 STRATEGIE DI RICERCA

- **SELEZIONE DEGLI STUDI**

In questo sotto paragrafo sono state descritte le modalità con cui è avvenuta la ricerca bibliografica nei database elettronici per poter trovare gli articoli inclusi nella revisione.

3.2.1.1 PEO(T) DELLO STUDIO

Di seguito sono esplicitate le componenti del PEO(T) dello studio: popolazione, esposizione, outcome e tempo.

- P: Pazienti adulti con dolore agli arti inferiori con o senza dolore lombare

- E: Esposizione ai segni e sintomi dei pazienti e diagnosi differenziale del fisioterapista tramite Red Flags
- O: Ricercare i quadri patologici di non competenza fisioterapica
- T: La ricerca degli studi è stata condotta da luglio 2020 fino al 17 gennaio 2021

3.2.1.2 CRITERI DI INCLUSIONE

- Studi su umani
- Studi in pazienti adulti (età >18 anni)
- Articoli in lingua italiana e inglese
- Articoli con full text reperibile
- Studi pubblicati dopo 1/1/2000
- Tipologia di articoli selezionati: Studi osservazionali analitici (Observational study, cross-sectional, case-control, prospective and retrospective cohort studies)

3.2.1.3 CRITERI DI ESCLUSIONE

- Studi su popolazione non umana
- Studi in pazienti di età minore o uguale a 18 anni
- Articoli non in lingua italiana o inglese
- Articoli con full text non reperibile
- Studi antecedenti al 1/1/2000
- Studi osservazionali descrittivi (case report, case series)

3.2.1.4 DATA EXTRACTION

Il processo di selezione e raccolta dati è stato svolto da due revisori (LF) e (FO) sotto la supervisione di un terzo autore (FM). Lo screening dei risultati è stato eseguito tramite l'utilizzo del software per Revisioni Sistematiche (SR) "Rayyan" (<https://rayyan.qcri.org>), mentre la gestione della bibliografia è stata eseguita tramite il software "Mendeley" (<https://www.mendeley.com>). Per ogni articolo sono stati estratti i seguenti dati: autore, titolo, caratteristiche della pubblicazione (data, rivista), tipologia di studio, obiettivo dello studio, popolazione, materiali e metodi, intervento (per gli studi osservazionali) e risultati (nello specifico si andavano a ricercare come outcome le Red Flag).

- **DATABASE UTILIZZATI**

Gli articoli sono stati reperiti attraverso i seguenti databases elettronici:

- GOOGLE SCHOLAR
- MEDLINE tramite PubMed
- Science Direct
- Scopus
- Web Of Science (WOS)

L'ultima ricerca effettuata è stata il giorno 17/1/2021 per tutti i database elettronici. Nei sotto capitoli successivi sono state riportate le stringhe di ricerca per i vari database. Per MEDLINE è stato riportato il PEO(T) della revisione con l'utilizzo di mesh term, key word e free word.

3.2.1.5 STRINGA DI RICERCA PER MEDLINE (tramite PUBMED)

La stringa di ricerca utilizzata per MEDLINE tramite PubMed è la seguente:

```
((((((("low back pain"[MeSH Terms]) OR (lumbago [MeSH Terms])) OR ("lower back pain")) OR ("lumbago")) OR ("low back pain")) OR ("Lower extremity"[MeSH Terms]) OR ("lower limb pain")) OR ("leg pain")) AND (((((((((((("pain, referred"[MeSH Terms]) OR ("pain, intractable"[MeSH Terms]) OR ("visceral pain"[MeSH Terms]) OR (cancer[MeSH Terms]) OR (infections[MeSH Terms]) OR ("fractures, bone"[MeSH Terms]) OR (aneurysm[MeSH Terms]) OR ("rheumatic diseases"[MeSH Terms]) OR ("cauda equina syndrome"[MeSH Terms]))) OR (infection*)) OR (cancer*)) OR (aneurysm) OR (fracture*)) AND (((((((((((((differential diagnosis) OR diagnosis) OR symptoms) OR signs) OR findings) OR referral) OR consultation) OR physical examination) OR inspection) OR observation) OR screening)) OR (((differential diagnosis[MeSH Terms]) OR (referral and consultation[MeSH Terms]) OR physical examination[MeSH Terms]) OR mass screening[MeSH Terms]))))
```

Tabella 2 Stringa di ricerca per MEDLINE

I Limiti inseriti per questo database sono stati: Humans, Adult: 19+ years, Observational Study.

Il PEO(T) della stringa di ricerca:

	Popolation	Exposoure	Outcome
Key words	ow Back Pain, Lumbago, Lower Extremity	Pain referred, Pain intractable, Visceral Pain, Cancer Fractures bone, Infections, aneurysm, Cauda equina syndrome, Rheumatic diseases	Differential diagnosis, Referral and consultation, Physical examination, Mass screening
MeSH Terms	ow Back Pain, Lumbago, Lower Extremity	Pain referred, Pain intractable, Visceral Pain, Cancer Fractures bone, Infections, aneurysm, Cauda equina syndrome, Rheumatic diseases	Differential diagnosis, Referral and consultation, Physical examination, Mass screening
Free words	Lower back pain, Lumbago, Low Back pain, Lower limb pain, Leg pain,	Infection*, Fracture*, Aneurysm, Cancer*,	Differential diagnosis, Diagnosis, Symptoms, Sign, Findings, referral, Consultation, Observation, Screening, Inspection

Tabella 3. PEOT della revisione

3.2.1.6 STRINGA DI RICERCA PER GOOGLE SCHOLAR

- allintitle: " lower limb " " low back pain "
- allintitle: " leg pain " " differential diagnosis"
- allintitle: " differential diagnosis " " low back pain "
- allintitle: " leg pain " " screening "

- allintitle: " screening " " low back pain "

3.2.1.7 STRINGA DI RICERCA PER SCIENCE DIRECT

“(leg AND pain) AND (serious AND pathology) AND (differential AND diagnosis) AND (screening AND for AND referral)”

Tabella 4. Stringa di ricerca per Science Direct

Limiti Inseriti nel databases: Research articles.

3.2.1.8 STRINGA DI RICERCA PER SCOPUS

“(leg pain) AND (serious pathology) AND (differential diagnosis) AND (screening for referral)”

Tabella 5. Stringa di ricerca per Scopus

Nessun limite inserito.

3.2.1.9 STRINGA DI RICERCA PER WEB OF SCIENCE (WOS)

TS = ("Low back pain" OR Lumbago OR "leg Pain" OR " lower limb pain") AND (Cancer OR Fracture OR Aneurysm OR "Cauda equina syndrome" OR Infection OR "Rehumatch Disease") AND ("Differential diagnosis" OR Screening OR OR "Screening for referral" OR "Physical examination")

Tabella 6. Stringa di ricerca per WOS

Limiti inseriti: "article type document"

- **ANALISI DEL RISK OF BIAS (ROB)**

All'interno del "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions" nel paragrafo riguardante "Tools for assessing methodological quality or risk of bias in non-randomized studies" viene consigliato l'utilizzo della "Newcastle–Ottawa Quality Assessment Form for Cohort Studies (NOS) per gli studi osservazionali di coorte e caso controllo [38]. La NOS

definisce tre livelli di suddivisione degli articoli con alto, medio e basso rischio di ROB. Il valore del Ris Of Bias non è stato utilizzato come criterio di esclusione degli articoli definitivamente selezionati. Viene utilizzata anche il tool “Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) methodological checklist for cross-sectional studies” per gli studi osservazionali cross-sectional.

- **AGREEMENT**

È stato utilizzato il Kappa di Cohen per quantificare il livello di accordo inter-esaminatore tra i due revisori con l’obiettivo di ridurre al minimo la soggettività del metodo utilizzato per la selezione dei full-text e per comprendere se il grado di accordo fosse dovuto al caso. I calcoli sono stati eseguiti mediante un foglio di lavoro Microsoft Office Excel 2015. tramite apposite formule a partire da una tabella di contingenza 2x2. Il valore del Kappa di Cohen è stato interpretato secondo la definizione di Altman¹:

- $K < 0.2$ concordanza scarsa
- $0.2 < k < 0.4$ concordanza modesta
- $0.41 < k < 0.60$ concordanza modesta
- $0.61 < k < 0.80$ concordanza buona
- $K > 0.81$ concordanza eccellente

¹ McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. Biochem Med (Zagreb). 2012;22(3):276-82. PMID: 23092060; PMCID: PMC3900052.

4 Risultati

I risultati ottenuti tramite l'analisi della ricerca sui database sopradescritti, hanno prodotto la selezione di 7 articoli che hanno soddisfatto i criteri di inclusione della presente revisione sistematica. In seguito è stata condotta un'analisi della qualità metodologica degli studi inclusi. Riportata successivamente la sintesi dei risultati analizzando ogni singola patologia seria che può trovarsi all'origine del dolore agli arti inferiori con o senza presenza di dolore lombare. Il processo di selezione degli articoli è stata descritta tramite la flowchart riportata nel sotto capitolo seguente.

4.1 RECORD OTTENUTI E FLOWCHART

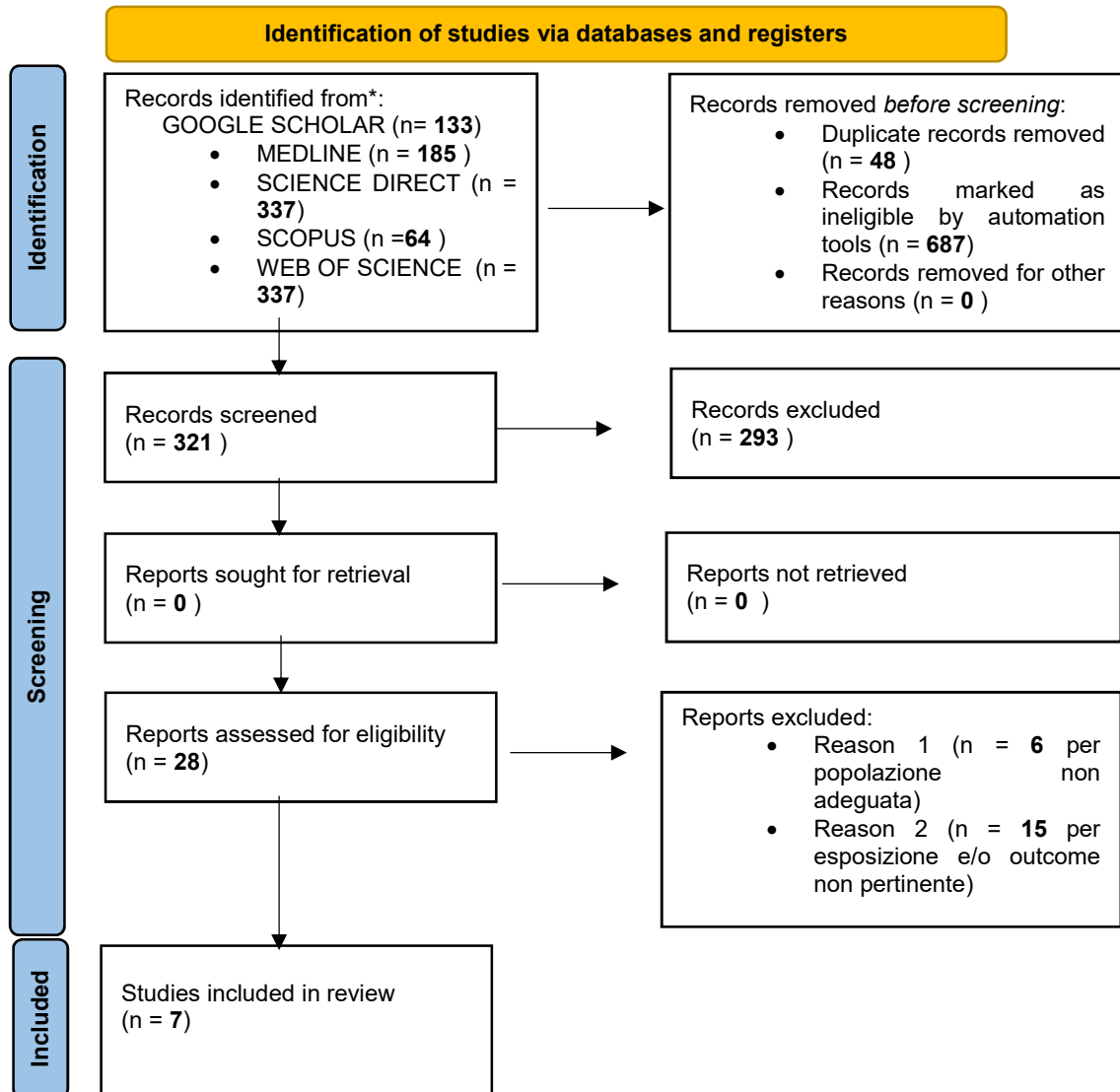
Le stringhe di ricerca hanno prodotto un totale di 1056 record nei 5 databases descritti:

- GOOGLE SCHOLAR: 133 record
- MEDLINE (tramite PubMed): 185 record
- Science Direct: 337 record
- Scopus: 64 record
- Web Of Science (WOS): 337 record

I passaggi metodologici per giungere al numero degli articoli inclusi nella presente revisione sono stati in ordine:

1. Esclusione dei record duplicati comuni nei differenti database (48).
2. Esclusione dei record sulla base dei criteri di esclusione riportati nel capitolo materiali e metodi (19 record esclusi lingua, 244 record esclusi per anno di pubblicazione, 424 records esclusi per tipologia di studio. Totale record esclusi prima del processo di screening: 687).
3. Esclusione dei record in seguito al processo di screening per 210 dopo la lettura di titolo e 83 dopo la lettura dell'abstract. Totale record esclusi 293.
4. Esclusione degli articoli dopo la lettura dei fulltext (20).

5. Di seguito riportata la flowchart compilata secondo le indicazioni del PRISMA STATEMENT² [29].



² PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only

4.2 *Articoli esclusi*

In seguito al processo di screening sono stati individuati 28 potenziali articoli, dei quali 15 sono stati esclusi in seguito alla lettura del full-text. Di seguito sono riportati nella Tabella 3 i 15 articoli non inseriti all'interno della revisione sistematica motivando il motivo di esclusione per ciascuno di esso.

RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO E TIPO DI STUDIO	MOTIVO DI ESCLUSIONE
<p>Isaac Siegfried, Jennifer Jacobs, Robert P. Olympia</p> <p>Adult emergency department referrals from urgent care centers</p> <p>American Journal of Emergency Medicine https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.01.029</p> <p>Studio osservazionale prospettivo</p>	<p>Durante lo studio un team di fisiatři hanno valutato pazienti in accesso diretto per dolore toracico e dolore addominale ma senza alcun sintomo all'arto inferiore. Successivamente è stato calcolato il grado di severità dell'eventuale referral in caso di sospetta patologia grave sottostante ma senza prendere in esame l'outcome dolore all'arto inferiore.</p>
<p>Kei Ando, MD, PhD, Shiro Imagama, MD, PhD Kazuyoshi Kobayashi, MD, PhD, Kenyu Ito, MD, PhD, Mikito Tsushima, MD, Masayoshi Morozumi, MD, Satoshi Tanaka, MD, Masaaki Machino, MD, Kyotaro Ota, MD, Hiroaki Nakashima, MD, Yoshihiro Nishida, MD, PhD, Naoki Ishiguro, MD, PhD</p> <p>Clinical Features of Thoracic Myelopathy: A Single-Center Study</p> <p>JAAOS Glob Res Rev 2019;3: e10.5435/JAOSGlobal.D.18.00090</p> <p>DOI: 10.5435/JAOSGlobal-D-18-00090</p>	<p>Durante lo studio sono stati presi in esame pazienti con diagnosi di mielopatia che presentavano low back pain, pelvic girdle pain o leg pain ma l'obiettivo non è stato quello di fare screening for referral per indagare una possibile presenza di patologia grave sottostante, ma valutare l'efficacia dell'atto chirurgico prendendo in considerazione gli outcome di dolore sopra elencati.</p>

<p>Studio osservazionale retrospettivo</p>	
<p>Tricia J. Hubbard, Erica Mullis Carpenter, Mitchell L. Cordova</p> <p>Contributing Factors to Medial Tibial Stress Syndrome: A Prospective Investigation</p> <p>MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE, Vol. 41, No. 3, pp. 490–496, 2009</p> <p>DOI: 10.1249/MSS.0b013e31818b98e6</p> <p>Studio osservazionale prospettivo</p>	<p>L'obiettivo dello studio è stato quello di analizzare, in pazienti con medial tibial stress syndrome sintomatici, i fattori di rischio per lo sviluppo della patologia stessa quali: ROM di piede e caviglia, forza muscolare isometrica della muscolatura della caviglia e atteggiamenti posturali dell'arto inferiore. Sono stati inclusi pazienti con dolore tibiale ma l'obiettivo non è stato quello di fare screening for referral ma di analizzare i fattori di rischio per la patologia.</p>
<p>S.J. Hopkins, A.D. Toms, M. Brown, A. Appleboam, K.M. Knapp</p> <p>Disuse osteopenia following leg fracture in postmenopausal women: Implications for HIP fracture risk and fracture liaison services</p> <p>2017 The College of Radiographers. Published by Elsevier Ltd</p> <p>https://doi.org/10.1016/j.radi.2017.12.005</p> <p>Studio osservazionale cross sectional</p>	<p>Durante lo studio sono stati valutati, in pazienti di sesso femminile con storia di fratture di femore, i fattori di rischio per fratture quali: anni di menopausa, BMI, stile di vita ed età. L'obiettivo dello studio non è stato quello di indagare il dolore all'arto inferiore per presenza di frattura e fare screening for referral ma quello di valutare i fattori di rischio per le stesse.</p>
<p>Jean-Philippe Galanaud, Anne Cécile Arnoult, Marie-Antoinette Sevestre, Céline Genty, Michael Bonaldi, Audrey Guyard, Pascal Giordana, Olivier Pichot, Marc Colonna, Isabelle Quéré, Jean-Luc Bosson</p>	<p>Durante lo studio sono stati valutati ecograficamente da un team di fisiatristi pazienti con trombosi venosa profonda agli arti inferiori e arti</p>

<p>Impact of anatomical location of lower limb venous thrombus on the risk of subsequent cancer</p> <p>Thrombosis and Haemostasis 2014; 112: 1129–1136 http://dx.doi.org/10.1160/TH14-04-0351</p> <p>Studio osservazionale prospettivo</p>	<p>superiori e successivamente è stato osservato ed analizzato il rischio di contrarre un tumore in questi pazienti con trombosi venosa profonda. La valutazione dei pazienti e l'analisi del rischio di contrarre un tumore però sono stati basati su esami elettrodiagnostici ed istologici e non è stata presa in considerazione la presenza di dolore all'arto inferiore</p>
<p>Athanassios D. Gouliamosa,* , Theodoros Tsiganisb, Panagiotis Dimakakosb, Lambros J. Vlahosa</p> <p>Screening for abdominal aortic aneurysms during routine lumbar CT scan</p> <p>Modification of the standard technique</p> <p>Journal of Clinical Imaging 28 (2004) 353–355 doi:10.1016/S0899-7071(03)00316-4</p> <p>Studio osservazionale retrospettivo caso-controllo</p>	<p>Lo studio si è posto l'obiettivo di indagare, in pazienti con low back pain, la presenza di aneurisma dell'aorta addominale tramite TC, utilizzando un campione di controllo per confrontare le dimensioni dell'aorta addominale. I pazienti selezionati però presentavano solo low back pain senza dolore all'arto inferiore.</p>
<p>John T. Tsiang BS , Tyler G. Kinzy MS , Nicolas Thompson MS , Joseph E. Tanenbaum BS , Nitya L. Thakore , Tagreed Khalaf MD , Irene L. Katzan MD, MS</p> <p>Sensitivity and Specificity of Patient-Entered Red Flags for Lower Back Pain</p> <p>The Spine Journal (2018), doi: 10.1016/j.spinee.2018.06.342</p>	<p>Durante lo studio un team di fisioterapisti hanno valutato pazienti in accesso diretto con low back pain con l'obiettivo di fare screening per patologie gravi (tumori, infezioni, fratture, sindrome della Cauda equina) tramite individuazione ed interpretazione delle red flags. Successivamente sono state misurate sensibilità e specificità delle stesse per ogni patologia. I pazienti però presentavano solo low back pain senza dolore all'arto inferiore.</p>

<p>Studio osservazionale retrospettivo caso-controllo</p>	
<p>F. Bardazzi, V.A. Antonucci, A. Patrizi, A. Alessandrini, V. Tengattini, G. Odorici, R. Balestri</p> <p>Interdigital Psoriasis of the Feet (Psoriasis Alba): Not a Distinct Form of Psoriasis</p> <p>Dermatology 2013;227:130–133 DOI: 10.1159/000352080</p> <p>Studio osservazionale prospettivo</p>	<p>Lo studio è stato condotto su una campione di pazienti con diagnosi di artrite psoriasica con l'obiettivo di analizzare segni e sintomi più comuni della patologia a livello dei piedi. La valutazione però è stata incentrata sull'analisi di esami colturali, biopsia cellulare e valutazione clinica dello stato della cute, senza valutare l'outcome dolore all'arto inferiore.</p>
<p>Eric D. Nussbaum, MEd, LAT, ATC, Charles J. Gatt Jr, MD, Robert Epstein, MD, Jeffrey R. Bechler, MD, Kenneth G. Swan, MD, David Tyler, PhD, Jaynie Bjornaraa, PhD, PT, MPH, ATC</p> <p>Validation of the Shin Pain Scoring System</p> <p>The Orthopaedic Journal of Sports Medicine, 7(10), 2325967119877803 DOI: 10.1177/2325967119877803</p> <p>Studio osservazionale di coorte</p>	<p>Lo studio è stato condotto su un campione di adolescenti con dolore all'arto inferiore atraumatico da 1 settimana. Tutti i soggetti sono stati valutati clinicamente, con RX e MRI, dopodiché gli è stato somministrato il questionario SPSS (shin pain score system), risultando un ottimo questionario per predire la presenza di una sindrome da stress tibiale mediale. I soggetti dello studio però sono adolescenti con età compresa tra 13 e 18 anni, inferiore ai criteri di eleggibilità del nostro studio per popolazione con età >18 anni.</p>
<p>Mehrsa Kherad, Bjorn E. Rosengren, Ralph Hasseriuss, Jan-Åke Nilsson, Inga Redlund-Johnell, Claes Ohlsson, Dan Mellstrom, Mattiaz Lorentzon, Östen Ljunggreen, Magnus K. Karlsson</p>	<p>L'obiettivo dello studio è quello di indagare i fattori di rischio socio-demografici (dati antropometrici e stile di vita sociale) in soggetti anziani (61-89 anni) affetti da low back pain con o senza dolore</p>

<p>Risk factors for low back pain and sciatica in elderly men—the MrOS Sweden study</p> <p>Age and Ageing 2016; 0: 1–7 doi: 10.1093/ageing/afw152</p> <p>Studio osservazionale cross-sectional</p>	<p>radicolare al nervo sciatico. L'obiettivo quindi non è fare screening for referral per sospetto dolore all'arto inferiore ma, considerando il low back pain ed il dolore radicolare come patologia analizzarne i fattori di rischio ad essi correlati.</p>
<p>Jesse Hatgis, Michelle Granville, Robert. E. Jacobson, Aldo Berti</p> <p>Sacral insufficiency fractures: Recognition and treatment in patients with concurrent lumbar vertebral compression fractures</p> <p>Cureus 9(2): e 1008. DOI 10.7759/cureus. 1008. Epub 2 Febr 2017</p> <p>Studio osservazionale retrospettivo di coorte</p>	<p>L'obiettivo dello studio è quello di fare uno screening retrospettivo in pazienti con low back pain, groin pain e hip pain per valutazione chirurgica di artroplastica dell'anca. L'outcome principale è il dolore ed i dati raccolti per fare screening sono stati la presenza di traumi precedenti al dolore, il numero di cadute ed eventuali comorbidità. Su 79 pazienti analizzati, 10 presentavano una frattura sacrale da insufficienza, valutata tramite RX, TC e MRI. Per quanto riguarda lo screening però non sono stati descritti metodi precisi di valutazione e non sono presenti dati oggettivi dse non gli esami elettrodiagnostici.</p>
<p>Nicholas A. Koontz, MD, Richard H. Wiggins III, MD, Megan K. Mills, MD, Michael S. McLaughlin, MD, Elaine C. Pigman, MD, Yoshimi Anzai, MD, MPH, Lubdha M. Shah, MD</p> <p>Less is more: Efficacy of Rapid 3D-T2 SPACE in ED</p> <p>Patients with Acute Atypical Low Back Pain</p> <p>2017 The Association of University Radiologists.</p>	<p>Durante lo studio sono stati selezionati pazienti con diagnosi di frattura vertebrale, stenosi del canale vertebrale, compressione midollare e sindrome della Cauda equina. Lo screening per tali patologie serie è stato condotto tramite utilizzo di MRI in 3D-T2 e valutazione clinica. I pazienti selezionati però presentavano sintomi quali low back pain, debolezza agli arti inferiori, anestesia perineale o incontinenza vescicale/intestinale, ma non era presente dolore all'arto inferiore.</p>

<p>Published by Elsevier Inc. All rights reserved. http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2017.02.011</p> <p>Studio osservazionale retrospettivo di coorte</p>	
<p>M Winters, E W P Bakker, M H Moen, C C Barten, R Teeuwen, A Weir</p> <p>Medial tibial stress syndrome can be diagnosed reliably using history and physical examination</p> <p>Br J Sports Med 2017;0:1–6. doi:10.1136/bjsports-2016-097037</p> <p>Studio osservazionale cross-sectional</p>	<p>Durante lo studio 52 soggetti sono stati valutati per dolore al plateau tibiale da 2 terapisti con l'obiettivo di fare diagnosi di sindrome da stress tibiale mediale e calcolare la concordanza diagnostica tra i 2 terapisti. I criteri di inclusione campionaria per età però sono stati di soggetti con età >16 anni, inferiore ai nostri criteri di inclusione per età >18 anni. Nei risultati viene inoltre riportata solo la media di età dei soggetti di 20.3 anni, ma senza sapere quanti soggetti avevano meno di 18 anni lo studio risulta non eleggibile.</p>
<p>Katy J. Street, MHSca., Steven G. White, PhD, Alain C. Vandal, PhD</p> <p>Clinical prevalence and population incidence of serious pathologies among patients undergoing magnetic resonance imaging for low back pain</p> <p>The Spine Journal 20 (2020) 101–111 doi: 10.1016/j.spinee.2019.09.002</p> <p>Studio osservazionale retrospettivo di coorte</p>	<p>Durante lo studio sono stati analizzati dati di 2383 soggetti con low back pain in un periodo di 10 mesi. L'obiettivo dello studio è stato quello di calcolare in questi soggetti l'incidenza e la prevalenza di patologie gravi. Tra i soggetti inclusi però alcuni avevano età <18 anni ed inoltre non presentavano dolore all'arto inferiore.</p>
<p>Ya-Hui Fu, Ping Liu, Xin Xu, Peng-Fei Wang, Kun Shang, Chao Ke, Chen Fei, Kun Yang, Bin-Fei Zhang, Yan Zhuang and Kun Zhang</p>	<p>Durante lo studio sono stati selezionati soggetti con dolore all'anca eleggibili per intervento di</p>

<p>Deep vein thrombosis in the lower extremities after femoral neck fracture: A retrospective observational study</p> <p>Journal of Orthopaedic Surgery 28(1) 1–7. The Author(s) 2020 DOI: 10.1177/2309499019901172</p> <p>Studio osservazionale retrospettivo</p>	<p>artroplastica, ai quali è stato valutato pre e post intervento tramite ecografo il rischio di sviluppare trombosi venosa profonda. I criteri di inclusione dello studio per età campionaria però sono stati di età >16 anni, inferiore ai nostri criteri di inclusione di età >18 anni.</p>
<p>Atsushi Terakado Sumihisa Orita, Kazuhide Inage, Go Kubota, Tomohiro Kanzaki, Hiroshi Mori, Yuji Shinohara, Junichi Nakamura, Yusuke Matsuura, Yasuchika Aoki, Takeo Furuya, Masao Koda, and Seiji Ohtori</p> <p>A clinical prospective observational cohort study on the prevalence and primary diagnostic accuracy of occult vertebral fractures in aged women with acute lower back pain using magnetic resonance imaging</p> <p>Pain Research and Management Volume 2017, Article ID 9265259, 5 pages https://doi.org/10.1155/2017/9265259</p> <p>Studio osservazionale retrospettivo di coorte</p>	<p>Durante lo studio sono stati raccolti dati di pazienti con low back pain ai quali è stata diagnosticata la presenza di frattura vertebrale. Lo screening è stato fatto tramite valutazione clinica, RX e MRI, dopodiché sono state calcolati i valori di sensibilità e specificità degli esami elettrodiagnostici ed i fattori di rischio quali lavori pesanti o presenza di traumi. I pazienti con frattura però non mostravano alcun sintomo all'arto inferiore.</p>
<p>Erin M. Conlee, MD, Sherilyn W. Driscoll, MD, Krista A. Coleman Wood, PT, PhD, Amy L. McIntosh, MD, Mark L. Dekutoski, MD, Joline E. Brandenburg, MD</p> <p>Posterior Vertebral Endplate Fractures: A Retrospective Study on a Rare Etiology of Back</p>	<p>Lo studio ha avuto come obiettivo un'analisi retrospettiva di incidenza di fratture vertebrali, rispettivi fattori di rischio correlati e variazione dei sintomi postoperatori in pazienti con low back pain e radiating leg pain. Lo studio però ha incluso case series ed un campione con</p>

<p>Pain in Youth and Young Adults</p> <p>Physical Medicine and Rehabilitation (2019) 1-12. https://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2018.10.002</p> <p>Studio osservazionale retrospettivo-case series</p>	<p>età compresa tra 10 e 25 anni, non idoneo ai criteri di inclusione.</p>
<p>Kensuke Yokoi, Masahiko Hara, Yasunori Ueda, Keiichi Yamamoto, Keiko Ota, Daijiro Kabata, Tetsuhisa Kitamura, Yasushi Sakata, Ayumi Shintani</p> <p>Epidemiological and outcome data in Japanese patients with deep vein thrombosis with and without malignancy</p> <p>Heart Vessels (2017) DOI 10.1007/s00380-017-1025-0</p> <p>Studio osservazionale prospettivo</p>	<p>Durante lo studio sono stati valutati soggetti adulti con trombosi venosa profonda sintomatico o asintomatica agli arti inferiori e superiori. Successivamente alla diagnosi medica l'obiettivo è stato quello di analizzare la correlazione e l'incidenza tra trombosi venosa profonda, presenza di tumore e mortalità. L'outcome dolore all'arto inferiore però non è stato indagato e l'obiettivo dello studio non è idoneo.</p>
<p>Natalie L. Zusman, MD, Stephanie S. Radoslovich, BA, Spencer B. S. Smith, Mary Tanski, MD, MBA, Kenneth R. Gundle, MD, Jung Uck Yoo, MD</p> <p>Physical Examination Is Predictive of Cauda Equina Syndrome: MRI to Rule Out Diagnosis Is Unnecessary</p> <p>Global Spine Journal 1-6 The Author(s) 2020 DOI: 10.1177/2192568220948804</p> <p>Studio osservazionale cross-sectional di coorte</p>	<p>Durante lo studio è stato fatto uno screening for referral per sindrome della cauda equina. Prima è stata fatta una valutazione clinica e nei casi sospetti è stata somministrata la MRI. I soggetti inizialmente presentavano low back pain, incontinenza urinaria e fecale, anestesia perineale e debolezza agli arti inferiori con claudicatio nel cammino. Nessuno dei pazienti presentava però dolore agli arti inferiori.</p>

<p>Taku Ukai, Kosuke Hamahashi, Yoshiyasu Uchiyama, Yuka Kobayashi and Masahiko Watanabe</p> <p>Retrospective analysis of risk factors for deep infection in lower limb Gustilo–Anderson type III fractures</p> <p>Journal of Orthopaedic and Traumatology (2020) 21:10</p> <p>https://doi.org/10.1186/s10195-020-00549-5</p> <p>Studio osservazionale retrospettivo</p>	<p>L'obiettivo dello studio è stato quello di analizzare retrospettivamente il rischio di contrarre infezioni post-operatorie dopo 2 anni dall'intervento chirurgico per fratture agli arti inferiori (femore, tibia, caviglia). I soggetti sono stati valutati clinicamente e tramite esami colturali ma non è stato preso in considerazione l'outcome dolore agli arti inferiori, rendendo così lo studio non eleggibile.</p>
--	---

Tabella7. Esclusione e motivazione dei records in seguito a lettura full-text

4.3 CARATTERISTICHE DEGLI ARTICOLI INCLUSI

Gli articoli inclusi nella presente revisione sono stati sintetizzati nelle tabelle sottostanti. Per ogni articolo sono stati estratti i seguenti dati: dati bibliografici, tipologia di studio, obiettivo, popolazione, materiali e metodi, note dei revisori, esposizione degli studi osservazionali e risultati.

Il numero degli articoli inclusi nella revisione sono 7 studi osservazionali (6 di coorte retrospettivi e prospettici e 1 cross-sectional).

- **Data Extraction**

DATI BIBLIOGRAFICI E NUMERO DI RIFERIMENT O	TIPOLOGIA DI STUDIO	OBIETTIVO	POPOLAZIONE	MATERIALI E METODI	INTERVENTO	RISULTATI
---	---------------------	-----------	-------------	--------------------	------------	-----------

Analisi Quantitativa nella tabella sottostante degli articoli inclusi nella presente revisione.

<p>Numero di riferimento</p> <p>N 1.</p> <p>RJ Evans, C Peter N Watson</p> <p>The hot foot syndrome: Evans' sign and the old way Pain Res Manag . Jan-Feb 2012;17(1):31-4.</p> <p>doi: 10.1155/2012/658730.</p>	<p>Studio osservazionale e di coorte retrospettivo</p>	<p>Analizzare le caratteristiche dei pazienti con precedente storia di tumore in relazione al dolore agli arti inferiori e/o dolore in zona addominale e/o alla zona lombare (LBP).</p>	<p>86 pazienti riferiti a 3 cliniche di Toronto Canada con dolore intrattabile all'arto inferiore o al rachide lombare e spesso con storia pregressa di cancro (nei mesi o negli anni precedenti). 75 dei quali hanno avuto cancro reitroperineale, I restanti 11 presentavano differenti diagnosi nella stessa area anatomica</p>	<p>Pazienti giunti in 3 cliniche presso Toronto. Sono Stati valutati tramite valutazione clinica (baseline dati demografici età sesso diagnosi sede di dolore caratteristiche e gravità del dolore ed esame fisico obiettivo).</p> <p>Il follow up è stato condotto per analizzare la relazione tra la diagnosi di cancro la mortalità e il dolore in area addominale e/o lombare e/o agli arti inferiori.</p>	<p>Durante lo studio l'esame obiettivo è stato condotto esclusivamente dal dr Evans; L'esame prevedeva la valutazione dei sintomi quali: dolore addominale, Low Back Pain e dolore agli arti inferiori. I segni clinici valutati sono stati: Presenza di massa addominale, edema agli arti inferiori ed eventuali deficit neurologici. Gli esami di Imaging utilizzati sono stati (CT) e (MRI) per verificare lo status reitroperitoneale e per confermare o sconfermare la sintomatologia dei pazienti. Siccome la zona</p>	<p>I 86 soggetti (27 maschi e 59 femmine) Presentavano in anamnesi storia pregressa di patologia tumorale. Durante l'esame fisico il 64% dei pazienti (75 comprensivi di maschi e femmine) presentava diagnosi di tumore in zona retroperitoneale.</p> <p>1. Problematiche retroperitoneali in relazione all'età (n=86)</p> <table border="1" data-bbox="1375 555 2069 941"> <thead> <tr> <th>Age, years</th> <th>Malignant (n=75)</th> <th>Nonmalignant (n=11)</th> <th>Total (n=86)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>31-40</td> <td>9</td> <td>3</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>41-50</td> <td>23</td> <td>–</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>51-60</td> <td>19</td> <td>4</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>61-70</td> <td>19</td> <td>3</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>71+</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table> <p>2. Nei pazienti con cancro l'intervallo tra la prima presa in carico e l'insorgenza del dolore è stata di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1-12 mesi: 25 soggetti; • 13-24 mesi: 11 soggetti; • 25-36 mesi: 11 soggetti • 37-48 mesi 8 soggetti • 49-60 mesi 7 soggetti • >60 mesi 10 soggetti • Non si sa 3 soggetti 	Age, years	Malignant (n=75)	Nonmalignant (n=11)	Total (n=86)	31-40	9	3	12	41-50	23	–	23	51-60	19	4	23	61-70	19	3	22	71+	5	1	6
Age, years	Malignant (n=75)	Nonmalignant (n=11)	Total (n=86)																											
31-40	9	3	12																											
41-50	23	–	23																											
51-60	19	4	23																											
61-70	19	3	22																											
71+	5	1	6																											

					retroperitoneal e è comprensiva di strutture linfatiche e aterovenose sono stati eseguiti esami diagnostici quali. Linfografia, pielografia intravenosa e venografia.	<p><u>Totale 86</u></p> <p>3. Sede di dolore:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arti inferiori estremità prossimale/distale, laterale/ posteriore: 66. • Zona lombare / sacroiliaca: 10 • Caviglia/ piede 6 • Torace 3 • Perineale 1 <p>4. Sede di tumore:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cervice 39 • Vescica 3 • Prostata 2 • Retto 2 • Ovaie 1 • Colon 3 • Reni 6 • Altre sedi 15 • Recidiva nella stessa sede 4 <p>La maggior parte dei pazienti con tumore presentavano tumore alla cervice (il 29,25%) e la sede di dolore prevalente nell'intero gruppo era all'arto inferiore (il 56,75%). La maggior parte (35%) dei pazienti con tumore presentavano un' intervallo tra l'insorgenza del dolore e la prima presa in carico di 1 mese -3 anni.</p>
Numero di riferimento N 2.	Studio di coorte retrospettivo	Determina la prevalenz	1172 soggetti con età > 14 anni con LBP	La popolazione dello studio è stata valutata in	L'intervento è stato eseguito da 1 o 2	La prevalenza di patologie serie all'interno della popolazione presa in esame è stata pari allo 0.9% (11 soggetti). La patologia più frequentemente riscontrata è

<p>Nicholas Henschke, Christopher G. Maher, Kathryn M. Refshauge, Robert D. Herbert, Robert G. Cumming, Jane Bleasel, John York, Anurina Das, and James H. McAuley</p> <p>Prevalence of and Screening for Serious Spinal Pathology in Patients Presenting to Primary Care Settings With Acute Low Back Pain</p> <p>ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 60, No. 10, October 2009, pp 3072–3080 DOI</p>		<p>a di patologie serie nei pazienti che si presentano o all'assistenza sanitaria di base con dolore lombare (LBP) acuto e valutare l'accuratezza diagnostica delle red flags individuate</p>	<p>acuto che si sono presentati presso cliniche sanitarie di primo livello a Sydney, Australia in un periodo compreso tra novembre 2003 e luglio 2005. Altri criteri d'inclusione comprendeva il saper leggere e scrivere in inglese e firmare il consenso informato per la partecipazione. Alcune caratteristiche alla baseline dei pazienti esaminati nello studio erano: Durata e intensità del low Back</p>	<p>seguito ad un episodio di LBP con esordio tra le 24 h e le sei settimane precedenti (con almeno un mese pain free a livello lombare prima dell'episodio) ed è stato sottoposto un questionario in cui si indagavano venticinque red flags ricavate dalle linee guida più attuali. I pazienti erano monitorati attraverso contatti telefonici a sei settimane, tre mesi e dodici mesi dalla prima visita. I pazienti con sospetto di patologia seria venivano inviati a un reumatologo</p>	<p>membri del personale dello studio con esperienza clinica e di ricerca con un background di fisioterapia, medicina o reumatologia. I terapisti sono stati istruiti alla valutazione clinica e come eseguire il triage dei pazienti in 3 categorie: Non specific LBP, Radicolopatia e/o dolore radicolare e/o sospetta patologia grave spinale. L'index test utilizzato per la valutazione delle red flags includeva 25 red flags</p>	<p>stata la frattura (8), seguita da artrite infiammatoria (2) e sindrome della Cauda equina (1). Alla prima visita il clinico ha individuato cinque delle undici patologie serie e ha sbagliato in sei casi (falsi positivi). La scarsa prevalenza delle patologie, ha fornito dati riguardanti l'accuratezza diagnostica solo per le fratture vertebrali: uso prolungato di corticosteroidi (Sn: 25% / Sp: 100% / LR+ 48.5 / LR- 0.75), trauma significativo (Sn: 25% / Sp: 98% / LR+ 10 / LR- 0.77), età > 70 anni (Sn: 50% / Sp: 96% / LR+ 11 / LR- 0.52). La diagnosi del clinico mostrava un LR+ pari a 194 per l'individuazione di una frattura vertebrale (Sn: 50% / Sp: 100% / LR- 0.50). Sono state inoltre valutate le combinazioni di quattro red flags (sesso femminile, età > 70 anni, trauma maggiore e prolungato. uso di corticosteroidi) per lo screening di fratture vertebrali (consideriamo una probabilità pre test pari a 0.5%): • 1 red flag: Sn: 88% / Sp: 50% / LR+: 1.8 / post test probability: 1%). • 2 red flags: Sn: 63% / Sp: 96% / LR+: 15.5 / post test probability 7%). • 3 o più red flags: Sn: 38% / Sp: 100% / LR+: 218.3 / post test probability: 52%). Per le red flags relative ad altre patologie è stato valutato il rischio di falsi positivi. Per le restanti patologie, le Red Flags erano valutati in termini di tassi di falsi positivi. Delle 25 red Flags valutate, solo una (riportato abuso di droghe per via endovenosa) è stato negativo per tutti i pazienti. La bandiera rossa più comune (il dolore migliora con esercizio) si riferisce ad artriti infiammatorie e aveva un tasso di falsi positivi del 36,7% (95% CI 34,0-39,5%). Cinque delle 11 bandiere rosse per le artriti infiammatorie avevano un tasso di falsi positivi 10%. Per rilevare il cancro, 3 di le 8 bandiere rosse avevano un tasso di falsi positivi del 10% (Dopo il periodo di follow-up di 12 mesi, sono stati selezionati 518 pazienti (44,2%) che non avevano</p>
--	--	---	---	--	--	---

<p>10.1002/art.24 853 © 2009, American College of Rheumatology</p>			<p>Pain, dolore agli arti inferiori, essere fumatori o meno e pregresso intervento chirurgico per LBP.</p>		<p>derivanti dalle linee guida. Ogni red flag veniva riferita per almeno 1 di queste 5 patologie gravi: Fratture spinali, cancro, infezioni, sindrome della Cauda equina, e patologie flogistiche.</p>	<p>patologia grave secondo il reference standard sono stati invitati a essere recensiti dai reumatologi dello studio; 218 di questi pazienti hanno accettato. Di questi, 1 paziente (0,5% [95% CI 0,1-2,5%]) aveva una specifica patologia diagnosticata (frattura vertebrale) che è andata non segnalato per tutto il periodo di follow-up. Dei 1172 pazienti con LBP acuto 295 di questi riportavano sintomatologia di dolore agli arti inferiori. Tra le patologie più comuni come nelle fratture si riscontrava come Red Flag l'alterazione della sensibilità dal tronco in giù; nelle patologie maligne si riscontravano le Red Flag di alterazione della sensibilità dal tronco in giù e dolore costante progressivo e non meccanico (33%); nelle patologie flogistiche si riscontrava come Red Flag dolore costante progressivo e non meccanico e che aumenta con l'esercizio fisico.</p>
<p>Numero di riferimento N. 3 Yoon Yi Kim, Bo Mi Chung* and Wan Tae Lumbar spine MRI versus non- lumbar imaging modalities in the diagnosis of sacral insufficiency fracture: a retrospective observational study</p>	<p>Studio osservazione le di coorte retrospettivo</p>	<p>Lo scopo di questo studio è di mostrare le proporzion i di modalità utilizzate nella diagnosi della SIF (sacral Insufficien cy Fractures) nella pratica e per</p>	<p>Questo studio è stato condotto tra gennaio 2014 e agosto 2017 (n = 368). I pazienti arruolati in questo studio dovevano avere una frattura sacrale confermata su TC o RM (n = 65). Esclusi i pazienti con infezione o</p>	<p>Popolazione tra di 42 (15 maschi e 27 femmine) pazienti con età compresa tra i 59-94 anni (età media di 78,83). Inclusi nello studio: Frattura scarale confermata da MRI o CT, Frattura sacrale indagata con Bone scan confermata come SIF da CT o MRI.</p>	<p>Suddivisione in 2 gruppi diagnostici. Gruppo 1: SIF diagnosticata da Lumbar spine MRI. Gruppo 2: SIF diagnosticata da: Pelvic Bone CT, bone scan e MRI pelvica. Gruppo 1: 27 soggetti. Gruppo 2: 15 soggetti (CT pelvica: 6, Bone scan: 5,</p>	<p>I risultati riportati nello studio sono stati: età, BMI, Presenza o assenza di osteoporosi, storia di trauma, storia di operazione chirurgiche al rachide o all'anca, storia medica remota e disturbi primari associati a SIF.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dolore lombare: Gruppo1: 24 Gruppo 2: 2 2. Dolore irradiato: Gruppo1: 10 Gruppo 2: 0 3. Dolore all'anca: Gruppo 1: 2 Gruppo2: 10 <p>Altre cause di dolore indicate come fratture acute vertebrali da compressione, Stenosi spinale, Fratture d'anca acute. In termini di dolore primario LBP e dolore irradiato agli arti inferiori sono stati più frequenti nel gruppo 1, mentre il</p>

<p>Kim et al. BMC Musculoskeletal Disorders (2018) 19:257 https://doi.org/10.1186/s12891-018-2189-1</p>		<p>confrontare le caratteristiche cliniche e di imaging della SIF diagnosticata da MRI della colonna vertebrale L con quelli diagnosticati mediante imaging non lombare (modalità scintigrafica ossea, TC dell'osso pelvico, risonanza magnetica del bacino)</p>	<p>tumore al sacro (n = 5), precedente sacro-plastica (n = 1), frattura sacrale da trauma ad alta energia (n = 4), o frattura trasversale isolata del sacro (n = 13). Infine, 42 pazienti (15 uomini, 27 donne; età media, 78,83 anni; fascia di età, 59-94 anni) con SIF sono stati inclusi in questo studio. Tra i 42 pazienti, 7 pazienti avevano due modalità di imaging che dimostravano SIF. Una revisione retrospettiva</p>	<p>Esclusi coloro che: pregresse o presenti infezioni al sacro, precedenti fratture sacro-plastiche, Fratture sacrali post traumatiche, Frattura isolata del sacro trasversa.</p>	<p>MRI pelvica: 4). Lo studio retrospettivo si è occupato di revisionare la storia clinica e gli esami di imaging effettuati dai pazienti per diagnosticare SIF; attraverso questa revisione sono stati documentati la presenza o l'assenza di fratture vertebrali da compressione e altre cause di dolore che includevano: fratture vertebrali acute da compressione, stenosi spinale, insufficienza da fratture della pelvi</p>	<p>dolore all'anca è stato più frequente nel gruppo 2. Altre cause di dolore erano presenti nella maggior parte dei pazienti (73,8%) ed erano maggiormente rappresentati nel gruppo 1. Tra le altre cause di dolore sono evidenziate. Stenosi spinali seguite da fratture vertebrali acute da compressione nel gruppo 1 e fratture d'anca acute nel gruppo 2. Le modalità più comuni e utilizzate per identificare una frattura da insufficienza Sacrale (SIF) sono state MRI lombare (64,3%), CT Pelvica (14,3%), Bone scan (11,9%), MRI pelvica (9,5%).</p>
--	--	--	--	---	---	---

			<p>di questi pazienti è stata condotta da due radiologi muscoloscheletrici con 2 e 13 anni di esperienza in ambito muscoloscheletrico interpretazione e dell'immagine. Una SIF è stato diagnosticato alla TC quando linee di frattura a orientamento sagittale con o senza ossa callose erano evidenti all'ala sacrale.</p>		<p>oltre che al sacro e fratture di anca acute.</p>	
<p>Numero di riferimento</p> <p>N. 4</p>	<p>Studio osservazionale di coorte retrospettivo</p>	<p>Analizzare e valutare le caratteristiche</p>	<p>Reclutati all'interno delle inizialmente</p>	<p>Inclusi i pazienti presso la centrale militare di Utrecht riferiti</p>	<p>Il dolore è stato valutato con NPR scale e il</p>	<p>I risultati relativi a questo articolo non riguardano l'analisi di red flags per MTSS o CECS ma ne analizzano le caratteristiche sociodemografiche e le presentazioni cliniche dei soggetti con LLP. Il (29%) MTSS, (21%) CECS</p>

<p>Mariëtte Z Meulekamp , Wieteke Sauter , Marieke Buitenhuis , Agali Mert , Peter van der Wurff</p> <p>Short-Term Results of a Rehabilitation Program for Service Members With Lower Leg Pain and the Evaluation of Patient Characteristics</p> <p>Mil Med . 2016 Sep;181(9):108 1-7. doi: 10.7205/MILMED-D-15-00303.</p>	<p>che cliniche dei membri delle forze militari di Utrecht affetti da Sindrome Comparti mentale esterna cronica (CECS) e Sindrome da stress tibiale mediale (MTSS). Lo scopo di questo paper è quello di dare anche informazioni sui risultati e sugli effetti riabilitativi a breve termine.</p>	<p>332 soggetti presentanti dolore all'arto inferiore. Esclusi successivamente 38 perché non elegibili, in seguito 133 (per problematiche di comorbilità o soggetti civili) per giungere al totale definitivo dei pazienti inclusi di 161. Di questi 47 presentavano (MTSS), 144 (CECS). Di questi 144 erano suddivisi in base all'approccio di intervento utilizzato se conservativo(CECS) o meno(CECSc).</p>	<p>per dolore all'arto inferiore e suddivisi nei due gruppi MTSS e CECS. I pazienti inclusi presentavano storia pregressa di infortuni all'arto inferiore, al ginocchio, caviglia e piede. Sono stati raccolti, durante l'analisi retrospettiva, i dati demografici dei pazienti: età, sesso, MTSS/CECS, durata dei sintomi, intensità di dolore, grado di disabilità e trattamento ricevuto. La procedura di reclutamento dei pazienti consisteva di valutazione medica, psicologica e fisica. Sono stati esclusi dallo</p>	<p>grado di disabilità con PSFS (patient specific functional scale). Sottoposti successivamente a riabilitazione per la durata di 6 settimane.</p>	<p>trattamento conservativo, (49%) CECS trattamento chirurgico pregresso. L'84% dei soggetti esegue attività fisica regolare.</p> <p>I soggetti maschi: 35 MTSS, 29 CECS c, 67 CECSO. I soggetti femmine: 12 MTSS, 5 CECS c, 13 CECSO. L'età media dei pazienti studiati:</p> <p>23,9 MTSS 25,2 CECSc 24,6 CECSO.</p> <p>Durata dei sintomi: MTSS=47 CECSc=34 CECSO=80</p> <table border="1"> <tr> <td><3 Mesi</td> <td>2 (4.3%)</td> <td>0 (0.0%)</td> <td>0 (0.0%)</td> </tr> <tr> <td>3–6 Mesi</td> <td>2 (4.3%)</td> <td>2 (5.9%)</td> <td>2 (2.5%)</td> </tr> <tr> <td>6–12 Mesi</td> <td>14 (29.8%)</td> <td>11 (32.4%)</td> <td>14 (17.5%)</td> </tr> <tr> <td>12–24 Mesi</td> <td>12 (25.5%)</td> <td>9 (26.5%)</td> <td>18 (22.5%)</td> </tr> <tr> <td>Non indicato</td> <td>17 (36.1%)</td> <td>12 (35.2%)</td> <td>46 (57.5%)</td> </tr> </table>	<3 Mesi	2 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3–6 Mesi	2 (4.3%)	2 (5.9%)	2 (2.5%)	6–12 Mesi	14 (29.8%)	11 (32.4%)	14 (17.5%)	12–24 Mesi	12 (25.5%)	9 (26.5%)	18 (22.5%)	Non indicato	17 (36.1%)	12 (35.2%)	46 (57.5%)
<3 Mesi	2 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)																						
3–6 Mesi	2 (4.3%)	2 (5.9%)	2 (2.5%)																						
6–12 Mesi	14 (29.8%)	11 (32.4%)	14 (17.5%)																						
12–24 Mesi	12 (25.5%)	9 (26.5%)	18 (22.5%)																						
Non indicato	17 (36.1%)	12 (35.2%)	46 (57.5%)																						

				studio osservazionale soggetti aventi: storia di doppio intervento chirurgico per CECS, oppure soggetti con dolore all'arto inferiore dovuti a differenti eziologie tra queste: disturbi vascolari, sindrome compartimental e traumatica, diagnosi indefinita di dolore all'arto inferiore (LLP) oppure altre comorbidità.		
<p>Numero di riferimento</p> <p>N. 5</p> <p>Premkumar A, Godfrey W, Gottschalk MB, Boden SD</p> <p>Red Flags for Low Back Pain</p>	<p>Studio osservazionale</p> <p>Di coorte retrospettivo</p>	<p>Valutare l'efficacia di domande per screenare red flags in pazienti con dolore lombare</p>	<p>9940 soggetti con dolore lombare associato o meno a dolore agli arti inferiori. L'età media dei soggetti era pari a 56.8 +/- 15 anni. 48.7% donne</p>	<p>In modalità retrospettiva è stato chiesto ai soggetti di rispondere in maniera dicotomica ad alcune domande per poter far screening sulle Red Flags.</p>	<p>Ogni paziente ha completato un questionario che includeva alcune domande sulle red flags subito prima che eseguisse la sua prima</p>	<p>Nel 92.6% dei pazienti è stata trovata positiva almeno una red flags, tra queste la più frequente è stato il dolore notturno (58.1%). Tuttavia solo all'8.3% dei pazienti è stata poi effettivamente diagnosticata una patologia seria. La più frequente è stata la frattura vertebrale, seguita da tumori, infezioni e cauda equina. Per le fratture vertebrali le principali red flags individuate sono state: • Età > 50 anni (LR+ 1.10 / LR- 0.79) • Età > 70 anni (LR+ 1.55 / LR- 0.86) • Storia di trauma recente (LR+ 2.17 / LR- 0.84) Per le patologie maligne: • Inspiegabile perdita di peso (LR+ 1.87 / LR- 0.96) • Storia di cancro (LR+ 7.25 / LR- 0.71) Non cambiava invece in modo significativo la probabilità post</p>

<p>Are Not Always Really Red: A Prospective Evaluation of the Clinical Utility of Commonly Used Screening Questions for Low Back Pain.</p> <p>J Bone Joint Surg Am. 2018 Mar 7;100(5):368 - 374. doi: 10.2106/JBJS.17.00134.</p>				<p>Viene utilizzato nel paper il “Wilson scoring Methods”.</p>	<p>visita medica.</p>	<p>test altre red flags quali dolore notturno (LR+ 0.85 / 1.07), età > 50 anni (LR+ 1.06 / LR- 0.87) ed età > 70 anni (LR+ 1.1 / LR0.97). In caso d'infezione : • Febbre, brividi e sudorazione (LR+ 1.71 / LR - 0.95) • Recente infezione (LR+ 9.31 / LR - 0.78) Il dolore notturno (LR+ 0.99 / LR - 1.02) così come l'assenza di febbre, brividi e sudorazione non modificavano la probabilità di un'infezione spinale. In casi di sindrome della cauda equina una recente perdita di controllo vescicale (LR+ 2.31) e intestinale (LR+ 2.78) aumentava la probabilità della patologia, al contrario una loro assenza non diminuiva la probabilità di essere di fronte a una sindrome della cauda equina. La combinazione di più red flags aumentava la loro specificità, ma non la sensibilità, infatti , all'interno dello studio nessuna red flags individuata aveva una sensibilità > 75%, e la maggior parte di esse era inferiore al 60%. Età > 50 anni (LR+ 2.54) o superiore a 70 (LR+ 4.35) associato a trauma recente aumentava il rischio di frattura. La combinazione di perdita di peso non volontaria e storia di cancro mostrava un LR+ pari a 10.25. In caso di febbre, brividi e sudorazione associati a una recente infezione si aveva un aumentato likelihood per infezione vertebrale (LR+ 13.15 / LR – 0.93). Infine la combinazione di perdita del controllo vescicale e intestinale mostrava un LR+ pari a 3.00 per la sindrome della cauda equina. L'analisi dell'accuratezza diagnostica delle red flags isolate o in combinazione ha portato alla formulazione di sei raccomandazioni da parte degli autori per la gestione di pazienti con dolore lombare: 1. Quando a una storia di trauma recente si associa un paziente con età >50 anni la probabilità di frattura aumenta del 13.1%, mentre in caso di paziente > 70 anni aumenta del 20.5%. 2. La storia di cancro associata a un'inspiegabile perdita di peso aumenta la probabilità di una patologia maligna del 14.3%. 3. Una recente infezione associata a febbre, brividi e</p>
--	--	--	--	--	-----------------------	---

						<p>sudorazione aumenta la probabilità d'infezione vertebrale del 13.8%. 4. Una perdita di controllo vescicale e intestinale aumenta dell'1.2% la probabilità della sindrome della cauda equina. 5. Il dolore notturno non è una domanda utile per lo screening di patologie serie, infatti, il sintomo è stato riscontrato come falso positivo in più dell'85% dei casi di sospetta patologia maligna e più del 96% dei casi di sospetta infezione. 6. Al di fuori dell'età > 50 anni per le fratture vertebrali, tutte le altre red flags hanno una bassa sensibilità e LR-, pertanto la loro assenza non permette di escludere la presenza di una patologia seria. Al contrario la loro presenza, soprattutto se in combinazione tra loro, può aumentarne la probabilità vista la specificità e LR+ dei dati rinvenuti</p>
<p>Numero di riferimento</p> <p>N. 6</p> <p>Cindy L. Roberts Christopher D. Meyering Michael E. Zychowicz</p> <p>Improving the Management of Tibia Stress Fractures</p> <p>2014 by National Association of Orthopaedic Nurses</p>	<p>Studio osservazionale Di coorte retrospettivo e prospettivo</p>	<p>Utilizzare il Leg Pain Screening and Referral tool (LPS&RT) per fare da guida sulla valutazione e tempestiva per il processo di decision making per la diagnosi differenziale nei</p>	<p>La popolazione di riferimento iniziale in lista era di 18,280 persone che presentavano 4 codici identificativi ICD-9 relativi a lower extremity pain, tibia stress fractures, limb pain e leg strain. Successivamente il campione è stato ristretto a coloro che</p>	<p>Inizialmente è stata condotta un'analisi retrospettiva per definire i valori della baseline per applicare il protocollo dello screening tool per la diagnosi differenziale per il dolore agli arti inferiori. Successivamente il protocollo di screening è stato utilizzato in maniera prospettiva per individuare i casi sospetti di</p>	<p>Un team di fisioterapisti sono stati istruiti nell'utilizzo del LPS&RT per fare diagnosi differenziale in caso di dolore all'arto inferiore con rispettivo trattamento specifico tramite home exercise. In particolare il protocollo è stato</p>	<p>46 pazienti inclusi nello studio con diagnosi di frattura da stress tibiale mediale (MTSS), 24 femmine e 22 maschi con età tra 18-30 anni ad eccezione di 2 femmine, una di 34 e l'altra di 49 anni. Dei 46 pazienti prima dell'utilizzo del protocollo LPS&RT sono stati individuati dai terapisti 16 casi per il referral da MTSS, mentre con l'utilizzo del protocollo sono stati individuati dagli stessi terapisti 30 casi, con un incremento allo screening for referral del 87,5% dei casi individuati. La MTSS era presente bilaterale nel 26,1% dei casi. La radiografia è stata somministrata a tutti i pazienti ed è risultata positiva nel 95,7% dei pazienti. Anche la scintigrafia ossea è stata somministrata a tutti i pazienti ed è risultata positiva nel 93,5% dei casi. La risonanza magnetica è stata somministrata solo a 2 pazienti risultando positiva in un solo caso. La TC non è stata considerata idonea per nessun paziente come opzione diagnostica. Dopo l'utilizzo del protocollo è stato riscontrato un incremento dei casi di sesso femminile per MTSS rispetto ai maschi e rispetto allo screening pre protocollo, ma risultando non significativo al Fisher's test (p>0.05)</p>

<p>Orthopaedic Nursing March/April 2014 Volume 33 Number 2 DOI: 10.1097/NOR.000000000000032</p>		<p>pazienti con dolore all'arto inferiore acuto. Il focus è stato concentrato o prevalente mente nella popolazione affetta da Frattura da stress tibiale.</p>	<p>venivano identificati con il codice relativo alla frattura da stress tibiale. Successivamente il reclutamento finale dei soggetti è stato di 46 pazienti (24 donne e 22 uomini) di età compresa tra i 18 e 30 anni (eccezion fatta per un maschio di età: 34 anni e una femmina di età 39 anni).</p>	<p>frattura da stress tibiale, dopodiché è stata confermata la diagnosi tramite radiografia, scintigrafia ossea, risonanza magnetica o TC.</p>	<p>applicato per la diagnosi ed il trattamento delle fratture da stress tibiale. I terapeuti si sono incontrati una volta a settimana per 15-20 min il primo mese, poi 2 volte al mese il secondo mese e dopodiché una volta al mese per 2 mesi per discutere sull'efficacia dell' algoritmo nella loro pratica clinica. Successivamente è stato misurato l'incremento di diagnosi differenziale per frattura da stress tibiale pre e post</p>	
---	--	---	---	--	--	--

					utilizzo del LPS&RT	
<p>Numero di riferimento</p> <p>N. 7</p> <p>S. Barco, F. Pomerio, M.N.D. Di Minno, E. Tamborini Permunion, A. Malato, S. Pasca, G. Barillari, L. Fenoglio, S. Siragusa, G. Di Minno, W. Ageno, F. Dentali</p> <p>Clinical course of patients with symptomatic isolated superficial vein thrombosis: the ICARO follow-up study</p> <p>Original Article - Clinical Haemostasis and Thrombosis</p>	<p>Studio osservazionale cross-sectional</p>	<p>Identificare le variabili cliniche associate a trombosi venosa (TV) in pazienti con trombosi venosa superficiale e (TVS) e trombosi venosa profonda (TVP) con sintomatologia agli arti inferiori e identificare nei pazienti con TVS i fattori di rischio predittivi per (TVP)</p>	<p>411 soggetti adulti con diagnosi di trombosi venosa superficiale isolata (TVPi) sintomatica acuta. Sono stati esclusi soggetti che presentavano segni o sintomi di embolia polmonare (EP) o diagnosi accertata di EP, soggetti con diagnosi di TVP e se l'ultimo follow-up è stato effettuato in un periodo inferiore ai 30 giorni</p>	<p>I soggetti sono stati valutati tramite ultrasonografia di TVS, mentre per valutare la presenza eventuale di TVP sono state somministrate l'ultrasonografia e l'echo-color doppler. Gli outcome dello studio sono: la presenza di TVP sintomatica prossimale o distale, e di EP, la recidiva di TVS sintomatica, il maggior sanguinamento durante il trattamento anticoagulante e la morte per tutte le cause. I fattori predittivi di TVP analizzabili</p>	<p>Lo screening delle cartelle mediche dei pazienti, l'inclusione dei pazienti e l'estrazione dei dati è stata condotta retrospettivamente nel 2012. Per ogni paziente sono stati registrati i seguenti dati: caratteristiche demografiche, presenza di fattori di rischio per tromboemboli a venosa (TEV), diagnosi medica, tipologia dell'evento trombotico, tipologia e durata del trattamento anticoagulant</p>	<p>Caratteristiche dei pazienti al baseline: 411 soggetti con TVS con età di 54 anni (range 41-69), 157 maschi e 254 femmine, 24 con cancro solido e 5 con cancro ematico, 129 con storia di TEV, 68 con precedente TVP/EP, 153 con precedente TVS. Una recidiva di TVS è stata riscontrata in 100 pazienti con un tasso di incidenza annuo del 24,3%. Ogni anno il 31,9% dei soggetti sviluppavano TVP/EP o recidiva di TVS. La morte è stata riscontrata in 16 pazienti con tasso di incidenza annuo del 11,8% in presenza di cancro attivo e dello 0,5% in assenza di esso. In questo studio il rischio di sviluppare una TVP/EP in soggetti con TVS sintomatica agli arti inferiori è del 4,4% e del 17,5% per recidiva di TVS se non in trattamento anticoagulante. Il riconoscimento di un sospetto quadro di TVS sintomatica risulta quindi importante anche per riconoscere i possibili rischi di sviluppo di TVP/EP ed eventualmente il rischio di morte in caso di presenza di cancro.</p>

				<p>tramite ultrasonografia sono stati: cancro, edema all'arto inferiore ed età > o uguale a 50 anni.</p>	<p>e, follow-up per eventi di TEV, il maggior sanguinamento e la morte. Successivamente alla diagnosi di TVS ogni centro chiamava telefonicamente i pazienti per fissare i follow-up di controllo in ospedale (mediana dei follow-up di 3 anni) e ogni anno sono stati calcolati i tassi di incidenza degli outcome sopra citati. Sono state calcolate le associazioni tra caratteristiche demografiche, il trattamento anticoagulant</p>	
--	--	--	--	---	---	--

					<p>e e la presenza di fattori di rischio di recidiva dopo il primo evento di TEV quali: sesso maschile, cancro attivo, vene varicose, alterazione funzionale della giunzione safeno- femorale, presenza di TVP/EP o storia familiare di TEV.</p>	
--	--	--	--	--	--	--

Tabella 8. Data Extraction

4.4 Analisi del Risk of Bias (RoB)

In questo capitolo verrà riportata l'analisi della qualità metodologica degli studi inclusi nella revisione. Per gli studi osservazionali di coorte viene utilizzata per l'analisi qualitativa il tool della "Newcastle Ottawa Scale" (NOS) e per lo studio osservazionale cross-sectional il tool "Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) methodological checklist for cross-sectional studies".

- **Studi Osservazionali di Coorte**

La versione completa della Newcastle Ottawa Scale viene allegata nella sezione Appendice.

Gli articoli con numero di riferimento da 1 a 6 vengono analizzati qualitativamente nella tabella 9 sottostante

Numero di riferimento bibliografico	Selection	Comparability	Outcome	Overall quality score (max = 9)
39 Evans 2012	**	///	*	3
40 Henschke 2009	***	**	**	7
41 Kim 2018	***	**	**	7
42 Meulekamp 2016	**	//	*	3
43 Premkumar 2008	***	**	***	8
44 Roberts 2011	***	//	***	6

Tabella 9 Newcastle Ottawa Scale analisi qualitativa degli studi osservazionali di coorte

- **Studio Osservazionale Cross-sectional**

Per lo studio con numero di riferimento bibliografico [45] la qualità metodologica viene riportata seguendo il tool della “Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) methodological checklist for cross-sectional studies” per gli studi osservazionali cross-sectional.

Item	Yes	No	Unclear
1) Define the source of information (survey, record review)	X		
2) List inclusion and exclusion criteria for exposed and unexposed subjects (cases and controls) or refer to previous publications	X		
3) Indicate time period used for identifying patients	X		
4) Indicate whether or not subjects were consecutive if not population-based	X		
5) Indicate if evaluators of subjective components of study were masked to other aspects of the status of the participants		X	
6) Describe any assessments undertaken for quality assurance purposes (e.g., test/retest of primary outcome measurements)	X		
7) Explain any patient exclusions from analysis	X		
8) Describe how confounding was assessed and/or controlled.	X		
9) If applicable, explain how missing data were handled in the analysis			X
10) Summarize patient response rates and completeness of data collection	X		
11) Clarify what follow-up, if any, was expected and the percentage of patients for which incomplete data or follow-up was obtained	X		

Tabella 10. valutazioni qualitative secondo “Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) methodological checklist for cross-sectional studies” per gli studi osservazionali cross-sectional

4.5 Agreement

L'indice di concordanza per inter-esaminatore (FL e FO) si è rilevato essere eccellente per quanto riguarda il primo processo di screening $k= 0.875$, mentre nel processo di selezione dei full-text si è dimostrato essere buono $k=0.74$.

			F.L		tot
		inclusi		esclusi	
	inclusi	24		5	29
F.O					
	esclusi	2		290	292
tot		26		295	321

Tabella 11. Valutazione dell'Agreement tra i 2 autori nel processo di screening

			F.L		tot
		inclusi		esclusi	
	inclusi	7		2	9
F.O					
	esclusi	1		18	19
		8		20	28

Tabella 12. Valutazione dell'Agreement tra i 2 autori nel processo di selezione dei full-text

5 DISCUSSIONE DEI RISULTATI

5.1 SINTESI DEI RISULTATI

In seguito alla ricerca bibliografica sono state individuate alcune patologie serie che possono presentare come sintomatologia iniziale un dolore all'arto inferiore.

In questo paragrafo saranno presentate le patologie identificate e, per ognuna di esse, saranno descritte le principali caratteristiche con le relative RF associate, presentandone, quando possibile, i livelli di accuratezza diagnostica (Sn, Sp, LR+, LR-).

- **PATOLOGIA TUMORALE**

Tra gli articoli inclusi 3 [39] [40] [43] sono stati quelli che hanno avuto come outcome lo screening per patologia tumorale in pazienti con dolore all'arto inferiore. Secondo quanto descritto da RJ Evans [39] la sede di dolore prevalente del gruppo di studio era all'arto inferiore (il 56,75%). La topografia del dolore viene descritta con maggior precisione specificando che l'algia primaria nell'arto inferiore aveva differenti zone di localizzazione ovvero: estremità prossimale/distale dell'arto inferiore, zona lombare/sacro-iliaca, caviglia/piede. Lo studio si proponeva di osservare nei pazienti con pregressa storia di tumore in anamnesi, quale fosse il distretto anatomico maggiormente coinvolto e l'intervallo temporale intercorso tra l'insorgenza dei sintomi e della patologia tumorale. Il 62,6% dei pazienti presentava un intervallo di insorgenza dei sintomi che variava da 1 mese fino a 3 anni. La principale sede di neoplasia invece era la cervice uterina [39]. Nello studio di Henshke et al [40] dei 1172 pazienti con LBP acuto, 295 (25.2) di questi riportavano algia agli arti inferiori. Tra le patologie più comuni come nelle patologie maligne si riscontravano le Red Flag di alterazione della sensibilità dal tronco in giù e dolore costante progressivo e non meccanico. Nella tabella sottostante vengono specificate le domande poste ai pazienti presi in esame nello studio di osservazione di coorte. Nei risultati dello studio non emergono però diagnosi confermate di patologia maligna [40].

Domande per indagare le Red Flags	Red flag–positive, no. (%) of patients	False-positive rate (95% CI)
Età di insorgenza <20 anni o >55 anni	281 (20.4)	24.0 (21.6 - 26.5)
Inspiegabile perdita di peso	3 (0.3)	0.3 (0.1 – 0.8)

(maggiore di 4.5kg in 6 mesi)		
Precedente storia di cancro	46 (3.9)	3.9 (3.0–5.2)
Riposo a letto non risolutivo di sintomatologia	192 (16.4)	16.4 (14.4–18.6)
Insorgenza insidiosa	202 (17.2)	17.2 (15.2–19.5)
Malattie sistemiche	27 (2.3) 2.3 (1.6–3.3)	2.3 (1.6–3.3)
Costante dolore progressivo non meccanico	33 (2.8)	2.8 (2.0–3.9)
Alterata sensibilità dal tronco in giù	19 (1.6)	1.6 (1.0–2.5)
Diagnosi clinica di cancro	1 (0.1)	0.1 (0.0–0.3)

Tabella 13 False-positive rates of recommended red flag questions for detecting serious spinal pathologies

Nello studio di Premkumar et al [43] sono stati inclusi 9940 pazienti con low back pain e/o dolore agli arti inferiori. Nel 92.6% dei pazienti è stata trovata positiva almeno una red flag, tra queste la più frequente è stato il dolore notturno (58.1%). Tuttavia solo all'8.3% dei pazienti è stata poi effettivamente diagnosticata una patologia seria. La più frequente è stata la frattura vertebrale, seguita da tumori, infezioni e sindrome della Cauda equina. Sono stati valutati inoltre i valori di accuratezza diagnostica delle red flags quali: Inspiegabile perdita di peso (LR+ 1.87 / LR- 0.96) e storia di cancro (LR+ 7.25 / LR- 0.71) Non cambiava invece in modo significativo la probabilità post test di altre red flag quali dolore notturno (LR+ 0.85 / 1.07), età > 50 anni (LR+ 1.06 / LR- 0.87) ed età > 70 anni (LR+ 1.1 / LR0.97) [Tab.13]. E' stato osservato che la combinazione di più red flag aumentava la loro specificità, ma non la sensibilità, infatti, all'interno dello studio nessuna red flag individuata aveva una sensibilità > 75%, e la maggior parte di esse era inferiore al 60% [Tab. 14]. Nela patologia tumorale la combinazione di perdita di peso non volontaria e storia di cancro mostrava un LR+ pari a 10.25, superiore ad ognuna delle singole red flag. Inoltre la storia di cancro associata a un'inspiegabile perdita di peso aumenta la probabilità di una patologia maligna del 14.3% [Tab.14] [43].

• **FRATTURE VERTEBRALI E SACRALI**

Tra gli studi inclusi tre [40] [41] [43] sono stati gli studi osservazionali che hanno indagato lo screening per frattura in pazienti con low back pain e/o dolore agli arti inferiori. Nello studio di Henshke et al [40] dei 1172 pazienti inclusi ed analizzati la prevalenza di patologie serie all'interno della popolazione presa in esame è stata pari allo 0.9% (11 soggetti). La patologia

più frequentemente riscontrata è stata la frattura, seguita da artrite infiammatoria e sindrome della cauda equina. I valori di accuratezza diagnostica hanno evidenziato che le RF, se utilizzate singolarmente, mostrano bassi valori di sensibilità ma alti valori di specificità [età>70 anni: sensibilità 50%, specificità 96%, LR+ 11.19 (4.65–19.48), LR- 0.52 (0.23–0.82); storia di trauma: sensibilità 25%, specificità 98%, LR+ 10.03 (2.76–26.36), LR- 0.77 (0.42–0.95); prolungato uso di corticosteroidi: sensibilità 25%, specificità 100%, LR+ 48.50 (11.62–165.22), LR- 0.75 (0.41–0.93); diagnosi clinica di frattura: sensibilità 50%, specificità 100%, LR+ 194.00 (52.10–653.61), LR- 0.50 (0.22–0.79); alterata sensibilità dal tronco in giù: sensibilità 0%, specificità 98%, LR+ 0.00 (0.00–21.01), LR- 1.02 (1.02–1.03)] [Tab.11], mentre aumenta la sensibilità se utilizzate combinazioni di 2 o più RF [RF≥2: sensibilità 63%, specificità 96%, LR+ 15.5 (7.2–24.6), RF≥3: sensibilità 38%, specificità 100%, LR+ 218.3 (45.6–953.8)] [Tab.12] [40]. Nello studio di Yon Yi Kim et al [41] sono stati inclusi 42 soggetti divisi in 2 gruppi (gruppo 1 composto da 27 soggetti: SIF diagnosticata da Lumbar spine MRI, gruppo 2 composto da 15 soggetti: SIF diagnosticata da: Pelvic Bone CT, bone scan e MRI pelvica. Tramite esame obiettivo sono state riscontrate tali sedi di dolore: low back pain (gruppo 1:24, gruppo 2:2), dolore irradiato agli arti inferiori (gruppo1:10, gruppo 2:0), dolore all'anca (gruppo 1:2, gruppo 2:10). In termini di dolore primario LBP e dolore irradiato agli arti inferiori sono stati più frequenti nel gruppo 1, mentre il dolore all'anca è stato più frequente nel gruppo 2. Altre cause di dolore quali fratture acute vertebrali da compressione, stenosi spinale e fratture d'anca acute erano presenti nella maggior parte dei pazienti (73,8%) ed erano maggiormente presenti nel gruppo 1. Inoltre, tra le altre cause di dolore, la stenosi spinale e le fratture vertebrali acute da compressione erano più prevalenti nel gruppo 1, mentre le fratture d'anca acute nel gruppo 2 [41]. Lo studio di Premkumar et al [43] con 9940 soggetti inclusi per screening for referral per patologie gravi individua le fratture vertebrali come patologia prevalente in soggetti con low back pain e/o dolore agli arti inferiori e ne individua le principali red flag con valori di accuratezza diagnostica. Per le fratture vertebrali le principali red flags individuate sono state: età >50 anni: sensibilità 74%, specificità 32,9%, LR+ 1.1 (1.05-1.16), LR- 0.79 (0.69-0.91); età>70 anni: sensibilità 3,9%, specificità 80%, LR+ 1.55 (1.36-1.76), LR- 0.86 (0.82-0.91); storia di trauma: sensibilità 24,7%, specificità 88,6%, LR+ 2.17 (1.86-2.54), LR- 0.84 (0.81-0.89)] [Tab.13]. La combinazione di più red flag aumentava la loro specificità, ma non la sensibilità, infatti, all'interno dello studio nessuna red flag individuata aveva una sensibilità > 75%, e la maggior parte di esse era inferiore al 60% [Tab.14]. L'analisi dell'accuratezza diagnostica delle red flag isolate o in combinazione ha portato alla formulazione di alcune raccomandazioni da parte degli autori per la gestione di pazienti con dolore lombare. Quando un paziente presenta una storia di recente trauma con età >50 anni la probabilità di frattura aumenta del 13.1%, mentre in caso di paziente con età > 70 anni aumenta del 20.5%. Al di fuori dell'età > 50 anni per le fratture vertebrali, tutte le

altre red flas hanno mostrato una bassa sensibilità e LR-, pertanto la loro assenza non permette di escludere la presenza di una patologia seria. Al contrario la loro presenza, soprattutto se in combinazione tra loro, può aumentarne la probabilità vista la specificità e LR+ dei dati rinvenuti. [43]

- **FRATTURA DA STRESS TIBIALE MEDIALE E SINDROME COMPARTIMENTALE**

Tra gli studi inclusi due [42] [44] sono stati gli studi osservazionali che hanno indagato lo screening per frattura da stress tibiale mediale e sindrome compartimentale in pazienti con dolore all'arto inferiore distale. Nello studio di Meulekamp et al [42] vengono riportate le caratteristiche cliniche di 161 soggetti con dolore all'arto inferiore con sindrome da stress tibiale mediale (47 soggetti) e sindrome compartimentale (144 soggetti), suddivisi in 3 gruppi per diagnosi di sindrome da stress mediale tibiale (MTSS), sindrome compartimentale trattata conservativamente (CECSc) e sindrome compartimentale trattata chirurgicamente (CECSo). Dall'analisi retrospettiva delle caratteristiche sintomatologiche è emerso che la durata del dolore è prevalente dai 6 mesi in poi. Durata del dolore 6-12 mesi: MTSS (29,8%), CECSc (32,4%), CECSo (17,5%), mentre tra 12-24 mesi: MTSS (25,5%), CECSc (26,5%), CECSo (22,5%)[42]. Nello studio di Roberts et al [44] è emerso che tramite l'utilizzo del protocollo LPS&RT per fare screening for referral per frattura da stress tibiale sono stati individuati molti più casi clinici da referral medico. Dei 46 pazienti inclusi, prima dell'utilizzo del protocollo LPS&RT sono stati individuati dai terapisti 16 casi per il referral da frattura da stress tibiale, mentre con l'utilizzo del protocollo sono stati individuati dagli stessi terapisti 30 casi, con un incremento allo screening for referral del 87,5% dei casi individuati. La frattura da stress tibiale era presente bilaterale nel 26,1% dei casi. La radiografia è stata somministrata a tutti i pazienti ed è risultata positiva nel 95,7% dei pazienti. Anche la scintigrafia ossea è stata somministrata a tutti i pazienti ed è risultata positiva nel 93,5% dei casi. La risonanza magnetica è stata somministrata solo a 2 pazienti risultando positiva in un solo caso. La TC non è stata considerata idonea per nessun paziente come opzione diagnostica. Dopo l'utilizzo del protocollo è stato riscontrato un incremento dei casi di sesso femminile per frattura da stress tibiale rispetto ai maschi e rispetto allo screening pre-protocollo, ma risultando non significativo al Fisher's test ($p > 0.05$). La radiografia e la scintigrafia ossea sono risultati gli esami diagnostici più indicati per le fratture da stress tibiale [44].

- **INFEZIONI**

Solo lo studio di Premkumar et al [43] analizza le patologie infettive in pazienti con low back pain e/o dolore all'arto inferiore. In particolare sono stati analizzati i valori di accuratezza diagnostica delle singole red flag per infezione quali: febbre, brividi e sudorazione (LR+ 1.71 / LR - 0.95), recente infezione (LR+ 9.31 / LR - 0.78) [Tab.13]. Inoltre è stato osservato che la combinazione di più red flag aumentava la loro specificità, ma non la sensibilità, infatti, all'interno dello studio nessuna red flag individuata aveva una sensibilità > 75%, e la maggior parte di esse era inferiore al 60% [Tab.14] . In caso di febbre, brividi e sudorazione associati a una recente infezione si aveva un aumento della probabilità pre-test e post-test per infezione vertebrale (LR+ 13.15 / LR - 0.93) [Tab.14] [43].

- ***PATOLOGIE REUMATICHE / FLOGISTICHE***

Solo lo studio di Henshke et al [40] analizza lo screening per patologie reumatiche, in particolare le artriti infiammatorie, in pazienti con low back pain e/o dolore all'arto inferiore. Nello studio la prevalenza di patologie serie all'interno della popolazione presa in esame (1172 pazienti con low back pain e/o dolore agli arti inferiori) è stata pari allo 0.9% (11 soggetti). La patologia più frequentemente riscontrata è stata la frattura, seguita da artrite infiammatoria e sindrome della cauda equina. Solo per le fratture sono stati calcolati i valori di accuratezza diagnostica delle red flags, mentre per le restanti patologie, le red flags erano valutate in termini di tassi di falsi positivi. Cinque delle 11 bandiere rosse per le artriti infiammatorie avevano un tasso di falsi positivi del 10%. Tra le red flags individuate per patologie gravi la bandiera rossa più comune (il dolore migliora con l'esercizio) si riferisce ad artriti infiammatorie ed aveva un tasso di falsi positivi del 36,7% (95% CI 34,0-39,5%). Nelle patologie flogistiche inoltre, si riscontrava come red flag anche un dolore costante progressivo e non meccanico che aumenta con l'esercizio fisico [40].

- ***TROMBOSI VENOSA SUPERFICIALE E PROFONDA***

Solo lo studio di Barco et al [45] analizza lo screening per trombosi venosa superficiale e profonda in pazienti con dolore all'arto inferiore. Nello studio sono stati selezionati 411 soggetti con trombosi venosa superficiale (TVS) sintomatica con dolore agli arti inferiori, 129 con storia di trombo embolia venosa (TEV), 68 con precedente trombosi venosa profonda (TVP) o embolia polmonare (EP), 153 con precedente TVS. Una recidiva di TVS è stata riscontrata in 100 pazienti con un tasso di incidenza annuo del 24,3%. Ogni anno il 31,9% dei soggetti sviluppavano TVP/EP o recidiva di TVS. La morte è stata riscontrata in 16 pazienti con tasso di incidenza annuo del 11,8% in presenza di cancro attivo e dello 0,5% in

assenza di esso. In questo studio il rischio di sviluppare una TVP/EP in soggetti con TVS sintomatica agli arti inferiori è del 4,4% e del 17,5% per recidiva di TVS se non in trattamento anticoagulante [45].

5.2 ANALASI DEI RISULTATI

• RED FLAG E SCREENING FOR REFERRAL

All'intero del capitolo 4 (Risultati) sono state approfondite le principali patologie gravi sottostanti al dolore dell'arto inferiore. Quest'ultime gravi malattie sono state correlate alle Red Flags, nonostante il ruolo del fisioterapista non sia quello di definire quale sia la patologia in origine dei sintomi del paziente, ma sapere riconoscere le condizioni anamnestiche, cliniche di segni e sintomi che non risultano essere di propria competenza nel processo di screening for referral [3]. Vengono analizzate in questo sotto capitolo le Red Flags da prendere in considerazione in caso di dolore sospetto agli arti inferiori con o senza Low Back Pain. Le principali RF individuate nei 7 articoli inclusi nella revisione sono state differenti per ogni singola patologia seria sopra elencate e verranno discusse e analizzate criticamente dagli autori.

• ANALISI E LIMITI DEGLI STUDI INCLUSI

Durante la raccolta anamnestica e l'esame obiettivo risulta fondamentale indagare segni e sintomi riguardanti l'arto inferiore poiché potrebbero essere campanelli di allarme di patologie gravi riferite da strutture viscerali, disturbi sistemici come i tumori, le malattie infettive, malattie infiammatorie intestinali, uro-ginecologiche e le patologie vascolari, in grado di causare dolore in zona pelvica, ai glutei, anca, inguine o lungo l'arto inferiore [1]. Le manifestazioni cliniche di tali patologie possono essere precedute o precocemente identificate da campanelli d'allarme [3]. A livello epidemiologico le manifestazioni cliniche sintomatiche legate al tumore sono prevalentemente le recidive tumorali rispetto ai tumori primari [9]. Le presentazioni cliniche del quadrante inferiore di causa tumorale sono prevalentemente legate allo sviluppo di tumore colon-rettale, prostatico o midollare, con dolore riferito all'anca, all'area inguinale e/o lungo l'arto inferiore [9] Secondo quanto emerso dallo studio di Premkumar [43] nelle patologie maligne la RF più importante risulta essere la storia precedente di tumore, la quale mostra discreti valori di LR+ 7.25, al quale si aggiunge LR- 0.71 che risulta essere poco significativo [43]. RJ Evans [39] riporta come red flag più importante la precedente storia di cancro in anamnesi.[39] Altre considerazioni dello studio sono la sede topografica di insorgenza della patologia (nello specifico agli arti inferiori) e il

tempo intercorso tra l'insorgenza di algia e la presenza di patologia tumorale.[39]. Questi dati però non vengono confermati clinicamente e sono privi di valori psicometrici e di accuratezza diagnostica. Lo stesso problema di affidabilità dello studio riguarda l'articolo di Henshke et al [40], che individua come principali RF: inspiegabile perdita di peso, dolore notturno e fallimento di un trattamento conservativo [40]. Altre RF erano: la presenza di un dolore progressivo e non meccanico, l'età, la precedente storia di cancro, inspiegabile perdita di peso di almeno 4,5kg in 6 mesi [40]

Per quanto concerne lo screening per le fratture in pazienti con low back pain e/o dolore all'arto inferiore sono emersi dati inerenti all'utilizzo delle red flags con i rispettivi valori di accuratezza diagnostica per le fratture vertebrali. Per le fratture si riconoscono alcuni fattori di rischio quali la presenza di osteoporosi, soggetti anziani, donne in menopausa, disturbi alimentari, uso prolungato di corticosteroidi, insufficienza renale, malattie metaboliche dell'osso, elevati carichi lavorativi o di attività sportiva [5]. Lo studio di Henshke et al [40] sottolinea l'importanza durante la raccolta anamnestica dell'utilizzo delle red flags per fare screening per frattura. I valori di accuratezza diagnostica hanno evidenziato che le RF, se utilizzate singolarmente, mostrano bassi valori di sensibilità ma alti valori di specificità mentre aumenta la sensibilità se utilizzate combinazioni di 2 o più RF. [40]. Risultati simili, anche se con valori di sensibilità minori, emergono dallo studio di Premkumar et al [43] dal quale si evidenzia che in un campione più ampio soggetti solo l'1-4% presentavano RF. L'utilizzo delle singole bandiere rosse per fare screening for referral aveva bassi valori di sensibilità, i quali aumentavano in particolar modo nella specificità se utilizzate in combinazione di 2 di esse.[43] Premkumar et al [43] ha studiato un campione più ampio ma utilizzando poche RF per le fratture (età>50 anni, età>70 anni e storia di trauma), mentre lo studio di Henshke et al [40] ha studiato un campione più ridotto ma considerando più RF (età>70 anni, uso di corticosteroidi, storia di trauma, alterata sensibilità dal tronco in giù, diagnosi clinica di frattura). Risulta di rilevante importanza quindi durante la raccolta anamnestica investigare la presenza di 2 o più RF per un dolore muscolo scheletrico al rachide lombare e/o all'arto inferiore in quanto potrebbero far sospettare la presenza di una patologia seria sottostante. Dati inerenti allo screening per fratture emergono anche dallo studio di Yon Yi Kim et al [41] dal quale si evidenzia l'importanza della diagnostica per immagini in caso di fratture vertebrali o pelviche. I risultati principali evidenziano che MRI è la modalità più comune e utilizzata per identificare una SIF con dolore lombare e/o all'arto inferiore [41]. L'articolo citato in precedenza non riporta valori di accuratezza diagnostica, inoltre lo studio si propone con un campione ristretto di 42 soggetti analizzati retrospettivamente.

La MTSS è una delle più comuni cause di Leg Pain la quale incidenza varia dal 4 al 35 %. Patologia comune nei corridori, nei saltatori e nel personale militare [45]. Alcuni fattori di rischio sono l'atteggiamento pronatorio del piede misurabile con il navicular drop e il foot

posture index [46]. Dallo studio prospettico di Roberts et al. [44] sono emerse delle indicazioni inerenti all'utilizzo di un metodo di ragionamento clinico per fare screening in soggetti con MTSS dall'anamnesi all'esame fisico obiettivo, seguendo uno specifico protocollo. Nel protocollo sono state utilizzate le RF per fare screening ma non ne sono stati analizzati i valori di accuratezza diagnostica. Le RF utilizzate sono state implicate per poter fare rule-out nel processo decisionale eliminando le patologie che non riguardavano MTSS [44]. Risulta importante durante l'esame obiettivo indagare la presenza di punti di dolenzia del compartimento mediale tibiale con o senza trauma e dalla conferma radiografica [44] [46].

Nello studio di Meulekamp et al [42] sono emersi dati riguardanti l'insorgenza e la durata della sintomatologia dolorifica all'arto inferiore, la quale presenta eterogeneità nel timing dei sintomi, con un intervallo variabile tra 3-24 mesi nel campione studiato [42]. Nello studio però non sono state indagate le red flag per fare screening ed inoltre il campione risulta ridotto.

L'infezione è una patologia comune negli arti inferiori in quanto il sistema vascolare venoso è a rischio di invasioni batteriche e/o virali in grado di recare infezioni locali o sistemiche [16]. Le manifestazioni cliniche del quadrante inferiore legate ad infezioni possono comprendere dolore a livello ipogastrico, alla pelvi, al rachide lombare o lungo l'arto inferiore [17]. L'insorgenza dell'infezione può manifestarsi anche in assenza di febbre, spesso di tipo intermittente ed in assenza di una sudorazione eccessiva, entrambi considerati campanelli d'allarme per infezione [18].

L'articolo che valuta lo screening per le infezioni è quello di Premkumar et al [43]. Lo studio analizza le patologie infettive in pazienti con low back pain e/o dolore all'arto inferiore. In particolare sono stati analizzati i valori di accuratezza diagnostica delle singole red flag per infezione quali: febbre, brividi o sudorazione (LR+ 1.71 / LR - 0.95) e recente infezione (LR+ 9.31 / LR - 0.78). E' stato osservato che la combinazione di più red flags aumentava la loro specificità, ma non la sensibilità, infatti, all'interno dello studio nessuna red flag individuata aveva una sensibilità > 75%, e la maggior parte di esse era inferiore al 60%. In caso di febbre, brividi e sudorazione associati a una recente infezione si aveva un aumentato della probabilità pre-test e post-test per infezione vertebrale (LR+ 13.15 / LR - 0.93) [43]. L'insorgenza dell'infezione può manifestarsi anche in assenza di febbre, spesso di tipo intermittente ed in assenza di una sudorazione eccessiva, entrambi considerati campanelli d'allarme per infezione [18].

Le patologie reumatiche che clinicamente possono presentarsi con dolore all'arto inferiore o low back pain sono racchiuse nella famiglia delle spondiloartriti [25]. Tra le spondiloartriti la più comune è la spondilite anchilosante, ma vengono riconosciute e classificate anche altre forme di spondiloartriti come l'artrite reattiva, l'artrite psoriasica e altre forme non ancora

identificate [26]. Clinicamente le spondiloartriti possono manifestarsi con low back pain o pelvic girdle pain a causa di un'inflammatione del rachide lombare o delle articolazioni sacro-iliache [27].

Lo studio di Henschke et al [40] ha indagato la percentuale di positivi e falsi positivi delle singole RF non riportando i valori di accuratezza diagnostica. Tra le red flags individuate per patologie gravi la bandiera rossa più comune (il dolore migliora con l'esercizio) si riferisce ad artriti infiammatorie ed aveva un tasso di falsi positivi del 36,7% (95% CI 34,0-39,5%). Nelle patologie flogistiche inoltre, si riscontrava come red flag anche un dolore costante progressivo e non meccanico che aumenta con l'esercizio fisico. Lo studio non riporta in maniera accurata le RF per le patologie Reumatiche e i valori psicometrici [40]. Come insorgenza e andamento nel tempo il low back pain infiammatorio può avere un'insorgenza atraumatica senza una specifica causa, può essere persistente nei primi tre mesi con dolore notturno (predominante nella seconda metà della notte), associato a rigidità mattutina di almeno 30 minuti e inizialmente può peggiorare con l'aumento dell'attività fisica [27]. Passata la fase acuta di alta reattività il dolore dovrebbe invece peggiorare a riposo e migliorare all'aumentare dell'attività fisica [27]

Le patologie vascolari periferiche sono una causa rara di dolore all'arto inferiore, le quali hanno un'origine fisiopatologica arteriosa o venosa. Tra le patologie vascolari più comuni vengono riconosciute l'insufficienza arteriosa periferica, la trombosi venosa profonda e l'aneurisma dell'aorta [20]. Lo studio cross-sectional di Barco et al [45] evidenzia il rischio di sviluppo di TVP/ embolia polmonare in pazienti che mostravano sintomatologia agli arti inferiori (nella giunzione safeno-femorale) dovuta a Trombosi venosa superficiale. L'articolo tratta il rischio di recidiva di trombosi venosa superficiale o TVP o EP o la mortalità in pazienti che sono o non sono in trattamento anticoagulante. Rischio che aumenta ancora di più se in anamnesi si riscontra cancro attivo. Lo studio non indaga le RF riferite a TVS e non riporta le caratteristiche sintomatologiche. A livello venoso la trombosi venosa profonda può presentarsi con uno stravasato edematoso che può manifestarsi in perdita di mobilità di ginocchio e caviglia e con dolore al polpaccio associato ad eritema [21]. Può inoltre risultare dolente alla palpazione la vena interessata lungo il suo decorso. I sintomi sono aggravati dal carico e sono alleviati da posizioni dell'arto inferiore a favore di gravità [21].

5.3 Limiti e qualità degli studi inclusi

Vengono descritti i limiti e la qualità degli articoli utilizzati nel processo di revisione. I sette studi inclusi nella revisione sistematica mostrano un'eterogeneità nella numerosità campionaria, essi infatti presentavano un campione più ampio in alcuni studi [40] [43] mentre i rimanenti studi osservazionali di coorte presentavano un campione notevolmente più

ridotto. Alcuni articoli hanno indagato con una buona qualità metodologica la presenza nel campione di red flag, utili nel processo di ragionamento clinico e decision making del fisioterapista [40] [43]. Altri articoli inclusi non possedevano la medesima qualità metodologica nell'indagare le Bandiere rosse con valori di accuratezza non riportati statisticamente [39] [41]. I rimanenti studi [42] [44] [45] oltre a non indagare le red flag presentavano eterogeneità nei risultati riportati in quanto avevano come obiettivi primari l'analisi dell'efficacia di un trattamento riabilitativo o farmacologico e solo secondariamente erano descritte le caratteristiche alla baseline demografiche e di presentazione della sintomatologia a livello clinico.

La qualità degli studi osservazionali presa in considerazione nel capitolo 4 attraverso l'analisi del Risk of Bias tramite la Newcastle Ottawa Scale (NOS) per gli studi di coorte e tramite la "Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) methodological checklist for cross-sectional studies" per gli studi osservazionali cross-sectional.

Pochi studi di coorte mostravano un'elevata qualità metodologica alla NOS, tra questi Hesnchke et al [40], Premkumar et al [43], Kim et al [41]. Mentre gli studi di Meulekamp et al [42], RJ Evans et al [39] presentavano una scarsa qualità metodologica. In alcuni articoli analizzati la coorte degli esposti non era rappresentativa della popolazione reale. Premkumar et al [43] hanno infatti individuato una prevalenza di RF doppia (8.3%) rispetto ai valori attualmente presenti in letteratura (1% – 4%), poiché la popolazione presa in esame apparteneva ad un centro spinale multidisciplinare e non si trattava di pazienti che effettuavano un accesso tramite l'assistenza sanitaria di base. Non tutti gli autori hanno inoltre analizzato le stesse RF per ogni patologia e la modalità di somministrazione delle domande relative la storia clinica del paziente veniva svolta generalmente tramite questionari compilati dal paziente, inoltre gli studi non fornivano dati relativi ai follow-up dei pazienti inclusi nello studio o utilizzavano lo stesso intervallo di tempo tra i controlli. Infine la scelta del reference standard risultava spesso diversa tra gli articoli.

5.4 Limiti dello studio

All'interno del presente paragrafo si cercherà di sintetizzare i principali limiti della revisione sistematica sulla base delle più recenti linee guida riguardo la qualità metodologica degli studi:

- La ricerca bibliografica non è stata svolta nel modo più esauriente possibile: non sono stati infatti consultati gli esperti in materia e non sono stati inclusi materiali quali tesi universitarie, articoli in via di pubblicazione o reference list degli articoli inclusi. Inoltre sono stati utilizzati solamente 5 databass elettronici

- Sono stati inclusi come tipologia di articoli solamente gli studi osservazionali e non sono state incluse le revisioni sistematiche per scelta durante la stesura del protocollo
- Esclusione degli articoli precedenti al 01/01/2000.
- Inclusione limitata agli articoli in lingua italiana e Inglese
- Presenza di un elevato RoB da parte di alcuni studi osservazionali.
- In letteratura sono presenti pochi articoli riguardanti le RF per il Leg Pain

5.5 Punti di forza della Revisione

- La revisione sistematica è stata condotta secondo le linee guida del PRISMA STATEMENT.
- Il protocollo della revisione sistematica è stato registrato sul database internazionale PROSPERO con codice identificativo: CRD42021229447.
- Il processo di screening e di selezione degli articoli è stato eseguito in cieco sotto la supervisione di un terzo autore (FM) estraendo tramite foglio Excel la concordanza tra gli autori dimostratasi: eccellente nel processo di screening (0.875) e buona nel processo di selezione dei full text (0.74).

6 Conclusioni

Questa revisione si proponeva di indagare quando la sintomatologia di dolore all'arto inferiore con o senza di low back pain dovesse preoccupare il fisioterapista portandolo a considerare l'importanza del processo di Screening For Referral. Dall'analisi della letteratura si evince che c'è una lacuna di evidenze di studi primari riguardanti le Red Flag correlate a Leg Pain. Alcuni articoli osservazionali presentano una scarsa metodologia, altri invece una buona metodologia con alcune falle nell'applicabilità degli studi poiché la coorte degli esposti non era rappresentativa della popolazione generale. Malgrado questi limiti le Red Flag devono essere riconosciute dal fisioterapista nella pratica clinica quando dall'anamnesi e dall'esame obiettivo si ha il sospetto di una patologia grave. L'accuratezza diagnostica delle RF risulta poco significativa da un punto di vista clinico, soprattutto quando utilizzate in modo isolato. La presenza di singole bandiere rosse infatti non modifica la probabilità di individuare o escludere la patologia per quanto concerne livelli di Sn, Sp e LR identificati in letteratura. Gli studi presentati in revisione hanno esaminato la combinazione di più RF, mostrando un notevole aumento dell'accuratezza diagnostica se utilizzate in modo combinato e inserite all'interno di un ragionamento clinico, e non come checklist di segni e sintomi. Le RF potrebbero essere uno strumento utile al processo di decision making per l'individuazione di patologie serie. Negli studi con maggior qualità metodologica [43][40] infatti si è evinto che la combinazione delle stesse RF possa essere uno strumento clinico con significativi valori psicometrici. Le Bandiere Rosse maggiormente rappresentative sono state differenti per ogni patologia seria affrontata. Nelle fratture vertebrali in pazienti con Leg Pain le RF più frequenti risultano essere: età > 70 anni, uso di corticosteroidi, storia di trauma, alterata sensibilità dal tronco in giù, diagnosi clinica di frattura. Nelle Patologie Maligne dei soggetti presentanti dolore all'arto inferiore le RF più frequenti risultano essere: pregressa patologia tumorale in anamnesi. Considerabili anche altre bandiere rosse: la presenza di un dolore progressivo e

non meccanico, l'età, la precedente storia di cancro, inspiegabile perdita di peso di almeno 4,5 kg in 6 mesi.

Tuttavia in letteratura non sono ancora presenti studi primari di alta qualità metodologica che indagano l'associazione tra le RF e il dolore all'arto. Per questo motivo, si ritiene opportuno attendere che future ricerche di una qualità metodologica migliore possano rispondere con maggiore chiarezza al quesito della revisione.

7 BIBLIOGRAFIA

1. Hammond NA, Nikolaidis P, Miller FH. Left lower-quadrant pain: guidelines from the American College of Radiology appropriateness criteria. *Am Fam Physician*. 2010 Oct 1;82(7):766-70
2. Hartvigsen L, Hestbaek L, Lebouef-Yde C, Vach W, Kongsted A. Leg pain location and neurological signs relate to outcomes in primary care patients with low back pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):133. Published 2017 Mar 31. doi:10.1186/s12891-017-1495-3.
3. Goodman CC, Heick J, Lazaro RT. Differential Diagnosis for physical therapist, Screening for referral, 6th edition. Elsevier 2018
4. Lu Y, Uppal HS. Hip Fractures: Relevant Anatomy, Classification, and Biomechanics of Fracture and Fixation. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2019;10:2151459319859139. Published 2019 Jul 3.
5. Brukner P, Bradshaw C, Khan KM, White S, Crossley K. Stress fractures: a review of 180 cases. *Clin J Sport Med*. 1996 Apr;6(2):85-9.
6. Gurney B, Boissonnault WG, Andrews R. Differential diagnosis of a femoral neck/head stress fracture. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2006 Feb;36(2):80-8.
7. Carpintero P, Leon F, Zafra M, Serrano-Trenas JA, Román M. Stress fractures of the femoral neck and coxa vara. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2003 Jul;123(6):273-7.
8. Kumar SP. Cancer Pain: A Critical Review of Mechanism-based Classification and Physical Therapy Management in Palliative Care. *Indian J Palliat Care*. 2011;17(2):116-126.
9. Lishchyna N, Henderson S. Acute onset-low back pain and hip pain secondary to metastatic prostate cancer: a case report. *J Can Chiropr Assoc*. 2004;48(1):5-12.
10. Bickels J, Kahanovitz N, Rubert CK, Henshaw RM, Moss DP, Meller I, Malawer MM. Extraplural bone and soft-tissue tumors as a cause of sciatica. Clinical diagnosis and recommendations: analysis of 32 cases. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1999 Aug 1;24(15):1611-6.
11. Prezioso D, Galasso R, Iapicca G. Chronic pain in urological disease: a clinical review. *Cent. Eur. J. Med*. 3(4), 2008, 381-389
12. Doubleday KL, Kulig K, Landel R. Treatment of testicular pain using conservative management of the thoracolumbar spine: a case report. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003 Dec;84(12):1903-5.

13. Fall M, Baranowski AP, Eneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink EJ, Oberpenning F, de C Williams AC; European Association of Urology. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol*. 2010 Jan;57(1):35-48.
14. Brakenhoff LK, van der Heijde DM, Hommes DW, Huizinga TW, Fidder HH. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2010 Sep;4(3):257-68.
15. Huang V, Mishra R, Thanabalan R, Nguyen GC. Patient awareness of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Sep;7(8):e318.
16. Pugliese DJ. Infection in Venous Leg Ulcers: Considerations for Optimal Management in the Elderly. *Drugs Aging*. 2016 Feb;33(2):87-96.
17. Crum-Cianflone NF. Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(3):473-494. doi:10.1128/CMR.00001-08.
18. Ross JT, Matthay MA, Harris HW. Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention. *BMJ*. 2018;361:k1407. Published 2018 Jun 18.
19. Keulers BJ, Roumen RH, Keulers MJ, Vandermeeren L, Bekke JP. Bilateral groin pain from a rotten molar. *Lancet*. 2005 Jul 2-8;366(9479):94.
20. Lundgren JM, Davis BA: End artery stenosis of the popliteal artery mimicking gastrocnemius strain. *Arc Phys Med Rehabil* 85:1548-1551, 2004.
21. Fink ML, Stoneman PD. Deep vein thrombosis in an athletic military cadet. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2006 Sep;36(9):686-97.
22. Mathur A, Mohan V, Ameta D, Gaurav B, Haranahalli P. Aortic aneurysm. *J Transl Int Med*. 2016;4(1):35-41. doi:10.1515/jtim-2016-0008.
23. Hoeritzauer I, Wood M, Colpey PC. What is the incidence of cauda equina syndrome? A systematic review. *J Neurosurg Spine*. 2020 Feb 14:1-10
24. Korse NS, Pijpers JA, van Zwet E, Elzevier HW, Vleggeert-Lankamp CLA. Cauda Equina Syndrome: presentation, outcome, and predictors with focus on micturition, defecation, and sexual dysfunction. *Eur Spine J*. 2017 Mar;26(3):894-904.
25. Runsheng Wang, MD, MHS and Michael M. Ward, MD, MPH. Epidemiology of axial spondyloarthritis: An update. *Current opinion in rheumatology*. 2018 Mar; 30(2): 137-143
26. Castro MP, Stebbings SM, Milosavljevic S, Bussey MD. Role of Physical Evaluation in the Early Identification of Axial Spondyloarthritis: A Research Proposal. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2015;8:59-64. Published 2015 Sep 20.

27. Harper BE, Reveille JD. Spondyloarthritis: clinical suspicion, diagnosis, and sports. *Curr Sports Med Rep*. 2009;8(1):29-34.
28. Catherine C. Goodman, Charlene Marshall. "Recognizing and reporting red flags for the physical therapist assistant".
29. Capaldo G. Diagnosi differenziale in fisioterapia: uno strumento utile fisioterapista, una tutela per il paziente. *Scienza Riabilitativa*.2007. 9.1: 23-35
30. Wendy T.M. Enthoven, Judith Geuze, et al. Prevalence and "Red Flags" Regarding Specified Causes of Back Pain in Older Adults Presenting in General Practice, *Physical Therapy*, Volume 96, Issue 3, 1 March 2016, Pages 305–312.
31. Ross MD, Boissonnault WG. Red flags: to screen or not to screen? *J Orthop Sports Phys Ther*. 2010 Nov;40(11):682-4.
32. Verhagen, A.P., Downie, A., Popal, N. *et al*. Red flags presented in current low back pain guidelines: a review. *Eur Spine J*, 2788–2802 (2016).
33. Mark A.Jones, Darren A.Rivett. "Clinical reasoning in musculoskeletal practice", Elsevier second edition.
34. Guide to physical therapist practice 3.0. Alexandria, VA: American Physical Therapy Association; 2014.
35. George SZ, Beneciuk JM, Lentz TA, Wu SS. "The Optimal Screening for Prediction of Referral and Outcome (OSPRO) in patients with musculoskeletal pain conditions: a longitudinal validation cohort from the USA". *BMJ Open*. 2017;7(6):e015188. Published 2017 Jun 8.
36. Greenhalgh S, Selfe J. "Red flags: a guide to identifying serious pathology of the spine". Churchill Livingstone, Elsevier.
37. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology* 2021 Mar 29; 372: n71. doi: 10.1136/bmj.n71. PMID: 33782057; PMCID: PMC8005924.
38. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.

39. Pain Res Manage Vol 17 No 1 January/February 2012 (1):31-4 RJ Evans MD
MRSC(Eng) CRCSC, C Peter N Watson MD FRCPC. The hot foot syndrome:
Evans' sign and the old way Pain Res Manag. doi: 10.1155/2012/658730
40. Henschke N, Maher CG, Refshauge KM, Herbert RD, Cumming RG, Bleasel J, York J, Das A, and McAuley JH. Prevalence of and Screening for Serious Spinal Pathology in Patients Presenting to Primary Care Settings With Acute Low Back Pain. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 60, No. 10, October 2009, pp 3072–3080 DOI 10.1002/art.24853 © 2009, American College of Rheumatology
41. Kim YY, Chung BM and Tae W. Lumbar spine MRI versus non-lumbar Omaging modalities in the diagnosis of sacral insufficiency fracture: a retrospective observational study. Kim et al. *BMC Musculoskeletal Disorders* (2018) 19:257 <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2189-1>
42. Mariëtte Z Meulekamp , Wieteke Sauter , Marieke Buitenhuis , Agali Mert , Peter van der Wurff. Short-Term Results of a Rehabilitation Program for Service Members With Lower Leg Pain and the Evaluation of Patient Characteristics. *Mil Med.* 2016 Sep;181(9):1081-7. doi: 10.7205/MILMED-D-15-00303.
43. Premkumar A, Godfrey W, Gottschalk MB, Boden SD Red Flags for Low Back Pain Are Not Always Really Red: A Prospective Evaluation of the Clinical Utility of Commonly Used Screening Questions for Low Back Pain. *Jone Joint Surg Am.* 2018 Mar 7;100(5):368 - 374. doi: 10.2106/JBJS.17. 00134
44. Cindy L. Roberts Christopher D. Meyering Michael E. Zychowicz.Improving the Management of Tibia Stress Fractures. 2014 by National Association of Orthopaedic Nurses *Orthopaedic Nursing* March/April 2014 Volume 33 Number 2. DOI: 10.1097/NOR.0000000000000032
45. Barco S, Pomerio F, Di Minno MND, Tamborini Permunian E, Malato A, Pasca S, Barillari G, Fenoglio L, Siragusa S, Di Minno G, Ageno W, Dentali F. Clinical course of patients with symptomatic isolated superficial vein thrombosis: the ICARO follow-up study *Original Article - Clinical Haemostasis and Thrombosis*
46. Moen MH, Tol JL, Weir A, Steunebrink M, De Winter TC. Medial tibial stress syndrome: a critical review. *Sports Med.* 2009;39(7):523-46. doi: 10.2165/00007256-200939070-00002. PMID: 19530750.

7.1 Tabelle

Tabella 1. Red flags delle linee guida internazionali (Austria, Olanda, Stati Uniti)

Tabella 3. PICOT della revisione

Tabella 4. Stringa di ricerca per Science Direct

Tabella 5. Stringa di ricerca per Scopus

Tabella 6. Stringa di ricerca per WOS

Tabella 7. Esclusione e motivazione dei records in seguito a lettura full-text

Tabella 8. Data Extraction

Tabella 9 Newcastle Ottawa Scale analisi qualitativa degli studi osservazionali di coorte

Tabella 10. valutazione qualitativa "Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) methodological checklist for cross-sectional studies" per gli studi osservazionali cross-sectional

Tabella 11. Valori di accuratezza diagnostica delle singole red flags per fratture

Red Flags	Sens %	Spec %	LR+ (95% IC)	LR- (95% IC)
Età maggiore 70 anni	50	96	11.19 (4.65-19.48)	0.52 (0.23 – 0.82)
Storia di trauma	25	98	10.03 (2.76 – 26.36)	0.77 (0.42 – 0.95)
Uso prolungato di corticosteroidi	25	100	48.50 (11.62 – 165.22)	0.75 (0.41 – 0.93)
Alterata sensibilità dal tronco in giù	0	98	0.00 (0.00 – 21.01)	1.02 (1.02 – 1.03)
Diagnosi clinica di frattura	50	100	194.00 (52.10 – 653.61)	0.50 (0.22 – 0.79)

Tabella 12. Valori di accuratezza diagnostica per combinazioni di red flags per fratture

	1 RF +	≥ 2 RF +	≥ 3 RF +
Sens %	88	63	38
Spec %	50	96	100
LR + (95% IC)	1.8 (1.1 – 2.0)	15.5 (7.2 – 24.6)	218.3 (45.6 – 953.8)

Tabella 13. Valori di accuratezza diagnostica delle singole red flags per fratture, tumori e infezioni

Red Flags	Sens %	Spec %	LR + (95% IC)	LR – (95% IC)
Fratture				
Età > 50 anni	74	32.9	1.1 (1.5 – 1.16)	0.79 (0.69 – 0.91)
Età > 70 anni	3.9	80	1.55 (1.36 – 1.76)	0.86 (0.82 – 0.91)
Trauma	24.7	88.6	2.17 (1.86- 2.54)	0.84 (0.81 – 0.89)
Tumore				
Età > 50 anni	71.7	32.6	1.06 (0.96 – 1.17)	0.87 (0.68 – 1.11)
Età > 70 anni	22.6	79.5	1.1 (0.82 – 1.47)	0.97 (0.9 – 1.06)
Dolore notturno	55.4	41.8	0.85 (0.83 – 1.1)	1.07 (0.9 – 1.27)
Inspiegabile perdita di peso	8.2	95.6	1.87 (1.1 – 3.17)	0.96 (0.92 – 1.01)
Storia di tumore	32	95.6	7.25 (5.75 – 9.3)	0.71 (0.64 – 0.79)
Infezioni				
Febbre, brividi, sudorazione	11.7	93.2	1.71 (1.04 – 2.81)	0.95 (0.89 – 1.01)
Dolore notturno	57.5	41.8	0.99 (0.85 – 1.15)	1.02 (0.82 – 1.25)
Persistente sudorazione notturna	17.5	86.1	1.26 (0.85 – 1.86)	0.96 (0.88 – 1.04)

Recente infezione	24.2	97.4	9.31 (6.63 – 13.07)	0.78 (0.7 – 0.86)
-------------------	------	------	---------------------	-------------------

Tabella 14. Valori di accuratezza diagnostica per combinazioni di red flags per fratture, tumore e infezioni

Red Flags	Sens %	Spec %	LR + (95% IC)	LR – (95% IC)
Fratture				
Combinazione 1: Trauma + età > 50 anni	14.8	94.2	2.54 (2.05 – 3.16)	0.90 (0.87 – 0.94)
Combinazione 2: Trauma + età > 70 anni	5.2	98.7	4.35 (2.92 – 6.48)	0.96 (0.94 – 0.98)
Tumore				
Combinazione: Inspiegabile perdita di peso + tumore	2.5	99.8	10.25 (3.6 – 29.21)	0.98 (0.95 – 1)
Infezioni				
Combinazione: febbre, brividi o sudorazione + recente infezione	7.5	99.4	13.15 (6.66 – 25.97)	0.93 (0.88 – 0.98)

7.2 Allegati

- **NEWCASTLE OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE**

CASE CONTROL STUDIES

- **Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and**
- **Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.**
- **Selection**
- **Is the case definition adequate?**
 - yes, with independent validation
 - yes, eg record linkage or based on self reports
 - no description
- **Representativeness of the cases**
 - consecutive or obviously representative series of cases
 - potential for selection biases or not stated
- **Selection of Controls**
 - community controls
 - hospital controls
 - no description
- **Definition of Controls**
 - no history of disease (endpoint)
 - no description of source
- **Comparability**
- **Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis**
 - study controls for _____ (Select the most important factor.)
 - study controls for any additional factor – (This criteria could be modified to indicate specific

- **control for a second important factor.)**
- **Exposure**
- **Ascertainment of exposure**
 - secure record (eg surgical records)
 - structured interview where blind to case/control status
 - interview not blinded to case/control status
 - written self report or medical record only
 - no description
- **Same method of ascertainment for cases and controls**
 - yes
 - no
- **Non-Response rate**
 - same rate for both groups
 - non respondents described
 - rate different and no designation

- **COHORT STUDIES**

- **Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and**
- **Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability**
- **Selection**
- **Representativeness of the exposed cohort**
 - truly representative of the average _____ (describe) in the community
 - somewhat representative of the average _____ in the community
 - selected group of users eg nurses, volunteers
 - no description of the derivation of the cohort
- **Selection of the non exposed cohort**
 - drawn from the same community as the exposed cohort
 - drawn from a different source
 - no description of the derivation of the non exposed cohort
- **Ascertainment of exposure**
 - secure record (eg surgical records)
 - structured interview
 - written self report
 - no description
- **Demonstration that outcome of interest was not present at start of study**
 - yes
 - no
- **Comparability**
- **Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis**
 - study controls for _____ (select the most important factor)
 - study controls for any additional factor (This criteria could be modified to

indicate specific

- **control for a second important factor.)**
- **Outcome**
- **Assessment of outcome**
 - independent blind assessment
 - record linkage
 - self report
 - no description
- **Was follow-up long enough for outcomes to occur**
 - yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)
 - no
- **Adequacy of follow up of cohorts**
 - complete follow up - all subjects accounted for
 - subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > _____ % (select an
- **adequate %) follow up, or description provided of those lost)**
 - follow up rate < _____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - no statement

- **“Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) methodological checklist for cross-sectional studies” per gli studi osservazionali cross-sectional.**

Item	Yes	No	Unclear
1) Define the source of information (survey, record review)			
2) List inclusion and exclusion criteria for exposed and unexposed subjects (cases and controls) or refer to previous publications			
3) Indicate time period used for identifying patients			
4) Indicate whether or not subjects were consecutive if not population-based			
5) Indicate if evaluators of subjective components of study were masked to other aspects of the status of the participants			
6) Describe any assessments undertaken for quality assurance purposes (e.g., test/retest of primary outcome measurements)			

7) Explain any patient exclusions from analysis			
8) Describe how confounding was assessed and/or controlled.			
9) If applicable, explain how missing data were handled in the analysis			
10) Summarize patient response rates and completeness of data collection			
11) Clarify what follow-up, if any, was expected and the percentage of patients for which incomplete data or follow-up was obtained			