

## Diagnosi e terapia dell'artrite psoriasica

*In ogni paziente che presenti alcuni sintomi quali un'artropatia infiammatoria, una dattilite di mani o piedi o un'entesite sarebbe opportuno ricercare le lesioni cutanee tipiche della psoriasi, per valutare la possibilità di essere in presenza di artrite psoriasica, anche se talora il coinvolgimento cutaneo può essere sfumato o assente. La terapia, che dispone di nuovi presidi, è volta alla riduzione della sintomatologia e alla prevenzione della progressione di malattia*

L'artrite psoriasica (AP) è una patologia infiammatoria associata alla psoriasi, appartenente al gruppo delle spondiloartriti sieronegative<sup>1</sup> (tabella 1), affezioni che si caratterizzano per alcuni elementi clinici e di laboratorio in comune. In particolare, condividono il prevalente interessamento dello scheletro assiale (rachide e articolazioni sacro-iliache) e periferico di tipo asimmetrico, la possibile osservazione nell'ambito familiare (ascendenti e collaterali) della stessa spondiloartrite o di una forma diversa, l'assenza nel siero del fattore reumatoide (da cui deriva l'aggettivo "sieronegative"), la frequente associazione con l'antigene di istocompatibilità HLA B27.<sup>2</sup> La psoriasi è una dermatosi eritemato-desquamativa, ad andamento cronico, recidivante, ad impronta genetica multifattoriale, che necessita di fattori scatenanti per estrinsecarsi. La sua prevalenza nella popolazione generale oscilla intorno al 2-3%, con notevoli variazioni tra

differenti aree geografiche. Colpisce i due sessi nella stessa misura. Può comparire in qualsiasi età, con un picco di incidenza tra i 20 e i 39 anni. Nel 30% circa dei pazienti la malattia si ritrova nei parenti di primo grado. In Italia vengono diagnosticati circa 34.000 nuovi casi ogni anno.<sup>3</sup>

L'artrite si osserva in una percentuale del 5-8% nei soggetti con psoriasi, sebbene, secondo alcuni autori, tale percentuale sarebbe decisamente maggiore, oscillando tra il 30% e il 40%, in presenza di lesioni cutanee gravi.<sup>4</sup>

Nel maggioranzenza dei casi (75%) la psoriasi precede la comparsa delle manifestazioni articolari, più rara è l'insorgenza sincrona del coinvolgimento cutaneo e articolare (15%), mentre ancora meno frequente (10%) è l'osservazione dell'artropatia prima della dermatosi.<sup>5</sup> In un piccolo sottogruppo di pazienti l'AP può essere diagnosticata anche in assenza di psoriasi (AP *sine psoriasis*).

### Varianti cliniche

Nel 1973 Moll e Wright<sup>6</sup> proposero la classificazione, ancora oggi utilizzata, dell'artrite psoriasica in cinque sottogruppi (tabella 2).

L'oligoartrite asimmetrica è la forma di più frequente osservazione (70% circa dei casi), caratterizzata dal coinvolgimento prevalente di un'articolazione periferica, in genere ginocchio o caviglia, talvolta in associazione con una dattilite e/o con l'interessamento di una o due interfalangee distali (IFD) delle dita delle mani o dei piedi.<sup>5</sup>

La dattilite (o dito a "salsicciotto") è una caratteristica distintiva dell'AP, sebbene possa anche essere osservata nei pazienti con artrite "reattiva". Clinicamente si manifesta con una tumefazione omogenea di un dito della mano o del piede determinata dalla tenosinovite del tendine flessore e associata alla sinovite delle articolazioni del dito.

L'AP può presentarsi con una poliartrite simmetrica per il coinvolgimento delle articolazioni di mani, polsi, piedi e ginocchia, che pone problemi di diagnosi differenziale, in particolare nelle fasi precoci di malattia, con l'artrite reumatoide.<sup>7</sup>

La spondilite si osserva in circa il 40% dei pazienti con AP, spesso in associazione con una sinovite, frequentemente monolaterale, delle articolazioni sacro-iliache.

### Tabella 1

#### Spondiloartriti o entesoartriti sieronegative

- Spondilite anchilosante
- Artrite psoriasica
- Entesoartrite enteropatica (in corso di morbo di Crohn e di colite ulcerosa)
- Entesoartrite reattiva (sindrome di Reiter o artriti reattive B27 correlate)
- Entesoartriti indifferenziate

(Classificazione delle malattie reumatiche, Società Italiana di Reumatologia, 1998)

Tabella 2

**Sottogruppi clinici dell'artrite psoriasica**

- Artrite delle articolazioni interfalangee distali delle mani e dei piedi
- Artrite mutilante
- Poliartrite simmetrica simil-reumatoide
- Oligoartrite asimmetrica con dattilite
- Spondilite con o senza artrite periferica

(Classificazione di Moll e Wright, 1973)

Il coinvolgimento assiale, ma non quello periferico, è strettamente associato con la positività dell'antigene di istocompatibilità HLA B27.<sup>8</sup> L'infiammazione delle articolazioni interfalangee distali (IFD) delle dita delle mani rappresenta un altro elemento peculiare. Le tipiche alterazioni ungueali della psoriasi rappresentate da punteggiature (pitting), striature e onicolisi, sebbene possano associarsi a ciascun sottogruppo dell'AP, si osservano più frequentemente in presenza di sinovite delle IFD.<sup>8</sup>

L'artrite mutilante, fortunatamente rara, è caratterizzata dal tipico aspetto a "cannocchiale" delle dita delle mani, meno frequentemente dei piedi, determinato dall'acroosteolisi delle falangi distali. L'equivalente radiografico di tale forma è dato dal cosiddetto aspetto a "pencil in cup" (matita nel cappuccio) per l'appuntamento dell'estremità distale della falange intermedia e per lo svasamento della base della falange distale dovuto alla calcificazione capsulare bilaterale con erosione centrale, in corrispondenza dell'inserzione del tendine del flessore o estensore.<sup>8</sup>

L'entesite, caratterizzata dall'infiammazione dei punti di inserzione di tendini, legamenti e capsule sull'osso, rappresenta la tipica alterazione delle spondiloartriti sieronegative.<sup>9</sup>

Rilevanza a questo aspetto è stata data dalla Società Italiana di Reumatologia che nel 1998, nell'ultima stesura della "classificazione delle malattie reumatiche", ha sostituito il termine di "spondiloartriti" con quello di "entesoartriti", mettendo in risalto il ruolo patogenetico

svolto dall'entesopatia in questo gruppo di affezioni.<sup>1,10</sup>

Nell'artrite psoriasica le entesi più frequentemente interessate sono l'inserzione del tendine di Achille a livello del calcagno, la fascia plantare e le inserzioni muscolo-tendinee a livello pelvico; la stessa spondilite può essere considerata un esempio di entesite multipla.<sup>5</sup> L'impiego sempre maggiore della risonanza magnetica nella diagnostica strumentale delle malattie reumatiche ha permesso di dimostrare che l'infiammazione perientesale, unitamente all'edema osseo, è tipica dell'AP in fase precoce e non dell'artrite reumatoide. La sinovite dell'AP sarebbe secondaria all'entesite, in quanto le entesi sono intimamente associate con la sinovia articolare. Pertanto, è verosimile che l'infiammazione sinoviale sia innescata dal rilascio all'interno della cavità articolare di mediatori pro-infiammatori provenienti dalle entesi poste nelle vicinanze.<sup>8</sup>

## Terapia

La terapia dell'artrite psoriasica si basa sul trattamento dei sintomi e sull'impiego di farmaci di fondo (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs o DMARDs) in grado di interferire con i meccanismi patogenetici della malattia.<sup>8</sup>

I farmaci antinfiammatori non steroidei sono generalmente efficaci, in quanto favoriscono la scomparsa o la riduzione del dolore e della tumefazione articolare.<sup>9</sup> Sebbene si ritenesse in passato che l'uso dei Fans, a causa del blocco dell'attività

della via ciclo-ossigenasica, potesse favorire l'esacerbazione delle lesioni cutanee nei soggetti con psoriasi per lo sbilanciamento verso la sintesi dei leucotrieni prodotti dalla via lipo-ossigenasica, è stato dimostrato che tale possibile effetto collaterale è clinicamente irrilevante.<sup>11</sup>

L'uso dei corticosteroidi per via sistemica è, in linea di massima, da evitare per le possibili esacerbazioni delle lesioni psoriasiche, a volte con comparsa di forme pustolose generalizzate, a seguito della sospensione del farmaco.<sup>12</sup> Tuttavia, i corticosteroidi per via intra-articolare possono risultare utili nel trattamento delle mono-oligoartriti persistenti.

Escludendo la forma mono-oligoarticolare dell'AP, che spesso è controllata con l'impiego esclusivo dei Fans, la forma poliarticolare simmetrica simil-reumatoide e, recentemente, la forma spondilitica, almeno per quanto attiene l'impiego dei farmaci "biologici" (anti-TNF alfa), necessitano dell'utilizzo dei farmaci di fondo, somministrati con lo scopo di controllare la progressione della malattia.<sup>13</sup>

### DMARDs

Attualmente i DMARDs maggiormente impiegati sono la sulfasalazina (SSZ), il metotrexato (MTX) e la ciclosporina A (CIC), in monoterapia o in associazione tra di loro.

#### Sulfasalazina

È nota da tempo l'efficacia della sulfasalazina nei confronti sia delle manifestazioni cutanee sia di quelle articolari nei pazienti con psoriasi.<sup>14,15</sup> Inoltre ha dimostrato di favorire un'attenuazione del dolore, tumefazione e dolorabilità articolare, della rigidità mattutina e una riduzione degli indici specifici di flogosi. Tuttavia, non mancano opinioni contrastanti sull'efficacia del farmaco nei pazienti con AP, in particolare è stata segnalata una modesta azione sulla sinovite articolare periferica e nessun effetto, a pari del metotrexato, nelle forme a coinvolgimento assiale.<sup>16</sup>

Pur essendo ampiamente impiegata nei pazienti con artrite psoriasica, la patologia non è segnalata tra le indicazioni al trattamento riportate nella scheda tecnica.

Come per l'artrite reumatoide la dose consigliata è di 2 g/die, iniziando con 500 mg/die e aumentando di 500 mg ogni settimana, allo scopo di ridurre la frequenza degli effetti collaterali, in particolare gastrointestinali. Infatti, è proprio l'intolleranza gastrointestinale a rappresentare il suo principale limite d'impiego, in quanto oltre il 40% dei pazienti non riesce a tollerare il farmaco alla dose piena per la comparsa di importanti disturbi gastroenterici (nausea, vomito, malessere, dolore addominale, anoressia).<sup>17</sup> Anche la cefalea e le vertigini sono di non rara osservazione nel corso del trattamento. Un rash cutaneo pruriginoso e maculo-papulare, un incremento degli enzimi epatici, una leucopenia e, meno frequentemente, una piastrinopenia rappresentano altri possibili effetti collaterali del farmaco.

È opportuno fare eseguire ai pazienti in trattamento con sulfasalazina un controllo dell'emocromo e delle transaminasi a intervalli mensili nei primi tre mesi di terapia, nel corso dei quali si osservano più frequentemente le alterazioni ematologiche ed epatiche, successivamente ogni tre mesi.

### Metotrexato

Il metotrexato viene considerato da molti reumatologi il farmaco di riferimento nei pazienti con AP in quanto ha dimostrato di essere efficace sia sul versante articolare sia su quello cutaneo.<sup>18</sup> Inoltre, è attivo nell'arco di poche settimane e presenta un buon profilo di sicurezza, tanto che oltre il 60% dei pazienti rimane in terapia con il farmaco per più di due anni.<sup>8</sup>

Tuttavia, in alcuni studi la sua efficacia nel trattamento dell'AP è stata messa in discussione.<sup>19</sup>

Analogamente alla sulfasalazina, l'artrite psoriasica non è annoverata tra le patologie riportate nelle indicazioni al trattamento nella

scheda tecnica del farmaco.

La dose raccomandata è di 7.5-15 mg a settimana, somministrata in singola dose per via im o suddivisa in due dosi per via orale in un intervallo di 12 ore lo stesso giorno. Il dosaggio può essere aumentato a 25-30 mg/settimana fino al raggiungimento del miglioramento clinico.<sup>13</sup>

Tra i principali effetti collaterali di minore entità del farmaco, che si osservano nel 20-30% dei pazienti, vanno segnalati: stomatite, malessere, nausea, vomito, diarrea, cefalea e lieve alopecia.<sup>20</sup> Molti di questi effetti sono correlati a una deplezione di folati e possono essere ridotti in frequenza con una supplementazione settimanale di acido folico (10-15 mg). Gli effetti collaterali gravi a carico del fegato, midollo osseo, polmone, seppur relativamente infrequenti, possono mettere in pericolo la vita dei soggetti trattati.<sup>21,22</sup> Inoltre, i pazienti dovrebbero essere avvertiti del possibile sviluppo di neoplasie ematologiche, come il linfoma non Hodgkin, nel corso della terapia, sebbene siano segnalati casi nei quali il linfoma sia regredito dopo la sospensione del farmaco senza la necessità di iniziare un trattamento chemioterapico.<sup>20</sup>

Un costante monitoraggio della funzionalità epatica e renale, della crasi ematica e un attento controllo dei fattori di rischio di tossicità sono raccomandati nei pazienti che ricevono la terapia con metotrexato. In particolare, va limitato l'uso di bevande alcoliche e va evitata la concomitante somministrazione del trimetoprim-sulfametossazolo, in quanto può aumentare gli effetti citotossici del metotrexato per l'inibizione da parte del trimetoprim dell'enzima antifolato-reduttasi. Inoltre, i salicilati e i Fans, frequentemente utilizzati dai pazienti con AP, possono favorire un incremento dei livelli sierici del farmaco, potendo ridurne l'eliminazione renale e la secrezione tubulare, oltre a un effetto di "spiazzamento" dai siti di legame delle proteine plasmatiche.<sup>20</sup>

### Ciclosporina A

La ciclosporina A è uno dei farmaci più efficaci nella terapia di forme severe di psoriasi e di AP.<sup>23</sup> La risposta clinica sia delle lesioni cutanee sia del coinvolgimento articolare è dose-correlata, richiede un dosaggio di 1.5-5 mg/kg/die e si osserva dopo 3-4 settimane di trattamento nella maggioranza dei pazienti.<sup>13</sup> Nella scheda tecnica il farmaco viene indicato per i pazienti con psoriasi grave, nei quali le terapie convenzionali siano risultate inefficaci o inappropriate, mentre l'artrite psoriasica non viene menzionata.

I principali limiti dell'impiego della ciclosporina A sono rappresentati dal costo elevato e soprattutto dalla possibile comparsa di gravi effetti collaterali, particolarmente renali, anche con l'impiego di basse dosi. In alcune segnalazioni è stato riportato che le alterazioni renali, caratterizzate da ialinizzazione arteriolare e da sclerosi glomerulare, non sono regredite a seguito della sospensione del farmaco. Pertanto, la scelta della ciclosporina A dovrebbe essere considerata solo in pazienti affetti da forme particolarmente aggressive di AP, non responsive al metotrexato e alla sulfasalazina.<sup>8</sup>

### Farmaci anti-TNF alfa

Con la scoperta che le citochine, in particolare il TNF-alfa, svolgono un ruolo importante nella patogenesi della psoriasi e che i pazienti con AP presentano elevati livelli di TNF-alfa nella membrana sinoviale, nel siero e nelle lesioni cutanee, negli ultimi anni sono comparsi in letteratura studi che hanno messo in risalto l'efficacia dei farmaci anti-TNF alfa nell'indurre un miglioramento delle manifestazioni cliniche cutanee ed articolari della malattia.<sup>24,25</sup>

Attualmente in Italia sono disponibili adalimumab, etanercept, infliximab e il loro impiego viene riservato, in ambito reumatologico, ai pazienti affetti da artrite reumatoide e da spondiloartriti che non

rispondono ai trattamenti convenzionali. Queste molecole, oltre a favorire una marcata riduzione dei segni e sintomi della flogosi articolare, hanno dimostrato di essere in grado di rallentare o arrestare la progressione di queste patologie.

## Conclusioni

L'artrite psoriasica è un'entità clinica ben definita appartenente al gruppo delle spondiloartriti sieronegative. Negli ultimi anni il progredire delle conoscenze e l'utilizzo di tecniche diagnostiche di imaging, in particolare la risonanza magnetica, hanno posto in risalto come l'entesite, cioè l'infiammazione delle inserzioni di tendini, legamenti e capsule articolari sull'osso, rappresenti l'elemento caratterizzante e precoce dell'AP e di tutto il gruppo delle spondiloartriti.

Sebbene l'artrite psoriasica venga considerata una forma meno aggressiva, analogamente all'artrite reumatoide può causare marcate e diffuse erosioni articolari in grado di favorire una disabilità di grado elevato.

Una revisione dei dati della letteratura indica che la sulfasalazina, il metotrexato e la ciclosporina A sono i DMARDs più comunemente utilizzati, i quali hanno dimostrato una buona efficacia sulle manifestazioni articolari periferiche e cutanee della malattia, ma di non interferire in maniera significativa sulla componente assiale.

L'ampliarsi delle conoscenze sul ruolo centrale delle citochine, ed in particolare del TNF-alfa, nella patogenesi della psoriasi e dell'AP, hanno portato negli ultimi anni all'impiego di farmaci anti-TNF alfa nei pazienti con AP, con risultati estremamente promettenti.

Nell'ambulatorio del medico di medicina generale è opportuno che in ogni paziente che presenti un'artropatia infiammatoria, una dattilite (dito a "salsicciotto") di mani o piedi o una entesite vadano ricercate le tipiche lesioni eritemato-desquamative cutanee della

psoriasi nelle sedi tipiche (superficie estensoria delle ginocchia e dei gomiti) e in quelle più "coperte" (cuoio capelluto, orecchio, perineo, ombelico), oltre alle lesioni ungueali (pitting, onicolisi, iper-

cheratosi), ricordando, peraltro, che il coinvolgimento cutaneo può essere sfumato, o addirittura assente, anche in presenza di manifestazioni reumatologiche conclamate.

## BIBLIOGRAFIA

1. Marcolongo R. *Reumatismo* 1999; 51: 1-12.
2. Gladman DD. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 361-6.
3. De Pasquale R. *Reumatismo* 2004; 56: 5-8.
4. Di Giacinto G, Pugliese A. *M.D Medicinae Doctor* 2005; 28: 26-31.
5. Helliwell PS, Wright V. Psoriatic arthritis: clinical features". In: Klippel JH eds. *Rheumatology*. London: Mosby 1998, 6: 21.1-8.
6. Moll JMH, Wright V. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 55-78.
7. Palazzi C et al. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 3-4.
8. Foti R et al. *Reumatismo* 2004; 56: 9-14.
9. Kataria RK, Brent LH. *Am Fam Physician* 2004; 69: 2853-60.
10. Scarpa R, Mathieu A. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 274-80.
11. Pipitone N et al. *Rheumatol* 2003; 42: 1138-48.
12. Bruce IN, Gladman DD. *BioDrugs* 1998; 9: 271-8.
13. Espinoza LR, Cuellar ML. Psoriatic arthritis: management. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. London: Mosby, 1998, 6: 23.1-6.
14. Farr M et al. *Br J Rheumatol* 1990; 29: 46-9.
15. Gupta AK et al. *Arch Dermatol* 1990; 126: 487-93.
16. Clegg DO et al. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2325-9.
17. O Day R. Slow acting antirheumatic drugs. In: Klippel JA, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. London: Mosby 1998, 3: 8.1-10.
18. Espinoza LR et al. *J Rheumatol* 1992; 12: 872-7.
19. Abu-Shakra M et al. *J Rheumatol* 1995; 22: 241-5.
20. Kelly WJ, Supen RP. *Am Fam Physician* 2000; 62: 1607-12.
21. Berthelot JM et al. *Rev Rhum* 1995; 7: 477-86.
22. McKenna KE, Burrows D. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 24-7.
23. Steinsson K et al. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 603-6.
24. Mease PJ et al. *Lancet* 2000; 356: 385-90.
25. Van der Bosch E et al. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 755-65.