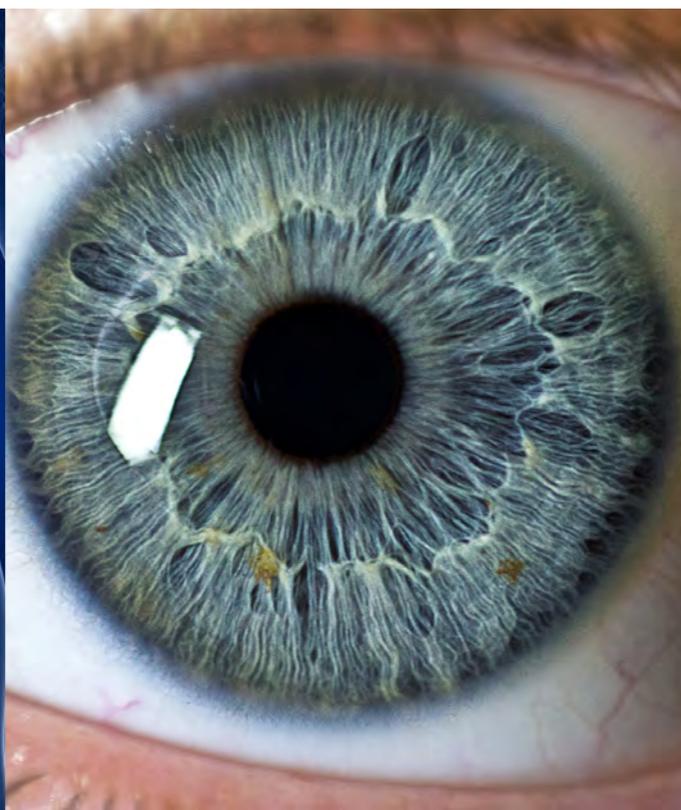


**Artrite psoriasica e manifestazioni intestinali,
dermatologiche, oculistiche e metaboliche.
Serve un approccio multidisciplinare.**

PDF INTERATTIVO





→ Introduzione	3
→ Gestione dell'artrite psoriasica: le raccomandazioni EULAR e GRAPPA	4
→ Artrite psoriasica e artrite reumatoide, quanto si somigliano e quanto sono diverse?	8
→ Artrite reumatoide e artrite psoriasica a confronto: approccio 'Treat-to-Target' e quando iniziare i biologici	12
→ Ottimizzazione del percorso terapeutico nel paziente con artrite psoriasica	16
→ Quando coesistono spondiloartriti e malattie infiammatorie croniche intestinali. Come gestire questi pazienti?	20
→ Artrite psoriasica e psoriasi: la gestione condivisa del paziente da parte del dermatologo e del reumatologo	28
→ Uveite: modalità di gestione condivisa della malattia da parte dell'oculista e del reumatologo	34
→ La sindrome metabolica nel paziente con malattia psoriasica	39
→ Ruolo dell'imaging nel coinvolgimento assiale	43
→ Approccio diagnostico terapeutico al paziente con dattilite ed entesite	46

Introduzione

L'**artrite psoriasica** è una malattia infiammatoria cronica che presenta un ampio spettro di manifestazioni cliniche e un decorso variabile e spesso complesso, tale da richiedere, in alcuni casi, un approccio multidisciplinare.

Oltre alla componente articolare e cutanea (l'artrite psoriasica colpisce circa il 30% dei pazienti con psoriasi), il decorso di un paziente può essere complicato anche da altre manifestazioni extra-articolari e da comorbidità. Tra le più frequenti troviamo l'**uveite anteriore acuta**, le **malattie infiammatorie croniche intestinali** (malattia di Crohn e colite ulcerosa) e la **sindrome metabolica**.

Abbiamo cercato di fare il punto sul trattamento dell'artrite psoriasica avvalendoci del supporto di un team interdisciplinare di esperti coinvolti a vario titolo nella gestione della patologia del suo trattamento: reumatologi, dermatologi, oculisti e gastroenterologi.

Con questi specialisti abbiamo approfondito le nuove raccomandazioni per il trattamento dell'artrite psoriasica e delle sue diverse manifestazioni, che hanno recepito la necessità di adottare la strategia 'treat-to-target' e il 'tight control' (già in uso per l'artrite reumatoide) e ridefinito il posizionamento delle varie opzioni terapeutiche disponibili.

A tal riguardo, è stato effettuato anche un confronto tra il percorso diagnostico-terapeutico del paziente con artrite psoriasica e quello del paziente affetto da artrite reumatoide.

Abbiamo approfondito la diagnosi e la gestione delle manifestazioni cutanee, oculari e intestinali della malattia psoriasica, e si è evidenziata la necessità e la possibilità di una diagnosi precoce di questa condizione, allo scopo di ritardare la disabilità e ridurre l'impatto sulla qualità della vita del paziente. Sempre in ambito diagnostico, è stato sottolineato il ruolo cruciale dell'imaging.

Gli esperti hanno sottolineato la necessità di una collaborazione virtuosa tra il reumatologo e gli altri specialisti coinvolti nella gestione delle diverse manifestazioni di malattia.

Dal dialogo con gli esperti è emerso che il raggiungimento di una remissione prolungata della malattia è possibile solo attraverso una gestione personalizzata e condivisa del paziente tra reumatologo, dermatologo, gastroenterologo, oculista ed esperto di problemi metabolici.

La gestione condivisa del paziente affetto da malattia psoriasica deve riguardare tutti gli aspetti, sia diagnostici sia terapeutici, e deve mirare sia ad un accorciamento dei tempi necessari alla diagnosi sia all'avvio di una terapia appropriata nel più breve tempo possibile, per impedire l'insorgenza di complicanze.

Obiettivo di questo speciale PharmaStar dedicato alla malattia psoriasica nelle sue molteplici declinazioni è quello di offrire al clinico, coinvolto a vario titolo nell'ambito del suo trattamento, una breve rassegna delle tematiche coinvolte nella diagnosi e nella cura della malattia, per contribuire a un ampliamento e a un aggiornamento delle sue conoscenze sull'argomento.

Nella speranza di essere riusciti nell'impresa, auguriamo una buona lettura.

Gestione dell'artrite psoriasica: le raccomandazioni EULAR e GRAPPA

L'artrite psoriasica (AP) è una patologia infiammatoria cronica delle articolazioni su base autoimmunitaria (spesso - almeno in un paziente su tre - associata con la psoriasi), con una predisposizione genetica e determinata dall'interazione di fattori scatenanti, quali ad esempio infezioni virali o traumi fisici.

In realtà, l'AP è una malattia ben più complessa, in quanto non limitata solo alla cute e alle articolazioni. "Sarebbe più corretto, alle luce delle conoscenze attuali, parlare di malattia psoriasica, comprendendo al suo interno, oltre all'interessamento cutaneo e articolare, anche le manifestazioni extra-articolari tra cui quelle gastrointestinali, e le comorbidità tra cui quelle metaboliche e cardiovascolari." ha affermato ai microfoni di Pharmastar il professor Ignazio Olivieri, Direttore del Dipartimento di Reumatologia della Regione Basilicata e attuale presidente della Società Italiana di Reumatologia.

La terapia dell'AP ha fatto enormi passi in avanti negli ultimi anni e il merito di ciò va in parte ascritto alle raccomandazioni per il trattamento delle diverse manifestazioni di questa patologia formulate dalla European League Against Rheumatism (EULAR) e dal Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA, www.grappanetwork.org) che hanno reso possibile un'armonizzazione dell'approccio terapeutico a livello internazionale.

Il 2016 si è aperto con la pubblicazione di due aggiornamenti relativi alle raccomandazioni sopracitate. È in dirittura d'arrivo, invece, la pubblicazione di un set di raccomandazioni, tutto italiano, specificamente rivolto all'avvio della terapia con farmaci biologici in questi pazienti.

Nello spiegare ai nostri microfoni le ragioni alla base della necessità di ag-



Dottor Ignazio Olivieri

GUARDA L'INTERVISTA

giornamento delle raccomandazioni EULAR e GRAPPA, Olivieri ha sottolineato come gli estensori delle stesse abbiano fatto propria la strategia 'Treat-to-target' e il concetto del 'tight control' come per l'artrite reumatoide (AR), in cui l'obiettivo del trattamento farmacologico consiste nel raggiungere uno stato di remissione di malattia o, quanto meno, di ridotta attività di malattia; perché ciò sia possibile, è necessario visitare il paziente più frequentemente rispetto agli standard di una volta, al fine di monitorare il raggiungimento del target prefissato con la terapia in corso e, in caso di fallimento, sostituire il trattamento inefficace con un altro fino a ottenere il controllo della malattia.

Gli aggiornamenti delle raccomandazioni EULAR e GRAPPA, inoltre, hanno ridefinito il posizionamento delle varie opzioni terapeutiche disponibili, DMARD convenzionali di sintesi (DMARDcs) e DMARD biologici (DMARDb, farmaci anti-TNF *in primis*), alla luce dell'inclusione nel nuovo armamentario terapeutico dei biosimilari di alcuni DMARDb, dei DMARDb con meccanismi d'azione alternativi all'inibizione



del TNF (inibitori di IL-12/23, inibitori di IL-17) e dei DMARD sintetici a target (DMARDts, come gli inibitori della PDE4).

Le raccomandazioni EULAR

L'aggiornamento delle raccomandazioni EULAR sulla gestione del trattamento dell'AP si basa su una ricerca sistematica della letteratura prodotta da gennaio 2010 a dicembre 2014 sui farmaci impiegati nell'AP. I farmaci presi in considerazione sono stati i FANS, i glucocorticoidi, i DMARDcs, i DMARDb (farmaci anti-TNF *in primis*) e i DMARDts.

La ricerca sistematica della letteratura è stata limitata ai soli trial clinici randomizzati in cui erano riportate misure di efficacia, ma anche dati importanti sulla sicurezza.

Successivamente, sono state formulate le raccomandazioni sulla base delle evidenze disponibili e dell'opinione dei 34 membri esperti della task force, con relativo livello di evidenza e forza della raccomandazione.

L'aggiornamento delle raccomandazioni EULAR si compone di cinque principi generali (*overarching principles*) e 10 raccomandazioni sulla terapia farmacologica dell'AP, tenendo conto sia della manifestazioni articolari sia di quelle extra-articolari della malattia, ma focalizzandosi sull'interessamento muscolo-scheletrico.

I principi generali sottolineano la necessità di percorsi decisionali e di obiettivi di trattamento condivisi.

Quanto alle raccomandazioni:

- si consiglia di iniziare il trattamento del paziente con un DMARDcs dopo insuccesso terapeutico con FANS e terapia topica in presenza di malattia attiva, da far seguire, ove necessario, da un DMARDb o da un DMARDts;
- il primo DMARDb da impiegare dovrebbe essere un farmaco anti-TNF;
- si può considerare la possibilità di utilizzare come DMARDb alternativo ai farmaci anti-TNF un inibitore di IL-12/23 o di IL-17 nei pazienti nei quali il trattamento con un anti-TNF è inappropriato, oppure un DMARDts se i DMARDb sono inappropriati;
- di fronte a un insuccesso terapeutico con un primo DMARDb, si può prendere in considerazione la possibilità di utilizzare un altro DMARDb o un DMARDts.

Le raccomandazioni, strutturate in base all'area di coinvolgimento prevalente di malattia, riportano che, ove il paziente non risponda al FANS (figura 1):

- deve essere mandato dal dermatologo se ha solo un coinvolgimento cutaneo prevalente;

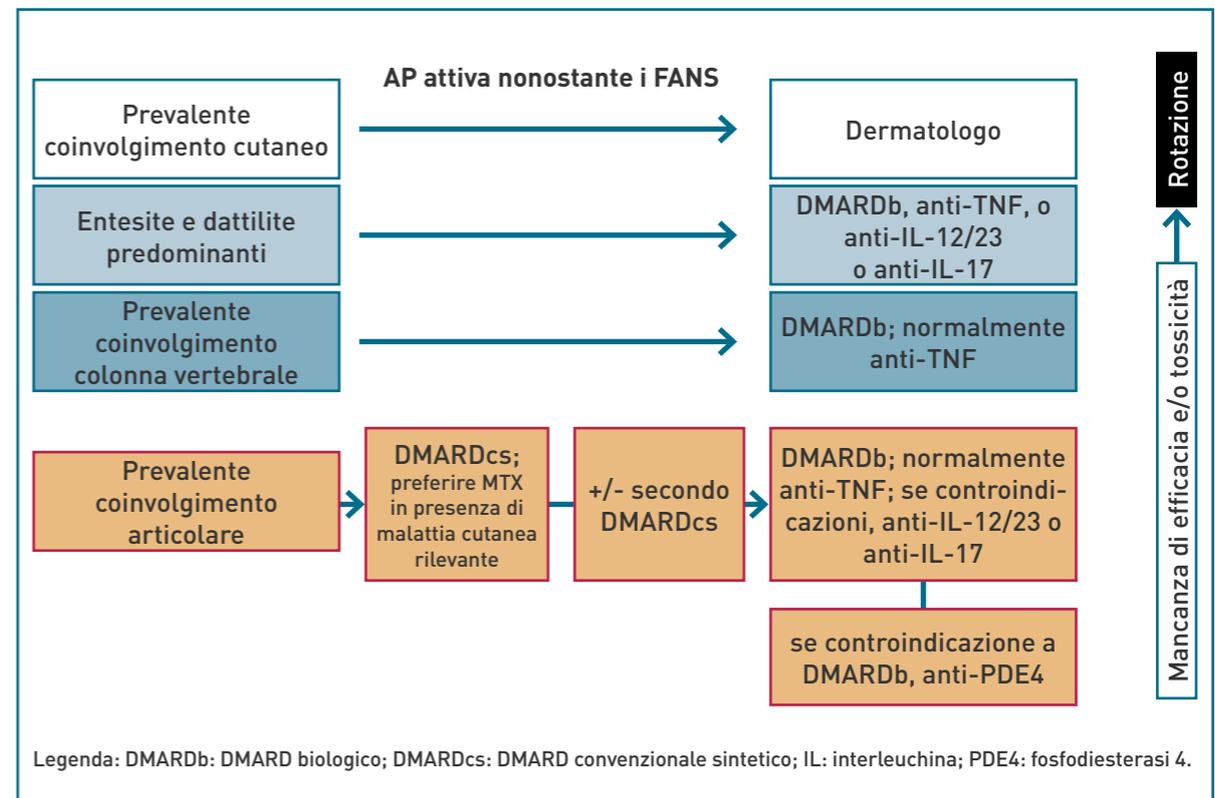


Figura 1

Raccomandazioni EULAR 2015 raggruppate in base all'interessamento di malattia.

- deve essere trattato con DMARDb, se presenta prevalentemente manifestazioni entesitiche e dattilitiche;
- deve essere trattato con DMARDb, solitamente farmaci anti-TNF, se presenta interessamento prevalentemente assiale;
- deve essere inizialmente trattato con un DMARDcs, preferibilmente metotrexate (MTX) in presenza di malattia cutanea e se presenta predominante interessamento periferico. Se il MTX non ottiene i risultati attesi, si può aggiungere un secondo DMARDcs oppure si può passare a un DMARDb, prima un anti-TNF e, se questo è controindicato, un DMARDb avente come target IL-12/23 o IL-17. Se vi è controindicazione anche ai DMARDb, si può passare a un DMARDts (anti-PDE4).

Le raccomandazioni GRAPPA

L'aggiornamento delle raccomandazioni GRAPPA sul trattamento farmacologico dell'AP si basa su una rassegna della letteratura condotta fino alla fine del 2013.

Sono stati successivamente formati sei gruppi di lavoro (costituiti da reumatologi, dermatologi, altri specialisti coinvolti e pazienti), ciascuno dei quali ha preso in considerazione un dominio specifico della malattia psoriasica: l'artrite

periferica, la malattia assiale, l'entesite, la dattilite, la psoriasi e la malattia ungueale. Un altro gruppo, invece, si è dedicato a valutare le comorbilità e le manifestazioni extra-articolari più rilevanti.

Al tal scopo, è stata utilizzata la metodologia GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation), un approccio sistematico allo sviluppo delle linee guida internazionalmente condiviso. Tra le caratteristiche principali del metodo GRADE vi sono un'attenta profilazione dei gruppi di pazienti, degli interventi terapeutici, delle alternative terapeutiche e degli outcome, nonché una classificazione della qualità dell'evidenza utilizzata per la formulazione delle raccomandazioni e la determinazione della forza delle stesse in base alla qualità dell'evidenza, al rapporto rischio-beneficio, alla preferenza dei pazienti relativa alle opzioni di trattamento nonché all'esperienza clinica.

Indicazione	Forte raccomandazione	Raccomandazione condizionale	Forte raccomandazione a sfavore	Assenza di raccomandazioni per mancanza evidenza
Artrite periferica naïve ai DMARD	DMARDcs (MTX, SSX, LEF), TNFi	FANS, CS orali, IA CS, <i>PDE4i</i>		IL-12/23i, IL-17i
Artrite periferica con risposta insoddisfacente a DMARD	TNFi, ustekinumab, PDE4i	FANS, CS orali, IA CS, <i>IL-17i</i>		
Artrite periferica con risposta insoddisfacente a farmaco biologico	TNFi	FANS, CS orali, IA CS, IL-12/23i, <i>IL-17i</i> , PDE4i		
AP assiale, naïve a farmaco biologico (sulla base letteratura AS)	FANS, fisioterapia, analgesia semplice, TNFi	<i>IL-17i</i> , iniezioni di CS, iniezioni sacroiliache, bifosfonati (<i>IL-12/23i</i>)	DMARDcs, IL-6i, CD20i	
AP assiale, con risposta insoddisfacente a farmaco biologico (sulla base letteratura SA)	Fisioterapia, analgesia semplice	FANS, TNFi, <i>IL-12/23i</i> , <i>IL-17i</i>		
Entesite	TNFi (INF, ADM, GOL, CZP)	FANS, fisioterapia, iniezioni di CS (con estrema cautela in quanto tale intervento può determinare rottura delle entesi), <i>PDE4i</i> , <i>IL-17i</i>		DMARDcs
Dattilite	Terapia topica, fototerapia, DMARDcs (MTX, LEF, CyA), TNFi, IL-12/23i, IL-17i, PDE4i	Iniezioni di CS, DMARDcs (MTX, LEF, SSZ), TNFi (ETN), IL-12/23i, <i>IL-17i (SEC)</i> , <i>PDE4i</i>		
Psoriasi (placche)	TNFi, IL-12/23i			
Psoriasi ungueale		Terapia topica, terapia procedurale, DMARDcs (CyA, LEF, acitretina, MTX), IL-17i, <i>PDE4i</i>		

Legenda:

- il testo in corsivo identifica le raccomandazioni condizionali all'impiego di farmaci non approvati a livello regolatorio o derivanti solo da dati provenienti da abstract
- il testo in corsivo e in parentesi identifica una raccomandazione condizionale basata solo su dati provenienti da abstract di un trial proof-of-concept

ADM: adalimumab; CD20i: inibitore CD20; CS: corticosteroidi; CyA: ciclosporina; CZP: certolizumab pegol; GOL: golimumab; IA: intrarticolare; IL-6i: inibitore IL-6; IL-17i: inibitore IL-17; IL-12/23i: inibitore IL-12/23; INF: infliximab; LEF: leflunomide; MTX: metotrexate; PDE4i: inibitore PDE4 (apremilast); SA: spondilite anchilosante; SSX: sulfasalazina; TNFi: inibitore del TNF.

Tabella 1

Sommario raccomandazioni GRADE per la terapia in base al dominio di malattia.



Professor Raffaele Scarpa

GUARDA L'INTERVISTA

Le raccomandazioni formulate sono state classificate come “forte raccomandazione”, “raccomandazione condizionale” e “forte raccomandazione a sfavore”. In alcuni casi non è stato possibile formulare alcuna raccomandazione per mancanza di evidenze.

Focalizzando l'attenzione solo su “forte raccomandazione” emerge che (tabella 1):

- i farmaci anti-TNF sono fortemente raccomandati nel trattamento di tutte le manifestazioni dell'AP (artrite periferica, AP assiale – eccetto nelle forme non adeguatamente responsive ai DMARDb –, entesite, dattilite, psoriasi a placche e ungueale). Limitatamente alla sola dattilite, vi è una raccomandazione condizionale all'impiego di etanercept;
- i DMARDcs possono essere utilizzati nell'artrite periferica naïve ai DMARDcs e nella psoriasi a placche; a differenza delle raccomandazioni EULAR, alcuni DMARDcs - MTX, leflunomide (LEF) e sulfasalazina (SSX) - possono essere utilizzati anche nella dattilite, anche se la raccomandazione è condizionale;
- gli inibitori IL-12/23 possono essere utilizzati sia nell'entesite sia nella psoriasi ungueale;
- gli inibitori della PDE4 e gli inibitori dell'IL-17 possono essere utilizzati sia nell'artrite periferica non adeguatamente responsive ai DMARDcs sia nella psoriasi a placche.

Quanto alle raccomandazioni relative al trattamento delle comorbilità in presenza di AP, solo per fare alcuni esempi:



- si raccomanda lo screening per il virus HIV e i virus dell'epatite, nonché lo screening per la TBC, prima dell'inizio delle terapie, perché questi virus potrebbero alterare la normale risposta immunitaria;
- la prevalenza di depressione e ansia è molto elevata nei pazienti con AP: a tal riguardo, si ricorda come negli USA sia stato inserito nel foglietto illustrativo dei nuovi farmaci per l'AP e la psoriasi l'avvertenza ('warning') di pesare i rischi e i benefici del trattamento in pazienti con storia di depressione e/o pensieri suicidi.

Riassumendo

“L'obiettivo della terapia attuale dell'AP è quello di ottenere la remissione della malattia, in modo da eliminare il dolore e garantire una qualità di vita accettabile ai nostri pazienti” ha ricordato Olivieri.

Con la presenza di nuove opzioni terapeutiche, tale obiettivo è sempre più portata di mano, purché si usino le armi a disposizione in maniera appropriata.

A questo bisogno di appropriatezza rispondono gli aggiornamenti delle raccomandazioni EULAR e GRAPPA sulla terapia farmacologica dell'AP, che, dopo, revisione sistematica della letteratura, hanno stabilito il posizionamento di tutti i farmaci disponibili, tenendo presenti tutte le manifestazioni della malattia psoriasica (interessamento articolare periferico, interessamento delle entesi, dattilite, interessamento della colonna vertebrale, psoriasi e interessamento ungueale) e le comorbidità associate.

Nicola Casella

Bibliografia

[1] L. Gossec, et al. *European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2015-208337.

<http://ard.bmj.com/content/early/2015/12/07/annrheumdis-2015-208337.full>

[2] L.C. Coates, et al. *Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis: Treatment recommendations for psoriatic arthritis 2015. Arthritis Rheumatol.* 2016; doi: 10.1002/art.39573.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.39573/abstract>



- L'AP è una patologia infiammatoria cronica delle articolazioni su base autoimmunitaria con una predisposizione genetica e determinata dall'interazione di fattori scatenanti, quali ad esempio infezioni virali o traumi fisici.
- Oltre che per l'interessamento cutaneo e articolare, la malattia psoriasica si può caratterizzare anche per la presenza di manifestazioni extra-articolari e comorbidità.
- L'aggiornamento delle raccomandazioni EULAR e GRAPPA ha recepito la necessità di adottare la strategia 'Treat-to-target' e il 'tight control' (già in uso per l'artrite reumatoide) anche nella malattia psoriasica.
- Le raccomandazioni hanno ridefinito il posizionamento nella terapia delle varie opzioni terapeutiche disponibili - DMARDcs e DMARDb (farmaci anti-TNF in primis) - alla luce dell'inclusione nel nuovo armamentario terapeutico dei biosimilari di alcuni DMARDb, dei DMARDb con meccanismi d'azione alternativi all'inibizione del TNF (inibitori dell'IL-12/23, inibitori dell'IL-17) e dei DMARDts (come gli inibitori della PDE4).

Artrite psoriasica e artrite reumatoide, quanto si somigliano e quanto sono diverse?

Le due malattie allo specchio per diagnosi e classificazione

L'artrite reumatoide (AR) e l'artrite psoriasica (AP) sono due malattie che presentano alcuni aspetti comuni, come quelli erosivi classici. Sono, infatti, malattie che causano entrambe danno osseo, ma hanno meccanismi solo in parte sovrapponibili.

Per anni sono state considerate molto simili, in realtà sono patologie molto diverse. Per esempio, nella pratica clinica quotidiana l'AR è una malattia dal decorso più omogeneo rispetto all'AP.

“Sono entrambe malattie articolari, delle articolazioni, e molte volte anche i sintomi, soprattutto il dolore, possono far pensare che abbiano un'origine comune” ha dichiarato il professor Ennio Lubrano, dell'Università degli Studi del Molise, ai microfoni di Pharmastar. “In realtà, le acquisizioni a livello conoscitivo le hanno rese abbastanza distinte. Perciò, usare lo stesso paradigma e la stessa terminologia non sempre porta agli stessi risultati”.

Sicuramente hanno alcuni punti in comune, come la necessità di diagnosi precoce e di una strategia di trattamento aggressiva adeguata, cioè proporzionata alla gravità della malattia, per arrivare a seguire il paziente nel tempo con i massimi risultati (figura 1).

“Per quanto riguarda il percorso biologico della malattia, sappiamo un po' di più sull'artrite reumatoide; abbiamo imparato che i pazienti che ne sono affetti sviluppano gli anticorpi anti-citrullina e mostrano un innalzamento del fattore reu-

AR	AP
Diagnosi precoce	Diagnosi precoce
Trattamento precoce	Trattamento precoce
Treat-to-target	Treat-to-target
Utilizzo precoce del biologico	Utilizzo precoce del biologico
Controllo omnicomprensivo della malattia	Pieno controllo delle caratteristiche cliniche

Figura 1
Lo stesso paradigma per due diverse malattie.



GUARDA L'INTERVISTA

matoide, anche decenni prima di avere l'artrite. Questo è stato ben dimostrato in coorti nordeuropee valutate in maniera retrospettiva dopo che è si è manifestata l'artrite” ha spiegato Lubrano.

A differenza dell'AR, che è una malattia esclusivamente articolare e con un andamento molto più omogeneo, l'AP è una malattia articolare, ma non solo: può coinvolgere anche l'entesi, con un'inflammazione della zona di inserzione dei tendini e dei legamenti, e colpire anche la cute, l'occhio e l'intestino. Inoltre, il mal di schiena infiammatorio è esclusivo dell'AP.

Fasi cliniche di sviluppo dell'AR

L'esordio della malattia consiste in una fase pre-clinica squisitamente umorale, almeno nella forma definita come AR sieropositiva, che sembra ben distin-



ta dalla sieronegativa sia per patogenesi sia per prognosi e, fino ad un certo punto, anche per la terapia.

Si sviluppa poi una fase clinica di artrite che viene definita indifferenziata, in quanto non si hanno abbastanza elementi clinici per classificare il paziente.

Segue una fase clinica vera e propria, che, a seconda delle fasi di artrite, può essere più o meno aggressiva, con una distruzione articolare più o meno avanzata rispetto al contesto dell'AR classica.

Questo percorso è abbastanza consolidato nell'AR sieropositiva, mentre nell'AP è molto più confuso. Molti pazienti affetti da psoriasi hanno già in atto qualcosa a livello osteoarticolare che potrebbe essere una fase preclinica evidenziabile solo con imaging sofisticato e non ancora clinicamente. Per esempio, in pazienti asintomatici, studi con imaging sofisticato come la risonanza magnetica permettono di evidenziare alterazioni a carico dell'entesi e dell'articolazione, ma ad oggi non sono noti per l'AP biomarcatori simili a quelli in uso per l'AR.

Va inoltre ricordato, sia per l'AR sia per l'AP, il ruolo cruciale dell'ecografia nella diagnosi e nel monitoraggio della terapia.

Quindi, le similitudini tra le due patologie consistono sicuramente nella necessità di una diagnosi precoce, di un trattamento precoce mirato e di utilizzare il farmaco biologico in maniera intelligente.

A cosa serve fare una diagnosi precoce nell'AR?

Diversi fattori sono importanti per la diagnosi precoce dell'AR. Il primo è che il reumatologo riconosca la malattia, sia raffinato nel raccogliere le analisi e nel fare l'esame obiettivo. Sicuramente la sierologia aiuta e altrettanto certamente ha un ruolo l'imaging, tenendo sempre conto dei limiti di questo strumento. La risonanza magnetica, per esempio, non è sempre disponibile nella pratica clinica di tutti i giorni (figura 2).

I criteri classificativi ACR del 2010 servono per caratterizzare il paziente ed essendo basati sul paziente in stadio iniziale di malattia ('early'), hanno anche un grosso valore dal punto di vista diagnostico (figura 3) [1].

Cosa dicono questi criteri?

Il paziente con AR è un soggetto con almeno un'articolazione infiammata, anche se la presenza di un'articolazione infiammata non è necessariamente specifica dell'AR. Più articolazioni sono interessate più è probabile che ci sia un'artrite. Per quanto riguarda la sierologia, non è importante solo la presenza o l'assenza degli autoanticorpi, ma anche il titolo anticorpale, (per esempio, il riscontro di un anticorpo anti-citrullina molto aumentato induce a sospettare la presenza di un'AR). Ovviamente, sono importanti gli indici di flogosi e anche il tempo. Il criterio temporale è fondamentale nella diagnosi dell'AR. Le raccomandazioni ACR prevedono un punteggio pari a 0 se i sintomi sono presenti da meno di 6 setti-

- Esperienza del reumatologo
- Sierologia (anticorpi anti-proteine/peptidi citrullinati, fattore reumatoide)
- Imaging (ecografia power doppler e risonanza magnetica)

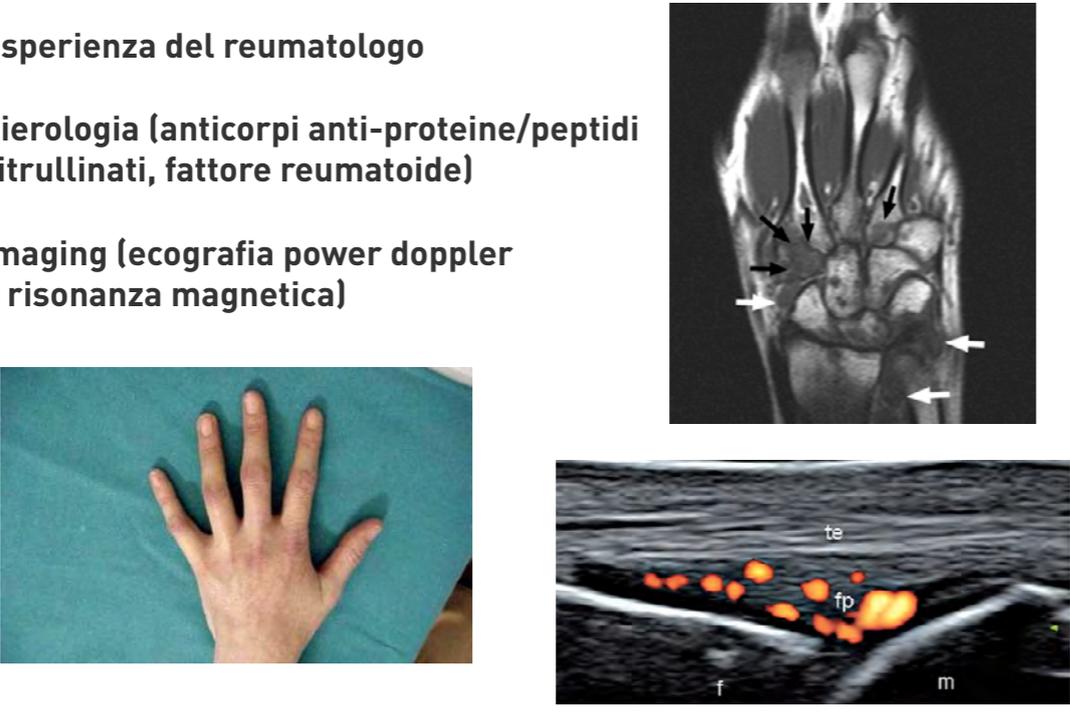


Figura 2
Diagnosi dell'AR in fase molto precoce.

Popolazione target: pazienti che:

- 1) hanno almeno 1 articolazione con sinovite clinica definite (gonfiore)
- 2) con sinovite non spiegata meglio da un'altra patologia

<p>Coinvolgimento articolare</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 grande articolazione 0 - 2-10 grandi articolazioni 1 - 1-3 piccole articolazioni 2 - 4-10 piccole articolazioni 3 - →10 articolazioni (di cui almeno 1 piccola) 5 	<p>Reattanti della fase acuta (almeno 1 test positive)</p> <ul style="list-style-type: none"> - PCR o VES normale 0 - PCR o VES anormale 1
<p>Sierologia (almeno un test positive)</p> <ul style="list-style-type: none"> - FR e ACPA negativi 0 - FR o ACPA debolmente positivi 2 - FR o ACPA altamente positivi 3 	<p>Durata dei sintomi</p> <ul style="list-style-type: none"> - < 6 settimane 0 - ≥6 settimane 1

Un punteggio ≥6/10 =
AR definitiva

Legenda: ACPA: anticorpi anti-proteine/peptidi citrullinati; AR: artrite reumatoide; FR: fattore reumatoide; PCR: proteina C reattiva; VES: velocità di eritrosedimentazione

Figura 3
Criteri ACR 2010 per la classificazione dell'AR.

mane (potrebbe trattarsi, infatti, di un'artrite post virale, post-infettiva, aspecifica) e pari a 1, se presenti da più di 6 settimane.

È anche ovvio che un paziente con artrite erosiva che rientra nei criteri ACR ha sicuramente un'AR.

“Questi criteri non devono sostituire il ruolo del medico specialista, che comunque deve tener conto di tutte le caratteristiche del singolo paziente, come le comorbidità” ha rimarcato Lubrano.

ARTRITE PSORIASICA

La AP fa parte del gruppo delle spondiloartriti, suddivise in forme con interessamento assiale oppure periferico. Nelle forme con interessamento assiale potrebbero essere utilizzati alcuni criteri ASAS (Classification Criteria for Axial and Peripheral Spondylarthritis) come il dolore lombare infiammatorio in persone di età pari o inferiore ai 45 anni, la positività per l'antigene HLA-B27 e altri due criteri delle spondiloartriti [2]. Su questo, tuttavia, non c'è pieno accordo tra gli esperti perché l'AP ha una sua identità anche dal punto di vista diagnostico e classificativo (figura 4).

La malattia può dare, nella sua storia naturale, tutta una serie di possibili complicanze; tra cui l'interessamento cutaneo o oculare e malattie infiammatorie croniche intestinali. La presenza di tali complicanze è diventata un aspetto molto importante, perché ha implicazioni pratiche di ordine terapeutico-gestionale, nella misura in cui alcune molecole oggi sono poco indicate in presenza di un interessamento oculare o intestinale.

Diagnosi e classificazione

I criteri classificativi possono essere d'aiuto quando vi sia qualche dubbio nella diagnosi differenziale; in questa situazione si può provare a ricordare questi criteri unendoli all'esperienza clinica.

I criteri CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) nascono alla fine degli anni '90 sulla base di uno studio multicentrico che aveva coinvolto 30 centri [3]. In tale studio sono state arruolate persone con malattia già in atto da almeno 10-12 anni, con l'obiettivo di vedere quale segno e sintomo di malattia fosse altamente specifico dell'AP.

Un paziente soddisfa i criteri CASPAR di AP se presenta malattia infiammatoria articolare (criterio obbligatorio) e totalizza un punteggio pari almeno a 3 punti derivante dalla somma di altri cinque criteri, tra cui deformazione delle unghie, esito negativo del test del fattore reumatoide, dattilite ed evidenza radiologica di nuova formazione ossea tra le articolazioni (figura 5).

I limiti di questi criteri risiedono soprattutto nel fatto che si basano sul parere dell'esperto, perché in quegli anni si utilizzava solo la radiologia e non erano ancora in uso ecografia e risonanza magnetica. Probabilmente, i risultati di

questo studio e di altri simili non erano trasferibili a popolazioni con malattia all'esordio o alla popolazione non reumatica.

Emilia Vaccaro

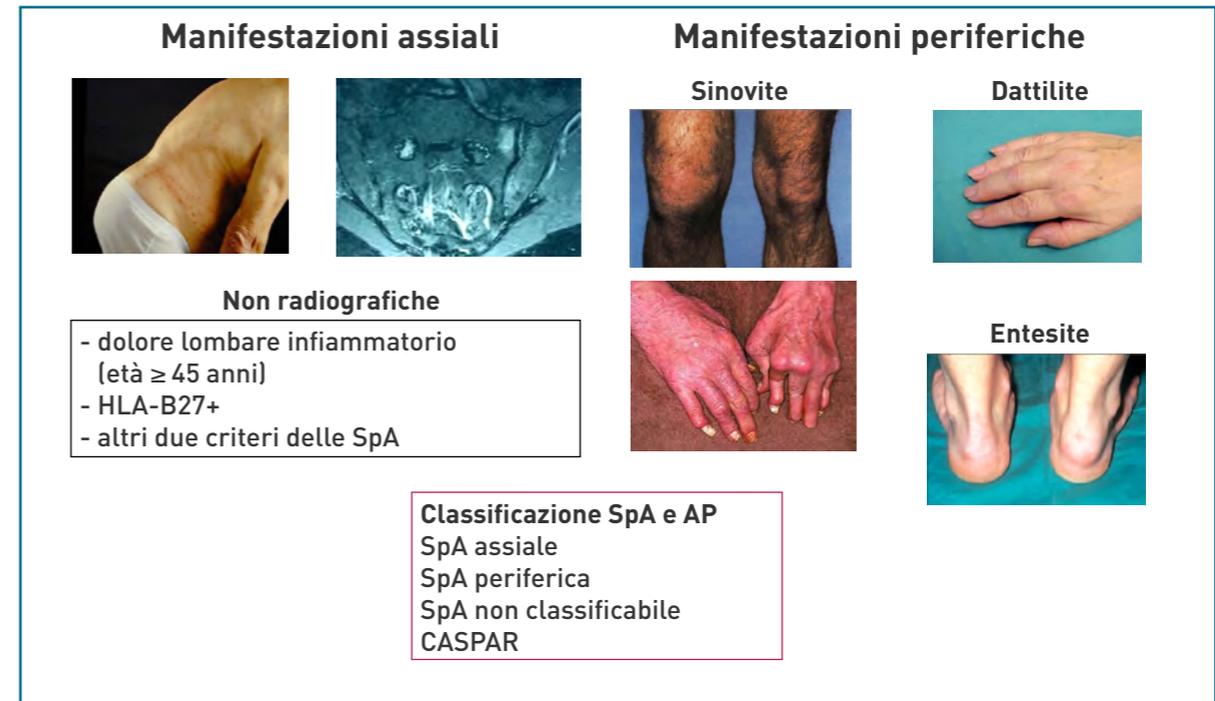


Figura 4
Manifestazioni articolari dell'AP.

To meet the CASPAR criteria for PsA, a patient must have inflammatory articular disease (joint, spine, or enthesal) and score ≥ 3 points based on these categories.	
	POINTS
1. Evidence of psoriasis Current psoriasis Personal history of psoriasis Family history of psoriasis	2 or 1 or 1
2. Psoriatic nail dystrophy Pitting, onycholysis, hyperkeratosis	1
3. Negative test result for rheumatoid factor	1
4. Dactylitis Current swelling of an entire digit History of dactylitis	1 or 1
5. Radiologic evidence of juxta-articular new bone formation Ill-defined ossification near joint margins on plain x-rays of hand/foot	1

Figura 5
Criteri CASPAR per la classificazione dell'AP.

Bibliografia

[1] D. Aletaha, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569-81; doi: 10.1136/ard.2010.13846.
<http://ard.bmj.com/content/69/9/1580.long>

[2] M Rudwaleit, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31 doi:10.1136/ard.2010.133645.

[3] W. Taylor, et al; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665-73; doi: 10.1002/art.21972.



- AR e AP sono entrambe patologie che colpiscono le articolazioni, ma la prima ha una presentazione più omogenea rispetto alla seconda.
- L'AP è una malattia articolare, ma non solo; può coinvolgere anche l'entesi, la cute, l'occhio, l'intestino.
- Sono entrambe erosive accompagnate da dolore e sono accomunate dalla necessità di una diagnosi precoce, di una strategia di trattamento aggressiva adeguata e di un utilizzo intelligente dei biologici.
- Lo sviluppo dell'AR è lineare, con un passaggio graduale da una fase pre-clinica a una fase clinica conclamata.
- Lo sviluppo dell'AP è molto più eterogeneo, in quanto i pazienti con psoriasi potrebbero avere già un interessamento articolare e di altri organi.
- Per la diagnosi precoce dell'AR sono importanti l'esame obiettivo, l'imaging, quando disponibile, e i criteri ACR, in cui si tiene conto del numero di articolazioni infiammate, del tempo dall'insorgenza dei sintomi e della sierologia.
- La diagnosi e la classificazione dell'AP si basano all'esperienza del clinico e sui criteri classificativi CASPAR.

Artrite reumatoide e artrite psoriasica a confronto: approccio Treat-to-Target e quando iniziare i biologici

Approccio 'Treat-to-Target' nell'AR

“Il concetto del 'Treat-to-Target' è chiaro: significa trattare il paziente avendo in mente un obiettivo prefissato da raggiungere. Il target primario del trattamento dell'artrite reumatoide (AR) è il raggiungimento della remissione da parte del paziente; un obiettivo terapeutico alternativo alla remissione è rappresentato da una bassa attività di malattia” ha spiegato il professor Carlo Salvarani, dell'Azienda Ospedaliera Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia, ai microfoni di Pharmastar.

Nel prendere decisioni cliniche vanno considerate variazioni strutturali, problemi funzionali e comorbidità, in aggiunta alla valutazione di misure composite dell'attività di malattia.

Per quanto riguarda il tempo di risposta alla terapia, i 3 mesi sembrano essere una soglia ragionevole; questo dato è empirico ed emerge da studi valutativi di risposta del paziente; se il target non viene raggiunto entro 6 mesi, la terapia va modificata [1].

Nei pazienti con attività di malattia moderata/severa è opportuno misurarla e monitorarla mensilmente e via via con minore frequenza a seconda del grado di attività, per esempio ogni 6 mesi per pazienti con bassa attività di malattia oppure in remissione. “Questo è il concetto del 'tight control': visitare spesso il paziente fino al raggiungimento del target, per poi allungare i tempi monitoraggio”.

Le linee guida SIR sull'uso dei biologici nell'AR prevedono una valutazione dell'efficacia ogni 3 mesi.

Come si definisce la remissione nell'AR?

Ci sono tanti modi per definire la remissione, quello più accettato e utilizzato ultimamente è quello dell'American College of Rheumatology (ACR) e della European League Against Rheumatism (EULAR) che parlano di “attività minima residua” invece che di remissione, perché è concessa la presenza di una minima attività flogistica.



Professor Carlo Salvarani

GUARDA L'INTERVISTA

Queste raccomandazioni prevedono fondamentalmente due possibilità: un punteggio del Simplify Disease Activity Index (SDAI) inferiore a 3,3 in 28 articolazioni oppure una definizione booleana che comprende alcuni parametri che devono essere rispettati in tutte le articolazioni (conta delle articolazioni dolenti ≤ 1 , conta delle articolazioni tumefatte ≤ 1 , PCR ≤ 1 mg/dl, PGA ≤ 1); la seconda è quella usata nella comune pratica clinica.

Se un paziente al controllo dei 3 mesi presenta un punteggio SDAI invariato, significa che è un non responder; se è inferiore a 3,9 va proseguita la terapia e il paziente va controllato dopo 6 mesi; se inferiore a 3,2 va continuata la terapia a cui il soggetto sta rispondendo; se è inferiore a 3,2 ma il delta di risposta è superiore a 1,2 il paziente è un partial responder e in questo caso bisogna interrogarsi per capire se continuare o meno la





Cosa dicono le raccomandazioni EULAR per l'AP

Il principio generale è cercare di raggiungere il controllo clinico della malattia o il suo surrogato migliore, cioè l'attività minima di malattia, partendo sempre dal principio che l'AP è una patologia estremamente eterogenea.

Il target potrebbe essere tutto ciò che riguarda il controllo clinico unitamente a un buon controllo dell'infiammazione, laddove presente, documentato anche dall'ecografia (tabella 1).

Nelle forme franche di impegno assiale si usano gli stessi criteri della spondilite anchilosante.

Oggi viene molto utilizzato come surrogato della remissione l'attività minima di malattia (MDA). Perché un paziente presenti un'attività minima di malattia, devono essere soddisfatti cinque requisiti su sette (tabella 2) tra cui l'assenza o

terapia, per esempio con l'aiuto dell'ecografia, la quale può evidenziare un'attività flogistica in corso che sfugge alla clinica, ma anche per capire se ci sono nuove erosioni.

Approccio 'Treat-to-Target' nell'AP

Anche se in un momento successivo rispetto a quanto accaduto per l'AR, anche per l'AP i reumatologi hanno adottato la strategia del 'Treat-to-Target'.

"L'AP ha una evoluzione radiologica erosiva e distruttiva del tutto simile a quella dell'AR, prima si imposta una terapia, minore è l'evoluzione erosiva di questa malattia. Ci sono studi basati soprattutto sulla clinica dell'artrite in fase iniziale che avvalorano l'idea di quest'evolutive erosiva nei primi 2 anni di malattia. Perciò l'approccio 'Treat-to-Target', e, quindi, l'essere molto aggressivi da un punto di vista terapeutico, è valido anche per l'AP" ha detto Salvarani.

Anche nell'AP si comincia a identificare come target il miglior controllo clinico della malattia, l'ideale sarebbe bloccare anche il danno anatomico e, globalmente, migliorare la qualità di vita del paziente.

Per identificare le forme precoci ci sono strumenti validi da utilizzare, tra cui il concetto della finestra di opportunità, che non è così ben codificata come nell'AR, il 'tight control', come mostrato nello studio TICOPA (anche in questo studio era previsto un controllo ogni 4 settimane, che non è molto fattibile nella pratica clinica quotidiana) [2], e, infine, il trattamento appropriato.

Artrite psoriasica	SpA assiale
<ul style="list-style-type: none"> • Assenza di evidenze cliniche o di laboratorio di attività di malattia infiammatoria significativa <ul style="list-style-type: none"> - no sinovite, entesite, dattilite, spondilite, infiammazione, dolore (CRP/ESR) 	<ul style="list-style-type: none"> • BASDAI <2 in ogni dominio
e (?)	e
<ul style="list-style-type: none"> • No segni ecografici di infiammazione acuta nelle articolazioni e nelle entesi (se fattibile) 	<ul style="list-style-type: none"> • CRP/ESR: valori normali
e (?)	e
<ul style="list-style-type: none"> • Attività minima di malattia 	<ul style="list-style-type: none"> • RM colonna e sacroiliache negativa
	<ul style="list-style-type: none"> • Buona risposta a un anti-TNF: <ul style="list-style-type: none"> - miglioramento del BASDAI di almeno il 50% o 2 punti

Tabella 1

Quale target per il trattamento dell'AP?

MDA - ATTIVITÀ MINIMA DI MALATTIA
<ul style="list-style-type: none"> • Conta articolazioni dolenti ≤1 • Conta articolazioni tumefatte ≤1 <ul style="list-style-type: none"> • PASI ≤ 1 or BSA ≤ 3 • Punteggio VAS del dolore ≤ 15 <ul style="list-style-type: none"> • PGA ≤ 20 • HAQ ≤ 0,5 • Punti entesitici dolenti ≤ 1

Tabella 2

Definizione di attività minima di malattia (MDA).

quasi di articolazioni dolenti e tumefatte, il miglioramento dell'interessamento cutaneo (PASI ≤ 1 e BSA ≤ 3) ma anche un miglioramento della percezione che il paziente ha del dolore e dell'andamento globale della malattia, l'andamento funzionale e non più di un punto dolente nelle entesi.

È bene sottolineare che questo sistema non considera gli indici di malattia e che, comunque, se un soggetto dichiara di stare meglio, ma non ha raggiunto uno stato di attività minima di malattia, non significa che la terapia non stia funzionando.

Per quanto riguarda la tempistica e il 'tight control' nei pazienti con AP, nei soggetti in trattamento con DMARD convenzionale (DMARDcs) è raccomandato effettuare il controllo dopo 2 mesi. Se entro questo limite non si raggiunge il controllo della malattia, va cambiata la terapia. Il limite si sposta a 3 mesi nei pazienti trattati con anti-TNF. Per le forme assiali, rifacendosi ai criteri ASAS ed EULAR, si comincia con il trattamento con FANS effettuando un controllo dopo 4 mesi. Se dopo tale lasso di tempo non si ha alcuna risposta, il paziente può iniziare il trattamento con un biologico (DMARDb).

Laddove non si raggiunga il target con i DMARDcs, ci sono diverse possibilità: incremento della dose, combinazione con altri DMARDcs, passaggio a un altro DMARDcs o a un DMARDb.

La strategia del 'tight control', considerati i suoi tempi stretti, non è facilmente applicabile alla realtà quotidiana dei centri reumatologici, ma andrebbe applicata rigorosamente a quei pazienti che sono a maggior rischio, per la presenza di gravi comorbidità.

Quando iniziare i biologici nell'AR

Anche un paziente con un buon controllo clinico (persino in remissione persistente), può sviluppare dopo un po' di tempo danni erosivi all'articolazione, evidenziabili con l'ecografia.

Diversi dati mostrano che prima si usa il biologico, meno danni avrà il paziente dal punto di vista della sua vita personale e lavorativa.

Cosa dicono le linee guida

Le linee guida italiane suggeriscono di iniziare un anti-TNF se dopo 3 mesi di terapia con metotrexate (MTX) o altro DMARDcs non si è raggiunto il target. Come primo biologico, le linee guida indicano un anti-TNF ma sono ammessi anche abatacept e tocilizumab, mentre rituximab è consigliato solo come seconda linea, e, quindi dopo il fallimento dell'anti-TNF.

Per i pazienti con malattia all'esordio e molto attiva, l'ACR consiglia di usare subito l'anti-TNF senza passare dal DMARDcs; questo non è possibile in Italia,

perché ci sono regole ben precise che non lo consentono.

Le linee guida EULAR, che sono in genere quelle più seguite nel nostro Paese, consigliano di iniziare con l'MTX o una combinazione di DMARDcs, in caso di fallimento, dopo 3 mesi si può passare a un biologico, se il paziente presenta criteri prognostici negativi, oppure cambiare DMARDcs o provare una combinazione di questi.

I farmaci ammessi sono tutti i DMARDb (le linee guida europee non fanno riferimento alle singole approvazioni nei vari Paesi).

Solo una piccola parte dei pazienti che assumono un anti-TNF o un altro biologico assume anche l'MTX, sebbene per tutti i biologici sia indicata l'associazione con MTX (solo uno studio su etocizumab ha mostrato che il biologico ha uguale efficacia se usato da solo o in associazione all'MTX). Sia le linee guida italiane sia quelle europee raccomandano l'associazione del DMARDb con MTX. Che cosa dovrebbe guidare la scelta del biologico? Solo l'aspetto dell'efficacia o anche altre variabili?

"Va ovviamente valutato il paziente nella sua globalità. Bisogna considerare, oltre all'efficacia, anche variabili quali sicurezza, rischio infettivo, monoterapia, via di somministrazione, comorbidità" ha detto Salvarani. "Oggi il trattamento dell'AR non prevede più solo il concetto del 'Treat-to-Target' limitatamente alle manifestazioni artritiche flogistiche, ma che abbia un controllo a 360° della sua forma reumatica (concetto del 'comprehensive disease control'), cioè un controllo più profondo della flogosi, assenza di segni radiografici e funzioni fisiche normali, con un punteggio dell'HAQ-DI $< 0,5$ ".

Quando iniziare i biologici nell'AP

Le raccomandazioni EULAR (si veda la figura 1 a pagina 5) sono strutturate in base alla manifestazione clinica prevalente. Va, comunque, sempre considerata la realtà del singolo caso: una donna in età fertile che desidera concepire,

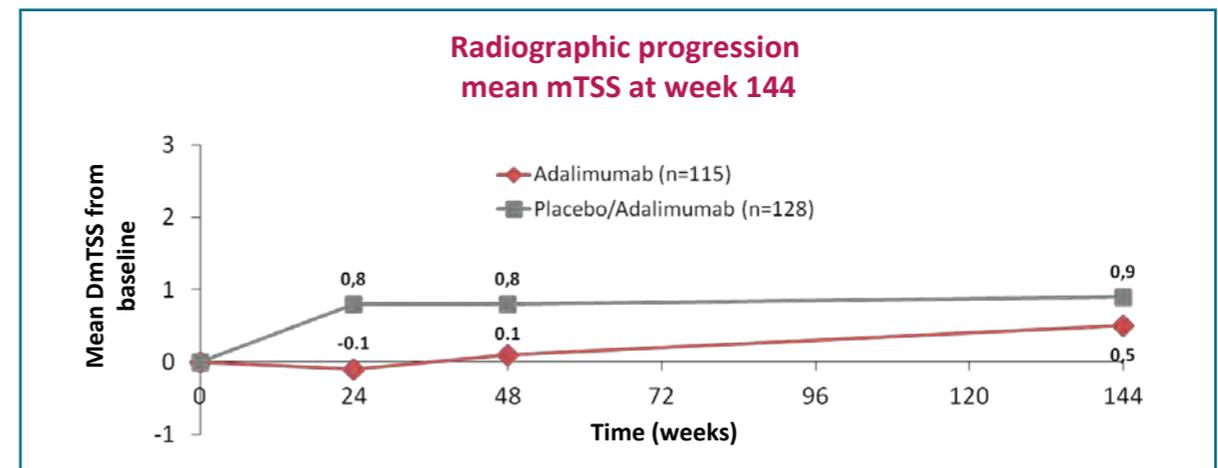


Figura 2
Lo studio ADEPT.

per esempio, non andrebbe trattata in prima battuta con un DMARDcs, ma direttamente con un anti-TNF.

Il concetto del controllo a 360° della malattia nell'AP non è ancora applicabile, come in AR, in virtù della sua eterogeneità e del suo decorso variabile.

Il controllo a 360° della malattia nell'AP dovrebbe comprendere assenza o miglior controllo possibile dei sintomi e dei segni dell'infiammazione delle manifestazioni extra-articolari e, di conseguenza, una qualità della vita ottimale. Infine, risulta fondamentale l'inibizione del danno radiografico ed in questo vi è una forte evidenza degli anti-TNF, come mostrato dallo studio ADEPT su adalimumab (figura 2) [3].

Emilia Vaccaro

Bibliografia

[1] J.A. Singh, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(1):1-26; doi: 10.1002/art.39480.

[2] L.C. Coates, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(10012):2489-98; doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5.

[3] P.J. Mease, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):702-9.; doi: 10.1136/ard.2008.092767.



- Concetti fondamentali nella gestione dell'AR e dell'AP sono quelli del 'Treat-to-target' e del 'tight control'.
- 'Treat-to-target' significa trattare il paziente con un obiettivo preciso, un target da raggiungere grazie a una diagnosi precoce e all'inizio precoce di un trattamento 'aggressivo'.
- 'Tight control' significa visitare spesso il paziente fino al raggiungimento del target, per poi allungare i tempi di tale monitoraggio.
- Le raccomandazioni ACR ed EULAR per l'AR parlano di raggiungimento di un'attività minima residua, anziché di remissione, perché è concessa una minima attività flogistica.
- Nell'AP il target è il miglior controllo clinico possibile della malattia migliorando la qualità di vita del paziente; esistono criteri definiti di attività minima della malattia.
- Il 'tight control' secondo le linee guida EULAR prevede tempi stretti di trattamento: con i DMARDcs non bisogna attendere oltre i 2 mesi per avere un buon controllo e con gli anti-TNF non oltre i 3 mesi. Per le forme assiali, invece, sono previsti 4 mesi per i FANS a pieno dosaggio e 3 mesi per gli anti-TNF.
- Nell'AR vanno iniziati i biologici se dopo 3 mesi di terapia con MTX o un altro DMARDcs non si è raggiunto il target.
- Il trattamento dell'AR non deve consentire solo il controllo della flogosi, ma un controllo a 360° della malattia cioè un controllo più profondo della flogosi, assenza di segni radiografici e funzioni fisiche normali (HAQ-DI < 0,5); il concetto di controllo a 360° della malattia non è ancora applicabile all'AP, anche se, in virtù della sua eterogeneità, dovrebbe comprendere assenza o miglior controllo possibile dei segni e sintomi dell'infiammazione, dei danni anatolBD, delle manifestazioni extra-articolari e, di conseguenza, una qualità della vita ottimale.

Ottimizzazione del percorso terapeutico nel paziente con artrite psoriasica

Ai fini dell'ottimizzazione del percorso terapeutico per un paziente con artrite psoriasica (AP), un reumatologo deve oggi porre attenzione non solo alle classiche manifestazioni articolari della malattia, ma anche alle altre manifestazioni che caratterizzano questa patologia o, più in generale, le spondiloartriti, quali la dattilite, l'entesite, l'impegno assiale e l'impegno cutaneo; inoltre, deve porre attenzione a manifestazioni extra-articolari come l'uveite, le malattie infiammatorie croniche intestinali (malattia di Crohn e colite ulcerosa, IBD), le anomalie cardiache e alle comorbidità (figura 1). Fortunatamente, è oggi possibile gestire i pazienti in modo omnicomprensivo con gli inibitori del TNF, nello specifico gli anticorpi monoclonali, i quali, rispetto al recettore solubile, permettono di gestire non solo le manifestazioni cutanee ed articolari, ma anche quelle oculari ed intestinali (figura 2). "In ogni caso, è sempre fondamentale gestire queste patologie complesse in un ambiente multidisciplinare insieme con il rispettivo specialista di riferimento (gastroenterologo, dermatologo, oculista)" ha sottolineato ai nostri microfoni il professor Ennio Lubrano, dell'Università degli Studi del Molise e dell'Azienda Sanitaria Regionale Molise di Campobasso.

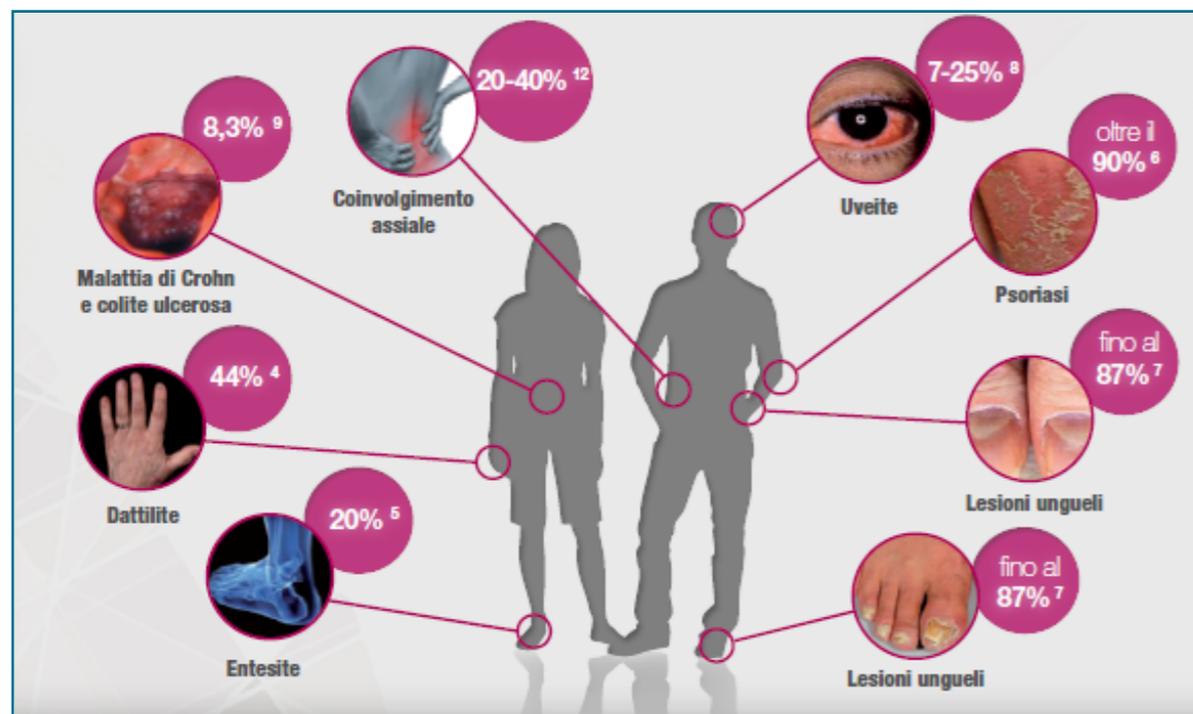


Figura 1
Le manifestazioni dell'AP.

	Joint	Spine	Gut	Eye	Skin
NSAID	+	++	Flare*	(+)	Flare*
Sulfasalazine	+	-	+	+	?
Methotrexate	+ (PsA)	-	?	+	+
Cyclosporine	+ (PsA)	-	-	+	++
Anti-TNF MoAb	+++	+++	+++ (IFX, ADA)	+++	+++ (IFX, ADA)
Etanercept	+++	+++	-	+	++
Ustekinumab	++ (PsA)	?	+	?	+++

Abbreviations: ADA, adalimumab; IFX, infliximab; MoAB, monoclonal antibody; -, no efficacy; +, moderate efficacy; ++, good efficacy; +++, very good efficacy; ?, unknown.
* no randomised controlled trials.

Figura 2
Trattamento delle manifestazioni articolari dell'AP.

Quale ruolo per i DMARD convenzionali?

In un'ottica di ottimizzazione della terapia, quale deve essere, oggi, il ruolo del DMARD convenzionale (DMARDcs) nel trattamento dell'AP? Nello studio CASPAR, pubblicato nel 2008, il metotrexate (MTX) risultava il farmaco più utilizzato nei pazienti con AP (39%) e anche in quelli con artrite reumatoide (AR), ma i dati si riferivano a pazienti che nella maggior parte dei casi non avevano ancora avuto accesso ai DMARD biologici (DMARDb) [1]. Oggi, a 8 anni di distanza, il MTX risulta ancora molto usato nelle coorti e nei registri e caratterizzato da un'alta persistenza in trattamento, che è circa del 70% a 3 anni (dato simile a quello osservato nei pazienti con AR). Tuttavia, c'è almeno un lavoro molto recente - lo studio MIPA, un trial randomizzato e controllato inglese, pubblicato nel 2012 - che mostra un'assenza di efficacia del MTX nell'impegno sinoviale [2]. Lo studio, durato 6 mesi, ha coinvolto 221 pazienti trattati con MTX 15 mg/settimana o placebo e non ha evidenziato alcuna differenza significativa tra i due gruppi di trattamento nel miglioramento della sinovite. Inoltre, una review pubblicata lo scorso anno su Rheumatology, nella quale si sono valutate le evidenze disponibili sull'efficacia e la sicurezza della monoterapia con inibitori del TNF rispetto alla combinazione di anti-TNF e MTX, mostra che, a differenza di quanto accade nell'AR, l'aggiunta del DMARDcs al biologico offre pochi o nulli miglioramenti, anche se l'uso concomitante del MTX sembra prolungare la persistenza in terapia dell'anti-TNF [3].

L'iter ottimale

E allora, qual è, ad oggi, l'iter terapeutico ottimale da seguire, alla luce delle nuove raccomandazioni delle società scientifiche? "Tutte le linee guida più recenti sono concordi nell'assegnare alla classe degli anti-TNF un ruolo di farmaci di prima linea" ha risposto Lubrano.

Il ruolo di questi agenti, ricorda l'EULAR, è supportato dall'esperienza d'uso ormai quindicennale, dai dati rassicuranti dei registri sulla sicurezza e dal fatto che, sebbene al momento non vi siano dati di confronto diretto, i confronti indiretti indicano che l'efficacia di questa classe è ad oggi superiore a quella delle altre. Attualmente sono disponibili in commercio cinque anti-TNF (adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab e infliximab), a dimostrazione della validità della classe, e sono già sul mercato anche due biosimilari di infliximab.

Indicazione	Forte raccomandazione	Raccomandazione condizionale	Forte raccomandazione a sfavore	Assenza di raccomandazioni per mancanza evidenza
Artrite periferica naïve ai DMARD	DMARDcs (MTX, SSX, LEF), TNFi	FANS, CS orali, IA CS, PDE4i		IL-12/23i, IL-17i
Artrite periferica con risposta insoddisfacente a DMARD	TNFi, ustekinumab, PDE4i	FANS, CS orali, IA CS, IL-17i		
Artrite periferica con risposta insoddisfacente a farmaco biologico	TNFi	FANS, CS orali, IA CS, IL-12/23i, IL-17i, PDE4i		
AP assiale, naïve a farmaco biologico (sulla base letteratura AS)	FANS, fisioterapia, analgesia semplice, TNFi	IL-17i, iniezioni di CS, iniezioni sacroiliache, bifosfonati (IL-12/23)	DMARDcs, IL-6i, CD20i	
AP assiale, con risposta insoddisfacente a farmaco biologico (sulla base letteratura SA)	Fisioterapia, analgesia semplice	FANS, TNFi, IL-12/23, IL-17i		
Entesite	TNFi (INF, ADM, GOL, CZP)	FANS, fisioterapia, iniezioni di CS (con estrema cautela in quanto tale intervento può determinare rottura delle entesi), PDE4i, IL-17i		DMARDcs
Dattilite	Terapia topica, fototerapia, DMARDcs (MTX, LEF, CyA), TNFi, IL-12/23i, IL-17i, PDE4i	Iniezioni di CS, DMARDcs (MTX, LEF, SSZ), TNFi (ETN), IL-12/23i, IL-17i (SEC), PDE4i		
Psoriasi (placche)	TNFi, IL-12/23i			
Psoriasi ungueale		Terapia topica, terapia procedurale, DMARDcs (CyA, LEF, acitretina, MTX), IL-17i, PDE4i		

Legenda:

- il testo in corsivo identifica le raccomandazioni condizionali all'impiego di farmaci non approvati a livello regolatorio o derivanti solo da dati provenienti da abstract
- il testo in corsivo e in parentesi identifica una raccomandazione condizionale basata solo su dati provenienti da abstract di un trial proof-of-concept

ADM: adalimumab; CD20i: inibitore CD20; CS: corticosteroidi; CyA: ciclosporina; CZP: certolizumab pegol; GOL: golimumab; IA: intrarticolare; IL-6i: inibitore IL-6; IL-17i: inibitore IL-17; IL-12/23i: inibitore IL-12/23; INF: infliximab; LEF: leflunomide; MTX: metotrexate; PDE4i: inibitore PDE4 (apremilast); SA: spondilite anchilosante; SSX: sulfasalazina; TNFi: inibitore del TNF.

Figura 3

Raccomandazioni terapeutiche del GRAPPA, suddivise in base a dominio della malattia e forza della raccomandazione.



GUARDA L'INTERVISTA

Nei pazienti che non rispondono adeguatamente a un biologico, secondo l'EULAR si dovrebbe prendere in considerazione il passaggio a un altro biologico, compreso il passaggio da un anti-TNF a un altro anti-TNF (raccomandazione 10). Nuovi farmaci con differente MoA non sembrano essere più efficaci dello switch tra anti-TNF.

Anche il Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) ha pubblicato all'inizio dell'anno le sue nuove raccomandazioni per il trattamento dell'AP, che presentano poche differenze rispetto a quelle dell'EULAR [5].

Nel documento sono enunciati sei principi generali, sui quali si è raggiunto il consenso di almeno l'80% dei membri del gruppo (oltre ai reumatologi, anche dermatologi, radiologi, altri specialisti e rappresentanti dei pazienti). Il primo principio stabilisce che gli obiettivi ultimi della terapia nei pazienti con AP sono il controllo della malattia dal punto di vista clinico in tutti i suoi domini, ottimizzare lo stato funzionale, migliorare la qualità di vita e prevenire il più possibile il danno strutturale, ed evitare o minimizzare le complicanze. Nell'ottica dell'ottimizzazione della terapia, il secondo principio stabilisce che vanno presi in considerazione tutti i domini principali della malattia (artrite periferica, malattia assiale, entesite, dattilite, psoriasi e malattia ungueale) oltre alle manifestazioni extra-articolari (tra cui uveite, IBD e malattia cardiovascolare) e alle comorbidità, esigenza che impone una gestione multidisciplinare e multispecialistica e una valutazione completa delle comorbidità rilevanti (principio 4). Nella figura 3 sono riassunte le raccomandazioni te-



terapeutiche del GRAPPA suddivise in base al dominio della malattia e alla forza della raccomandazione.

Biosimilari sì o no?

Un dibattito recente riguarda l'impiego nei pazienti con AP dei farmaci biosimilari. Nel settembre 2013, la European Medicines Agency (EMA) ha approvato il primo anticorpo monoclonale biosimilare, CT-P-13. Il farmaco è il biosimilare di infliximab. Questo farmaco non è mai stato testato specificamente in uno studio di confronto con infliximab sull'AP, ma solo in uno studio di fase III sull'AR (PLANETRA) e in uno studio di fase I sulla spondilite anchilosante (PLANETAS), il che dovrebbe imporre una certa cautela qualora lo si volesse utilizzare in pazienti con AP. La Società Italiana di Reumatologia (SIR), dal canto suo, nei due position paper pubblicati su questo tema [6-7] dichiara che il biosimilare di infliximab dovrebbe essere utilizzato solo nell'indicazione per la quale il farmaco è stato sottoposto a studi clinici di comparabilità con l'originato e che l'estensione ad altre patologie, quali la spondiloartrite assiale, quella enteropatica e l'AP, dovrebbe essere validata da studi clinici. Inoltre, in accordo con l'EMA e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), la SIR raccomanda l'uso dei biosimilari nei pazienti naïve e concorda nell'evitare la sostituibilità di infliximab con il biosimilare, e viceversa. I reumatologi italiani, si legge nel position paper, auspicano anche un'adeguata tracciabilità, un'adeguata valutazione e una stretta sorveglianza degli eventi avversi e un adeguato controllo dell'immunogenicità. Anche l'EULAR e l'American College of Rheumatology (ACR) non raccomandano il passaggio da infliximab a biosimilare (o viceversa) in corso di terapia. "Particolare cautela, infine, si raccomanda nell'utilizzo dei biosimilari in età pediatrica, in quanto i bambini hanno profili di rischio e comorbilità diversi dagli adulti e possono presentare manifestazioni cliniche ed effetti collaterali distinti" ha rimarcato Lubrano.

Remissione e attività minima di malattia

Come sancito dal GRAPPA, il percorso terapeutico ottimale per il paziente con AP deve puntare al controllo clinico dei sintomi e al raggiungimento di uno stato di attività minima della malattia (MDA). Tra gli anti-TNF disponibili, adalimumab si è dimostrato in grado di raggiungere questi obiettivi e i dati provenienti dal mondo reale ne confermano l'efficacia nei vari subset di malattia. Per esempio, in uno studio pubblicato lo scorso anno sul Journal of Rheumatology su 268 pazienti con AP attiva e con coinvolgimento cutaneo e articolare, trattati con adalimumab ogni 14 giorni per un massimo di 12 o 20 settimane e nei quali si sono utilizzati diversi sistemi di misura per valutare il miglioramento e la remissione, il 64,9% dei partecipanti ha raggiunto la remissione

dei sintomi articolari e/o cutanei a 12 settimane [8]. L'efficacia di adalimumab nel portare il paziente alla remissione e a uno stato di MDA è confermata anche da uno studio prospettico osservazionale uscito nel dicembre scorso sul Journal of Rheumatology, che ha coinvolto 75 pazienti italiani con AP trattati con inibitori del TNF (adalimumab, etanercept o golimumab) e valutati ogni 4 settimane per un anno [9]. Dopo 12 mesi, il 61,3% dei pazienti ha raggiunto uno stato di MDA e, in questa casistica, adalimumab è l'agente con cui si è ottenuto il risultato migliore (70% dei pazienti con MDA). In uno studio accettato, ma non ancora pubblicato, sulla stessa rivista, che ha coinvolto 50 pazienti affetti da AP con impegno assiale trattati con anti-TNF, la percentuale di coloro che hanno raggiunto la MDA dopo 12 mesi è risultata leggermente inferiore (50%), ma va ricordato che il coinvolgimento assiale è in genere un fattore predittivo negativo di risposta [10].

Alessandra Terzaghi

BIBLIOGRAFIA

- [1] P.S. Helliwell, et al. Treatment of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis with disease modifying drugs -- comparison of drugs and adverse reactions. *J Rheumatol.* 2008;35(3):472-6. <http://www.jrheum.org/content/35/3/472.short>
- [2] G.H. Kingsley, et al. A randomized placebo-controlled trial of MTX in PsA. *Rheumatology* 2012; doi: 10.1093/rheumatology/kes001. <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/early/2012/02/17/rheumatology.kes001.full>
- [3] F. Behrens, et al. Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a systematic review of the literature. *Rheumatology* 2015;54(5):915-26. doi: 10.1093/rheumatology/keu415. <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/54/5/915.abstract>
- [4] L Gossec, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2015-208337. <http://ard.bmj.com/content/early/2015/12/07/annrheumdis-2015-208337.full>
- [5] L.C. Coates, et al. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis: Treatment recommendations for psoriatic arthritis 2015. *Arthritis Rheumatol.* 2016; doi: 10.1002/art.39573. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.39573/abstract>
- [6] Position paper Biosimilari 2013. <http://www.reumatologia.it/obj/files/Position-paper-final-1.pdf>
- [7] Documento di Posizione della Società Italiana di Reumatologia sulla Prescrizione dei Farmaci Biosimilari – 2015. <http://www.reumatologia.it/obj/files/Biosimilari/BIOSIMILARI2015.pdf>
- [8] F. Van den Bosch, et al. Clinical Remission in Patients with Active Psoriatic Arthritis Treated with Adalimumab and Correlations in Joint and Skin Manifestations. *J. Rheumatol.* 2015;42(6):952-9; doi: 10.3899/jrheum.140312. <http://www.jrheum.org/content/42/6/952.abstract>
- [9] F.M. Perrotta, et al. Minimal Disease Activity and Remission in Psoriatic Arthritis Patients Treated with Anti-TNF- α Drugs. *J Rheumatol* 2015; doi: 10.3899/jrheum.150805. <http://www.jrheum.org/content/early/2015/12/08/jrheum.150805.abstract>
- [10] E. Lubrano, et al. Assessment of Response to Treatment, Remission and Minimal Disease Activity in Axial psoriatic Arthritis Treated with anti-TNF. *J Rheumatol* 2016; in press.



- L'ottimizzazione del trattamento nel paziente con AP deve necessariamente considerare i molteplici aspetti della malattia (articolari ed extra-articolari) e le comorbidità.
- Il DMARD convenzionale è ancora molto usato, ma dati recenti indicano che non è efficace nell'impegno sinoviale e che nell'AP la sua aggiunta all'anti-TNF non offre vantaggi sostanziali.
- Le recenti raccomandazioni assegnano alla classe degli anti-TNF un ruolo di farmaci di prima linea.
- Le società scientifiche (SIR, EULAR, ACR) concordano nel non raccomandare la sostituibilità di infliximab con il biosimilare (o viceversa) nei pazienti già in terapia con l'anti-TNF.
- Il percorso terapeutico ottimale per il paziente con AP deve puntare al controllo clinico dei sintomi e al raggiungimento di uno stato di attività minima della malattia.
- I dati della pratica clinica confermano l'efficacia di adalimumab nei vari subset di malattia.

Quando coesistono spondiloartriti e malattie infiammatorie croniche intestinali. Come gestire questi pazienti?

Dati epidemiologici sulla coesistenza di entrambe le malattie

Dal 17 al 39% dei pazienti che presentano una malattia infiammatoria cronica intestinale (IBD), malattia di Crohn o colite ulcerosa, sviluppa anche un disturbo articolare, in particolare una spondiloartrite (SpA).

Le spondiloartriti sono un gruppo di malattie che presentano caratteristiche cliniche, radiologiche e sierologiche simili, oltre a una certa correlazione familiare e genetica fra di loro. Queste patologie includono la spondilite anchilosante (SA), l'artrite psoriasica (AP), le artriti reattive (ARe), la SpA associata alle IBD, la SpA assiale non radiografica e le SpA indifferenziate. Tutte queste patologie risultano generalmente associate all'espressione dell'antigene HLA-B27.

In circa il 20% dei pazienti la comparsa dei sintomi reumatici, specialmente quelli assiali, può precedere la IBD e indurre a sospettarla, ma solitamente i sintomi muscolo-scheletrici vengono diagnosticati dopo la comparsa della malattia infiammatoria gastrointestinale. Infatti, secondo i criteri dello European Spondyloarthropathy Group (ESSG), le IBD rientrano fra i criteri diagnostici delle SpA.

Le manifestazioni muscolo-scheletriche delle SpA nei pazienti con IBD possono essere di due tipologie: assiali (sacroileiti, con o senza spondiliti) e periferiche. Secondo gli studi più recenti, le spondiliti sono presenti nel 10-25% dei pazienti con IBD e le sacro ileiti nel 30-36%. L'associazione con l'antigene HLA-B27 è stata identificata nel 25-75% dei pazienti con IBD e SA, ma solo nel 7-15% dei pazienti con sacroileiti isolate. Le manifestazioni periferiche delle SpA sono comuni sia nella malattia di Crohn sia nella colite ulcerosa e la loro presenza è stata riportata nello 0,4-34,6% dei pazienti con IBD, con una maggior frequenza nella malattia di Crohn (20%), rispetto alla colite ulcerosa (10%).

I potenziali fattori di rischio per lo sviluppo di SpA nei pazienti con IBD sono la malattia intestinale attiva, la storia familiare di IBD, l'appendicectomia, il fumo e la presenza di altre manifestazioni extraintestinali, come l'eritema nodoso e il pioderma gangrenoso.

Importanza di un approccio integrato tra reumatologo e gastroenterologo

In base a questi dati e alla relativa frequenza della concomitanza di entrambe le patologie, risulta utile per il reumatologo identificare i 'red flags', cioè i campanelli d'allarme ai quali porre attenzione per sospettare una diagnosi di IBD associata alla malattia reumatica (tabella 1).

Tra i 'red flags' elencati in tabella, merita un'attenzione particolare il test della calprotectina fecale. Si tratta di un marker sensibile che viene utilizzato per distinguere tra le patologie intestinali funzionali, come

Storia familiare di IBD
Sintomi clinici: <ul style="list-style-type: none">• diarrea cronica• dolore addominale cronico• sanguinamento rettale• perdita di peso• febbre persistente
Anemia
Storia o evidenza di fistola perianale o ascesso
Alterazione di alcuni biomarker (proteina C reattiva e calprotectina fecale)



Tabella 1
Red flags per il sospetto di IBD in un paziente con SpA.

il colon irritabile, e quelle organiche, quali le IBD. Con un test della calprotectina fecale positivo (superiore a 100) e una sintomatologia tipica di IBD, il paziente deve essere inviato al gastroenterologo, che poi deciderà come procedere per la conferma della diagnosi e l'eventuale trattamento. Al contrario, se il test della calprotectina fecale risulta negativo, si può pensare a una malattia funzionale e si può evitare di inviare il paziente allo specialista.

Terapia del paziente con IBD

Le IBD sono malattie croniche che perdurano per tutta la vita del paziente. Colpiscono più frequentemente i giovani dai 20 ai 40 anni, anche se esiste un picco intorno ai 60 anni, e sono in aumento anche tra i bambini. Oggi, l'obiettivo del trattamento di queste malattie non è più la remissione clinica, ma la remissione completa, che include la remissione clinica, di laboratorio ed endoscopica. Il trattamento delle IBD comprende quattro classi di farmaci: 5-aminosalicilati, steroidi, immunosoppressori e biologici. L'obiettivo della remissione completa è stato raggiunto con gli anti-TNF, infliximab, adalimumab e golimumab.

Per scegliere la giusta terapia della IBD è necessario fare una valutazione a 360° del paziente. Questo significa conoscere la localizzazione e l'estensione dell'infiammazione intestinale, la risposta alle terapie precedenti o l'intolleranza a determinati trattamenti, la durata della dipendenza dagli steroidi, gli interventi chirurgici precedenti e la presenza di fattori prognostici sfavorevoli.

Anche l'andamento della malattia è diverso da paziente a paziente. Il 50-55% dei pazienti con colite ulcerosa ha un andamento benigno, il 45-50% dei soggetti affetti da questa malattia ha invece un decorso più aggressivo, con diverse ricadute. Questi pazienti sono i più difficili da gestire. Per quanto riguarda la malattia di Crohn, il 40-45% circa dei pazienti con questa malattia presenta un andamento benigno, ma nel 55-60% dei casi la malattia ha un andamento più aggressivo.

Le IBD sono patologie molto eterogenee, che possono presentare diverse complicanze e manifestazioni extraintestinali. Per questo motivo, non si può utilizzare la stessa strategia terapeutica per tutti i pazienti, ma è necessario personalizzare il trattamento caso per caso.

Nei pazienti con un andamento più aggressivo della malattia bisogna iniziare il trattamento con una terapia intensiva per evitare complicanze (approccio 'top down'), mentre nei pazienti con un andamento più indolente bisogna evitare una terapia intensiva e, se necessario, aumentare l'intensità del trattamento gradualmente (approccio 'step up').

Per quanto riguarda i fattori prognostici, nella colite ulcerosa, i pazienti giova-



ni, con una malattia estesa, marker sierologici e fecali elevati e che necessitano di una terapia con steroidi dall'inizio hanno un rischio 15 volte più elevato di andare incontro a colectomia. Nella malattia di Crohn, i pazienti giovani, che fumano, che hanno una malattia estesa, con ulcere profonde, con manifestazioni extraintestinali e che necessitano di steroidi all'esordio della malattia sono soggetti ad alto rischio di aggressività della malattia. In questi casi, bisogna iniziare il trattamento con anti-TNF al momento opportuno, quando la malattia è prevalentemente infiammatoria, e non quando ci sono già complicanze.

Nel 10-20% dei casi di IBD il paziente non risponde alla terapia di induzione e quindi bisogna cambiare strategia terapeutica e considerare altre opzioni, tra cui la chirurgia, passare a un altro farmaco della stessa classe o passare a una molecola appartenente a una classe diversa (in questo caso è necessario arruolare il paziente in uno studio clinico, in quanto l'unico farmaco non anti-TNF approvato in Europa, vedolizumab, non è ancora disponibile in Italia).

La perdita di una risposta secondaria si verifica nel 23-46% dei pazienti con IBD. In questi casi, bisogna innanzitutto assicurarsi che ci sia effettivamente una ricaduta di malattia e non la sovrapposizione di altre malattie infiammatorie, per esempio il colon irritabile. In questi casi si può provare ad aumentare la dose del farmaco e, in assenza di risposta, passare a un altro farmaco. In alternativa, si può utilizzare la combinazione con un farmaco immunomodulante (anche se i dati a disposizione non sono ancora sufficienti a stabilire l'efficacia di questa strategia) e, infine, si può pensare alla chirurgia (risolutiva nel caso

della colite ulcerosa e delle complicanze nel Crohn, che però non può dare benefici prolungati). Il monitoraggio dei livelli di farmaco e anche quello della risposta clinica non hanno dato risultati soddisfacenti negli studi precedenti. Quando si presentano effetti collaterali, se questi sono semplici reazioni all'iniezione si può passare a un altro anti-TNF e, se persistono ulteriormente, bisogna cambiare tipo di farmaco. Lo stesso vale anche per le reazioni di ipersensibilità ritardata. Quando si presenta una psoriasi o un'artrite paradossa è necessario cambiare tipo di farmaco e se si sviluppano infezioni severe o tumori bisogna interrompere la terapia con l'anti-TNF. È sempre importante avere un buon equilibrio tra rischi e benefici del trattamento.

Non si sa ancora con certezza quando è possibile interrompere il trattamento. Per decidere se interrompere o meno la terapia bisogna considerare, innanzitutto, da quanto tempo il paziente è dipendente dagli steroidi. Altri dati da tener presente includono la possibilità che il paziente tolleri o meno gli immunosoppressori come le tiopurine (azatioprina), la presenza o assenza di remissione profonda stabile per almeno 6 mesi, le precedenti ricadute, l'estensione della malattia, la chirurgia precedente e la presenza o assenza di malattia perianale.

Risulta quindi necessario pianificare una strategia terapeutica a lungo termine, conoscere tutte le caratteristiche del paziente, stratificare i pazienti in base ai fattori prognostici, trattare quando ci sono le lesioni e non quando ci sono i sintomi, scegliere la giusta terapia per il singolo paziente, ottimizzare la terapia convenzionale rapidamente, utilizzare i biologici, valutare il rapporto rischi/benefici del trattamento, valutare la risposta eventualmente per cambiare terapia prima della comparsa di complicanze ingestibili con la terapia medica.

Algoritmi terapeutici per la terapia del paziente con SpA e IBD

Un gruppo di esperti italiani ha messo a punto una serie di algoritmi terapeutici



Professor Paolo Gionchetti

GUARDA L'INTERVISTA

per il trattamento dei pazienti che presentano contemporaneamente una SpA e una IBD, pubblicati sulla rivista *Autoimmunity Reviews* (figure 1 e 2) [1].

Secondo gli esperti, quando in un paziente coesistono SpA e IBD, la strategia terapeutica dovrebbe essere modulata tenendo in considerazione la variabilità delle manifestazioni della malattia gastroenterologica, in termini di caratteristiche intestinali ed extraintestinali e le manifestazioni cliniche della malattia reumatica con particolare attenzione alle entesiti, dattiliti e uveiti anteriori.



SpA assiale e IBD attiva

Nei pazienti con SpA assiale e malattia di Crohn attiva non complicata, considerando l'attività della malattia intestinale e la probabilità di tossicità gastrointestinale andrebbero evitati i FANS tradizionali per il trattamento della SpA assiale, mentre gli inibitori selettivi della COX-2 (COXIB) non sono raccomandati, in quanto ad oggi non esistono dati sul loro utilizzo in pazienti con IBD.

La sulfasalazina non è indicata nella gestione della SpA assiale e della malattia di Crohn ileale. In questi pazienti, gli steroidi sistemici dovrebbero essere utilizzati per il trattamento di breve durata della malattia di Crohn da moderata a severa, ma non risultano efficaci per i sintomi assiali. Per quanto riguarda

gli immunomodulatori, il metotrexate (MTX) non è efficace per il trattamento della SpA assiale, così come le tiopurine.

Nei casi di malattia di Crohn luminale attiva e non complicata associata con SpA assiale, è raccomandata la terapia con anti-TNF, ad eccezione di etanercept in quanto il farmaco non è risultato efficace nella terapia delle IBD nella forma attiva.

In caso di perdita di risposta, è possibile ottimizzare la dose degli anti-TNF o accorciare l'intervallo di tempo fra le somministrazioni. Se questa strategia non risulta efficace, si può passare a un altro anti-TNF. Nei pazienti naïve agli

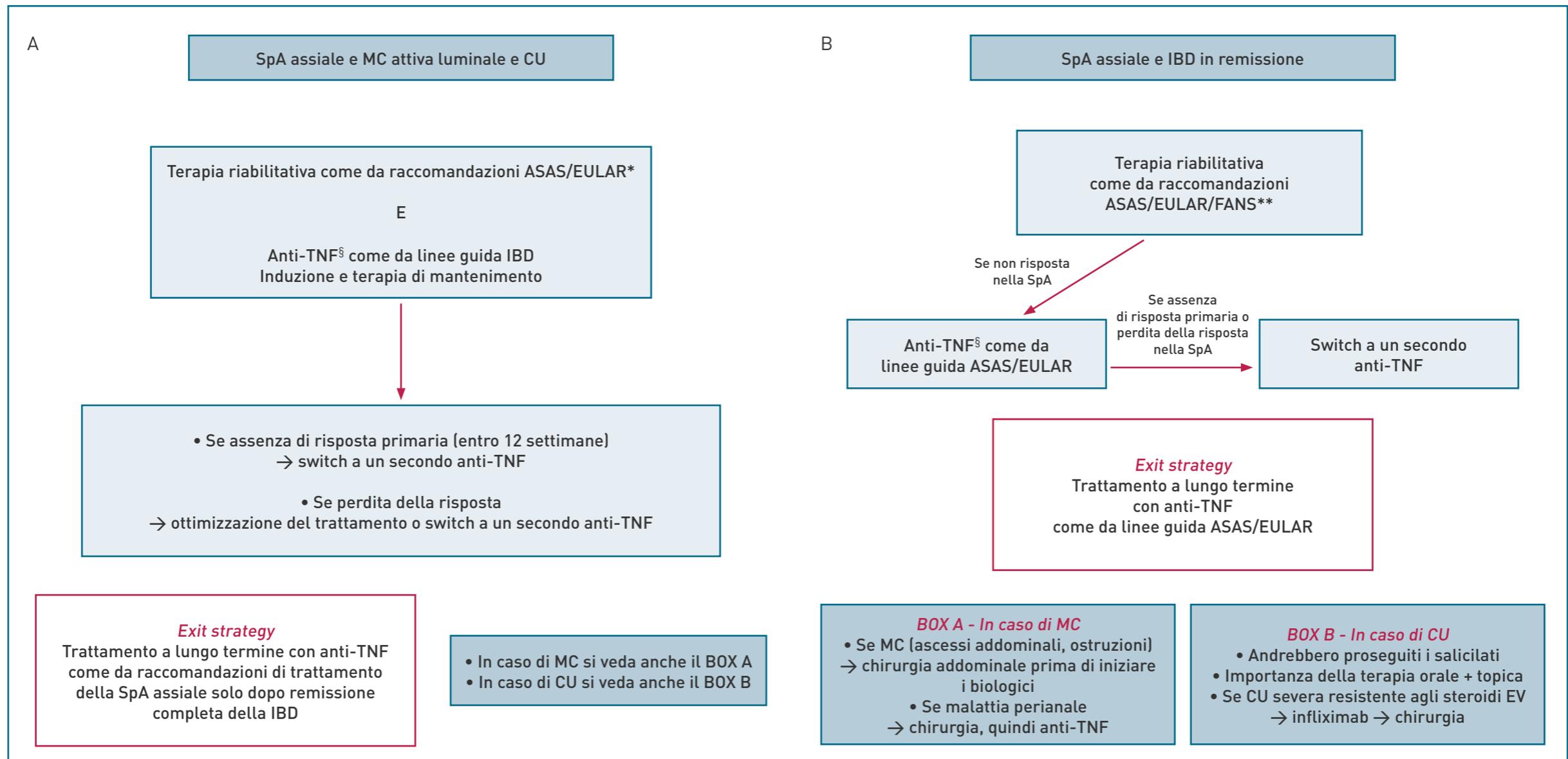


Figura 1 Algoritmi terapeutici per A) spondiloartrite assiale (SpA) e malattia di Crohn attiva luminale (MC) e colite ulcerosa (CU); B) SpA assiale e malattia infiammatoria intestinale (IBD) in remissione. Legenda: ASAS: Assessment in SpondyloArthritis; MC: malattia di Crohn; COXIB: COX-2 inibitori; EULAR: European League Against Rheumatism; LOR: perdita di risposta; FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei; TNF: tumor necrosis factor; CU: colite ulcerosa. *FANS e COXIB dovrebbero essere evitati **possono essere considerati solo cicli brevi (≤15 giorni) di COXIB; § escludendo etanercept.

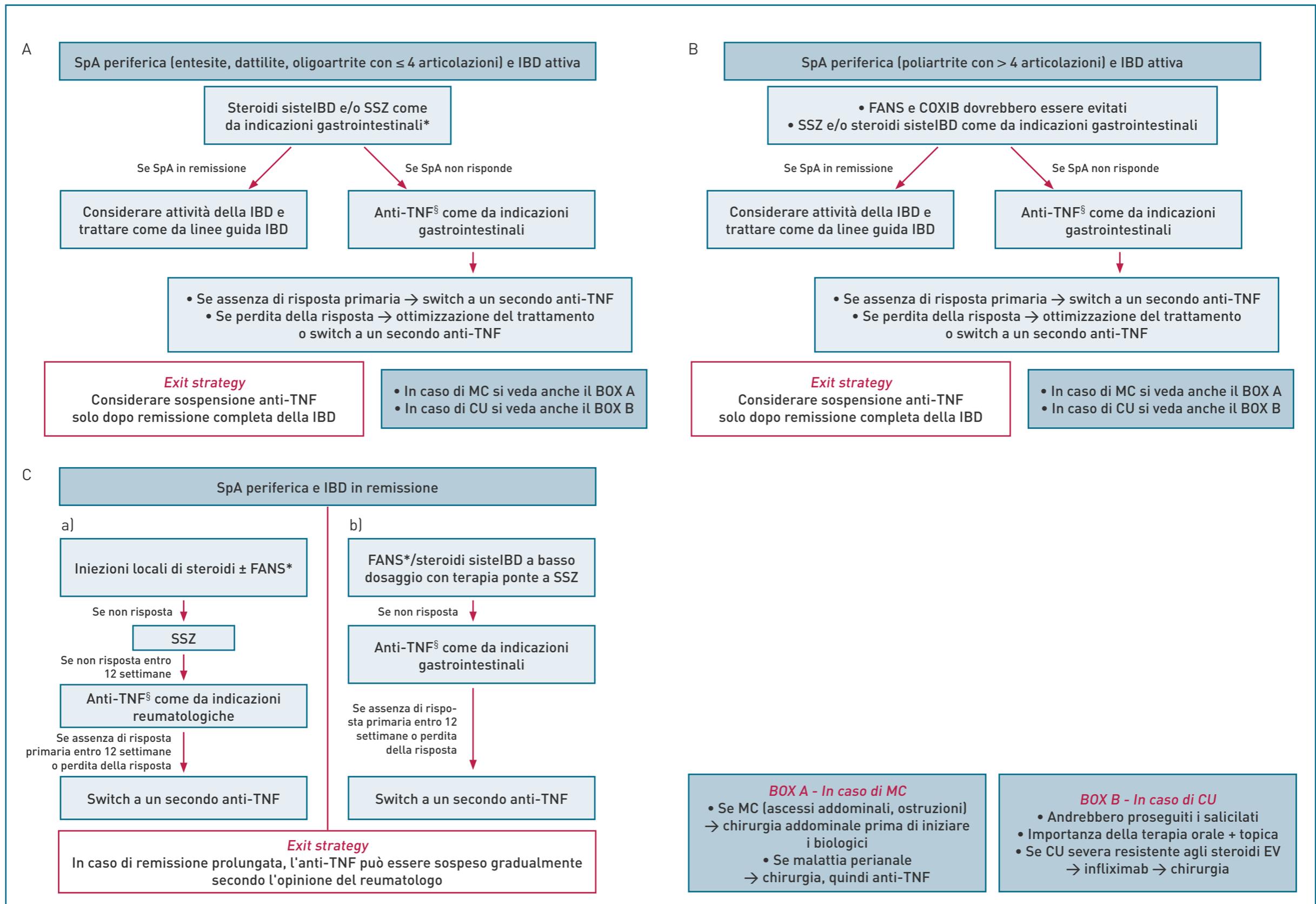


Figura 2 Algoritmi terapeutici per A) spondiloartrite periferica (entese, dattilite, oligoartrite ≤ 4 articolazioni) e IBD attiva; B) SpA periferica (poliartrite con ≥ 4 articolazioni) e IBD attiva; C) SpA periferica e IBD in remissione a) con entese, dattilite, oligoartrite ≤ 4 articolazioni; b) con poliartrite con ≥ 4 articolazioni. CD: malattia di Crohn; COXIB: COX-2 inibitori; FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei; SSZ: sulfasalazina; TNF: tumor necrosis factor; CU: colite ulcerosa. *FANS e COXIB dovrebbero essere evitati; **possono essere considerati solo cicli brevi (≤ 15 giorni) di COXIB; § escludendo etanercept; e continuare secondo le indicazioni gastrointestinali.

immunomodulatori, può essere considerata la combinazione di anti-TNF e tiopurine che ha dimostrato migliori risultati rispetto alla monoterapia.

In caso di remissione prolungata e stabile nei pazienti con manifestazioni assiali e intestinali, data l'elevata probabilità di riacutizzazione della SpA, la terapia con anti-TNF dovrebbe essere continuata. La possibilità di ridurre la dose degli anti-TNF secondo le raccomandazioni per la SpA può essere effettuata nei pazienti con malattia di Crohn che hanno ottenuto una remissione completa della malattia.

Nei pazienti con SpA e malattia di Crohn complicata, quindi con sintomi ostruttivi, perforazione intestinale o ascessi intra-addominali, l'intervento chirurgico deve precedere qualsiasi terapia medica. Dopo la chirurgia e la risoluzione

completa della complicanza può essere iniziata la terapia con anti-TNF per il trattamento della SpA e della malattia luminale attiva rimanente. La terapia biologica può, inoltre, essere efficace per la prevenzione delle ricadute postoperatorie della malattia di Crohn.

Nei pazienti con SpA assiale e colite ulcerosa nella forma attiva, i FANS e i COXIB dovrebbero essere evitati. Il trattamento della colite ulcerosa è strettamente dipendente dall'estensione della malattia e il raggiungimento della remissione clinica è associato alla giusta combinazione di farmaci orali e topici. Il trattamento con mesalazina è raccomandato in tutti i pazienti con colite ulcerosa, in assenza di particolari controindicazioni, in quanto risulta efficace per il mantenimento della risposta e per la prevenzione del tumore al colon retto.

La terapia con steroidi sistemici dovrebbe essere utilizzata per il trattamento a breve termine della colite ulcerosa da moderata a severa, ma non risulta efficace contro i sintomi assiali. Nei casi di colite ulcerosa dipendente dagli steroidi è suggerito l'uso di tiopurine, ma, vista la scarsa efficacia di azatioprina e 6-mercaptopurina nel trattamento della SpA assiale, la terapia con anti-TNF* (*ad oggi sono approvati per entrambe le malattie infiammatorie croniche intestinali infliximab e adalimumab, mentre golimumab è indicato nella colite ulcerosa) è l'opzione da preferire. Anche in questo caso, se il paziente perde la risposta primaria o non risponde è consigliata l'ottimizzazione della dose di anti-TNF e in caso di un'ulteriore non risposta può essere considerato il passaggio a un altro anti-TNF.

SpA assiale e IBD in remissione

Il trattamento dei pazienti con SpA assiale attiva e IBD in remissione deve essere focalizzato sulla malattia articolare. Nei pazienti con malattia di Crohn o colite ulcerosa in remissione può essere accettato un trattamento di breve durata con COXIB.

In questi soggetti, la terapia con anti-TNF dovrebbe essere iniziata quando i FANS non riescono a controllare i sintomi assiali. La scelta dell'anti-TNF dovrebbe essere influenzata dai possibili effetti sulla malattia intestinale. La terapia con etanercept dovrebbe essere evitata in quanto possibile fattore di rischio per una nuova insorgenza della malattia infiammatoria intestinale di Crohn.

In caso di remissione stabile e prolungata della malattia assiale, la terapia con biologici dovrebbe essere comunque continuata a causa dell'elevata probabilità di ricaduta. Nei pazienti con colite ulcerosa e malattia di Crohn in remissione, la terapia con mesalazina dovrebbe essere continuata per la sua efficacia nel mantenimento della remissione e per il suo effetto preventivo contro il tumore del colon-retto.

SpA periferica e IBD attiva

Il trattamento delle oligoartriti (quelle che coinvolgono non più di quattro articolazioni), delle entesiti periferiche e delle dattilite si basa sulle iniezioni locali di steroidi e in caso di fallimento di questa terapia si può ricorrere all'uso di sulfasalazina e a basse dosi di steroidi sistelBD. Quando questi pazienti presentano anche la malattia di Crohn, l'uso di FANS tradizionali e COXIB deve essere evitato. La scelta della terapia sistemica dipende dall'attività della malattia intestinale e dall'efficacia del trattamento contro le manifestazioni muscolo-scheletriche. In particolare, la sulfasalazina è indicata nei pazienti con malattia di Crohn di lieve entità ed è da preferire ai farmaci a base di mesalazina quando la malattia intestinale è associata alla malattia muscolo-scheletrica periferica. Nei casi di malattia di Crohn da moderata a severa, gli steroidi sistelBD, i farmaci immunomodulatori e gli anti-TNF (nello specifico gli anticorpo monoclonali) rappresentano valide opzioni terapeutiche in accordo con le linee guida nazionali e internazionali sulla gestione delle IBD. Gli anti-TNF sono, inoltre, efficaci per le manifestazioni muscolo-scheletriche refrattarie alla terapia convenzionale. In caso di perdita di risposta o non risposta primaria è possibile ottimizzare la dose di anti-TNF o passare a un altro farmaco della stessa classe.

In caso di remissione prolungata e stabile, per entrambe le patologie è possibile pensare all'interruzione della terapia con anti-TNF, anche se non esistono ancora linee guida specifiche sull'argomento. L'interruzione del trattamento è consigliata solo in caso di remissione completa della malattia di Crohn.

Nei pazienti con SpA periferica e colite ulcerosa lieve-moderata, il trattamento di scelta è rappresentato dalla sulfasalazina orale. L'uso di FANS o COXIB in questi pazienti deve essere evitato.

In caso di colite ulcerosa da moderata a severa, il trattamento con steroidi, farmaci immunomodulatori e anti-TNF dovrebbe essere iniziato in accordo con le linee guida nazionali e internazionali e possibilmente in aggiunta alla terapia con sulfasalazina. Il trattamento con iniezioni locali di steroidi può essere aggiunto alla terapia in caso di manifestazioni muscolo-scheletriche persistenti. La terapia con sulfasalazina o mesalazina orale deve, invece, essere continuata indipendentemente dagli altri trattamenti sistelBD utilizzati.

Poliartrite e IBD attiva

Quando la poliartrite (un'infiammazione che interessa più di quattro articolazioni) è associata alla malattia di Crohn lieve-moderata, la terapia con steroidi sistelBD e/o sulfasalazina deve essere utilizzata in base all'attività della malattia intestinale. In particolare, la sulfasalazina è indicata nel Crohn di lieve entità ed è da preferire ad altri farmaci a base di mesalazina quando le IBD sono associate a un'artrite periferica. I FANS tradizionali e i COXIB devono essere evitati in questi pazienti e in caso di non risposta agli steroidi e alla sulfasalazina si può passare al trattamento con infliximab o adalimumab. Gli anti-TNF (ad eccezione di etanercept) devono, invece, essere utilizzati come prima linea di



Dottor Fabrizio Cantini

GUARDA L'INTERVISTA

trattamento nei pazienti con malattia di Crohn da moderata a severa associata a poliartrite. In caso di perdita di risposta o non risposta primaria si può ottimizzare la dose di anti-TNF o passare a un altro farmaco della stessa classe. In caso di colite ulcerosa da moderata a severa, il trattamento con anti-TNF dovrebbe essere iniziato possibilmente in aggiunta alla terapia con sulfasalazina. Il trattamento con iniezioni locali di steroidi può essere aggiunto alla terapia in caso di manifestazioni muscolo-scheletriche persistenti. In caso di perdita di risposta o assenza di risposta primaria è possibile ottimizzare la dose di anti-TNF o passare a un altro farmaco della stessa classe.

SpA periferica e IBD in remissione

Nei pazienti con SpA periferica e IBD in remissione può essere accettato un trattamento di breve durata con COXIB. Le iniezioni locali di steroidi rappresentano la prima linea terapeutica più sicura nei pazienti con oligoartriti, dattilite ed entesiti. In caso di fallimento e quando la IBD è associata a manifestazioni muscolo-scheletriche è raccomandata la terapia con sulfasalazina.

In caso di perdita di risposta o risposta inadeguata alle iniezioni di steroidi può essere iniziato il trattamento con anti-TNF (nello specifico l'anticorpo monoclonale, escludendo il recettore solubile) alla dose reumatologica. In caso di non risposta all'anti-TNF è possibile ottimizzare la dose o passare a un altro farmaco della stessa classe.



Poliartriti e IBD in remissione

Il trattamento dei pazienti con poliartriti e IBD in remissione deve focalizzarsi sulla malattia articolare. In questi soggetti può essere accettata una terapia di breve durata con COXIB. Sia dosi ridotte di steroidi sia COXIB selettivi potrebbero essere considerati come terapia ponte alla sulfasalazina orale.

In caso di perdita di risposta, di risposta inadeguata o di intolleranza alla sulfasalazina, può essere iniziata la terapia con anti-TNF alle dosi reumatologiche. Etanercept deve essere evitato anche in questi pazienti. In caso di non risposta all'anti-TNF è possibile ottimizzare la dose o passare a un altro farmaco della stessa classe.

Elisa Spelta

BIBLIOGRAFIA

[1] I. Olivieri, ET AL. Italian Expert Panel on the management of patients with coexisting spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. *Autoimmunity Reviews* 2014;13:822-30; doi: 10.1016/j.autrev.2014.04.003.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997214001049>



- Dal 17 al 39% dei pazienti che presentano una IBD sviluppa anche un disturbo articolare, in particolare una SpA.
- Vista la relativa frequenza della concomitanza di entrambe le patologie, risulta utile per il reumatologo identificare i 'red flags' per una diagnosi sospetta di IBD associata alla malattia reumatica, tra cui il test della calprotectina fecale.
- Le IBD sono malattie croniche che perdurano per tutta la vita del paziente e colpiscono più frequentemente i giovani dai 20 ai 40 anni. Oggi, l'obiettivo del trattamento non è più la remissione clinica, ma la remissione completa.
- Per scegliere la giusta terapia è necessario valutare il paziente nella sua complessità e personalizzare il trattamento caso per caso.
- Quando in un paziente coesistono SpA e IBD, la strategia terapeutica dovrebbe essere modulata tenendo in considerazione la variabilità delle manifestazioni della malattia intestinale, in termini di caratteristiche intestinali ed extraintestinali e le manifestazioni cliniche della malattia reumatica.
- Un gruppo di esperti italiani ha messo a punto una serie di algoritmi terapeutici per il trattamento dei pazienti che presentano contemporaneamente una SpA e una IBD, pubblicati sulla rivista *Autoimmunity Reviews*.

Artrite psoriasica e psoriasi: la gestione condivisa del paziente da parte del dermatologo e del reumatologo

La psoriasi è una patologia immunomediata che, nel caso specifico, determina un'iperproliferazione dell'epidermide.

I dati epidemiologici disponibili mostrano come la prevalenza dell'AP in campioni di pazienti affetti da psoriasi sia compresa tra il 2 e il 26%. Altri studi, invece, hanno documentato percentuali di pazienti con psoriasi e manifestazioni articolari tipiche dell'AP più elevate, fino a toccare il 48%.

È stato dimostrato, poi, come nella storia naturale della malattia molto spesso le manifestazioni cutanee precedano quelle articolari, in una percentuale che può arrivare fino al 67% dei casi [1].

Si evince, dunque, come i dermatologi si trovino molto spesso nella condizione privilegiata di poter identificare un'artrite precoce, che verrà successivamente gestita dal reumatologo, prima che il danno articolare renda meno efficace il trattamento della malattia reumatica.

Come si valuta la gravità della psoriasi?

Come ha ricordato il professor Fabio Ayala, Dirigente dell'Unità Operativa Complessa di Clinica Dermatologica del Policlinico Universitario Federico II di Napoli) la gravità della psoriasi viene determinata in stretto ambito dermatologico con l'applicazione di una regola empirica, nota come **regola del 10**, che combina l'estensione delle lesioni espressa per mezzo della percentuale di superficie corporea interessata (Body Surface Area, BSA) (box 1) con il punteggio del Psoriasis Area and Severity Index (PASI) (box 2) e con il grado di disagio sociale e psicologico connesso alla presenza di malattia, espresso dal Dermatology Life Quality Index (DLQI) (box 3).

In pratica, secondo questa regola:

- in presenza di una BSA > 10% e/o un PASI > 10 e/o un DLQI > 10, la psoriasi deve essere considerata severa;
- in presenza di un BSA < 10% e/o un PASI < 10 e/o un DLQI < 10, la psoriasi deve essere considerata lieve.

Naturalmente, come tutte le regole, anche la 'regola del 10' ammette alcune eccezioni: a tal proposito, Ayala ha ricordato come la presenza di un interessamento psoriasico prevalente del viso, del cuoio capelluto, dell'area genitale, della mani e dei piedi (figura 1), che influisce gravemente sia sulla vita sociale sia dal punto di vista funzionale sull'attività manuale del paziente, possa connotare uno stato di psoriasi grave indipendentemente dal soddisfacimento del criterio di una BSA > 10%.

Box 1

BSA: definizione e calcolo dell'estensione della psoriasi

La BSA (body surface area) è un parametro antropometrico utilizzato in dermatologia per determinare l'estensione dell'area cutanea colpita da psoriasi.

Per determinare, in maniera empirica, se la BSA interessata da psoriasi ha un valore percentuale superiore o inferiore alla soglia del 10%, è sufficiente assumere che la mano, comprese le dita e il pollice, equivale all'1% della nostra superficie cutanea in toto.

Se, ad esempio, la mano del paziente copre 10 volte le chiazze psoriasiche presenti sulla pelle, la BSA interessata da psoriasi sarà pari al 10%.

Un valore di BSA:

- ≤ 2 è indice di psoriasi lieve;
- fra il 3 e il 10% è indice di psoriasi moderata;
- 10% è indice di psoriasi grave.



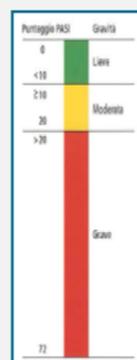
Box 2

PASI: definizione e modalità di calcolo dell'indice

Il PASI rappresenta un altro indice che consente di valutare la gravità della psoriasi.

Il suo valore è compreso tra 0 (assenza di lesioni) e 72 (eritrodermia)

Il PASI misura:



1: Severità delle lesioni psoriasiche

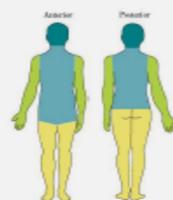
- Eritema
- Infiltrazione
- Desquamazione

Quantifica la severità del fenomeno attraverso una scala numerica:

0	=	nessuno
1	=	lieve
2	=	moderato
3	=	severo
4	=	molto severo

2: Coinvolgimento dell'area corporea

Testa	10%
Arti superiori	20%
Tronco	30%
Arti inferiori	40%



3: Percentuale di coinvolgimento di ciascuna area corporea

Tutte e quattro le aree corporee sono valutate in merito alla presenza di psoriasi

0	=	assente
1	=	<10%
2	=	10 - 29%
3	=	30 - 49%
4	=	50 - 69%
5	=	70 - 89%
6	=	90 - 100%

Un punteggio dell'indice PASI > 10 implica una psoriasi che necessita di trattamento sistemico.

Box 3

DLQI: definizione e modalità di calcolo dell'indice

Il DLQI è un indice che misura la qualità della vita in dermatologia.

Il suo valore è compreso tra 0 (paziente completamente sano) e 30 (paziente gravissimo).

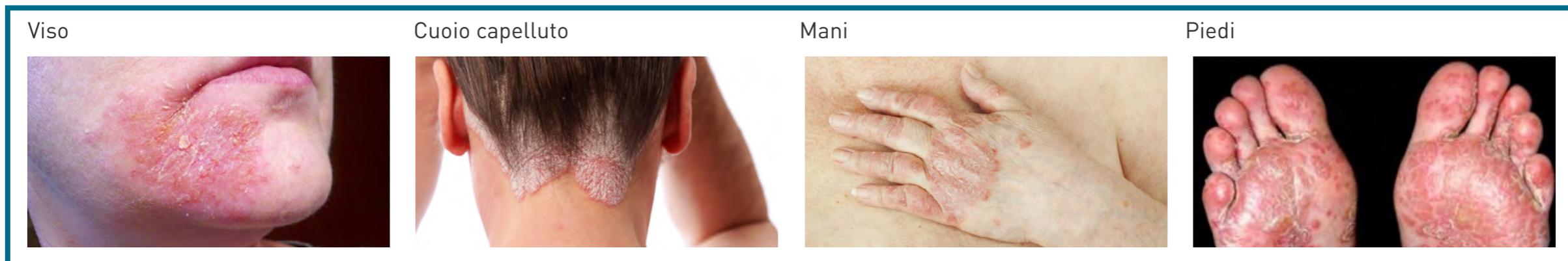


Figura 1
Aree corporee a prevalente coinvolgimento psoriasico per le quali si considera la psoriasi grave a prescindere da una BSA > 10%

Quando sospettare un interessamento articolare e coinvolgere il reumatologo?

Il soddisfacimento della 'regola del 10' (con le eccezioni sopra discusse) è un buon punto di partenza in quanto la semplice osservazione obiettiva del paziente con psoriasi consente di discriminare, per esempio, tra mani psoriasiche nelle quali le difficoltà e il disagio riferito dai pazienti sono di natura prevalentemente sociale, relazionale e pratica (presenza o meno di prurito) e mani psoriasiche nelle quali il coinvolgimento infiammatorio delle articolazioni è tale che le difficoltà lamentate dal paziente, in questo caso, sono di carattere funzionale, anche con una BSA < 10%.

Esistono, peraltro, dati di letteratura che mostrano come la probabilità di interessamento articolare cresca in presenza di psoriasi del cuoio capelluto (HR = 3,75), di distrofia ungueale (HR = 2,24) o di chiazza interglutea/perianale (HR = 1,95) [2].

La prima cosa, quindi, che il dermatologo dovrebbe sapere sull'AP è che, ogni volta che un paziente con psoriasi o con storia familiare di psoriasi presenta i segni di un'artrite periferica e, in particolare, di un'artrite periferica oligo-articolare o comprendente le articolazioni distali interfalangee, l'entesite periferica, la tenosinovite, la dattilite e il dolore infiammatorio spinale, è lecito sospettare la presenza di AP [3].

Ne consegue che, ad ogni visita dermatologica, sarebbe opportuno ricercare un'eventuale artrite all'esordio, eseguendo alcuni semplici esami strumentali, alcuni di routine per il reumatologo, prima di affidare a lui la gestione dell' AP sospettata (figura 2).

In quest'ottica, i criteri classificativi CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), utilizzati di routine dai reumatologi, possono essere di aiuto nella



GUARDA L'INTERVISTA

diagnosi – si consideri, per esempio, la presenza di dattilite (tabella 1).

D'altro canto, bisogna anche tener conto del fatto che il tempo ambulatoriale a disposizione del dermatologo non consente di effettuare uno screening adeguato e che, al contempo, è impossibile sottoporre ogni paziente con psoriasi associata a dolore muscolo-scheletrico a valutazione reumatologica per ragioni pratiche.

In questi casi, potrebbe rivelarsi utile ricorrere alla somministrazione, da parte del dermatologo, di opportuni questionari aventi lo scopo di identificare quei pazienti che necessitano davvero di consulenza reumatologica.



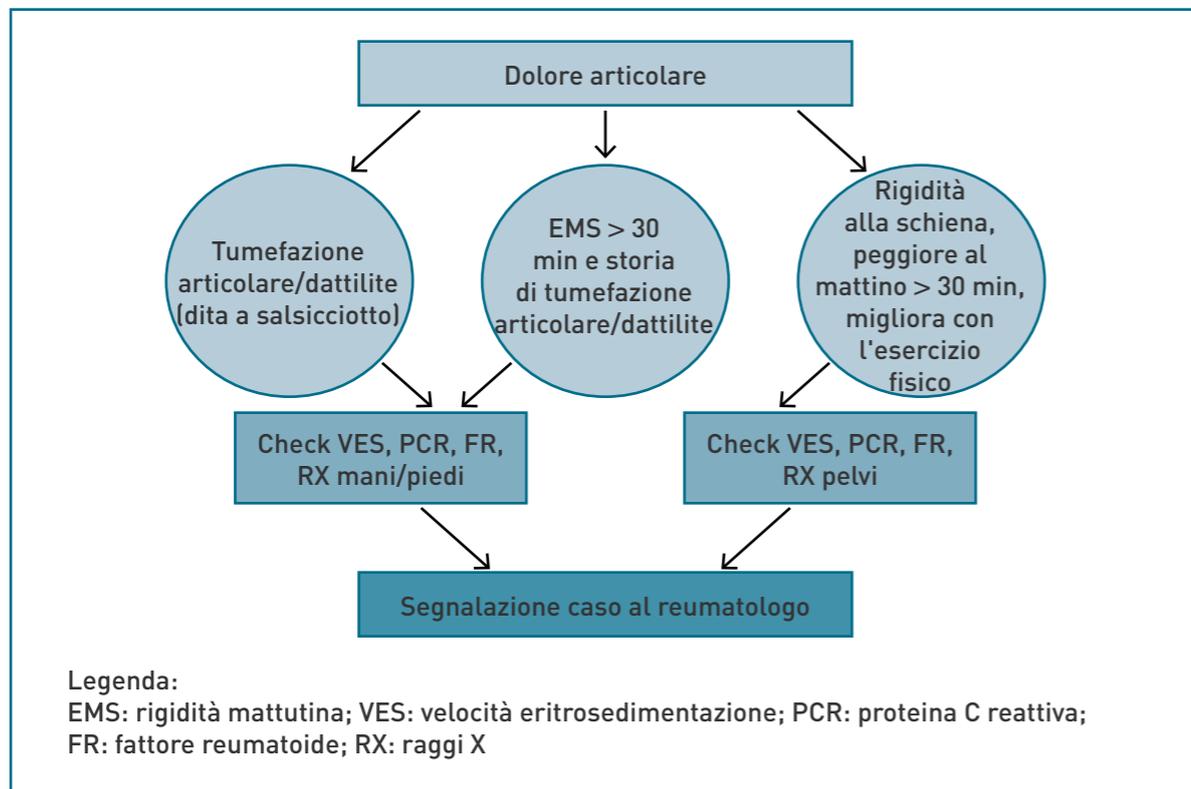


Figura 2
 Flow chart per la segnalazione al reumatologo dei casi di psoriasi con sospetto di malattia reumatologica

Tra i vari questionari validati per l'identificazione precoce dell'AP (tabella 2), è degno di menzione quello italiano noto con l'acronimo EARP (Early Arthritis for Psoriatic patients questionnaire) [4], che può essere compilato direttamente dal paziente con psoriasi o con l'ausilio di personale paramedico. Il questionario si compone di domande generiche sul dolore articolare e di domande più specifiche sulla tumefazione e il dolore in sedi particolari (mani, piedi, tendine di Achille, gomiti, anca).

Ad ogni risposta affermativa si assegna un punteggio pari a 1 e un punteggio pari almeno a 3 è indice di AP.

Il questionario ha una sensibilità e una specificità pari, rispettivamente, al 91% e all'85%, paragonabile agli altri esistenti.

Un limite riconosciuto di questi strumenti di screening deriva dalla loro difficoltà, in alcuni casi, di differenziare il dolore associato all'AP da quello associato ad altre condizioni di dolore muscolo-scheletrico che possono accompagnare la psoriasi, come l'osteoartrite e la fibromialgia.

Attualmente è in atto, comunque, un processo di aggiornamento dei questionari esistenti alla luce delle nuove conoscenze disponibili.

Criterio obbligatorio: malattia infiammatoria articolare	Artrite periferica, spondilite, entesite
Criterio 1: psoriasi (uno tra a, b e c)	a) Psoriasi attuale*: presenza di psoriasi della cute o del cuoio capelluto diagnosticata dal reumatologo o dal dermatologo b) Storia personale di psoriasi: riferita dal paziente, dal medico di medicina generale, dal dermatologo o dal reumatologo c) Storia familiare di psoriasi: presenza di psoriasi, riferita dal paziente, in un familiare di primo o secondo grado
Criterio 2: onicopatia psoriasica	Tipica onicopatia psoriasica osservata alla visita e caratterizzata da onicolisi, pitting o ipercheratosi
Criterio 3: dattilite (uno tra a o b)	a) Dattilite attuale: tumefazione di un intero dito b) Dattilite pregressa: storia di dattilite registrata da un reumatologo
Criterio 4: negatività del fattore reumatoide	Valutata attraverso ogni metodo eccetto il Latex test, ma preferibilmente tramite ELISA o nefelometria
Criterio 5: alterazioni radiografiche	Evidenza radiologica (Rx mani e piedi) di neoformazione ossea iuxta-articolare (escludere la presenza di osteofiti)

I criteri sono soddisfatti in presenza del criterio obbligatorio (malattia infiammatoria articolare) e di uno score di almeno 3 derivante dalla somma degli altri 5 criteri.
 * Tutti i criteri assegnano uno score di 1 tranne la presenza di "psoriasi attuale" che dà uno score di 2.

Tabella 1
 Criteri classificativi CASPAR per l'AP.

- **Psoriatic Arthritis Questionnaire (PAQ)**
- **Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation (PASE)**
- **Toronto Psoriatic Arthritis Screening questionnaire (ToPAS)**
- **Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST)**
- **Early Arthritis for Psoriatic patients Questionnaire (EARP)**

Tabella 2
 Questionari validati per l'identificazione precoce dell'AP.

Quali sono le terapie disponibili?

La terapia della psoriasi di grado lieve (di esclusiva pertinenza dermatologica), si basa sull'impiego di corticosteroidi, calcipotriolo, tazarotene ecc., mentre quella delle forme moderate-gravi prevede il ricorso alla fototerapia o a trattamenti sistelBD (tradizionali – come immunosoppressori e retinoidi orali – o, da ultimo, farmaci biologici).

“I fattori che influenzano la scelta della terapia sono molteplici” ha ricordato Ayala.

Tra i vari fattori menzionati, va ricordata, in primo luogo, la localizzazione, l'estensione e il tipo di psoriasi: inutile accanirsi con una terapia esterna quando la BSA > 10% o in presenza di prevalente coinvolgimento psoriasico del viso, del cuoio capelluto, dell'area genitale, delle mani o dei piedi (che suggeriscono un probabile interessamento articolare).



Un altro fattore da considerare nella scelta della terapia è il fototipo del paziente e la distanza della sua abitazione dai centri dermatologici: il ricorso alla fototerapia, per esempio, non andrebbe effettuato in soggetti con pelle molto chiara per il rischio di andare incontro a un eritema molto marcato e per via del tempo da dedicare alla terapia in questione (inclusi i tempi di spostamento verso i centri dermatologici nei quali viene eseguita).

Anche l'età e il sesso possono condizionare la scelta terapeutica, soprattutto se si è in età fertile e si desidera concepire un figlio.

È noto, inoltre, come l'impiego di terapie per il trattamento delle comorbidità associate e di quelle precedenti e recenti per la psoriasi possa influenzare la scelta della terapia per problemi di risposta, di intolleranza al trattamento o di compliance alla terapia prescritta.

Focalizzando l'attenzione sull'impiego di farmaci biologici (per esempio gli anti-TNF) nelle forme psoriasiche di entità più grave, Ayala ha sottolineato come sia necessario che il dermatologo sappia che la diagnosi di artrite all'esordio (nei modi sopra descritti) e l'utilizzo di trattamenti altamente efficaci possa far ottenere risultati migliori nell'AP.

A tal riguardo, Ayala ha anche sottolineato come gli aggiornamenti delle raccomandazioni EULAR [5] e GRAPPA [6] sulla gestione dell'AP vadano in tal senso, suggerendo il ricorso a un trattamento aggressivo già in presenza di dattilite persistente.

Peraltro, va ricordato come il ritardo della diagnosi di AP (6 anni nel nostro Paese, 8 negli USA) potrebbe essere ascritto all'azione di maquillage esercitata da un FANS utilizzato con successo nelle prime fasi di una spondilite.

In questo contesto, ciò che si connota come un evento potenzialmente negativo nella progressione del danno strutturale è il riscontro di metaplasia adiposa in presenza di un quadro infiammatorio.

Nuovi dati oggi disponibili in letteratura hanno dimostrato che, se l'infiammazione è trattata precocemente, il farmaco anti-TNF è capace di azzerare il rischio di progressione del danno strutturale.

In caso, contrario, con l'instaurazione della metaplasia adiposa si avrà comunque formazione di sindesmofiti (indice di progressione del danno), nonostante il trattamento.

Ciò dovrebbe essere quindi di ulteriore stimolo per il dermatologo a porre diagnosi precoce di AP.



- La psoriasi è una malattia immunomediata associata a interessamento articolare (in media nel 20% dei casi).
- Una diagnosi dermatologica precoce e un trattamento appropriato possono prevenire la disabilità associata a un'AP non trattata.
- La gravità della psoriasi può essere determinata in base alla 'regola del 10' applicata a tre parametri dermatologici: BSA, PASI e DLQI.
- Forme psoriasiche con interessamento predominante del viso, del cuoio capelluto, dell'area genitale, delle mani e dei piedi possono (in deroga alla 'regola del 10') essere inquadrati come forme severe di psoriasi pur in presenza di un valore di BSA < 10%.
- I criteri classificativi CASPAR e alcuni questionari validati possono aiutare a identificare l'AP nei pazienti con psoriasi.
- Localizzazione ed estensione delle chiazze psoriasiche, età, sesso, fototipo, tempo da dedicare alla terapia e distanza dell'abitazione dai centri dermatologici, terapie precedenti e recenti per la psoriasi e per eventuali comorbidità possono influenzare la scelta della terapia.
- La psoriasi di entità moderata-grave deve essere trattata con farmaci sistemici (farmaci immunosoppressori tradizionali o farmaci biologici).
- L'aggiornamento delle raccomandazioni EULAR e GRAPPA sulla gestione dell'AP suggeriscono il ricorso a un trattamento aggressivo già in presenza di dattilite persistente.

Riassumendo

La gestione condivisa del paziente con psoriasi e AP da parte dei dermatologi e dei reumatologi presuppone che i primi siano fortemente incoraggiati a valutare ogni volta, nei pazienti visitati, i segni e i sintomi di AP e che i secondi siano precocemente coinvolti nella valutazione dei pazienti con sospetto di AP. È necessaria, pertanto, l'instaurazione di un rapporto stretto tra le due specialità, allo scopo di fornire piani di cura personalizzati che siano in grado di affrontare sia le manifestazioni cutanee sia quelle articolari, venendo incontro alle necessità dei pazienti.

Nicola Casella

Bibliografia

- [1] V.F. Azevedo, et al. Risk factors and predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2013; 88(2): 233-6; doi: 10.1590/S0365-05962013000200008.
- [2] F.C. Wilson, et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(2):233-9. doi: 10.1002/art.24172.
- [3] I. Olivieri, et al. Advances in the management of psoriatic arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014;10, 531-42; doi: 10.1038/nrrheum.2014.106.
<http://www.nature.com/nrrheum/journal/v10/n9/full/nrrheum.2014.106.html>
- [4] I. Tinazzi, et al. The early psoriatic arthritis screening questionnaire: a simple and fast method for the identification of arthritis in patients with psoriasis. *Rheumatology.* 2012;51(11):2058-63; doi: 10.1093/rheumatology/kes187.
<http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/51/11/2058.long>
- [5] L. Gossec, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2015-208337.
<http://ard.bmj.com/content/early/2015/12/07/annrheumdis-2015-208337.full>
- [6] L.C. Coates, et al. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis: Treatment recommendations for psoriatic arthritis 2015. *Arthritis Rheumatol.* 2016; doi: 10.1002/art.39573.

Uveite: modalità di gestione condivisa della malattia da parte dell'oculista e del reumatologo

I numeri dell'uveite

(dati tratti dal registro delle uveiti dell'IRCCS Arcispedale di Santa Maria Nuova di Reggio Emilia)

Campione: 990 pazienti in 2 anni

Età media: 43 anni

- Le uveiti anteriori sono risultate essere quelle più frequenti, per tutte le fasce d'età.
- Nei soggetti pediatrici predomina la presenza di individui con artrite idiopatica giovanile
- La prevalenza di panuveiti è maggiore nelle persone di razza non caucasica.
- L'incidenza di uveiti è di 15,4/100.000 PY
- La prevalenza stimata di uveite è di 30 casi su 100.000 persone.
- I casi di uveiti mono- e bilaterali si equivalgono (1:1).
- I casi di uveite granulomatosa sono risultati leggermente più frequenti rispetto a quelli di uveite non granulomatosa (60% contro 40%).
- La diagnosi specifica di uveite più frequente è stata quella di uveite anteriore erpetica, seguita dall'uveite di Fuchs e dall'uveite associata a positività all'antigene HLA-B27.
- Sono state documentate forme infettive di uveite nel 29% dei casi.
- È stato documentato un coinvolgimento sistemico nel 26% dei casi.
- In particolare: 55 pazienti hanno presentato segni sistelBD di uveiti anteriori non granulomatose (prevalentemente uveiti associate ad AP).
- Le complicanze più frequenti sono state la cataratta (19%), il glaucoma e l'edema maculare.

Oltre a colpire le articolazioni, la malattia psoriasica si caratterizza anche per l'interessamento di altri organi e apparati, quali la cute, l'intestino e l'occhio. Focalizzando l'attenzione sull'interessamento oculare infiammatorio, è possibile associare alla presenza di malattia psoriasica alcune condizioni quali le uveiti, le blefariti e le congiuntiviti.

Di queste, l'uveite rappresenta la condizione di interessamento oculare infiammatorio di maggior riscontro che può, nel tempo, comportare anche danni oculari.

Che cosa è l'uveite?

L'uveite è un'inflammazione intraoculare a localizzazione rigorosamente unilaterale o unilaterale alternante, che si caratterizza per un corteo di sintomi e segni clinici (occhio arrossato, dolore, fotofobia, lacrimazione, riduzione dell'acuità visiva).

Un corretto inquadramento dell'uveite è presupposto indispensabile alla discriminazione tra una forma di esclusiva pertinenza oculistica (la cui diagnosi è costituita dalla presenza di forme infiammatorie localizzate solo a livello oculare) e una forma che necessita del coinvolgimento del reumatologo (l'inflammazione è meritevole di un approccio sistemico).

Come si classificano le uveiti?

Come ha spiegato il dottor Luca Cimino (responsabile dell'ambulatorio di Immunologia Oculare del reparto di Oculistica dell'Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia) l'oculista, nell'inquadrare l'uveite, deve tener conto di tre aspetti:

- la classificazione anatomica dell'uveite;
- la classificazione clinica dell'uveite;
- la classificazione dell'uveite in forma infettiva o non infettiva;

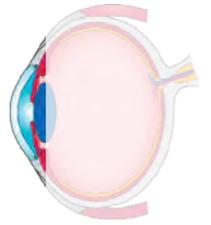
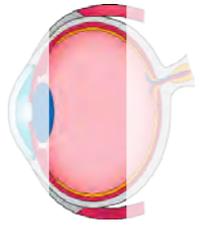
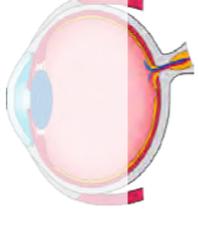
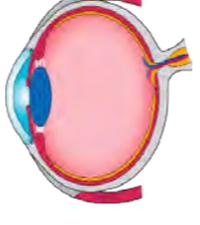
Classificazione anatomica delle uveiti (adattata dal SUN Working Group)				
Tipo	Uveite anteriore	Uveite intermedia	Uveite posteriore	Panuveite
Sito primario infiammazione	Camera anteriore	Vitreo	Retina e coroide	Camera anteriore, vitreo, retina, coroide, disco ottico
				

Figura 1
Classificazione anatomica delle uveiti.

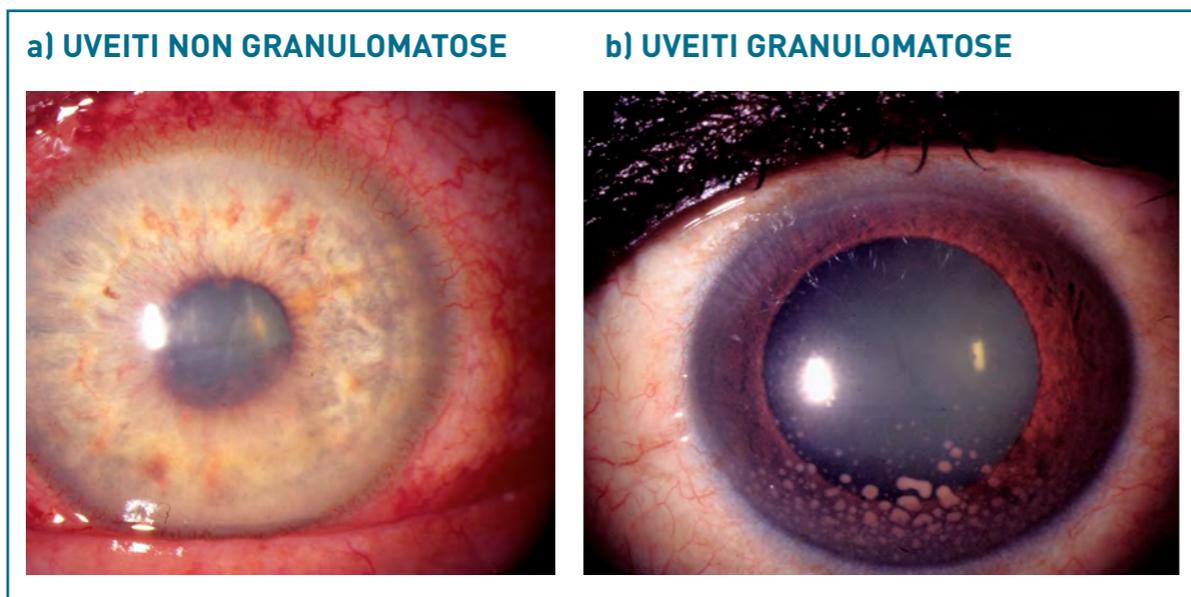


Figura 2
Classificazione clinica delle uveiti.

In base alla classificazione anatomica, le uveiti si distinguono in uveiti anteriori, intermedie, posteriori e panuveiti (figura 1).

Quelle di più frequente riscontro sono le uveiti anteriori, nelle quali l'infiammazione è localizzata nella parte anteriore del bulbo oculare, nello spazio com-



GUARDA L'INTERVISTA

preso tra la cornea, completamente trasparente, e l'iride. Le uveiti anteriori, inoltre, si caratterizzano anche, rispetto alle altre, per una prognosi migliore per quanto riguarda l'acuità visiva e le complicanze. Nel 20% dei casi, si accompagnano ad edema maculare, prima causa di riduzione visiva nelle uveiti, spesso reversibile se si trattano precocemente con un trattamento locale o sistemico.

Quanto alle uveiti posteriori e alle panuveiti, la prognosi è peggiore sia per quanto riguarda l'acuità visiva sia per le complicanze.

In base alla classificazione clinica, invece, le uveiti si distinguono in forme non granulomatose (generalmente acute, caratterizzate da dolore e rossore oculare, e piccoli precipitati corneali) e granulomatose (generalmente cronicizzanti, caratterizzate da precipitati corneali a grappoli) (figura 2).

Quali sono le uveiti che possono essere anche di pertinenza reumatologica?

Il dottor Cimino ha ricordato come le più frequenti uveiti oggetto di confronto fra oculisti e



Malattia infiammatoria associata a HLA-B27	Prevalenza HLA-B27 (%)
Spondilite anchilosante	90
Artrite reattiva (compresa sindrome Reiter)	40-80
Artrite psoriasica	40-50
Artropatia enteropatica	35-75
Spondiloartropatia non differenziata	70

Tabella 1
Associazioni uveiti HLA-B27+ con malattia sistemica.

Caratteristica clinica	Riscontro nell'uveite anteriore HLA-B27+
Età di insorgenza	32-35 anni
Sesso	Preponderanza maschile (1,5-2:1)
Coinvolgimento oculare	- Unilaterale nel 48-59% dei casi - Unilaterale alternante nel 29-36% dei casi
Pattern dell'uveite	Acuto nell'80-87% dei casi
Recidive	Frequenti
Malattia sistemica associata	48-84% dei casi
Familiarità	Sì (documentata in più dell'80% dei casi da positività all'antigene HLA-B27)

Tabella 2
Sommario delle principali caratteristiche dell'uveite HLA-B27+.

reumatologi appartengano alla categoria delle uveiti anteriori e siano essenzialmente tre:

- l'uveite associata all'artrite idiopatica giovanile;
- l'uveite associata alla positività per l'antigene HLA-B27 (marker delle spondiloartriti sieronegative – AP e SpA appartengono a questa categoria) (tabella 1) [1].
- l'uveite associata alla malattia di Behcet.

Di queste, l'uveite associata a sieropositività per l'antigene HLA-B27 (tabella 2) (1) è quella di più frequente riscontro e può essere assunta a esempio di applicazione di un possibile modello di gestione condivisa della malattia da parte dell'oculista e del reumatologo (figura 3).

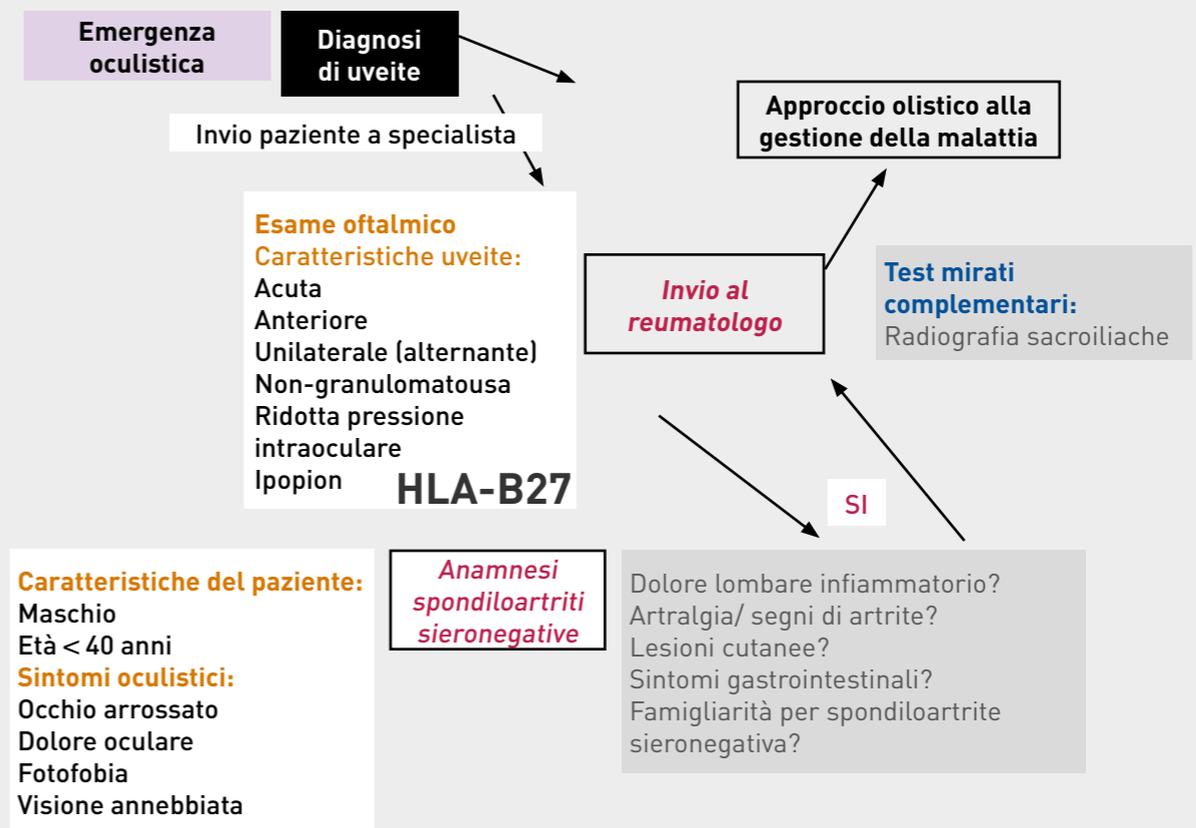


Figura 3
Uveite HLA-B27+: esempio di gestione condivisa tra oculista e reumatologo

- Il paziente giunto in Pronto Soccorso, da solo o mandato dal suo medico di base, lamentando la presenza di sintomi oculari, come occhio arrossato, dolore oculare, fotofobia e visione appannata, è visitato in primo luogo da un oculista.
- L'oculista, sulla base di un inquadramento diagnostico dell'uveite basato sulla classificazione anatomica e clinica della malattia, nonché di alcune informazioni sull'età del paziente, il sesso e l'esistenza di sintomatologia extraoculare (dolori alla schiena e al risveglio), pone diagnosi di uveite HLA-B27 positiva (HLA-B27+).
- L'oculista esclude la presenza di uveite granulomatosa (indizio di possibile sovrapposizione di altro quadro clinico non di pertinenza reumatologica – per esempio uveite anteriore erpetica).
- L'oculista invia il paziente dal reumatologo, che approfondirà con esami specifici la presenza e la localizzazione della spondiloartrite sieronegativa (assiale o periferica).
- A livello terapeutico, il reumatologo sceglierà il farmaco sistemico in collaborazione con l'oculista, previa esclusione dei farmaci immunosoppressori nei soggetti con uveite infettiva.

Considerazioni sulla terapia

La terapia delle uveiti di totale pertinenza oculistica prevede, in prima battuta, il trattamento topico con colliri a base di steroidi.

Più recente è un approccio che implica la combinazione dei farmaci steroidei con molecole ad azione immunosoppressiva o immunomodulante (previa valutazione della natura non infettiva dell'uveite).

Questo nuovo approccio consente la riduzione degli eventi avversi legati all'impiego a lungo termine dei farmaci steroidei, garantendo un buon controllo dei processi infiammatori.

Concentrando l'attenzione sulle uveiti di pertinenza reumatologica, i cui effetti extraoculari giustificano la collaborazione interdisciplinare tra reumatologo e oculista nella scelta della terapia sistemica da utilizzare, Cimino ha sottolineato come sia importante che il reumatologo, nel prescrivere la terapia per la patologia reumatologica principale (per esempio una SpA sieronegativa), tenga conto anche dell'uveite, visto che sono disponibili nell'armamentario terapeutico farmaci biologici, come gli anti-TNF, che si sono rivelati efficaci sia nel trattamento della patologia reumatologica in senso stretto sia della patologia oculistica.

A tal riguardo, Cimino ha presentato i dati relativi a due studi che hanno documentato rispettivamente, una riduzione di incidenza di recidive di uveite anteriore in pazienti con spondilite anchilosante trattati con due farmaci anti-TNF e l'esistenza di differenze di efficacia fra farmaci anti-TNF (tabella 3) [2,3].

È stato ricordato, inoltre, il completamento, coronato con successo successo,

	Esacerbazioni di uveite/100 PY		
	Prima dell'anti-TNF	Dopo l'anti-TNF	p value
Tutti gli anti-TNF (N=46)	51,8	21,4	0,03
Etanercept (N=13)	54,6	58,5	0,92
Infliximab (N=25)	47,4	9,0	0,008
Adalimumab (N=8)	60,5	0	0,04

Tabella 3

Efficacia dei farmaci anti-TNF nella riduzione delle recidive di uveite anteriore in pazienti con SpA.



Dottor Antonio Marchesoni

GUARDA L'INTERVISTA

dei trial clinici di fase III del programma di sviluppo clinico VISUAL sull'impiego di adalimumab nelle uveiti (attive e inattive).

Riassumendo

La gestione condivisa del paziente con uveite da parte dell'oculista e del reumatologo, nei casi in cui l'infiammazione necessita di un approccio sistemico, deve mirare a un accorciamento dei tempi necessari alla diagnosi, nonché all'instaurazione di una terapia appropriata nel più breve tempo possibile. Ciò allo scopo di impedire l'insorgenza di complicanze che possono, nel tempo, dar luogo a riduzioni dell'acuità visiva anche irreversibili.

Nicola Casella





- L'uveite rappresenta la condizione di interessamento oculare infiammatorio di maggior riscontro in presenza di malattia psoriasica.

- Un corretto inquadramento dell'uveite è presupposto indispensabile per la discriminazione tra una forma di esclusiva pertinenza oculistica e una forma che necessita del coinvolgimento del reumatologo.

- Tutte le uveiti di possibile pertinenza reumatologica appartengono alla categoria delle uveiti anteriori.
- La positività all'antigene HLA-B27 è condizione necessaria ma non sufficiente per designare un'uveite di possibile pertinenza reumatologica. In presenza di uveite granulomatosa e positività all'HLA-B27 è lecito sospettare una sovrapposizione di quadri clinici differenti.
- La gestione della terapia sistemica delle uveiti di pertinenza reumatologica deve essere condivisa tra oculista e reumatologo, tenendo presente, *in primis*, quei trattamenti di documentata efficacia per entrambe le patologie considerate (SpA sieronegativa e uveite)

Bibliografia

- [1] J.H. Chang, et al. *Acute Anterior Uveitis and HLA-B27*. *Survey Ophthalmol* 2005(4): 364-88. <http://www.surveyophthalmol.com/article/S0039-6257%2805%2900041-X/abstract>
- [2] J. Braun, et al. *Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept*. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2447-51; doi: 10.1002/art.21197. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.21197/abstract>
- [3] S. Guignard, et al. *Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study*. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1631-4.

La sindrome metabolica nel paziente con malattia psoriasica

L'artrite psoriasica (AP) è una malattia infiammatoria cronica che al di là delle localizzazioni tipiche - dermatologica e articolare - può avere altre manifestazioni, per esempio a livello intestinale e oculare, e presentare un interessamento metabolico. Gli individui affetti dalla patologia hanno un maggior rischio di sviluppare sindrome metabolica (SM) rispetto alla popolazione generale e mostrano un'incidenza superiore di questa condizione, caratterizzata da obesità viscerale, con accumulo adiposo soprattutto a carico dell'addome, ipertensione arteriosa, una particolare forma di dislipidemia (contraddistinta da bassi livelli di colesterolo HDL) e insulino-resistenza, che talvolta può diventare un diabete franco di tipo 2. Di fronte a un paziente con AP occorre, dunque, verificare se via sia o meno questo coinvolgimento metabolico e per porre diagnosi di SM è necessaria la presenza di almeno tre dei cinque criteri definiti nel 2005 dal National Cholesterol Educational Program – Adult Treatment Panel (NCEP ATP III rev 2005) (tabella 1).

- **Circonferenza addominale > 102 cm nel sesso maschile
> 88 cm nel sesso femminile**
- **Pressione arteriosa > 130/85 mmHg**
- **Trigliceridemia > 150 mg/dl**
- **HDL-colesterolemia < 40 mg/dl nel sesso maschile
< 50 mg/dl nel sesso femminile**
- **Glicemia \geq 100/110 mg/dl o diabete tipo 2**

Tabella 1
Criteri diagnostici per la sindrome metabolica del NCEP ATP III (rev 2005).



Professoressa Emilia De Filippo

GUARDA L'INTERVISTA

“Di particolare importanza nei pazienti con AP che presentano SM è il rischio elevato di incidenti cardiovascolari” ha sottolineato nel suo intervento la professoressa Emilia De Filippo, dell’Azienda Ospedaliera Universitaria ‘Federico II’ di Napoli. È noto, infatti, che i soggetti con SM hanno un rischio di eventi cardiovascolari superiore del 50% rispetto alla popolazione generale, mentre in quelli con AP è riportata una mortalità cardiovascolare di circa il 36%, con un’incidenza circa 1,3 volte maggiore rispetto a quella della popolazione generale. Quando queste due condizioni coesistono, il rischio di andare incontro a un evento cardiovascolare è, ovviamente, ancora più elevato.

Patogenesi della SM nel paziente con AP

“L’ipotesi patogenetica più accreditata per la presenza di SM nei pazienti con malattia psoriasica pone l’infiammazione alla base del processo



aterosclerotico e la proteina C reattiva (PCR) sembrerebbe essere un fattore indipendente di rischio cardiovascolare, correlato all'insulino-resistenza, a livelli elevati di insulinemia e di massa adiposa, e a bassi livelli di adiponectina" ha spiegato De Filippo. L'adiponectina è un ormone proteico molto importante secreto dal tessuto adiposo, i cui livelli sono inversamente proporzionali alla percentuale di grasso corporeo e che agisce soprattutto modulando alcuni processi metabolici, tra cui la regolazione della glicemia e il catabolismo degli acidi grassi. Un accumulo adiposo a livello viscerale si traduce in bassi livelli di adiponectina, che hanno effetti negativi sia sull'azione dell'insulina sia sui trigliceridi. Da sottolineare anche che il colesterolo HDL sembrerebbe avere un ruolo antinfiammatorio, ma i suoi livelli sono ridotti nei pazienti con SM da AP.

L'importanza di uricemia e omocisteinemia

Uricemia e omocisteinemia sono altri due parametri biochimici che non rientrano specificamente nella definizione di SM, ma stanno assumendo un'importanza notevole e vanno sempre valutati nei pazienti con malattia psoriasica. Di recente, infatti, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha inserito l'iperomocisteinemia (un valore sierico di omocisteina > 13 µmol/l) tra i fattori di rischio cardiovascolare, così come, già da tempo, l'iperuricemia. L'aumento dell'omocisteina (un aminoacido solforato derivato dalla metionina, la cui produzione

è regolata dalle vitamine B6, B12 e dai folati) provoca, infatti, danni alle pareti vascolari, aumenta il rischio di malattie cardiovascolari e di patologie neurodegenerative come l'Alzheimer ed è anche collegato al rischio di fratture osteoporotiche. L'acido urico, invece, è il prodotto finale del catabolismo purinico e uno stato di iperuricemia (valore sierico di acido urico > 7 mg/ml) rappresenta un fattore indipendente di rischio cardiovascolare.

Valutazione clinico-metabolica del paziente con AP

La valutazione clinico-metabolica del paziente con malattia psoriasica dovrebbe comprendere, quindi, la raccolta di un'attenta anamnesi familiare (perché sono coinvolte patologie con una forte familiarità, specie il diabete, l'obesità e l'ipertensione), un'attenta anamnesi personale, una visita medica che comprenda la rilevazione di misure antropometriche, quali peso, altezza e circonferenza addominale, e della pressione arteriosa, a cui vanno aggiunte alcune indagini di laboratorio (tabella 2) e strumentali (tabella 3).

“Per quanto riguarda l'anamnesi personale, è molto importante conoscere le abitudini del soggetto e sollecitare un cambiamento di tali abitudini in presenza di un abuso di caffè, tè e alcol, che possono interferire con l'assorbimento delle vitamine del gruppo B, soprattutto quando c'è iperomocisteinemia” ha sottolineato De Filippo. Nel caso dell'anamnesi patologica, è importante sapere se il

Glicemia	Azotemia
Hb Glicosilata	Creatinemia
Uricemia	Na
Colesterolemia Totale	K
Colesterolemia HDL	Insulinemia
Colesterolemia LDL	Emocromo
Trigliceridemia	Omocisteinemia
GOT	
GPT	
CK	

Tabella 2
Indagini di laboratorio per la valutazione clinico-metabolica del paziente con AP.

<ul style="list-style-type: none"> • ECG • Ecocardiogramma • Eco-TSA • Doppler artero-venoso arti inferiori • Ecografia epatica • Fondo oculare

Tabella 3
Indagini strumentali per la valutazione clinico-metabolica del paziente con AP.

paziente ha comorbidità quali diabete, ipertensione, dislipidemia, cardiopatia, vasculopatia, iperuricemia, epatopatia, iperomocisteinemia, e se assume una terapia farmacologica per queste condizioni.

“Nell’ambito delle indagini di laboratorio, non sempre viene misurato il colesterolo LDL. Questa valutazione, invece, è importante, perché, secondo le nuove linee guida, è proprio sul livello del colesterolo LDL, e non tanto su quello della colesterolemia totale, che va impostata la terapia” ha ricordato la professoressa. Tra le indagini strumentali, molto importanti ai fini della decisione delle strategie terapeutiche sono l’eco-TSA e, spesso, anche l’ecografia epatica, per verificare la presenza o meno di steatosi.

Terapia della SM nel paziente con AP

“La terapia della SM nel paziente con malattia psoriasica prevede, innanzitutto, una dieta moderatamente ipocalorica e iposodica, che sia il più possibile aderente alle abitudini del soggetto” ha detto De Filippo. Il regime dietetico dovrebbe contenere cereali integrali, frutta, verdura, frutti oleosi, olio extravergine di oliva e prevedere una riduzione degli alimenti ricchi in colesterolo e grassi animali. La restrizione calorica, tuttavia, non deve essere troppo drastica, pena il rischio di non riuscire a sostenerla nel tempo e di recuperare velocemente i chili perduti quando la si sospende. Con la dieta si ottengono di rado risultati eclatanti, ma un calo stabile del 10% del peso iniziale è più che sufficiente per ridurre le complicanze della SM. In tutti i casi va stimolata l’attività fisica, fondamentale assieme alle terapie per cercare di aumentare i livelli di colesterolo HDL, la massa magra e la spesa metabolica. A queste due misure vanno poi associati i farmaci più opportuni a seconda della condizione patologica del paziente (per esempio, ACE-inibitori in caso di ipertensione arteriosa, statine in presenza di dislipidemia, metformina in caso di insulino-resistenza o diabete di tipo 2, allopurinolo se è presente iperuricemia e folati/vitamine del gruppo B in caso di iperomocisteinemia). Nella **tabella 4** è schematizzata la terapia della SM nel paziente con malattia psoriasica.

Chirurgia bariatrica per l'obesità e in tutti i casi utile è la dieta

Il trattamento farmacologico dell’obesità - due, per ora, i prodotti disponibili: lorcaserina e orlistat - non dà risultati molto soddisfacenti, mentre appare più utile la terapia bariatrica, una terapia chirurgica destinata ai grandi obesi (soggetti con un BMI > 40 kg/m) o anche a pazienti con obesità più lieve (BMI > 35 kg/m), ma complicata da comorbidità importanti. Questa tecnica dà ottimi

- **Dieta modicamente ipocalorica/iposodica**
- **Quotidiana attività fisica moderata**
- **Ipertensione arteriosa ► ACE-inibitori**
- **Dislipidemia ► Statine**
- **Insulino-resistenza/diabete tipo 2 ► Metformina**
- **Iperuricemia ► Allopurinolo**
- **Iperomocisteinemia ► Folati/Vitamine gruppo B**

Tabella 4

Terapia della sindrome metabolica nel paziente con malattia psoriasica.

risultati sul controllo dell’insulino-resistenza e quindi riduce drasticamente il rischio di accidenti cardiovascolari.

In presenza di ipercolesterolemia, le statine non sempre sono utilizzabili. Le strategie alternative, purtroppo, non sono tante e comprendono la dieta, che, tuttavia, non incide moltissimo sul colesterolo, l’attività fisica e altri farmaci (resine a scambio ionico: colestiramina/colestipolo; ezetimibe; fibrati; niacina), con i quali non si ottengono grossi risultati.

In presenza di dislipidemia mista e di ipertrigliceridemia, sono sempre indicati una dieta mediterranea povera di grassi, zuccheri semplici, alcol e ricca di verdura, cereali integrali, legumi, fibre e, in modo particolare, alimenti ricchi in acidi grassi omega-3 e omega-6 (per esempio pesci grassi e olio di semi), l’attività fisica, l’assunzione di integratori di acidi grassi omega-3 e omega-6, e un trattamento farmacologico con fibrati e niacina.

La terapia dietetica è importante anche per i pazienti con iperomocisteinemia, nei quali va stimolata in particolare l’assunzione di pesce e verdure amare e ricche in beta-carotene, mentre è assolutamente da scoraggiare e controllare quella di alcol, caffè, tè e cioccolato, che interferiscono con l’assorbimento delle vitamine del gruppo B.

In presenza di iperuricemia va consigliata, di nuovo, una dieta mediterranea ricca di verdura e frutta ad alto contenuto di vitamina C e povera di alcol, carne rossa, frutti di mare, bevande dolcificate, ma, soprattutto, è importante eliminare gli alimenti ricchi di purine, quali fegato, interiora, pesci grassi e lenticchie, il tutto sempre associato all’attività fisica.

Effetto positivo dei farmaci contro l'infiammazione

Infine, da ricordare che i farmaci in grado di ridurre l'infiammazione, come quelli utilizzati per l'AP, hanno un effetto generalmente positivo anche sulla SM. I DMARD convenzionali, in particolare, aumentano il colesterolo HDL e riducono i trigliceridi, la PCR e l'insulino-resistenza, mentre i farmaci biologici abbassano la PCR, l'insulino-resistenza e i livelli di colesterolo LDL/HDL.

“La compresenza di SM e malattia psoriasica richiede, quindi, un approccio multidisciplinare che consenta uno sguardo d'insieme sul paziente, al fine di definire un piano terapeutico più completo e personalizzato. Inoltre, nel paziente con patologie infiammatorie croniche appare auspicabile una definizione sempre più corretta della SM quale potenziale misura di outcome clinico, oltre che di rischio cardiovascolare” ha concluso De Filippo.

Alessandra Terzaghi



- I pazienti affetti da AP hanno un maggior rischio di sviluppare SM rispetto alla popolazione generale e un rischio particolarmente elevato di eventi cardiovascolari.
- Una sempre più corretta definizione della SM appare auspicabile nelle patologie infiammatorie croniche come una potenziale misura di outcome clinico oltre che di rischio cardiovascolare
- La patogenesi della SM nell'AP vede coinvolti l'infiammazione, alla base del processo aterosclerotico, livelli elevati di PCR, bassi livelli di HDL, bassi livelli di adiponectina.
- La valutazione clinico-metabolica del paziente con AP dovrebbe comprendere anamnesi familiare, anamnesi personale, una visita medica (antropometria, pressione arteriosa), indagini di laboratorio e indagini strumentali.
- Uricemia e omocisteinemia sono due parametri da valutare sempre nei pazienti con AP.
- La terapia della SM nel paziente con AP si fonda su una dieta moderatamente ipocalorica/iposodica, un'attività fisica moderata quotidiana e un adeguato trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa, della dislipidemia, dell'insulino-resistenza/diabete tipo 2, dell'iperuricemia e dell'iperomocisteinemia, se presenti.
- I farmaci che agiscono sull'infiammazione, come quelli utilizzati per l'AP, hanno un effetto in genere positivo anche sulla SM.
- La compresenza di SM e AP richiede un approccio multidisciplinare che consenta uno sguardo d'insieme sul paziente, al fine di definire un piano terapeutico più completo e personalizzato.

Ruolo dell'imaging nel coinvolgimento assiale

Con il termine imaging o diagnostica per immagini si intendono tutte le procedure diagnostiche come ecografia, radiografia (RX), risonanza magnetica (RM) ecc. che prevedono, appunto, l'acquisizione di immagini. A volte queste tecniche possono essere impiegate anche a scopo terapeutico, entrando nel campo della radiologia interventistica.

“Nel caso delle malattie reumatiche, l'imaging ha un ruolo essenziale per porre la diagnosi in una fase precoce di malattia e poter, quindi, incidere sulla prognosi” ha spiegato la dottoressa Lucia Spaggiari, dell'Azienda Ospedaliera Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia. “Tuttavia, bisogna considerare che nel paziente con lombalgia infiammatoria di insorgenza recente la radiologia convenzionale non è diagnostica ed è di regola negativa”.

A livello del rachide, la presenza di edema osseo documentata dalla RM rappresenta un segno precoce (anche se non costante) di malattia e può essere evidenziata a livello dei corpi vertebrali.

Il ruolo della risonanza magnetica nella diagnosi precoce

In un paziente con lombalgia di recente insorgenza, soprattutto se giovane, per esempio l'RX del rachide lombare, sarà nella maggior parte dei casi negativa oppure evidenzierà la presenza di formazioni del tutto aspecifiche.

In questo ambito, invece, la regina della diagnosi è sicuramente l'RM, che è in grado di evidenziare l'edema osseo.

Lesioni radiograficamente evidenti sono le lesioni di Romanus, erosioni in determinate sedi anatomiche, in particolare lo spigolo vertebrale, che rappresentano aree focali di distruzione ossea, e l'osteosclerosi reattiva (angoli luminescenti) che in parte maschera l'alterazione erosiva determinando lo squadrimento dei corpi vertebrali (squaring).

Molto importante nella diagnosi precoce è, invece, la RM, perché questa tecnica evidenzia un'alterazione di segnale caratterizzata da un'ipointensità di segnale delle sequenze T1, che corrisponde a un'iperintensità di segnale nelle sequenze stir in una sede anatomica molto ben precisa, cioè nel punto di inserzione tra anulus fibroso e il piatto vertebrale che, è un'entesi a tutti gli effetti.

“Le sequenze stir a livello della colonna sono molto importanti, ma l'esame



Dottoressa Lucia Spaggiari

GUARDA L'INTERVISTA

della RM è un esame complesso, le sequenze T1 vanno sempre guardate assieme alle sequenze stir, perché ci possono dare un'idea d'insieme. È anche importante l'anatomia e quindi lo studio della semeiotica, che noi riportiamo al clinico per fare una discussione costruttiva” ha precisato Spaggiari.

Pertanto, la presenza in un paziente di un'alterazione di segnale come quella descritta sopra in più di tre livelli è un segno altamente specifico di spondilite anteriore e quindi, soprattutto nei pazienti giovani, dove la patologia degenerativa ha un ruolo secondario, permetto al radiologo di porre diagnosi di coinvolgimento assiale.

“Ad oggi, il radiologo ha un ruolo di fondamentale importanza, nel senso che deve collaborare col reumatologo e conoscere bene la clinica del paziente quando esegue questi esami diagnostici, inoltre, l'RM ha oggi un ruolo di fondamentale importanza nello studio della malattia in fase precoce, perché può evidenziare l'edema a livello degli spigoli somatici e anche nelle articolazioni sacroiliache” ha aggiunto la dottoressa.





Edema osseo della spongiosa al di là delle limitanti discosomatiche con impregnazione anche del disco interposto.

Figura 1
Spondilodiscite o lesione di Andersson.



Figura 2

La presenza di spondilite anteriore e posteriore in tre o più sedi è fortemente suggestiva di spondiloartrite (SpA) con impegno assiale.

Dall'edema e dalle piccole erosioni focali con infiltrazione di grasso si arriva alla formazione del sindesmofita.

È ovvio che la finalità dell'imaging è quella di identificare il paziente in una fase precoce, prima che si arrivi a una situazione del genere.

Nel loro complesso, queste modificazioni sono responsabili dell'anchilosi completa della colonna ('colonna a canna di bambù'), che si manifesta soprattutto in pazienti con spondilite di lunga durata (oltre 7 anni) e in stretta dipendenza con l'aggressività della malattia. Questa situazione non si verifica nell'AP che, invece, presenta soprattutto i cosiddetti 'parasindesmofiti', cioè punti ossei asimmetrici che in genere non seguono il decorso del legamento longitudinale anteriore, ma hanno un'evoluzione random e, quindi, non verso la canna di bambù, come avviene nella SpA assiale.

La presenza di edema osseo non è esclusiva dello spigolo somatico, ma può talvolta interessare tutta la limitante somatica o talvolta il disco intersomatico; in questo caso si configura una spondilodiscite asettica (anche il disco è infiammato) o lesione di Andersson (figura 1).

Anche questo è un segno precoce non visibile nell'RX, anche se non è un segno specifico di un coinvolgimento infiammatorio.

Nella figura 2 è rappresentato un caso clinico relativo a una donna di 74 anni arrivata al radiologo con un'anamnesi molto precisa: si trattava di una paziente oncologica con un dolore al rachide in una recente sepsi da pneumococco.

Nella prima sequenza RM della figura, che è una sequenza T1, si può osservare uno spiccato segnale ipointenso a livello della limitante inferiore di L4 e di L5; il segnale corrispondente in T2 (seconda sequenza RM della figura) mostra un'ipointensità meno evidente, mentre nelle sequenze stir si vedono un aumento sia del soma sia della limitante inferiore e un coinvolgimento di tutti i tessuti molli e anche delle articolazioni interipofisarie posteriori. Anche le sequenze assiali evidenziano il coinvolgimento dei tessuti molli.

Il dato anomalo è che nelle lesioni infiammatorie non si vedono mai lesioni paravertebrali con un segnale così alterato; da ciò si evince, quindi, come l'RM, essendo in grado di evidenziare queste differenze, sia davvero utile per la diagnosi differenziale.

Raccomandazioni EULAR sull'imaging

Nonostante ciò, le raccomandazioni della European League Against Rheumatism (EULAR) sull'uso dell'imaging nella diagnosi e nella gestione delle SpA nella pratica clinica, per quanto concerne la diagnosi di SpA assiale non raccomandano l'RM [1]. Questa tecnica, infatti, viene considerata secondaria all'RX e ai dati clinici.

Tuttavia, la raccomandazione 7 prevede l'utilizzo dell'RX per l'identificazione dei sindesmofiti e dell'RM per evidenziare lo sviluppo di nuovi sindesmofiti. Secondo la raccomandazione 9, l'RM può essere usata in particolare per la colonna, come predittore di buona risposta clinica al trattamento con anti-TNF. Questa stessa raccomandazione, tuttavia, precisa che quando c'è un sospetto di frattura in pazienti con SpA, inizialmente è raccomandata l'RX convenzionale; se questa fosse negativa, si potrà eseguire l'RM per avere informazioni aggiuntive, specialmente su eventuali lesioni dei tessuti molli.

Conclusione

“Non bisogna dimenticare che l'RM è certamente in grado di evidenziare le alterazioni croniche strutturali, ma via via che la patologia progredisce assumono importanza anche altre indagini diagnostiche, come il radiogramma della colonna e delle articolazioni sacroiliache, molto fine nell'identificazione delle erosioni, che nell'artrite psoriasica tendono a essere più simmetriche rispetto alla spondilite anchilosante” ha concluso Spaggiari.

Emilia Vaccaro

Bibliografia

[1]P. Mandl, et al. *EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. Ann Rheum Dis. 2015;74(7):1327-39; doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206971.*



- A livello del rachide, la presenza di edema osseo alla RM rappresenta un segno precoce (anche se non costante) di malattia e può essere evidenziata a livello dei corpi vertebrali.
- La presenza di spondilite anteriore e posteriore in tre o più sedi è fortemente suggestiva di SpA con impegno assiale.
- L'AP presenta i cosiddetti parasindesmofiti, punti ossei asimmetrici che in genere non seguono il decorso del legamento longitudinale anteriore e hanno un'evoluzione random.

Approccio diagnostico terapeutico al paziente con dattilite ed entesite

“L’artrite psoriasica può avere una manifestazione prevalentemente entesitica, cioè l’infiammazione nelle sede di inserzione di un tendine o di un legamento, o dattilite, che sono tipiche di questa malattia e spesso si associano a dolore articolare” ha esordito la dottoressa Roberta Ramonda, dell’Azienda Ospedaliera di Padova.

L’entesi è l’inserzione di legamenti, tendini e capsule articolari sull’osso. È un organo fibroso o fibrocartilagineo che comprende i tendini, i legamenti, il periostio e la zona di inserzione ossea. Oltre a collegare tendini e legamenti, questa struttura ha anche la funzione di disperdere lo stress biomeccanico.

“Nel caso del paziente con manifestazione entesitica possono essere coinvolti tutti i legamenti e i tendini del corpo umano, ma il più colpito è il tendine di Achille (sede distintiva rispetto ad altre patologie). Il paziente si presenta con un dolore a carico del tallone, che è spesso tumefatto e presenta rossore” ha spiegato Ramonda.

La dattilite, invece, è un disturbo caratterizzato dal gonfiore di uno o più dita di mani e piedi, causato da un’infiammazione sottostante.

“Il paziente con dattilite spesso si presenta con una tumefazione importante che può coinvolgere il dito in tutta la sua estensione ed è caratterizzata da un’infiammazione non solo articolare, ma anche dei tessuti peri-articolari a carico dei tendini, dei legamenti, dei tessuti molli. Il dito viene, pertanto, definito ‘a salsicciotto’” ha ricordato Ramonda.

Caso clinico

La professoressa ha presentato il caso clinico di una giovane donna giunta all’osservazione dello specialista con cervicobrachialgia bilaterale e parestesie che dal collo si irradiavano lungo gli arti. All’esame RX del collo, la paziente presentava rettilineizzazione della colonna, che, tuttavia, non giustificava i sintomi riferiti. Dopo un’ulteriore anamnesi, che ha rivelato anche mal di schiena, con dolori lombari che peggioravano la notte, e familiarità per psoriasi, si è proceduto a effettuare un’ulteriore RX, questa volta del bacino, risultato negativo. Si è proceduto quindi con esami ematochimici (emocromo, VES, PCR, profilo proteico, GOT, GPT) oltre a eseguire una risonanza magnetica (RM) del bacino, per valutare le articolazioni sacroiliache e la zona lombosacrale, e una RM cervicale.



Professoressa Roberta Ramonda

GUARDA L'INTERVISTA

Gli esami ematochimici sono risultati nella norma, mentre l’RM ha evidenziato una protrusione del disco C5-C6 e rettilineizzazione; a livello lombo-sacrale e del bacino le sacroiliache apparivano indenni, ma si sono evidenziati angoli luminescenti, tipica manifestazione iniziale dell’infiammazione dell’angolo vertebrale.

La paziente ha riferito una buona risposta ai FANS. I criteri classificativi ASAS per le spondiloartriti (SpA) inducevano a sospettare a tale problematica, considerando la risposta positiva ai FANS unita al dolore lombare infiammatorio (figura 1).

Sono stati fatti, quindi, nuovi accertamenti, tra cui la tipizzazione HLA dei loci B e C, con evidenza di positività all’HLA-B38, che spesso si accompagna alle forme psoriasiche (la donna aveva familiarità per la psoriasi).

La paziente è stata quindi trattata per lombalgia cronica, con etoricoxib 90 mg una compressa la sera.



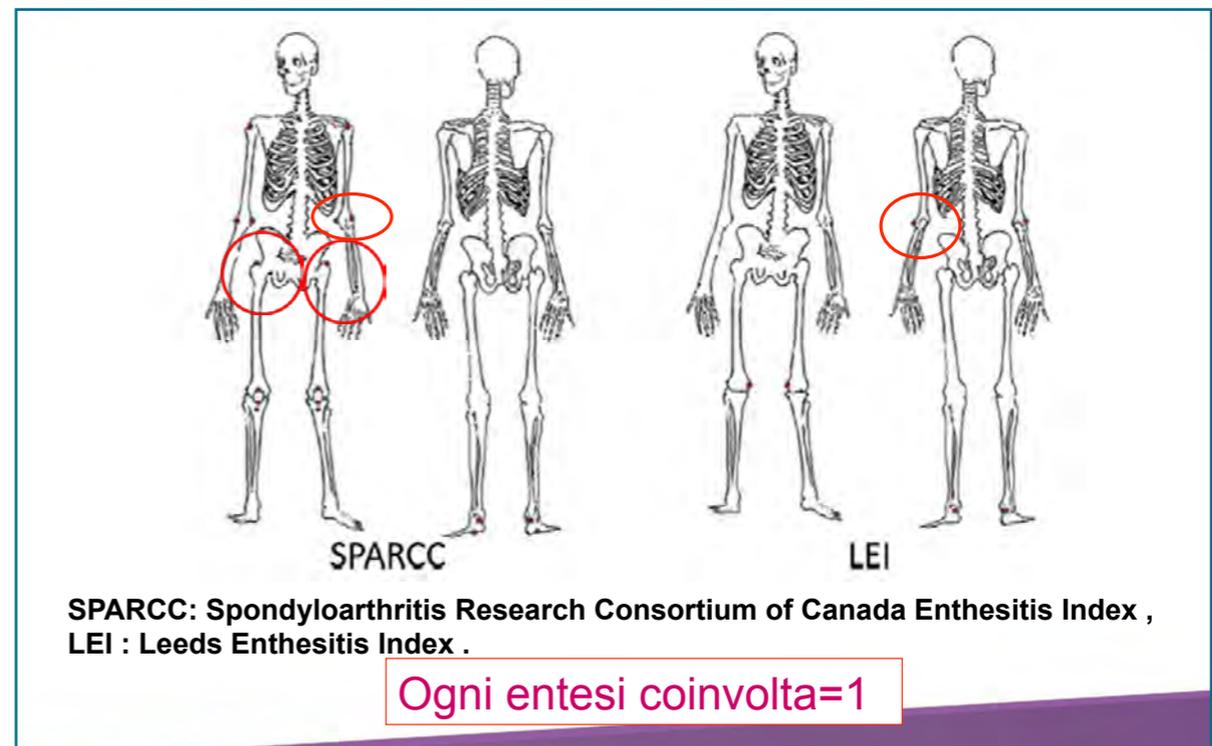
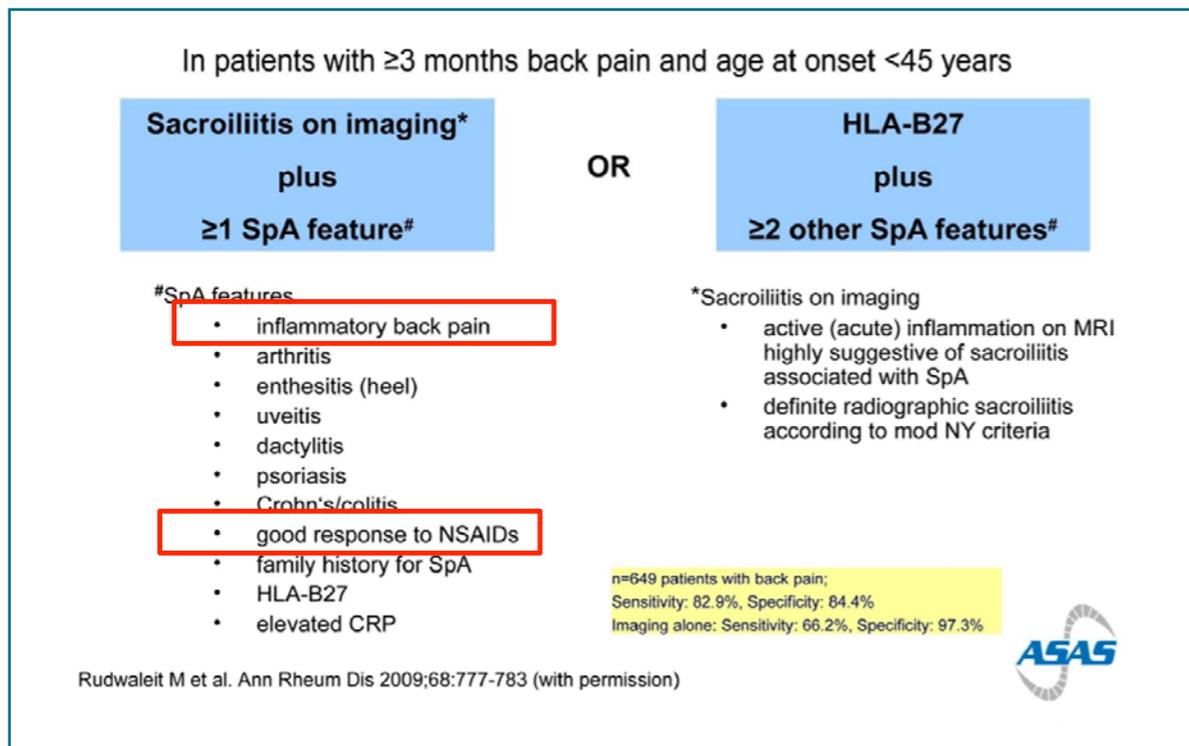


Figura 1
Criteri classificativi ASAS per la SpA

Figura 2
Indici di valutazione dell'entesi.

Dopo 2 mesi, l'esame obiettivo ha evidenziato la presenza di 'pitting' ungueale, che ha permesso di sospettare una patologia psoriasica (lo specialista deve ricordare di guardare sempre le unghie delle mani e dei piedi di questi pazienti). Sulla base dei criteri classificativi CASPAR, sommando la storia familiare di psoriasi, i segni di psoriasi sulle unghie e i risultati negativi del test per il fattore reumatoide (tre criteri soddisfatti su cinque) si è diagnosticata un'artrite psoriasica in fase iniziale, con impegno assiale.

A questo punto, si è deciso di continuare con i FANS, visto che la paziente aveva risposto abbastanza bene a questi farmaci.

Dopo 4 mesi, tuttavia, la donna si è ripresentata lamentando dolore anche a carico della parete toracica e nelle regioni peritrocanteriche, e riferendo anche insonnia, alvo alterno, cefalea in periodo di stress psicologico.

All'esame obiettivo presentava la prima e la seconda condrosternale e le sternoclaveari bilaterali dolenti, le regioni peritrocanteriche dolenti, una mobilità attiva e passiva delle coxo-femorali conservata, l'epicondilo sinistro dolente e la colonna lombare dolente alla digitopressione dei processi spinosi.

A questo punto, si è cercato di classificare il problema.

Si sono innanzitutto utilizzati due indici di valutazione, che prendono in esame le varie sedi interessate e attribuiscono un punteggio pari a 1 ad ogni entesi coinvolta: lo Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Enthesitis Index (SPARCC) e il Leeds Enthesitis Index (LEI) (figura 2).

Inoltre, sono stati usati altri due indici di valutazione delle entesi: il Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES) e il Mander Enthesitis Index (MEI), nei quali si assegna un punteggio da 0 a 3 per ogni entesi in base all'intensità del dolore nelle sedi che si vanno a valutare.

Sono state effettuate indagini clinimetriche, risultate tutte positive (VAS 0-100 mm = 50, indice BASDAI = 58 mm (su scala VAS 100 mm), indice BASFI = 65 mm (0-100), indice BASMI = 1 (0-10), indice MASES = 3 (0-39), indice LEI = 1 (0-6), SPARCC = 3 (0-16), MEI = 8 (1-204), ed è stato valutato anche l'Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), che è risultato pari a 3,4 e quindi abbastanza elevato (figura 3).



Figura 3

Cosa fare sul fronte del trattamento visto che il FANS non era più sufficiente?

Sono state a questo punto valutate le entesi anche dal punto di vista strumentale con un'ecografia, che ha evidenziato piccole alterazioni dell'epicondilo sinistro, alterazioni della struttura tendinea con aree ipoecogene e anche sedi peritrocanteriche con versamento. Il tutto conferma anche un quadro di tipo entesopatico.

Vista la presenza di tante sedi interessate si è deciso quindi di trattare la paziente con un farmaco biologico, come raccomandato anche dalle recenti linee guida EULAR e GRAPPA, secondo le quali, nelle forme con prevalente coinvolgimento sia entesitico sia assiale, è consigliato il trattamento con biologici quando il paziente non risponde ai FANS.

Dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento con il biologico, si è evidenziato un netto miglioramento del quadro generale sulla base del punteggio ASDAS (1,2, con un delta di remissione superiore a 2,2) e la paziente è stata classificata come avente un'attività minima di malattia.

Emilia Vaccaro



- La manifestazione entesitica in caso di malattia psoriasica è un'inflammazione del punto di inserzione di tendini e legamenti sull'osso, spesso accompagnata da dolore articolare in tale sede.
- La dattilite è un'inflammazione peri-articolare caratterizzata dal gonfiore di uno o più dita di mani e piedi
- Nelle forme in cui c'è un prevalente coinvolgimento sia entesitico che assiale, le raccomandazioni EULAR consigliano il trattamento con un farmaco biologico quando il paziente non risponde ai FANS.

abbvie

**L'INNOVAZIONE
GUIDA LA NOSTRA
SCIENZA.
LA VITA DELLE
PERSONE GUIDA
IL NOSTRO IMPEGNO.**

Per rispondere alla domanda di salute nel mondo, AbbVie unisce lo spirito di un'impresa biotecnologica alla solidità di un'azienda farmaceutica di successo.

Il risultato è un'azienda biofarmaceutica che coniuga scienza, passione e competenza per migliorare la salute e la cura delle persone, con modalità innovative.

Incidere significativamente sulla vita delle persone è, per noi, più di una promessa. È il nostro obiettivo.

abbvie.it



PHARMASTAR

www.pharmastar.it

Registrazione al Tribunale di Milano
n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar

Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano
info@medicalstar.it - www.medicalstar.it

DIRETTORE RESPONSABILE



Danilo Magliano

PROGETTO E GRAFICA



Francesca Bezzan
www.franbe.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE



Nicola Casella MEDICAL WRITING



Elisa Spelta MEDICAL WRITING



Alessandra Terzaghi MEDICAL WRITING ED EDITING



Emilia Vaccaro COORDINAMENTO EDITORIALE

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT

