

CONOSCERE L'ARTRITE PSORIASICA



Le guide di ANMAR



www.anmar-italia.it



ANMAR

Associazione Nazionale
Malati Reumatici

ONLUS

Numero Verde Anmar
800.910.625

ANMAR ITALIA
Associazione Nazionale Malati Reumatici ONLUS

"Conoscere l'Artrite Psoriasica"

Progettazione, coordinamento e divulgazione
su autorizzazione dell'autore

ANMAR ONLUS

www.anmar-italia-it
info@anmar-italia.it

Dicembre 2022

Stampa: G.B. Graf 041 641273

ANMAR Onlus amplia il progetto editoriale di libretti dedicati alle diverse patologie reumatologiche proponendo opuscoli tematici concepiti come vere e proprie guide al corretto uso dei farmaci in campo reumatologico, pensate per accompagnare il paziente anche nella delicata sfera del rapporto con i farmaci.

I presenti opuscoli nascono dunque come naturale completamento dei libretti dedicati alle singole patologie, nell'ottica di promuovere una sempre maggiore informazione e formazione dedicata alla persona affetta da una patologia reumatologica.

Questa nuova iniziativa ha lo scopo di rendere più efficace, diretta e "leggibile" la comunicazione di informazioni fondamentali al paziente, rendendo più fruibile il linguaggio tecnico che contraddistingue spesso questa tipologia di pubblicazioni.

Il nostro obiettivo rimane sempre il miglioramento del rapporto medico-paziente attraverso piccoli passi tesi ad accompagnare i malati nel loro percorso umano e di sofferenza e nel loro rapporto con la malattia.

ANMAR Onlus

Associazione Nazionale Malati Reumatici

*Opuscolo tematico a cura
del Prof. Raffaele Scarpa e della Prof. Gabriella Fabbrocini
dell'Università Federico II di Napoli
con la collaborazione
del Dott. Francesco Caso e del Dott. Matteo Megna.*

Oggi la capillarità dell'informazione fornita dai social network, attraverso l'uso della rete virtuale, compete spesso con il messaggio fornito dai medici in maniera più *tradizionale* e non sempre coincide con una corretta informazione. Ciò crea talvolta non poche difficoltà ai pazienti che, nella condivisione di contenuti ed immagini non controllate, sviluppano opinioni inappropriate.

D'altra parte un medico non può non tener conto dell'enorme richiesta di informazione che oggi i pazienti avanzano, in una migliore consapevolezza dei problemi di salute che li riguardano.

Questo opuscolo nasce come risposta, agevole ed immediata, alle esigenze degli ammalati di artrite psoriasica. In esso gli Autori hanno attentamente curato sia la parte clinica diagnostica, supportata da una impressiva iconografia, sia quella terapeutica, dedicando ampio spazio ai diversi farmaci disponibili nell'attuale armamentario terapeutico. Nel percorso descrittivo gli Autori hanno spesso integrato le loro competenze specialistiche, in una virtuosa visione clinica congiunta.

L'opuscolo è infine arricchito dalle risposte di riconosciuti Esperti dell'argomento ai più frequenti quesiti che potrebbero essere formulati dai pazienti nella quotidiana attività ambulatoriale.

Gli Autori ringraziano ANMAR per il supporto dato a questa iniziativa.

INTRODUZIONE

La **psoriasi** è una malattia infiammatoria cronica della pelle e/o delle unghie. Nelle nazioni industrializzate essa colpisce oltre il 3% della popolazione generale. Circa il 30% dei pazienti psoriasici sviluppa nel tempo un'artrite che la Società Italiana di Reumatologia classifica oggi nell'ambito delle **Spondiloentesoartriti**.

Poiché i pazienti con artrite psoriasica possono presentare anche un impegno infiammatorio dell'**intestino (colite)**, dell'**occhio (uveite)** e del **profilo metabolico (sindrome metabolica)**, oggi noi immaginiamo che la psoriasi e l'artrite psoriasica facciano parte di una più complessa condizione infiammatoria che viene definita **Malattia Psoriasica**. Ciò sostiene la necessità di un approccio clinico congiunto dermatologo-reumatologo per assicurare ai pazienti la migliore assistenza specialistica possibile, grazie alla completa integrazione delle diverse competenze ed un utilizzo più appropriato delle risorse terapeutiche oggi disponibili.

EZIOPATOGENESI

L'etiologia della malattia psoriasica non è ancora completamente conosciuta. Si pensa che all'origine possa esserci una suscettibilità genetica. I pazienti psoriasici mostrano infatti una significativa aumentata frequenza di alcuni antigeni del **Complesso Maggiore di Istocompatibilità (HLA)** (B13, B17, B27, B38, B39, DR4, DR7, CW6).

Alcuni di questi antigeni si associano più frequentemente a determinati quadri clinici dell'artrite: l'HLA-B27 all'impegno della colonna vertebrale e del bacino, l'HLA DR4 all'impegno articolare periferico.

Questa suscettibilità genetica spiegherebbe la particolare risposta del paziente psoriasico ai diversi stimoli esogeni, in particolare le infezioni batteriche e/o virali, gli stress fisici e/o psichici, che favorendo l'attivazione del sistema immunitario porterebbero all'insorgenza delle manifestazioni cutanee ed articolari.

Negli ultimi anni considerevoli progressi sono stati ottenuti per una migliore comprensione delle diverse tappe che caratterizzano la reazione infiammatoria alla base della malattia. Oggi sappiamo infatti che le cellule della pelle, in

particolare i **cheratinociti**, e quelle delle articolazioni, gli **entesociti** ed i sinoviociti, sono i gli elementi cellulari caratteristicamente coinvolti nel processo infiammatorio assieme ai **linfociti T**. Essi rispondono allo stimolo di diverse molecole note con il termine di **interleuchine (IL)** così denominate in quanto prodotte da cellule immunitarie (**linfociti T** e **cellule dendritiche**) tipicamente coinvolte nel processo infiammatorio. Nel caso della malattia psoriasica, tra le diverse interleuchine ricordiamo il **Tumor Necrosis Factor alfa (TNF-alfa)** e le interleuchine **IL1, IL6, IL17, IL18, IL12, IL23**. Il TNF-alfa gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi della malattia psoriasica. Attraverso la stimolazione della produzione di altre interleuchine esso attiva i cheratinociti, gli entesociti ed i sinoviociti che infiammano cute, entesi ed articolazioni, dando origine così ai diversi aspetti clinici della malattia. Anche le altre interleuchine, in particolare IL12, IL17 ed IL23, stimolando i linfociti T sostengono parimenti la risposta infiammatoria.

Più recentemente è stata evidenziata l'importanza dell'infiammazione intracellulare legata all'azione di un enzima, la **fosfodiesterasi 4 (PDE4)**. Questa inibendo una interleuchina naturalmente antiinfiammatoria, la IL10, induce una aumentata sintesi di molecole pro-infiammatorie, quali il **leucotriene B4, l'interferon-gamma, il TNF-alfa, IL2, IL8, IL12 ed IL23** con effetti infiammatori per la cute e le articolazioni.

Va infine ricordata l'azione pro-infiammatoria sostenuta da diversi enzimi appartenenti alla famiglia delle **Janus Chinasi (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2)**. Alcuni di essi svolgono un ruolo importante nella patogenesi della psoriasi e dell'artrite psoriasica attivando la produzione di numerose citochine infiammatorie. Pertanto, gli inibitori delle JAK hanno ed avranno in futuro un crescente spazio nella terapia della malattia psoriasica.

FISIOPATOLOGIA

La più caratteristica manifestazione dell'artrite psoriasica ed in generale di tutte le spondiloartriti è l'infiammazione delle entesi o **entesite** cioè dell'area dove i tendini, i legamenti e le capsule articolari si inseriscono all'osso. Essa può interessare la colonna vertebrale ed il bacino (in particolare a livello delle articolazioni sacroiliache) ma anche tutte le sedi periferiche con localizzazioni abbastanza tipiche come, ad esempio, il tendine di Achille e la fascia plantare.

A livello vertebrale l'entesite è caratterizzata da una prima fase infiammatoria, in cui la zona di inserzione dei legamenti alle vertebre produce una erosione (**Fig.1a**). Successivamente l'area dell'erosione è sede di una fase riparativa, in cui si ha deposizione di nuovo osso (**Fig.1b e 1c**). Ciò determina la formazione di ponti ossei che vengono definiti **sindesmofiti** (**Fig.1d**).

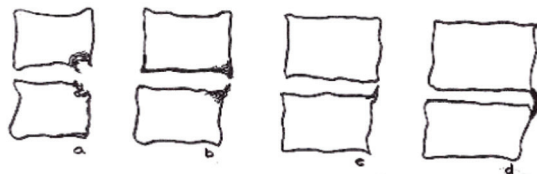


Fig.1 Entesite a livello vertebrale. a) Si verifica una prima fase infiammatoria che si caratterizza per una erosione agli angoli vertebrali, nella zona di inserzione dell'entesi sull'osso. Successivamente, a livello dell'area dell'erosione si verificano fenomeni di riparazione per apposizione di nuovo osso (b e c). I fenomeni di erosione e neoapposizione ossea terminano con la formazione di un ponte osseo che si definisce sindesmofita (d) (riprodotta da R. Scarpa da un disegno di J.H.M. Moll).

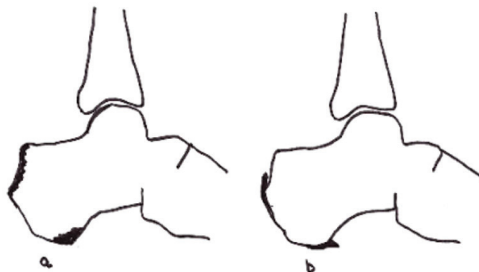
A livello del bacino, abbiamo la **sacroileite** anch'essa caratterizzata prima da manifestazioni erosive (**Fig. 2a**) e successivamente dalla riparazione con la fusione delle articolazioni sacroiliache (**Fig. 2b**).



Fig.2: La sacroileite (infiammazione dell'articolazione fra osso sacro e l'osso del bacino, ileo) è caratterizzata prima da erosioni (2a) e successivamente dalla neoapposizione ossea con la fusione delle articolazioni sacroiliache (2b). (riprodotta da R. Scarpa da un disegno di J.H.M. Moll).

A livello periferico, ad esempio nell'area calcaneare, possiamo avere l'impegno entesitico del tendine di Achille o della fascia plantare (**Fig.3a e 3b**).

Fig.3: Anche a livello periferico, come nel caso del tendine di Achille o della base del calcagno l'entesite è caratterizzata prima da erosioni (3a) e successivamente dalla neoapposizione ossea (3b) che porta alla formazione dei caratteristici speroni calcaneari. (riprodotta da R. Scarpa da un disegno di J.H.M. Moll).



Accanto all'entesite è possibile osservare, particolarmente nella forma poliarticolare ed in quella mono-oligoarticolare un impegno sinoviale che mima quello dell'artrite reumatoide. Oggi noi sappiamo, grazie al contributo di un reumatologo Inglese Dennis McGonagle che ciò avviene in quanto esiste il cosiddetto complesso sinovio-entesico per cui l'infiammazione sinoviale è sempre secondaria a quella delle entesi, e non è quindi primaria, come nel caso dell'artrite reumatoide. Ciò spiega perché la clinica dell'artrite psoriasica non è adattabile su quella dell'artrite reumatoide, ma debba essere oggetto di un approccio il più possibile autonomo. Va sottolineato che in ogni caso, a conferma di quanto detto, non si assiste mai alla formazione di un vero e proprio panno sinoviale, come invece avviene nell' artrite reumatoide (**fig.4**).

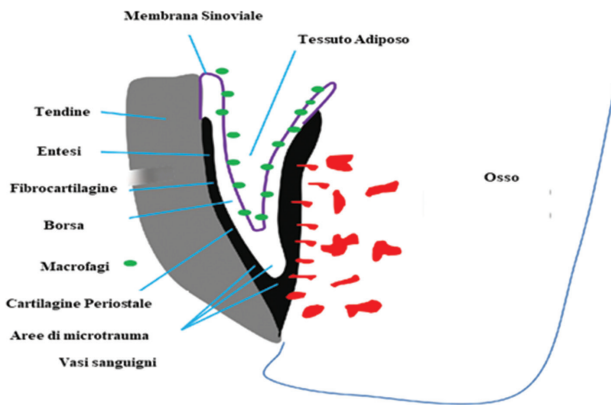


Fig.4

La membrana sinoviale è intimamente collegata all'entesi e riveste gran parte della borsa retrocalcaneare. A seguito dell'infiammazione dell'entesi e della borsa i macrofagi sinoviali si attivano amplificando l'infiammazione. In più l'entesi è ipervascolarizzata dai vasi sanguigni di provenienza ossea e ciò determina una ulteriore amplificazione della flogosi.

LA PSORIASI

La psoriasi è una patologia clinicamente eterogenea. Ne esistono, infatti, diverse forme, classificabili in base alla tipologia e alla morfologia delle lesioni cutanee, distinte per aspetto, dimensioni e distribuzione. Tra queste, la più comune è la **psoriasi a placche (o psoriasi volgare)**, che rappresenta circa l'80% di tutti i casi di psoriasi. La lesione elementare della psoriasi a placche è la placca eritemato-desquamativa, ovvero una lesione rilevata, solida, di dimensioni maggiori di 0,5 cm di diametro, a limiti netti, con un eritema dalla tonalità variabile tra i due estremi di intensità del rosso e riconoscibile per lo più alla propria periferia, dato che il centro della placca è ricoperto da squame lamellari, pluristratificate, di colorito madreperlaceo, argenteo, con dimensioni

e spessore variabili. Tali lesioni possono associarsi prurito, bruciore e dolore **(Fig.5)**.

Le lesioni della psoriasi a placche possono coinvolgere qualsiasi area cutanea, sebbene esse siano più comuni, in maniera spesso simmetrica, a livello delle superfici estensorie, come gomiti e ginocchia, alla regione lombo-sacrale ed al cuoio capelluto. Il decorso della malattia in uno stesso paziente è caratterizzato da fasi di remissione e riacutizzazione, in genere legate alla stagionalità, con un sensibile miglioramento durante i mesi estivi per l'esposizione al sole. E' però possibile, sebbene raramente, che una minoranza di pazienti possa paradossalmente manifestare fotosensibilità.



Fig.5 Quadro di psoriasi a placche: numerose manifestazioni eritematose con squame bianco-argenteo confluiscono in regione dorsale.

Psoriasi guttata: secondo tipo di psoriasi per frequenza, (rappresenta il 10% dei casi). E' una variante più comune nell'età infantile e adolescenziale, di cui spesso rappresenta l'esordio della malattia. Insorge frequentemente in seguito a un'infezione da *Streptococco* β -emolitico, a circa 1-3 settimane di distanza dall'episodio infettivo, soprattutto localizzato a livello faringeo. La lesione elementare di questa forma è rappresentata da una papula eritematosa, generalmente di piccole dimensioni, relativamente meno desquamante e infiltrante rispetto alle lesioni della psoriasi a placche, con localizzazione più frequente a livello di tronco ed arti. La sua evoluzione presenta una certa variabilità interindividuale, dato che la patologia può regredire, anche del tutto o ripresentarsi con le stesse caratteristiche o evolvere in una forma a placche, evento, quest'ultimo, osservabile in circa il 30% dei casi (**Fig.6**).



Fig.6 Quadro di psoriasi guttata: piccole placche eritemato-desquamanti lenticolari o a forma di goccia sono visibili agli arti inferiori.

Psoriasi pustolosa: la lesione elementare in questa forma di psoriasi è una pustola di 1-5 mm, bianco-giallastra, sterile, spesso associata a prurito, con possibile tendenza alla confluenza delle lesioni e con evoluzione in croste giallo-brunastre (**Fig.7**). La psoriasi pustolosa può manifestarsi con tre diversi quadri, di cui i primi due sono localizzati, sebbene esistano forme più rare in cui questi si sovrappongono:

- **Psoriasi pustolosa palmo-plantare di Barber:** la più comune forma di psoriasi pustolosa, è caratterizzata da pustole insorgenti a livello di chiazze eritematose nettamente separate dalla cute sana caratteristicamente a livello del palmo delle mani o della pianta dei piedi, parti laterali di mani e piedi, caviglie e talloni. Possono associarsi intenso prurito e bruciore.

- **Acrodermatite continua di Hallopeau:** forma che coinvolge le falangi distali, in particolare la cute peri- e subungueale di mani o meno frequentemente piedi, con pustole che tendono a confluire, danneggiando la cute e coinvolgendo le unghie, tanto da portare a onicodistrofia di varia gravità fino alla totale avulsione dell'unghia stessa. Nelle forme più gravi possono presentarsi fenomeni di osteolisi con mutilazioni delle parti distali delle dita.

- **Psoriasi pustolosa generalizzata di Von Zumbusch:** variante caratterizzata da infiammazione diffusa a tutto l'ambito cutaneo e sintomi sistemici, tanto grave da essere talvolta rischiosa per la vita del paziente. Essa si manifesta con eritema e edema associati a pustole, su gran parte della superficie cutanea (>80%), portando a una condizione di sub eritrodermia. Tale quadro si accompagna costantemente a febbre elevata (anche più di 40°C), astenia, poliartralgie, leucocitosi neutrofila, ipoalbuminemia, alterazioni elettrolitiche.

Fig.7

Quadro di psoriasi pustolosa, variante palmare. Si notano pustole amicrobiche e desquamazione. In aggiunta si osservano anche manifestazioni ragadiformi a livello dei polpastrelli.



Psoriasi eritrodermica: rappresenta la forma più grave di psoriasi, caratterizzata da un eritema che coinvolge più del 90% della superficie cutanea, potendone derivare grave disagio ed un potenziale rischio per la vita del paziente, a causa della perdita di proteine, delle alterazioni elettrolitiche e del rischio di infezioni, che si associano frequentemente a questa condizione. Dal punto di vista cutaneo, si osserva eritema, associato o meno a fine desquamazione superficiale, con squame poco aderenti, e prurito. La vasodilatazione generalizzata che sottende l'eritema, è parimenti la causa di edema agli arti e ipotermia, ma sono possibili anche febbre, malessere, astenia, mialgie, disidratazione, oliguria, perdita di peso. Un eventuale persistenza di questo stato può portare a perdita di proteine, squilibri idroelettrolitici, con conseguenti alterazioni dell'omeostasi emodinamica, anche con rischio di scompenso cardiocircolatorio. Vi è un aumentato rischio di infezioni, in particolare stafilococciche sistemiche e polmoniti batteriche o virali. Tali caratteristiche rendono la psoriasi eritrodermica una condizione richiedente un trattamento d'emergenza (**Fig.8**).



Fig. 8 Quadro di psoriasi eritrodermica. Si osserva un eritema intenso, rosso-violaceo con fine desquamazione, esteso a più del 90% della superficie corporea.

Psoriasi inversa (o psoriasi delle pieghe): questa forma è detta anche psoriasi delle pieghe, poiché coinvolge aree cutanee del corpo caratterizzate dallo sfregamento reciproco di due superfici adiacenti. Essa colpisce infatti

le pieghe sottomammarie, ombelicali, inguinali, interglutee e ascellari. In tale forma, una condizione di sovrappeso rappresenta un fattore di rischio ancora più importante rispetto ad altri tipi di psoriasi, poiché ciò aumenta le possibilità di sfregamento tra le superfici cutanee e la sudorazione, il cui ristagno a livello delle lesioni determina un loro peggioramento per la macerazione cutanea che ne deriva. Le manifestazioni tipiche di questo tipo di psoriasi sono chiazze eritematose dalla particolare tonalità “rosso salmone”, a limiti netti, lisce, lucenti, a volte umide, con desquamazione minima o del tutto assente e spesso simmetriche (**Fig.9**).



Fig.9 Quadro di psoriasi inversa. In regione ascellare si nota una chiazza eritematosa, poco o nulla desquamante, e di aspetto lucido.

Psoriasi delle unghie: l'onicopatìa psoriasica colpisce il 30-50% dei pazienti, anche se tale percentuale aumenta fino all'80% nei pazienti con artrite psoriasica, suggerendo un collegamento tra queste due manifestazioni (manifestazioni ungueali come fattore di rischio per l'insorgenza di artrite). Tale associazione è spiegata dalla relazione anatomica che intercorre tra le due strutture colpite. E' dimostrata infatti una connessione tra la matrice ungueale e l'articolazione interfalangea distale, frequentemente coinvolta nell'artrite psoriasica. Le lesioni interessano più frequentemente la lamina ungueale, con la presenza di depressioni puntiformi, che determinano la cosiddetta unghia "a ditale di cucito" o pitting. Possono essere presenti anche striature longitudinali o discromie, in particolare aree biancastre e/o aree tondeggianti giallo-brune "a macchia d'olio", che rappresentano chiazze di psoriasi del letto ungueale. Ulteriori manifestazioni sono l'ispessimento dell'unghia (l'ipercheratosi subungueale) e la conseguente onicolisi, cioè il distacco della lamina dal letto ungueale. Una lesione psoriasica dell'unghia è una sede particolarmente suscettibile di sovrainfezione, in particolare micotica (**Fig.10**).

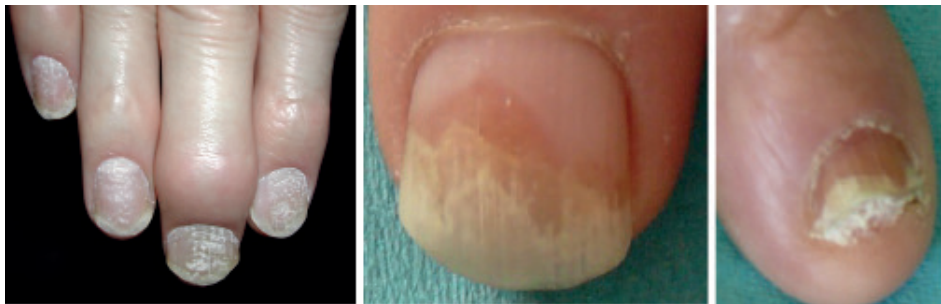


Fig.10 Quadro di psoriasi ungueale. Si osservano nella prima foto piccole depressioni sulla lamina ungueale (pitting); nella seconda foto si osserva l'onicolisi ovvero lo scollamento della lamina dal letto ungueale con conseguente colorazione bianco-giallastra; nella terza foto si nota l'ipercheratosi subungueale ovvero l'ispessimento della lamina ungueale. Nella prima foto, il 3° dito mostra anche l'impegno dell'articolazione interfalangea distale.

L'ARTRITE PSORIASICA

L'artrite psoriasica fu descritta nel 1888 dal francese Charles Bourdillon che nella sua tesi di dottorato individuò nel coinvolgimento delle articolazioni interfalangee distali l'aspetto clinico distintivo della condizione. Nel tempo, però, l'autonomia della malattia andò affievolendosi al punto tale che, agli inizi degli anni sessanta, la Società Americana di Reumatologia classificava l'artrite psoriasica come variante atipica dell'artrite reumatoide. Nel 1964, grazie alle ricerche di due reumatologi Inglesi, Verna Wright e John Moll, l'artrite psoriasica venne finalmente riconosciuta come entità autonoma distinta. Negli anni settanta infine, sempre grazie al contributo di Wright e Moll, essa entrò a far parte del raggruppamento delle Spondiloartriti Sieronegative per il fattore reumatoide. Nel 1999 la **Società Italiana di Reumatologia (SIR)** introdusse il termine di **Spondiloentesoartriti** che meglio si adatta alla fisiopatologia della condizione.

Tale termine è stato mantenuto nell'ultima classificazione del 2019 che è riportata nella tabella 1.

Tabella 1: SPONDILOENTESOARTRITI

Forme prevalentemente assiali

Radiografica (Spondilite anchilosante)

Non radiografica (Spondiloentesoartrite assiale non radiografica)

Forme prevalentemente periferiche

Artrite psoriasica

Spondiloentesoartriti enteropatiche

Spondiloentesoartriti reattive

Spondiloentesoartriti indifferenziate

dalla Classificazione delle malattie reumatologiche della Società Italiana di Reumatologia (2019)

Quadri clinici dell'artrite psoriasica

L'artrite psoriasica è caratterizzata da uno spiccato polimorfismo clinico potendosi manifestare in modo estremamente variabile. Wright e Moll hanno proposto una classificazione in 5 subsets che è riportata nella Tabella 2 e che di seguito sarà qui dettagliata.

Tabella2. SUBSETS CLINICI DELL'ARTRITE PSORIASICA

Mono-oligoartrite asimmetrica

Poliartrite (forma simil-reumatoide)

Artrite delle articolazioni interfalangee distali

Artrite mutilante

Spondilite

da Wright V, Moll JMH Seronegative polyarthritis (1976)

Mono-Oligoartrite asimmetrica. In circa il 10% dei casi è possibile osservare una mono-oligoartrite che interessa le articolazioni interfalangee prossimali di mani e piedi e/o le grandi articolazioni (gomiti, ginocchia, caviglie) con una distribuzione caratteristicamente asimmetrica. L'interessamento delle dita determina il quadro clinico della dattilite o dito a salsicciotto che rappresenta in assoluto la manifestazione più tipica dell'artrite psoriasica, al punto da essere sempre inserita in tutti i criteri classificativi della malattia prodotti nel tempo (**Fig.11**).



Fig.11 Classica dattilite (dito a salsicciotto). Coesiste l'impegno psoriasico ungueale che ha avuto in questo caso grande valore ai fini della diagnosi in quanto il paziente non aveva evidenti manifestazioni a livello cutaneo.

Poliartrite (forma simil-reumatoide). Interessa circa il 20% dei pazienti. Talvolta l'impegno articolare è molto simile a quello reumatoide e ciò giustifica la confusione classificativa del passato. La distinzione tra le due forme si basa su alcune differenze cliniche quali: la possibile asimmetria della forma psoriasica unitamente all'impegno del rachide e delle articolazioni sacroiliache, delle articolazioni interfalangee distali e delle entesi, tutte manifestazioni che non fanno parte del quadro clinico della forma reumatoide. Inoltre, solitamente, c'è assenza nel siero del fattore reumatoide IgM e degli anticorpi anti-peptide citrullinato ciclico (**Fig.12**).

Fig.12 Quadro di poliartrite psoriasica che ricorda certamente l'artrite reumatoide. E' particolarmente evidente l'impegno delle articolazioni metacarpofalangee ed interfalangee prossimali e distali. E' presente altresì un impegno bilaterale dei polsi. Il terzo dito della mano sinistra mostra un severo danno articolare a livello interfalangeo prossimale. Ciò, in questo caso, rappresenta l'evoluzione nel tempo (circa 20 anni) della prima manifestazione clinica di malattia: una dattilite. (caso clinico osservato in era pre-biologica).



Artrite delle articolazioni interfalangee distali. Viene considerata la forma più classica dell'artrite psoriasica e sostanzialmente coincide con quella descritta da Bourdillon nel 1888. Si associa tipicamente all'impegno

ungueale che solitamente precede nel tempo il successivo impegno dell'articolazione interfalangea distale. Nel 5% dei casi può essere l'esclusiva manifestazione artritica, mentre in un 15% può accompagnarsi ad ogni altro subset (**Fig.13**).



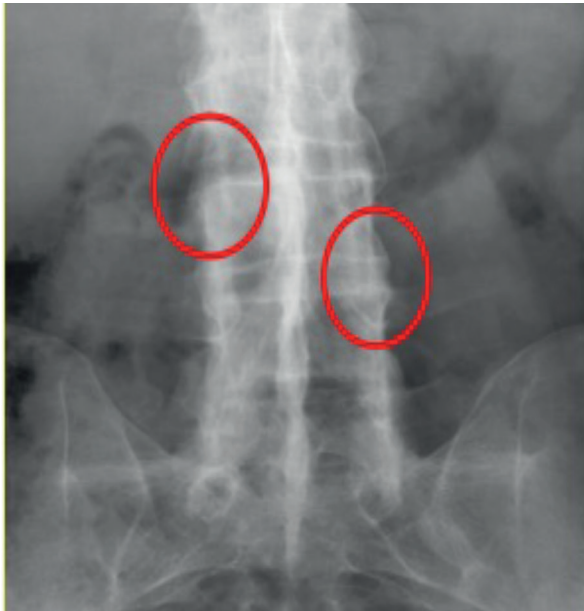
Fig.13 Impegno delle articolazioni interfalangee distali più marcato a livello del 2° dito di entrambe le mani in una paziente con artrite psoriasica ed onicodistrofia severa.

Artrite mutilante. É la forma più rara di artrite, interessando non oltre l'1% dei pazienti. E' caratterizzata dall'osteolisi delle falangi distali che nel tempo può anche progredire verso manifestazioni di anchilosi invalidante (Fig.14).



Fig. 14 Quadro di artrite mutilante. Si notino le manifestazioni osteolitiche a carico dell'articolazione interfalangea distale. Il 5° dito della mano sinistra si presenta anche sublussato.

Spondilite. É la forma più frequente di artrite psoriasica potendo interessare in forma esclusiva la colonna vertebrale ed il bacino (articolazioni sacroiliache) oppure



oppure associarsi a tutti i subsets d'impegno periferico già precedentemente descritti. Si differenzia dalla forma anchilosante classica in base ad alcune caratteristiche quali la frequente asimmetricità della sacroileite e la casuale distribuzione dei sindesmofiti lungo la colonna vertebrale (**Fig.15**).

Fig.15 Esempio di spondiloartrite psoriasica. Si noti l'impegno bilaterale delle articolazioni sacroiliache accanto ad una assenza di

sindesmofiti in alcuni tratti della colonna vertebrale evidenziati nel cerchio rosso. Ciò non avviene mai nella forma di spondilite anchilosante.

MANIFESTAZIONI CLINICHE EXTRA-ARTICOLARI

Impegno intestinale

Un coinvolgimento intestinale può interessare poco più del 15% dei pazienti con artrite psoriasica. E' più spesso una colite indeterminata, più raramente un'associazione con una definita malattia di Crohn o con una colite ulcerosa. E' più frequente nei pazienti con spondilite ed è più spesso associato a manifestazioni oculari (uveite).

Impegno oculare

Anche il coinvolgimento oculare colpisce poco più del 15% dei pazienti con artrite psoriasica. Nel 65% dei casi esso consiste in una congiuntivite e nel restante 35% nell'uveite. In quest'ultimo caso esso è più frequente nei pazienti maschi con spondilite e può associarsi al coinvolgimento infiammatorio intestinale. Si ricorda infine che la presenza di uveite in un paziente psoriasico è fattore di rischio per una evoluzione artrica.

Impegno metabolico

Oltre il 50% dei pazienti con artrite psoriasica è affetto anche da diabete mellito e/o obesità addominale e/o ipertensione e/o dislipidemia, tutte manifestazioni cliniche che caratterizzano la cosiddetta **sindrome metabolica**. Ciò è espressione dello stato infiammatorio che caratterizza la malattia psoriasica e suggerisce quindi la necessità di un attento monitoraggio metabolico dei pazienti in quanto rappresenta un concreto fattore di rischio cardiovascolare ed in generale di una aterosclerosi accelerata.

Impegno cardiovascolare

Interessa meno del 15% dei pazienti ed è strettamente correlato allo stato infiammatorio della malattia psoriasica. Il rischio di un evento cardiovascolare acuto è più frequente nei pazienti con una spondilite di più lunga durata, fumatori e con associata sindrome metabolica. Ciò suggerisce la necessità di un attento monitoraggio clinico per una efficace prevenzione.

Altre manifestazioni

Come tutti i pazienti affetti da malattie croniche anche quelli con malattia psoriasica possono soffrire di alterazioni del tono dell'umore, con una maggiore incidenza di depressione o sindrome ansioso-depressiva rispetto alla popolazione generale. La presenza dell'artrite e la non risposta ai trattamenti possono essere ulteriori aspetti peggiorativi della condizione e suggeriscono quindi la necessità di un continuo supporto psicologico ambulatoriale.

Raro è un concomitante impegno dell'apparato urinario (uretrite e prostatite) ed ancor più raro quello polmonare (fibrosi apicale) riscontrabile quasi esclusivamente nei fumatori.

LA DIAGNOSI DI ARTRITE PSORIASICA

La diagnosi di artrite psoriasica si basa sul corretto riconoscimento delle diverse espressioni cliniche della malattia (artrite periferica e/o spondilite e/o entesite e/o dattilite) in un paziente con psoriasi cutanea e/o ungueale in fase attiva o in fase di remissione clinica. In assenza di manifestazioni cutanee e/o ungueali in fase attiva e/o anamnesticamente pregresse, assume grande importanza ai fini della diagnosi la storia di familiarità per psoriasi.

E' sempre di fondamentale importanza il ruolo giocato dal medico di famiglia per il corretto riconoscimento dell'impegno infiammatorio articolare e quindi per una rapida richiesta di consulenza specialistica reumatologica. Il reumatologo in presenza di una mono-oligoartrite e/o del "dito a salsicciotto" e/o della lombalgia infiammatoria e/o di un'entesite dovrà ricercare la psoriasi coinvolgendo nell'iter diagnostico il dermatologo. Supporteranno la diagnosi il riscontro di un impegno prevalentemente entesoartritico cui può associarsi la lombalgia infiammatoria e/o la dattilite. Contrariamente all'artrite reumatoide, nella maggior parte dei casi si potrà registrare solo una modesta alterazione della velocità di sedimentazione e della proteina C-reattiva e l'assenza nel siero del fattore reumatoide e/o degli anticorpi anti-peptide citrullinato ciclico ad elevata titolazione.

Infine molto utile è l'imaging radiologico che si basa preliminarmente su esami radiografici tradizionali, integrati, nei casi in cui c'è indicazione, da indagini più sofisticate (ecografia, tomografia assiale computerizzata, risonanza magnetica nucleare).

TERAPIA DELL'ARTRITE PSORIASICA

La terapia dell'artrite psoriasica comprende misure di carattere generale, la terapia fisica e la terapia riabilitativa, la terapia occupazionale e l'economia articolare, l'uso di farmaci sintetici orali convenzionali o tradizionali, l'uso di farmaci biotecnologici e l'uso di farmaci sintetici orali a target, gli antiinfiammatori non steroidei ed i cortisonici. Analizzeremo di seguito tutti questi aspetti.

Misure di carattere generale

Queste includono le modifiche dello stile di vita che è possibile immaginare che si possano ottenere, con impegno, in ogni paziente. Tra queste, due obiettivi sono sicuramente raggiungibili: la cessazione del fumo di sigaretta ed una efficace restrizione dietetica, in presenza di sindrome metabolica.

Il fumo di sigaretta è già un noto fattore di rischio per il cancro del polmone. Esso favorisce inoltre l'insorgenza di manifestazioni ischemiche a carico dell'apparato cardiovascolare e del circolo cerebrale. Diversi studi epidemiologici hanno dimostrato in aggiunta che esso è anche fattore di rischio per l'insorgenza dell'artrite psoriasica e peggiora l'impatto della malattia sulla qualità di vita dei pazienti. Ciò è legato verosimilmente ai rapporti negativi che il fumo di sigaretta ha con il funzionamento della risposta immunitaria ed in generale sull'infiammazione. Recenti evidenze dimostrano che esso riduce anche l'efficacia delle terapie. In particolare sembrerebbe che aumenti la produzione di alcune citochine infiammatorie come il TNF-alfa, e che interferisca con la biodisponibilità e con l'assorbimento dei farmaci biotecnologici somministrati per via sottocutanea. Ci sono infine evidenze che la sospensione del fumo di sigaretta migliori nel tempo la risposta dei pazienti a terapie che in precedenza, quando praticate in concomitanza con l'abitudine al fumo, avevano dato risposte terapeutiche decisamente insufficienti.

L'obesità è uno degli aspetti che caratterizzano la sindrome metabolica ed è un fattore di rischio per lo sviluppo dell'artrite nei pazienti psoriasici. Il tessuto adiposo bianco è un tessuto dedicato all'accumulo di energia oltrechè, come organo endocrino, alla produzione di molecole infiammatorie denominate adipochine. Ciò lega quindi lo stato metabolico all'infiammazione e nella pratica clinica notiamo spesso che la risposta alle terapie è inferiore nei pazienti in sovrappeso. E' stato dimostrato che i pazienti con artrite psoriasica

fanno eccessivo consumo di regimi dietetici ricchi di lipidi, acidi grassi e colesterolo. Un regime dietetico ipocalorico, inducendo un calo ponderale, si associa ad una sensibile diminuzione dell'attività di malattia nei pazienti obesi. Dati recenti dimostrano inoltre che la dieta mediterranea, ricca in frutta, cereali, legumi e vegetali, migliora la risposta antiinfiammatoria delle terapie nei pazienti con artrite psoriasica.

Terapia fisica, terapia riabilitativa, terapia occupazionale ed economia articolare

Sono utili in quanto migliorando la funzione articolare e di conseguenza la qualità della vita dei pazienti riducono l'attività di malattia.

Gli esercizi sono di fondamentale importanza in quanto mantengono la funzione, riducono il dolore e migliorano anche lo stato di salute generale contribuendo nel caso dei pazienti obesi, assieme ad un ridotto regime calorico, al decremento ponderale. Per prevenire e/o combattere la rigidità articolare si suggeriscono diversi tipi di esercizi quali lo stretching, la strenght training e gli esercizi aerobici. Lo stretching è utile a mantenere il tono muscolare e il movimento articolare. La strenght training potenzia la stabilità articolare con esercizi di carico ad esempio con l'uso di manubri e ciò previene anche l'osteoporosi. Infine gli esercizi aerobici che aumentano la resistenza fisica, migliorano la performance cardiaca e tendono a ridurre lo stato depressivo. Sono un esempio il camminare a piedi, il nuotare e l'andare in bicicletta.

La terapia fisica riduce il dolore e migliora la funzione articolare. Il programma va personalizzato ed include esercizi alternati a periodi di riposo; trattamenti con freddo o caldo; uso di plantari; uso di dispositivi a sostegno delle attività quotidiane; suggerimenti su come conservare l'energia e proteggere le articolazioni.

La terapia occupazionale è un supporto per i pazienti con problemi fisici, sociali ed emozionali. Essa aiuta gli ammalati a svolgere le comuni attività quotidiane come mangiare, vestirsi e lavorare, suggerendo altresì modifiche utili a facilitarne l'esecuzione.

Va infine considerata l'economia articolare creata per permettere ad ogni paziente con artrite di ridurre, nelle comuni attività giornaliere, l'effetto nocivo che i movimenti esercitano sulle articolazioni infiammate, per questo più

facilmente deteriorabili. Essa sostiene quindi il paziente nell'esecuzione della manualità corrente, evitando il sovraccarico articolare, anche con l'aiuto di ausili che permettono una certa autonomia funzionale residua. Con l'economia articolare il paziente tende a migliorare la qualità di vita, utilizzando in maniera più corretta le articolazioni e riducendo al massimo le limitazioni determinate dal danno articolare preesistente.

FARMACI SINTETICI ORALI TRADIZIONALI

Vengono definiti con il termine di **DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs)**, in quanto farmaci antireumatici che modificano il decorso della malattia. Fanno parte di questo raggruppamento il methotrexate, la ciclosporina, la salazopirina e la leflunomide. Secondo i reumatologi Americani, che classificano questi farmaci con il termine di small oral molecules, l'inibitore della fosfodiesterasi 4 (apremilast) andrebbe incluso in questo ambito in quanto, come per i precedenti, anche per Apremilast non è stato dimostrato che possa inibire il danno strutturale articolare. I reumatologi europei includono invece apremilast nella categoria dei DMARDs a target, che agiscono cioè attraverso il blocco di un target dell'infiammazione.

Methotrexate

È certamente il farmaco più usato nella terapia dell'artrite psoriasica, perché agisce anche sulla cute, con un profilo di sicurezza abbastanza accettabile. Può essere somministrato per via orale o parenterale (intramuscolo o sottocute). Il dosaggio varia dai 7,5mg ai 20mg a settimana. Va periodicamente monitorata la funzionalità epatica e l'emocromo. Può causare nausea, vomito e diarrea, specialmente nei primi mesi di utilizzo. La supplementazione di acido folico ne riduce la possibile tossicità, senza diminuirne l'efficacia. L'uso del methotrexate è controindicato in gravidanza.

Ciclosporina

La ciclosporina agisce con grande efficacia sia sulle manifestazioni cutanee che su quelle articolari. Il suo utilizzo va programmato però per periodi di tempo brevi (dai 3 ai 6 mesi) in quanto è possibile che a lungo termine induca ipertensione e incrementando i valori della creatinina sierica, peggiori la funzionalità renale. Può indurre sviluppo eccessivo dei peli (ipertricosi) ed ipertrofia delle gengive. Viene utilizzata al dosaggio di 1,5-3 mg/kg/die, ripartiti in due somministrazioni, con un intervallo di 12 ore.

Salazopirina

È utilizzata soprattutto nelle forme oligo e poliarticolari. E' generalmente ben tollerata con effetti collaterali solitamente di tipo intestinale con nausea, inappetenza, dolori addominali e diarrea. Più raramente il paziente può lamentare vertigini. Ogni mese si raccomanda il monitoraggio dell'emocromo e della funzionalità epatica.

Leflunomide

È attiva solo sulle manifestazioni articolari. Purtroppo ha un profilo di rilevante tossicità, soprattutto epatica. Ciò suggerisce pertanto un attento monitoraggio del paziente in cui si programma la terapia con questo farmaco. Le transaminasi andranno monitorate all'inizio della terapia e mensilmente durante la stessa. Per valori di attività transaminasica superiori due o tre volte i limiti normali il dosaggio del farmaco va prudentemente dimezzato ed il monitoraggio di laboratorio programmato settimanalmente. Per valori di attività transaminasica superiori di tre volte i limiti normali la terapia va sospesa e va iniziata la procedura di washout (sommministrando colestiramina). E' necessario anche il monitoraggio dell'emocromo (può indurre leucopenia, granulocitopenia e piastrinopenia).

DMARDs e psoriasi: il methotrexate e la ciclosporina vengono utilizzati anche per la terapia delle manifestazioni cutanee della malattia psoriasica a differenza della leflunomide e della salazopirina che trovano un impiego esclusivo nell'artrite psoriasica.

FARMACI SINTETICI ORALI A TARGET

Apremilast

E' un DMARD sintetico a target in quanto la sua azione è legata ad un target o obiettivo terapeutico: l'inibizione dell'enzima fosfodiesterasi 4 o PDE4. Questo blocco potenzia l'azione dell'IL10, una interleuchina ad azione naturalmente anti-infiammatoria (vedi il paragrafo eziopatogenesi). Ciò ha un effetto positivo sull'infiammazione sia cutanea che articolare. Il suo utilizzo è raccomandato in Italia dopo il fallimento del methotrexate, nel caso in cui l'uso dei farmaci biotecnologici sia sconsigliato. In particolare si suggerisce l'uso di apremilast ai pazienti a rischio infettivo (storia di tubercolosi latente, epatite B occulta, infezioni ricorrenti delle vie aeree superiori o urinarie) oppure con una storia oncologica recente (Tabella 3).

Inibitori delle Janus Kinasi (JAK-Kinasi)

Tra gli inibitori delle JAK-chinasi oggi sono disponibili nell'artrite psoriasica Tofacitinib e Upadacitinib ambedue somministrabili per via orale. Negli studi di registrazione Tofacitinib ed Upadacitinib hanno dimostrato efficacia nel controllo delle manifestazioni cliniche sia assiali che periferiche, incluse l'entesite e la dattilite, con una interessante e precoce risposta soprattutto sui sintomi dolorosi della malattia (Tabella 3). Attualmente il loro utilizzo non è approvato per la terapia della psoriasi.

FARMACI BIOTECNOLOGICI

Nei pazienti psoriasici con un impegno particolarmente attivo sul piano cutaneo ed articolare, non responder ai DMARDs tradizionali è possibile considerare l'utilizzo dei farmaci biotecnologici (correntemente definiti farmaci biologici) che agiscono bloccando le diverse interleuchine che abbiamo citato nel paragrafo della eziopatogenesi, vedi Tabella 3. Il blocco del TNF-alfa mediante l'uso dei suoi **inibitori Infliximab (IFX), Etanercept (ETN), Adalimumab (ADA), Golimumab (GOL) e Certolizumab Pegol (CTZ)** ha mostrato efficacia sulla progressione radiografica del danno articolare e buon controllo della psoriasi e dell'artrite. Gli anti-TNF sono la prima scelta terapeutica in particolare nei pazienti con impegno assiale, con manifestazioni intestinali, oculari e sindrome metabolica. L'utilizzo di questi farmaci impone un attento screening del paziente soprattutto per il rischio di riattivazione di infezioni occulte, in particolare la tubercolosi e l'epatite B. E' inoltre necessario uno stretto monitoraggio clinico periodico, con attenta sorveglianza, per la possibile insorgenza di effetti collaterali di tipo infettivo (solitamente infezioni respiratorie ed urinarie). Gli inibitori del TNF-alfa sono sconsigliati nello scompenso cardiaco severo, in presenza di malattia demielinizzante o nei pazienti con storia oncologica recente. In gravidanza e durante l'allattamento il certolizumab pegol è tra gli inibitori del TNF-alfa, il farmaco di scelta.

Altri obiettivi terapeutici sono rappresentati dal blocco delle interleuchine IL12/23, IL17, IL23 e gli inibitori delle JAK chinasi. **Ustekinumab (UST)** blocca la subunità p40 condivisa dalle citochine IL12 ed IL23. Se ne suggerisce l'uso nei pazienti artritici con infiammazione intestinale ed è particolarmente considerato nei pazienti artritici il cui l'impegno cutaneo è particolarmente severo (PASI>10, psoriasi del cuoio capelluto, psoriasi palmo-plantare, psoriasi inversa e psoriasi genitale). Esso trova spazio terapeutico anche nel caso di pazienti a rischio di infezioni severe.

Secukinumab ed Ixekizumab bloccano l'IL17A che come riportato nel paragrafo dell'eziopatogenesi gioca un ruolo importante nella comparsa della psoriasi e dell'artrite psoriasica. Si usano dopo il fallimento di un bloccante il TNF-alfa oppure se questo è controindicato. Sono particolarmente considerati nei pazienti obesi, con impegno assiale non responder agli inibitori del TNF-alfa oppure, in alternativa ad Ustekinumab, nei casi con impegno cutaneo severo (compresa l'onicopatia). Fa parte della famiglia degli inibitori dell'IL17 anche **Brodalumab** che agisce bloccando il recettore dell'IL17. Come Secukinumab ed Ixekizumab ha una buona rapidità d'azione. Al momento Brodalumab è rimborsabile solo per la psoriasi.

Guselkumab è un anticorpo monoclonale che blocca elettivamente l'IL23 e quindi è efficace sia nella psoriasi che nell'artrite psoriasica. Esso viene particolarmente proposto nei casi di artrite in cui l'impegno cutaneo è particolarmente attivo. Va eseguito un attento monitoraggio della funzionalità epatica.

Altri membri della famiglia dei farmaci che bloccano la IL23 sono il Risankizumab ed il Tildrakizumab al momento prescrivibili solo per la psoriasi.

FARMACI ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS)

Prima dell'avvento dei farmaci biotecnologici i FANS avevano un maggior spazio terapeutico, in particolare in associazione con i DMARDs. Oggi vengono utilizzati solo per controllare i sintomi e sono pertanto riservati a quadri clinici di modesto impatto. Essi diminuendo l'infiammazione riducono il dolore. Esistono due tipi di FANS: quelli classici che agiscono inibendo l'enzima cicloossigenasi che sostiene un ruolo importante nel determinismo della flogosi articolare e quelli più moderni che bloccano la cicloossigenasi di tipo 2 (anti COX-2). Questi ultimi sono più selettivi e mostrano una migliore tollerabilità soprattutto intestinale. Va comunque detto che tutti i FANS vanno utilizzati con grande attenzione nei pazienti con storia di ipertensione arteriosa e ridotta funzione renale.

Cortisonici o antiinfiammatori steroidei

Sono utilizzati nelle forme severe di artrite sia per via intraarticolare (infiltrazioni) sia per via sistemica (via orale, intramuscolo, endovenosa). Se consideriamo l'effetto rebound (peggioramento della psoriasi e dell'artrite) che si può osservare alla sospensione della terapia cortisonica ci rendiamo conto che essa va considerata in casi selezionati e per periodi di tempo estremamente circoscritti.

ALTRE TERAPIE DERMATOLOGICHE

Tra le terapie non biologiche utilizzate per la psoriasi, ma che non hanno indicazione ed attività per l'artrite psoriasica, ricordiamo la fototerapia che sfrutta l'azione degli ultravioletti B a banda stretta e che richiede 2 o 3 sedute settimanali in centri dedicati; l'acitretina, un retinoide, che si somministra per via orale ed è caratterizzato da una lenta azione, una particolare efficacia per forme palmo-plantari e pustolose e che necessita di monitoraggio del profilo lipidico ed epatico; il dimetilfumarato, che si caratterizza per una lenta velocità di azione, somministrazione per via orale a dosi crescenti con possibilità di tarare il dosaggio sulle caratteristiche del paziente. Esso non presenta problemi di interazioni farmacologiche ma necessita nel follow-up di un monitoraggio dell'emocromo e della funzionalità epatica.

Terapie topiche utilizzate soprattutto per le forme lievi o lievi-moderate di psoriasi, o utilizzate in associazione alle terapie sistemiche per le forme di patologia più importanti sono rappresentate da corticosteroidi topici (che riducono l'infiammazione e l'eritema associato alle lesioni cutanee), i derivati della vitamina D (che normalizzano il ciclo di proliferazione dei cheratinociti), le associazioni fisse di corticosteroidi e derivati della vitamina D in schiuma, gel o unguento, gli inibitori della calcineurina (tacrolimus e picmecrolimus) che hanno una azione anti-infiammatoria inferiore ai cortisonici topici ma senza rischio di atrofia cutanea e che pertanto vengono prediletti per aree sensibili come volto e genitali, i cheratolitici come l'acido salicilico e l'urea >30% (che hanno una azione decappante riducendo l'ipercheratosi associata alle lesioni cutanee e dunque il loro spessore), e, infine, idratanti ed emollienti (vaselina, urea 5-10%) per contrastare la secchezza cutanea.

Tabella 3 Caratteristiche strutturali e meccanismi d'azione dei farmaci biotecnologici (bDMARDs) e dei farmaci Targeted Sintetici (TsDMARDs) utilizzati nella terapia dell'Artrite Psoriasica.

bDMARD	Caratteristiche strutturali	Dosaggi e vie di somministrazione
Adalimumab	Anticorpo monoclonale umano IgG1 anti-TNF α	40 mg ogni due settimane sottocute per il trattamento dell'artrite. Per la terapia della psoriasi, 80 mg alla settimana 0, poi 40 mg dopo 7 giorni seguiti da 40 mg ogni 2 settimane con la possibilità in caso di mancata risposta a livello cutaneo di passare a 40 mg ogni settimana
Certolizumab-PEG	Anticorpo umano frammento Fab anti-TNF α legato a subunità 40-kDaPEG	200 mg ogni due settimane sottocute per il trattamento dell'artrite. Per la terapia della psoriasi, o concomitante psoriasi e artrite: 400 mg alle settimane 0,2,4 e poi 200 mg ogni 2 settimane con la possibilità di incrementare a 400 mg ogni 2 settimane in caso di mancata risposta a livello cutaneo.
Etanercept	Proteina di fusione ricombinante formata dal dominio extracellulare del recettore solubile per il TNF α (p75) e la porzione Fc di IgG1 umana	50 mg settimanali in una singola somministrazione o 25 mg in due diverse somministrazioni settimanali sottocute
Golimumab	Anticorpo monoclonale umano IgG1 kappa anti-TNF	50 mg ogni quattro settimane sottocute con la possibilità di 100 mg ogni 4 settimane per i pazienti con peso superiore a 100kg. (Non è prescrivibile per la sola psoriasi).
Infliximab	Anticorpo monoclonale chimerico (umano/murino) IgG1 anti-TNF α	Dose iniziale di 5mg/kg seguita da una dose di 5 mg/kg endovena dopo due e sei settimane e, successivamente, ogni otto settimane
Ustekinumab	Anticorpo monoclonale IgG1k umano bloccante l'IL-12/23	Dose iniziale di 45 mg sottocute seguita da una dose di 45 mg dopo quattro settimane e, successivamente, ogni dodici settimane. Il dosaggio è di 90 mg per i pazienti con peso superiore a 100 kg.
Secukinumab	Anticorpo monoclonale umano IgG1k che neutralizza selettivamente alla citochina IL-17A	150 mg sottocute settimanali per le prime cinque settimane, seguito da un dosaggio mensile. Per psoriasi o concomitante psoriasi e artrite: 300 mg alle settimane 0,1,2,3,4 e poi ogni 4 settimane.
Ixekizumab	Anticorpo monoclonale IgG4 che si lega in modo selettivo alla citochina IL-17A	160 mg sottocute (due iniezioni da 80 mg) alla settimana 0, seguita successivamente da una dose di 80 mg (una iniezione) ogni 4 settimane per l'artrite mentre 160 mg sottocute (due iniezioni da 80 mg) alla settimana 0, seguita successivamente da 80 mg ogni 14 giorni per 84 giorni e poi ogni 4 settimane per la psoriasi o concomitante psoriasi e artrite
Guselkumab	anticorpo monoclonale (mAb) interamente umano, costituito da una immunoglobulina lambda G1 (IgG1 λ), diretta contro l'interleuchina (IL) -23	100 mg sottocute alla settimana 0, 4 e poi ogni 8 settimane. Per i pazienti ad alto rischio di danno articolare, secondo il giudizio clinico, si può prendere in considerazione la somministrazione di una dose di 100 mg ogni 4 settimane.
tsDMARD	Caratteristiche strutturali	Dosaggi e vie di somministrazione
Apremilast	Inibitore dell'enzima intracellulare PDE4 e blocco della sintesi di citochine proinfiammatorie	Una compressa da 30 mg due volte al giorno, a distanza di circa 12 ore (mattina e sera)
Tofacitinib	Inibitore degli enzimi intracellulari JAK con conseguente blocco della sintesi di diverse citochine proinfiammatorie	Una compressa da 5 mg due volte al giorno. Può essere associato al methotrexate.
Upadacitinib	Inibitore degli enzimi intracellulari JAK con conseguente blocco della sintesi di diverse citochine proinfiammatorie	Una compressa da 15 mg una volta al giorno. Può essere associato al methotrexate.

LA RISPOSTA DEGLI ESPERTI AI PIÙ FREQUENTI QUESITI POSTI DAI PAZIENTI NELL'AMBULATORIO SPECIALISTICO

► *La psoriasi è contagiosa?*

La psoriasi non è assolutamente una patologia contagiosa e/o diffusiva. Purtroppo al giorno d'oggi vige ancora, per fortuna in una ristretta parte della popolazione generale, tale errata convinzione che non fa altro che incrementare l'isolamento sociale dei pazienti e l'impatto negativo sulla qualità di vita della malattia. Tutto ciò incrementa il carico emotivo sui pazienti psoriasici che hanno socialità, autostima e vissuto personale già fortemente minato dai fastidiosi sintomi associati alle manifestazioni cutanee nonché dalla diffusione e visibilità delle stesse.

Ha risposto alla domanda la Professoressa Gabriella Fabbrocini, Professore di Dermatologia nell'Università FEDERICO II di Napoli.

► *Qual' è la migliore finestra temporale tra diagnosi di artrite psoriasica e l'inizio di una terapia biologica per bloccare il prima possibile la malattia?*

Nella gestione dell'artrite psoriasica, il trattamento precoce è di fondamentale importanza per prevenire lo sviluppo di danno articolare, disabilità e deterioramento della qualità di vita.

Attualmente, le raccomandazioni delle principali società scientifiche individuano, nella maggior parte dei casi, i cosiddetti farmaci sintetici convenzionali (es. methotrexate) come prima linea di trattamento da iniziarsi immediatamente dopo la diagnosi di artrite psoriasica. Le stesse raccomandazioni prevedono altresì un approccio basato sullo stretto monitoraggio del raggiungimento del target terapeutico, per cui in caso di inadeguata risposta ai farmaci tradizionali, già al terzo o sesto mese, può essere indicata l'introduzione di un farmaco biologico o di un JAK-inibitore. Tale tipo di approccio ha dimostrato una significativa efficacia nel controllo della malattia e della prevenzione degli esiti a lungo termine.

Tuttavia, sulla base di più recenti evidenze, tenendo conto dei rischi e dei benefici, in specifici casi può essere valutata la possibilità dell'utilizzo in prima linea dei farmaci biologici.

Ha risposto a questa domanda il Professore Alberto Cauli, Professore di Reumatologia nell'Università di Cagliari.

► ***La terapia con Methotrexate è dannosa se prolungata nel tempo?***

Per la maggior parte dei pazienti il methotrexate è sicuro e può essere utilizzato per lunghi periodi. Il problema principale con l'uso a lungo termine di questo farmaco è il danno al fegato. Alcune caratteristiche cliniche del paziente possono rendere tale evento avverso più probabile ed in particolare: la presenza di diabete, il sovrappeso, l'elevato consumo di alcol e la possibile occorrenza di malattie epatiche preesistenti. È sempre consigliabile sottoporsi quindi a regolari esami del sangue durante l'assunzione del farmaco e, dopo un certo periodo di tempo, anche ad un'ecografia speciale del fegato (fibroscan).

Ha risposto a questa domanda il Professore Philip Helliwell, Professore di Reumatologia nell'Università di Leeds (UK).

► ***I biosimilari sono efficaci quanto gli originators?***

Sembra che i biosimilari siano efficaci quanto gli originator. Tutti gli studi di controllo randomizzati dimostrano ciò, indipendentemente da quale farmaco è stato testato. I dati dei registri europei supportano anche il passaggio dagli originators ai biosimilari. In Canada la maggior parte delle nostre nuove prescrizioni sono di farmaci biosimilari e i risultati confermano questo trend positivo.

Ha risposto a questa domanda la Professoressa Dafna Gladman Professore di Reumatologia nell'Università di Toronto (CA).

► ***È possibile per una paziente con artrite psoriasica (PSA) pianificare una gravidanza?***

Sì, è certamente possibile per una paziente con PsA pianificare una gravidanza e in effetti sarebbe importante pianificare un evento del genere piuttosto che semplicemente permettere che l'evento avvenga. Ci sono stati pochissimi studi sugli esiti della gravidanza nella PsA, ma è probabile che la malattia stabile favorisca un buon esito (come avviene per l'AR). Infatti è una malattia attiva e non controllata che si associa ad un probabile esito sfavorevole.

Le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono quindi essere informate prima di iniziarla e devono avere un accesso facile e regolare a cure specialistiche e supporto sia durante la gravidanza che nel periodo post-partum.

Prima della gravidanza, l'obiettivo è cercare di stabilizzare la malattia o mantenerne la stabilità allo stesso tempo interrompendo, riducendo o non iniziando quei farmaci che dovrebbero essere evitati durante la gravidanza (ad es. il metotrexato). In effetti, è giusto dire che molte future mamme vorrebbero cercare di interrompere tutti i farmaci prima del concepimento, ma spesso ciò non è possibile poiché senza i farmaci la malattia spesso potrebbe aggravarsi. Vi è una crescente fiducia nel fatto che alcuni farmaci possano essere utilizzati in sicurezza durante la gravidanza al fine di mantenere un buon controllo della malattia, così come nel caso degli inibitori del TNF. In una paziente incinta con malattia stabile, può essere possibile ridurre o interrompere l'inibitore del TNF durante la gravidanza senza compromettere il controllo della malattia, ma questo dovrebbe essere preso in considerazione solo se è possibile offrire ed assicurare un attento follow-up clinico specialistico. Nel periodo post-partum sarà probabilmente necessario riprendere il trattamento, ma i tempi della reintroduzione sono variabili e dipenderanno da problemi come la stabilità della malattia e se la madre sta allattando al seno.

Ha risposto a questa domanda il Professore Oliver FitzGerald, Professore di Reumatologia nell'Università di Dublino (IRL).

► *Il rapporto qualità della vita / danno da biologico....vale la pena?*

Nel corso dell'ultimo ventennio le possibilità terapeutiche per i pazienti con spondiloartrite si sono considerevolmente ampliate per la disponibilità dei farmaci biologici. Si tratta di farmaci prodotti con metodica molto complessa che si possono definire "farmaci intelligenti" perché vanno a bloccare specificamente le sostanze ad azione infiammatoria prodotte dalle cellule del sistema immunitario. Inizialmente l'impiego di queste terapie ha generato apprensione per i possibili effetti collaterali e gli eventuali danni organici, ma oggi l'esperienza a lungo termine ed i dati derivanti dai registri nazionali dei biologici che ormai includono milioni di pazienti in trattamento permettono di affermare che si tratta di farmaci sicuri. E' vero che possono ridurre le

difese immunitarie e quindi favorire le infezioni, ma il rischio è minimo e paragonabile a quello correlato all'assunzione prolungata di cortisonici o altri farmaci impiegati in Reumatologia. Peraltro, se da un lato va tenuto conto di questo effetto negativo, il rapporto rischio/beneficio ne giustifica ampiamente l'impiego. Nei pazienti trattati con farmaci biologici, gli studi disponibili documentano il miglioramento clinico, il raggiungimento della remissione e il rallentamento/arresto del danno articolare in alta percentuale di pazienti. Tutto questo si traduce in un miglioramento della qualità della vita, nel recupero delle capacità lavorative, nella riduzione delle assenze dal lavoro e nella riduzione dei costi assistenziali.

Pertanto, per rispondere alla domanda, il rapporto tra guadagno in termini di qualità della vita e rischio di danno indotto dai biologici è largamente favorevole e, per quanto in precedenza affermato, i pazienti possono avvicinarsi a queste terapie con tranquillità ed ottimismo.

Ha risposto a questa domanda il Dott. Fabrizio Cantini, già Direttore dell'U.O.C di Reumatologia e Direttore f.f. della U.O. Medicina II dell' Ospedale di Prato.

► *È la familiarità per psoriasi o artrite psoriasica importante?*

Nell'ambito della Artrite Psoriasica, come nella maggior parte delle malattie infiammatorie croniche reumatologiche, non si parla di ereditarietà ma di familiarità, che rappresenta una componente importante nel determinare il rischio di sviluppare la malattia. È stimato che più del 40% delle persone affette da artrite psoriasica hanno una storia familiare di psoriasi o di artrite psoriasica nei parenti più stretti. Come già osservato per la psoriasi, esistono molte prove a favore di una associazione tra alcuni geni (in particolare quelli del sistema HLA) e lo sviluppo di malattia che determina, in parte, la presenza della patologia nei familiari di soggetti affetti. Tali geni, in associazione ad altri fattori ambientali, aumentano il rischio di sviluppare sia la psoriasi che l'artrite psoriasica. La familiarità per psoriasi o artrite psoriasica rappresenta infatti un fattore di rischio individuale importante ed è tenuto in considerazione anche nei criteri classificativi CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), nei quali una storia familiare di psoriasi conferisce un valore di 1 nella determinazione del punteggio finale, ed è, quindi, un indizio anamnestico

importante da tenere in considerazione. I lavori scientifici sull'aggregazione familiare della psoriasi e dell'artrite psoriasica mostrano una presenza dell'artrite psoriasica tra i parenti di primo grado di soggetti affetti dalla patologia nel 5.5% dei casi rispetto allo 0.1% calcolato sulla popolazione generale. Altri studi hanno mostrato la presenza di artrite psoriasica e psoriasi tra i familiari in percentuali rispettivamente del 7.6% e del 15.2%. Il rischio di ricorrenza familiare è stato stimato essere circa 30 volte maggiore (per la presenza di artrite psoriasica) e 7 volte maggiore (per la psoriasi) nei parenti stretti (figli, fratelli/sorelle, genitori) di soggetti affetti da artrite psoriasica rispetto alla popolazione generale. In conclusione, i risultati degli studi presenti in letteratura dimostrano una forte componente familiare, stimata essere, in alcuni studi, maggiore di quella presente in altre patologie reumatologiche quali la artrite reumatoide.

Ha risposto a questa domanda il Professore Ennio Lubrano Professore di Reumatologia nell'Università di Campobasso.

► ***Esiste una correlazione tra artrite psoriasica e patologia oculare?***

Le persone affette da artrite psoriasica (AP) presentano con maggiore frequenza rispetto alla popolazione sana alcune patologie oculari. La più importante di queste patologie è l'uveite anteriore, ossia l'infiammazione della parte anteriore dell'uvea costituita da iride e corpo cigliare, che si verifica in circa il 5-10% dei casi. Altre possibili manifestazioni oculari sono la blefarite (infiammazione del bordo della palpebra), la congiuntivite (infiammazione della congiuntiva), la sclerite (infiammazione della sclera) e la xeroftalmia (riduzione ed alterazione della secrezione lacrimale con conseguente sofferenza della cornea). Blefarite e congiuntivite sono abbastanza frequenti (riportati fino a circa il 15-25% delle persone con AP), possono procurare sintomi fastidiosi (bruciore ed arrossamento degli occhi), ma non comportano pericoli di danno oculare e possono essere facilmente curate con terapie locali prescritte dall'oculista. La sclerite è rara e comporta dolore ed arrossamento dell'occhio, quindi una sintomatologia simile alla congiuntivite, di solito più intensa e prolungata nel tempo. La xeroftalmia probabilmente non è rara, ma la sua frequenza non è nota. Si manifesta con sensazione di secchezza e bruciore negli occhi. Nel tempo l'alterazione lacrimale può condurre ad una infiammazione della cornea (cheratite) che può condurre ad un danno

di questa struttura. Per evitare questa possibilità è necessario, in caso di sintomi sospetti, rivolgersi ad un oculista, che effettuerà test specifici per la valutazione della secrezione lacrimale e, se opportuno, prescriverà una terapia basata soprattutto sull'impiego di colliri e/o gel in grado di restituire all'occhio la fisiologica umidità.

L'uveite anteriore è la manifestazione oculare più rilevante sia per l'intensità della sintomatologia sia perché può condurre a danni oculari irreversibili. Si tratta di una forma acuta, quindi con una sintomatologia piuttosto intensa, e recidivante, ossia che tende a ripetersi nel tempo. Solitamente colpisce un solo occhio, ma le recidive possono anche interessare l'altro occhio. L'infiammazione può colpire l'iride, il corpo cigliare o entrambi. Se non trattata si può estendere alla parte posteriore dell'occhio con gravi danni funzionali. La sintomatologia è costituita da dolore, bruciore, fotofobia (senso di fastidio procurato dalla luce) e arrossamento a carico dell'occhio interessato. Può essere inizialmente confusa con una congiuntivite, ma di solito l'intensità della sintomatologia è tale da far capire alla persona affetta che si tratta di qualcosa di più serio di una congiuntivite. L'intensità della sintomatologia è tale da indurre, non raramente, le persone affette a recarsi in un pronto soccorso. Talvolta, peraltro, si può manifestare con una sintomatologia lieve e quindi essere sottovalutata. In caso di sintomi sospetti è necessario rivolgersi in tempi brevi ad un oculista che, utilizzando le apposite attrezzature quale la lampada a fessura verificherà presenza e tipo d'infiammazione a carico della parte anteriore dell'occhio. Una distinzione importante che viene fatta in queste situazioni è quella tra forma granulomatosa (presenza di addensati nella camera anteriore) e forma non granulomatosa. Quest'ultima è la forma che si verifica in corso di AP. La terapia immediata si basa sull'uso di colliri a base di cortisone, per ridurre subito l'infiammazione, e colliri midriatici, ossia che dilatano l'iride. Questi ultimi sono molto importanti per evitare la formazione di aderenze tra l'iride e la cornea, con conseguente deformazione dell'iride. In alcuni casi la terapia cortisonica locale non è sufficiente a far regredire l'infiammazione per cui è necessario ricorrere all'uso di cortisonici per via sistemica, di solito per via orale. In rari casi per indurre una regressione della fase acuta si deve ricorrere anche agli immunosoppressori, in particolare alla ciclosporina. Superata la fase acuta bisognerà valutare l'opportunità di terapie finalizzate a prevenire numero ed intensità delle recidive. Questa decisione si basa sulla frequenza degli episodi e sulla loro gravità. Se si verificano recidive molto distanziate nel tempo e di lieve intensità, è logico limitarsi a curare

i singoli episodi, quando si manifestano, solo con terapie locali. Altrimenti è preferibile impiegare farmaci immunosoppressori, sia per evitare i sintomi dell'uveite che per prevenire i danni procurati dall'infiammazione e quelli da un uso frequente di colliri al cortisone (cataratta e glaucoma). I farmaci utilizzabili con questa finalità sono methotrexate, ciclosporina e tutti gli inibitori del TNF-alfa ad eccezione di etanercept. Ciclosporina è di solito poco utilizzata perché non è molto efficace sulla sintomatologia articolare e gravata da vari effetti collaterali.

I nuovi farmaci biologici, ossia gli inibitori della IL-17 e della IL-23, e gli inibitori della Janus chinasi (tofacitinib e upadacitinib) utilizzabili per la terapia dell'AP non sono utili per l'uveite o perché non efficaci o perché non studiati in questa patologia.

Ha risposto a questa domanda il Dott. Antonio Marchesoni Reumatologo dell'Humanitas San Pio X di Milano.

► *Quali sono gli esami utili per la diagnosi di artrite psoriasica?*

Non vi sono esami di laboratorio specifici per la diagnosi di artropatia psoriasica (AP). La AP poliarticolare può essere in alcuni casi indistinguibile dalla artrite reumatoide (AR), in tali casi la determinazione del fattore reumatoide (RF) e/o dei più specifici anticorpi verso i peptidi citrullinati (ACPA) può essere utile per meglio identificare i pazienti con AR. Però, bisogna considerare che il RF e gli ACPA sono anche presenti nel 5-13% dei pazienti con AP. Gli indici di infiammazione, velocità di eritrosedimentazione (VES) e proteina C-reattiva (PCR), sono elevati solo nella metà dei pazienti con AP. La determinazione di tali indici, in particolare la PCR, è uno dei parametri utilizzati per calcolare gli indici di attività di malattia nella AP (DAS28, DAPSA, ASDAS). Però elevati livelli di VES e PCR non sono specifici della AP e possono trovarsi anche in condizioni associate a tale artrite come infezioni, tumori, etc. Nella AP, in particolare quando sono elevati gli indici di infiammazione, può essere presente una modesta anemia detta dell'infiammazione cronica. Nel 50% circa dei pazienti con AP con interessamento della colonna vertebrale è presente il gene HLA-B27, che può essere ricercato attraverso un esame del sangue. Può essere presente anche un incremento dell'acido urico che rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare. Quando sono interessate

le grandi articolazioni, come il ginocchio, può essere prelevato il liquido sinoviale (il fluido contenuto nell'articolazione) attraverso un'artrocentesi. La conta dei globuli bianchi, l'esame colturale e la ricerca dei cristalli nel liquido sinoviale sono utili per differenziare la AP dalla osteoartrosi, artrite infettiva e artropatia da cristalli.

Ha risposto a questa domanda il Professore Carlo Salvarani, Professore di Reumatologia nell'Università di Modena e Reggio Emilia.

► ***L'attività fisica e l'alimentazione possono aiutare i pazienti con artrite psoriasica?***

L'artrite psoriasica è una malattia infiammatoria cronica che colpisce l'apparato muscoloscheletrico provocando dolore e rigidità e, di conseguenza, rendendo difficoltoso il movimento. Ciononostante, lo sport, e in generale l'attività fisica, fanno parte integrante della gestione non farmacologica del paziente con artrite psoriasica purché siano programmati appositamente per ogni singolo paziente con lo scopo di migliorare lo stato di salute e non per peggiorarlo. Un programma di esercizi studiato su misura contribuisce a ridurre il dolore e migliorare la funzionalità articolare. Non tutti i tipi di sport vanno bene. In generale, camminare, nuotare, andare in bicicletta, fare yoga, tai chi o pilates sono attività sicure che possono essere svolte tranquillamente dopo averle concordate con il proprio reumatologo e con i professionisti del fitness a cui ci si rivolge. Mantenersi in attività ha un impatto importante sia sull'infiammazione che sulla salute generale.

L'esercizio fisico gioca un ruolo importante nel controllo del peso e nella prevenzione delle malattie cardiovascolari e metaboliche che si ritrovano frequentemente associate nei pazienti con artrite psoriasica. Numerose evidenze suggeriscono un ruolo della dieta nell'incrementare il rischio di sviluppo di molte malattie croniche. Seguire fin dai primi anni di vita un'alimentazione equilibrata significa fare una prevenzione primaria perché alcuni costituenti nutrizionali possono svolgere una funzione protettiva contro i processi infiammatori che sono alla base dello sviluppo dell'artrite psoriasica.

In generale, una dieta ad alto contenuto calorico, ricca di grassi totali e saturi, carboidrati raffinati e con un basso contenuto di fibre e antiossidanti può aumentare il rischio di sviluppo di artrite psoriasica sia direttamente,

attraverso l'aumento dell'infiammazione, che indirettamente attraverso la coesistenza di obesità. Al contrario, l'adesione alla dieta mediterranea, ricca di alimenti a base vegetale come cereali integrali, legumi, frutta, verdura, olio extravergine di oliva e con bassi consumi di carne rossa, e il mantenimento di un peso corporeo normale, può potenzialmente ridurre il rischio futuro di sviluppare un'artrite. Tale approccio può essere anche utile in chi è già affetto da artrite psoriasica in quanto determinerebbe una malattia meno aggressiva. Comunque, va sottolineato che, nonostante le crescenti evidenze, le prove sulle possibili relazioni tra artrite psoriasica e dieta non sono ancora del tutto conclusive. Per tale motivo vere e proprie restrizioni dietetiche non sono raccomandate e l'uso di integratori non necessari deve essere evitato.

Ha risposto a questa domanda il Dott. Salvatore D'Angelo del Dipartimento di Reumatologia della Lucania, Ospedale San Carlo di Potenza.

► *La terapia termale è utile nell'artrite psoriasica?*

Diversi studi, alcuni dei quali condotti presso il centro di riferimento di Reumatologia di Padova, hanno dimostrato che, nei pazienti con artrite psoriasica, l'associazione della medicina termale eseguita in maniera costante (acque termali, balneoterapia, impacchi di fanghi, bagni di sale) alla terapia farmacologica ha permesso di ridurre l'attività della malattia articolare (misurata come numero di articolazioni dolenti e/o tumefatte, dolore spondilítico, parametri biochimici di malattia, quadro ecografico e cutaneo (PASI) nonché di migliorare le capacità funzionali del paziente durante le attività quotidiane.

Inoltre, si è visto come, nei pazienti che si sottoponevano in maniera regolare a tali sedute di terapia termale, il rischio di una riacutizzazione di malattia fosse più basso rispetto a chi era trattato solo con la terapia farmacologica.

Ha risposto a questa domanda la Professoressa Roberta Ramonda, Professore Associato di Reumatologia nell'Università di Padova.

INDICE

L'ARTRITE PSORIASICA

Eziopatogenesi pag. 6

Fisiopatologia pag. 7

LA PSORIASI

La psoriasi pag. 9

Psoriasi guttata pag. 11

Psoriasi pustolosa pag. 12

Psoriasi eritrodermica pag. 13

Psoriasi delle unghie pag. 15

L'ARTRITE PSORIASICA

Cenni storici pag. 16

Quadri clinici pag. 17

Manifestazioni cliniche extra-articolari pag. 20

La diagnosi pag. 21

Terapia pag. 22

I farmaci pag. 24

LA RISPOSTA DEGLI ESPERTI pag. 30

Nella tua Regione rivolgiti a: