

## **SPONDILOARTROPATIE SIERONEGATIVE** **( cioè senza il fattore reumatoide )**

Gruppo di affezioni interessanti il rachide che si presentano come spondiliti e sacroileiti e possono associarsi ad altre sindromi ( iriti, iridocicliti, uveiti e blocco atrioventricolare, insufficienza aortica, blocco di branca e mucositi).

Sono caratterizzate da positività per HLA B27 anche se questa positività può mancare nei casi in cui le manifestazioni sono limitate ai tessuti articolari.

Definizione:

- Famiglia di artropatie infiammatorie caratterizzate da coinvolgimento sia della sinovia che delle entesi che guidano ad artriti spinali ed oligoarticolari periferiche, principalmente in individui geneticamente predisposti.
- Probabili cause infettive
- Le principali entità cliniche sono:
  - spondilite anchilosante
  - artriti reattive
  - artrite psoriasica
  - enteropatie
  - forme miste ed indifferenziate di spondiloartropatie ( sindrome di Reiter e artropatie legate a patologie intestinali )

### **CARATTERI COMUNI**

- La sacroileite e la spondilite possono essere il problema clinico dominante o possono complicare il corso di ciascuna di queste malattie.
- L'artrite periferica è tipicamente asimmetrica e coinvolge gli arti inferiori; il coinvolgimento degli arti superiori è spesso associato alla psoriasi.
- L'entesopatia è preminente sia a livello scheletrico assiale che periferico.
- Le malattie infiammatorie intestinali, evidenti o nascoste sono comuni.
- In un minor numero di casi si manifestano altri quadri extra-articolari quali uveite, cardite, lesioni cutanee e mucose.
- Sieronegatività per il fattore reumatoide.
- Presenza del HLA-B27 nella maggior parte dei soggetti colpiti.

## 1) SPONDILITE ANCHILOSANTE (SA)

La Spondilite Anchilosante è una malattia infiammatoria cronica sistemica che colpisce primariamente lo scheletro assiale (articolazioni sacroiliache e colonna) ma talvolta anche le articolazioni periferiche.

- "Primaria" (idiopatica)
- "secondaria" = associata ad artrite reattiva, psoriasi, malattie infiammatorie intestinali.

Forte predisposizione genetica legata all'HLA-B27.

### EPIDEMIOLOGIA

- Il legame tra spondilite anchilosante (SA) ed HLA-B27 tiene in tutte le popolazioni: dove c'è una minor frequenza di questo alplotipo c'è minor frequenza di SA.
- Nei popoli caucasici prevalenza di 0.5-1.0%.
- Nella popolazione bianca americana incidenza di 6.6/100,000.
- Rapporto maschi/femmine 5:1 (da rivedere: M > forme assiali, F > forme periferiche).
- Sia l'HLA-B27 che la SA sono rari nella popolazione nera.
- Età media di esordio 26 anni (rara dopo i 45 anni)

### EZIOLOGIA E PATOGENESI

**Fattori genetici:** aggregazione familiare, associazione con l'antigene HLA-B27. HLA B60; HLA-B35 e B39 (nei B27 negativi). Ruolo eziologico di una "noxa" ambientale (infezione) che agirebbe su un substrato genetico predisposto è molto verosimile.

La SA è una malattia infiammatoria ed il suo carattere "self perpetuating" indirizza per un meccanismo immunomediato. Le evidenze di un'attivazione immunitaria sono però scarse: presenza di plasmacellule a livello delle lesioni, reperto di immunocomplessi IgA e di FR-IgA.

Induzione di autoreattività dei linfociti T citotossici nel corso di una difesa T mediata verso certi batteri che farebbe seguito alla presentazione di un peptide artritogenico self da parte del B27 (forse di origine cartilaginea articolare o entesica) in un processo che potrebbe coinvolgere una cross-reattività con peptidi di derivazione batterica.

**1. Criteri radiologici: sacroileite grado 3 se monolaterale o grado 2 se bilaterale.**

**1. Ed almeno uno dei seguenti 3 criteri clinici:**

**2a**-dolore lombare da almeno 3 mesi, migliorato dall'attività fisica e non modificato dal riposo

**2b**-limitazione della mobilità del rachide lombare sui piani sagittale e frontale

**2c**-Diminuita espandibilità toracica se confrontata con i valori di soggetti di uguale età e sesso

*La diagnosi di Spondilite anchilosante è accettata se sono presenti 1 criterio radiologico ed almeno 1 dei 3 criteri clinici*

## **ANATOMIA PATOLOGICA**

Lesione iniziale infiammatoria cronica a livello dell'attacco dei legamenti all'osso (entesi): erosione, riparazione con tessuto di granulazione molto vascolarizzato, fibrosi, calcificazione, neoformazione ossea

□ Anchilosi delle articolazioni sinoviali e spinali come risultato della riparazione delle entesi con ossificazione capsulare e formazione di ponti ossei.

□ Anchilosi ossea della porzione sinoviale (inferiore) della articolazione sacroiliaca derivante da ossificazione capsulare ed ossificazione encondrale non infiammatoria.

□ Istologia sinoviale simile a quella dell'artrite reumatoide: infiltrato linfocitario e plasmacellulare nelle fasi precoci

Nella SA la lesione attiva mostra un estensivo rimpiazzo di osso e cartilagine da parte di tessuto di granulazione con minor infiltrato cellulare infiammatorio cronico.

## **SINTOMATOLOGIA MUSCOLOSCHILETRICA**

□ Rigidità

□ Dolore al fondo schiena :

- prima manifestazione nel 75% dei casi;
- riferito profondo alla regione sacroiliaca o alle natiche, talvolta in sede lombare;
- esordio insidioso;
- carattere sfumato;
- inizialmente unilaterale ed intermittente, poi bilaterale e persistente
- più evidente al mattino e dopo riposo;
- migliora con l'attività fisica;

□ Dolore gluteo od irradiantesi alla coscia posteriore (tipo sciatica tronca)

### Mal di schiena di tipo infiammatorio

- esordio del mal di schiena prima dei 40 anni;
- esordio insidioso;
- persistenza per almeno 3 mesi;
- accentuazione della rigidità della schiena al mattino o dopo riposo prolungato;
- miglioramento con l'esercizio fisico.

O sennò:

• Dolori extra-articolari o juxta-articolari da entesite = giunzioni costosternali, processi spinosi, creste iliache, grandi trocanteri, tuberosità ischiatica, tubercoli tibiali, calcagno

• Artriti dei cingoli (anca e spalla)

• Rigidità e dolore del rachide cervicale

• Artriti periferiche (asimmetriche, di solito lievi e transitorie)

• Dattilite

### ESAMI

1) far poggiare la nuca al muro perché chi vi è affetto non ci riesce, cammina a testa bassa

2) test di Schoberg= tracciare il punto a metà della linea di connessione tra le due creste iliache e trovare un punto 10 cm più in alto. Far piegare il paziente in avanti.

Nei soggetti sani la distanza tra il primo punto e quello a 10 cm è superiore o uguale a 15 cm.

### DIFFERENZE CON L'ARTRITE REUMATOIDE (AR)

•AR coinvolge primariamente le articolazioni sinoviali mentre la SA colpisce elettivamente le fibrocartilaginee e le entesi e talvolta le articolazioni sinoviali.

•AR: di solito poliartrite simmetrica a carico soprattutto delle piccole e grandi articolazioni delle estremità. Il coinvolgimento delle sacroiliache, delle costoverttebrali e delle interapofisarie è molto raro.

•Nella SA, anche quando vi è interessamento articolare periferico, questo è asimmetrico, oligoarticolare più spesso a carico di grosse articolazioni delle estremità.

•Fattore reumatoide solitamente negativo nella SA

•Assenza di noduli sottocutanei.

•Da un punto di vista radiologico l'elemento distintivo fondamentale che differenzia la SA dalla AR è la presenza nella prima di proliferazione ossea testimoniata da escrescenze ossee adiacenti alle erosioni ed alle entesi.

## **Prognosi**

- Decorso molto variabile e caratterizzato da remissione spontanea ed esacerbazioni, soprattutto nelle fasi precoci di malattia.
- Prognosi è generalmente favorevole poichè la malattia è spesso lieve ed autolimitante.
- Fattori che influenzano la prognosi:
  - severità di malattia nelle fasi precoci,
  - fase della malattia al momento della diagnosi ed inizio della terapia, sviluppo di complicazioni extra-articolari
  - qualità del trattamento, compliance del paziente verso di esso.
  - precoce interessamento delle anche
  - coinvolgimento del rachide di tipo "discendente"

Generalmente la sopravvivenza non differisce da quella della popolazione generale; gravi seppur rare complicazioni possono essere il coinvolgimento cardiovascolare e le fratture spinali, l'aumentato rischio operatorio.

Generalmente la sopravvivenza non differisce da quella della popolazione generale; gravi seppur rare complicazioni possono essere il coinvolgimento cardiovascolare e le fratture spinali, l'aumentato rischio operatorio.

### ***Fattori che influenzano la riuscita del trattamento:***

- ☐ Diagnosi precoce
- ☐ Fase di malattia al momento dell'instaurazione del trattamento
- ☐ Qualità del trattamento
- ☐ Compliance del paziente con cooperazione a lungo termine

### ***Obiettivi del trattamento***

- ☐ Riduzione del dolore e della rigidità
- ☐ Recupero immediato della motilità
- ☐ Mantenimento del sollievo dai sintomi
- ☐ Mantenimento della postura e della motilità assiale e periferica
- ☐ Mantenimento della espandibilità toracica

La gestione ottimale della spondilite anchilosante richiede una combinazione di trattamenti farmacologici e non farmacologici

### **Norme di vita igienica e misure di carattere generale:**

- soppressione dei fattori ambientali nocivi ritenuti favorevoli all'aggravamento della malattia: esposizione al freddo, umidità, bagni freddi, lavoro pesante, surmenage fisico, traumi e microtraumi ripetuti, bicicletta su strada accidentata, vetture con cattive sospensioni o trattori, stazione seduta prolungata.
- Controllo del peso.
- \_Mantenimento e recupero delle posture corrette:  
posizioni notturne corrette (cuscino duro, letto rigido)  
Posture adeguate durante il lavoro  
Evitare attività con atteggiamenti di flessione del tronco e quindi sforzi e contratture dei muscoli lombari (bicicletta, giocare a biliardo o a bocce...)

## **Fisiocinesiterapia**

Fondamentale l'attività fisica da valutarsi attentamente sulla base della fase di attività della malattia (biumorale, clinica e radiologica), della durata della malattia, dei disturbi associati, del sesso e dell'età del soggetto, con rispetto della soglia del dolore.

Sono indicati lo stretching e la ginnastica volta a recuperare e mantenere la scioltezza articolare, al rinforzo muscolare, alla correzione posturale (rieducazione posturale globale) nonché adeguati esercizi per l'espansibilità toracica e la funzione respiratoria.

La ginnastica deve essere svolta quotidianamente o biquotidianamente.

Il successo a lungo termine del trattamento dipende dalla regolarità con cui gli esercizi vengono continuati a casa.

Nessun trattamento farmacologico può sostituire il regime fisioterapico.

## **Terapia farmacologica**

### **□ FANS**

#### **FANS/COXIB**

#### **(Symptom-modifying antirheumatic drugs)**

Il trattamento farmacologico si avvale di un ampio uso dei FANS a scopo analgesico al fine di favorire la mobilitazione. Buona risposta ai FANS inclusa nei criteri per la diagnosi di lombalgia infiammatoria nella SpA

Scarsa sensibilità ai FANS = segno prognostico negativo

Risposta ai vari tipi di FANS variabile da paziente a paziente

Necessità di provare vari FANS prima di ritenerli inefficaci

Solo nelle fasi acute con spiccata componente dolorosa a pieno dosaggio per coprire l'intera giornata

Quando la rigidità mattutina è il sintomo predominante con scarsa componente dolorosa

Singole alte dosi di FANS per il solo periodo notturno per favorire un risveglio migliore

- **Indometacina** (75 mg alla sera)

- **Naproxene, Ketoprofene, Diclofenac, Aceclofenac**, etc

- Grande efficacia nel controllo dei sintomi

Prospettata capacità di inibire l'ossificazione e la formazione di sindesmofiti se usati continuativamente (nessuna evidenza sicura che possano influenzare l'evoluzione radiologica o la prognosi)

La riduzione del dolore si associa ad una maggior capacità di eseguire gli esercizi quotidiani che supportano il mantenimento della funzionalità ed evitano l'irrigidimento

L'uso prolungato di questi FANS è gravato da importanti effetti collaterali:

- gastrici

- intestinali

- sulla crasi ematica

- sulla funzione renale

Nel trattamento continuativo e delle fasi dolorose subacute:

Antinfiammatori COX-2 preferenziali o selettivi

- Profilo di tollerabilità migliore (almeno sulla componente gastrica)

- Efficacia paragonabile ai FANS tradizionali (esclusi fenilbutazone ed indometacina)

Finora testati: Meloxicam e Celecoxib

I pazienti che possono essere trattati in maniera soddisfacente con soli FANS sono una minoranza.

### □ **Miorilassanti**

Possono essere utili nelle fasi acute, d esempio 4-6 mg di *tizanidina* alla sera per ridurre la rigidità notturna e mattutina.

Usati da molti empiricamente, nessuna evidenza specifica sicura.

- **Farmaci di seconda linea** (sulfasalazina, metotrexate, ciclosporina, ciclofosfamide, talidomide, inibitori del TNF)

- **Farmaci anti-osteoporosi, anti-calcifici** (pamidronato)

- **Steroidi locali**

## CORTICOSTEROIDI

- Generalmente considerati di scarsa utilità per via sistemica nella gestione a lungo termine dei problemi muscoloscheletrici della SA.
  - Talvolta utili per controllare l'artrite (specialmente periferica e sacroileite) nell'attesa dell'effetto di un DMARD inserito recentemente.
  - Molto utili per via locale infiltrativa sia nell'artrite periferica che nelle entesiti (specialmente se sono coinvolte poche sedi).
- Non ci sono farmaci di fondo definitivamente riconosciuti come utili nella terapia della SA.

### Sulfasalazina (Salazopyrin EN<sup>®</sup>, cpr 500 mg)

Dosi crescenti fino a 4-6 gr/die

Grande numero di studi con risultati controversi

Considerazioni generali:

- Relativamente ben tollerata a breve termine
- Efficace nell'artrite periferica ma non chiari effetti sui sintomi assiali
- Risultati migliori se la terapia è instaurata nelle fasi iniziali e non nei casi avanzati con deformità e rigidità fisse (trial clinico in corso)
- Qualche efficacia nel prevenire gli attacchi di uveite
- Può modificare gli indici di flogosi
- Per l'azione antinfiammatoria intestinale, è considerata di prima scelta nella SA associata a IBD.

Queste caratteristiche ne giustificano l'introduzione precoce nel trattamento dei pazienti in cui le terapie fisiche associate ai FANS non sembrano controllare sufficientemente la malattia.

### Metotrexato

(7,5-15 mg/sett per via i.m. o per os)

Molti meno dati disponibili e risultati controversi

Ultimo studio placebo controllato (10 mg/sett):

efficacia non superiore al placebo.

Nonostante tutto, viene largamente impiegato, soprattutto per le forme con artrite periferica con reattanti della fase acuta molto elevati, forme giovanili o indifferenziate molto attive

### Altri DC-ART (ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamide, leflunomide)

Nessun dato a parte case reports

Scarsamente impiegati

## **Idrossiclorochina, penicillamina, Sali d'oro**

Inefficaci

## **Pamidronato**

(60 mg e.v /mese)

Agirebbe favorevolmente sulla infiammazione del midollo osseo subcondrale (quadro precoce ed importante nel processo patologico dell'AS)

Azione antinfiammatoria, in particolare se somministrato per lunghi periodi.

Effetto favorevole sull'osteoporosi che normalmente accompagna la SA

## **TALITOMIDE**

Risultati incoraggianti per l'azione anti-TNF alfa posseduta

Dati insufficienti in letteratura

Alta incidenza di effetti collaterali (neuropatie)

Poco usata nella pratica clinica

## **TERAPIA RADIANTE**

Notevoli proprietà antalgiche

Un tempo largamente impiegata

Attualmente quasi abbandonata per le possibili complicanze

Alcuni recenti lavori ne rivalutano l'efficacia e la tollerabilità (soprattutto di quella con Radio 224).

**Aferesi linfocitaria**

## **TERAPIA BIOLOGICA**

Infliximab (Remicade<sup>®</sup>) f 100 mg

Somministrazione endovenosa; 3-5 mg/kg

0; 2 settimane; 6 settimane; in seguito ogni 4-8 settimane)

Etanercept (Enbrel)

## **TRATTAMENTO CHIRURGICO**

La chirurgia del rachide riservata ai casi con alterazioni tali da rendere difficoltosi i rapporti sociali ed i contatti visivi con l'ambiente circostante.

Indicata per il rachide cervicale (se può verificarsi una lussazione atlanto-epistrofea e dove l'osteotomia può migliorare la postura e ripristinare il campo visivo) e per la

colonna dorso-lombare, dove può essere necessario un "paradossale" intervento di fusione per risolvere un problema "di ultima articolazione" (in cui i ponti ossei hanno fuso l'intera colonna tranne in un punto che viene così sovraccaricato e può creare problemi di dolore e discite) o dove un'osteotomia può migliorare la postura. Il ripristino di un equilibrio quasi normale della colonna può dare sollievo alla muscolatura della catena posteriore e quindi costituisce una terapia definitiva per i problemi di dolore e tensione muscolare.

Il raddrizzamento della colonna dà inoltre sollievo alle articolazioni dell'anca e ritardare se non evitare un intervento di artroprotesi coxofemorale che è invece spesso necessario in questi pazienti.

## 2) ENTESOPATIA

- Molto frequente, associata all'artrite periferica o alle forme assiali ma talvolta sola o principale manifestazione clinica
- Predilezione per il tendine di Achille e per l'inserzione della fascia plantare ma qualunque distretto scheletrico può essere coinvolto.
- Scarse alterazioni dei reattanti della fase acuta.
  - Evento precoce e promotore dell'anchilosi articolare.

## SINTOMATOLOGIA EXTRARTICOLARE

- Sintomi costituzionali (fatica, anoressia, perdita di peso, febbre, malessere)
- Uveite anteriore
- Coinvolgimento cardiovascolare (aortite ascendente, dilatazione dell'anello aortico, insufficienza aortica, disturbi della conduzione, disfunzione miocardica, pericardite)
- Coinvolgimento pleuropolmonare (fibrosi)
- Coinvolgimento mucosa intestinale (ileo e colon)
- Coinvolgimento neurologico (tetraplegia, sindrome della cauda equina)
- Amiloidosi
- Nefropatia da IgA

## INDAGINI DIAGNOSTICHE E DI LABORATORIO

- **VES** (con scarsa correlazione all'attività clinica di malattia).
- PCR** (leggermente migliore)
- Elevazioni delle **IgA sieriche**
- Lieve **anemia normocromica e normocitica**.

- Aumento della **fosfatasi alcalina** (principalmente ossea) che non correla con l'attività o la durata di malattia.
- tipizzazione l'**HLA-B27**
- livelli di **1,25 (OH)<sub>2</sub> Vit D3 e PTH** correlati negativamente all'attività di malattia

## **RADIOLOGIA**

- Sacroileite (di solito bilaterale e simmetrica)
  - offuscamento del piatto osseo subcondrale,
  - pseudoallargamento dello spazio articolare sacroiliaco
  - erosioni e sclerosi dell'osso adiacente
  - Graduale fibrosi, calcificazione, formazione di ponti interossei ed ossificazione.
- Sinfisi pubica (erosioni seguite da modificazioni riparative e, talvolta, anchilosi)
- Erosioni ossee ed osteite ("whiskering") nelle entesi (tuberosità ischiatiche, creste iliache, sui trocanteri femorali, calcagni, processi spinosi delle vertebre)

Rachide (strati superficiali dell'annulus fibrosus, sede di attacco agli angoli dei corpi vertebrali, le articolazioni interapofisarie ed i legamenti intervertebrali).

- sclerosi ossea reattiva agli angoli dei corpi vertebrali (un rimarcamento degli angoli dei corpi vertebrali).
- "squadramento" dei corpi vertebrali
- graduale ossificazione degli strati superficiali dell'annulus fibrosus
  - Sindesmofiti (ponti tra le vertebre).
  - Anchilosi delle interapofisarie
- ossificazione legamenti spinali (spina a "canna di bambù")

- osteoporosi

- Anche e spalle: restringimento simmetrico e concentrico dello spazio articolare, irregolarità dell'osso subcondrale con sclerosi subcondrale, formazione di osteofiti ai margini esterni delle superfici articolari ed infine ad anchilosi ossea.

- **Termografia**
- **Tomografia computerizzata**
- **Risonanza magnetica.**
- **Scintigrafia ossea**

## DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Mal di schiena spondilogenico non infiammatorio (traumatico, strutturale degenerativo o discogenico, infettivo, neoplastico)
- Mal di schiena non spondilogenico (neurologico, psicogeno, vascolare, viscerogenico)
- Spondilite secondaria (IBD o colon irritabile, psoriasi, artriti reattive)
- Artrite reumatoide
- DISH

### Mal di schiena spondilogenico non infiammatorio:

- Generalmente aggravato dall'attività ed attenuato dal riposo.
- Non c'è limitazione dell'espandibilità toracica
- La flessione laterale della colonna lombare è solitamente normale
- Indici di flogosi negativi

### Spondiloartrite in corso di malattia infiammatoria intestinale

- Coinvolgimento artritico periferico di solito associato ad una IBD già manifesta
- Coinvolgimento assiale: praticamente indistinguibile da quello della SpA primaria

La spondilite è sostanzialmente simile a quella della SA con sottili differenze:

- SA primaria, i sindesmofiti si formano in maniera ascendente, cominciando nella porzione toracica inferiore e nella lombare per poi comparire a livello toracico superiore ed infine a livello cervicale.
- I sindesmofiti della psoriasi si formano in modo sparso e non mostrano questo ordine ascendente di formazione.
- I sindesmofiti della SA primaria sono "marginali", cominciano cioè dagli angoli delle vertebre.
- Pazienti con spondilite associata a psoriasi o Reiter sviluppano grossi sindesmofiti "non marginali"
  
- Sacroileite più spesso monolaterale o bilaterale ma asimmetrica
- Sacroileite con aspetti erosivi ed addensanti più grossolani

Entesiti con fenomeni più grossolani di erosione ed apposizione ossea e formazione di speroni voluminosi

### Iperostosi anchilosante o malattia di Forestier o iperostosi scheletrica idiopatica diffusa (DISH)



- **Onicopatia**: sollevamento e fragilità dell'unghia, ipercheratosi
- **Sintomi costituzionali** (febbre, malessere, fatica, perdita di peso, neuropatie periferiche, pericardite), più frequenti nelle post dissenteriche

### **Forma cronica** (ad andamento ricorrente o protratto)

Recidiva nel 60%

Riaccensioni articolari subentranti senza completa remissione, con esiti articolari permanenti

o, più spesso

Quadro articolare più spesso poliarticolare (MTF, tibiotarsiche, ginocchia ed arto superiore con maggior frequenza rispetto alle forme acute)

- **Sacroileite monolaterale** (30-40%)

- **Spondilite** (spesso asimmetrica)

- **Alterazioni extrarticolari tardive** (rare):

Insufficienza aortica, pleuro-pericardite, miocardite, disturbi di conduzione (onde Q anomale, alterazioni S-T, allungamento PR, blocco completo AV), infiltrati polmonari, impegno del SNC (epilessia, nistagmo)

## **INDAGINI**

### **•Esami colturali**

•Indirizzati dalla tipologia di sintomi infettivi che hanno preceduto l'artrite (diarrea, disuria, faringite, ect).

••Vengono effettuati anche in assenza di sintomi infettivi attuali (1/3 dei pazienti hanno infezione silente)

••Urinocolture tradizionali (prima porzione delle urine del mattino)

•Coprocultura: - *Yersinia* richiede metodi speciali

-spesso già negative quando compare l'artrite (altissima specificità ma bassissima sensibilità)

feci,

tampone uretrale,

tampone cervicale

tampone faringeo

urinocoltura

emocultura (raramente)

### **•Analisi del liquido sinoviale**

Tipizzazione tissutale (dopo 2-4 settimane)

•- Non consente la diagnosi certa

•Può contribuire alla diagnosi differenziale escludendo altre forme di artrite (ad es. da cristalli o settica)

- Conta leucocitaria molto variabile, di solito rientra nel range dei liquidi infiammatori (2000-50.000/mm<sup>3</sup>). Più alta nelle fasi iniziali (con predominanza PMN), più modesta nelle fasi tardive (talora predominanza linfociti)
- Frequentemente "cellule di Reiter" (leucofagocitosi). Non specifiche (presenti anche in artrite psoriasica, Lyme, artrite settica, artriti microcristalline)
- Colture regolarmente negative anche nei liquidi purulenti (ma la coltura andrebbe fatta per escludere settica)
- Polarizzatore: esclusione cristalli
- Autoanticorpi
- RX articolazioni coinvolte
- Ecografia dei distretti coinvolti
- ECG
- Ecocardiogramma
- Visita oculistica  
(se sono presenti sintomi oculari)
- Ecografia prostatica
- VES: variabile da normale a 130 (frequentemente > 60)
- PCR: elevata all'esordio di malattia  
(scarsa correlazione con l'attività di malattia. Nelle fasi croniche spesso si normalizzano)
- Emocromo
- Transaminasi, gamma GT
- Azotemia, creatinina
- Fattore reumatoide abitualmente negativo
- Complemento modesto aumento nelle fasi iniziali
- Modesta leucocitosi (fasi iniziali)
- Modesta anemia normocitica (fase cronica)
- Immunocomplessi (2/3 dei pazienti ?)  
Autoanticorpi (ANA neg, ANCA + nel 50% dei pz ?)
- Esame urine completo: possibile piuria asettica da uretrite  
(va eseguito all'inizio e ripetuto durante il follow-up)
- Indagini sierologiche (subito):
  - Devono essere eseguite subito (dopo qualche mese dall'esordio della malattia perdono significato)
  - I titoli anticorpali sono significativi se aumentati di almeno 2 standard deviations
  - IgG da sole non sufficienti per la diagnosi, neanche se ad alto titolo (possono persistere per mesi)
  - IgM: infezione acuta
  - IgA: infezione persistente

Praticamente inutili nei pazienti con sintomi non caratteristici

**Atb anti Chlamydia** = relativamente alta incidenza di positività nei controlli

- cross-reattività con *C. Pneumoniae*
- sensibilità limitata (*patogeno intracellulare: risposta immunitaria prevalentemente cellulare*)

### Ricerca del genoma della Chlamydia nelle urine

- PCR o LCR per ricerca Chlamydia nelle urine di prima minzione (*approccio accettabile e relativamente semplice*)
- Ricerca con ELISA nelle urine del primo mattino (*meno sensibile ma più semplice e meno costosa*)

### Ricerca del genoma della Chlamydia nel liquido sinoviale o nella membrana sinoviale (biopsia)

- Ricerca DNA con Ibridizzazione molecolare: *Scarsa sensibilità*
- PCR semplice: *nessun test disponibile in commercio è abbastanza sensibile. Non esiste accordo sulla tecnica migliore.*
- nested PCR: *Alta sensibilità, costosa e laboriosa, falsi positivi*
- Ligase Chain Reaction: *sensibilità simile, minor numero di falsi positivi*
- Ricerca rRNA con tecniche di ibridizzazione molecolare

Il DNA di Yersinia e Salmonella viene trovato raramente nell'articolazione (suggerita la persistenza nei linfonodi)

PCR specifica per Salmonella o Yersinia nel materiale articolare non ha alcuna importanza nella diagnosi di ReA post-dissenterica

**Anticorpi anti Shigella:** *non disponibili*

- Colture normalmente negative
- Non disponibili anticorpi affidabili
- Non si trovano frammenti genomici con PCR
- La dimostrazione di una proliferazione linfocitaria T specifica per la Shigella a livello sinoviale la indica come un agente causale sottostimato

**Atb anti Yersinia** Anticorpi IgA anti Yersinia e IgM o IgA anti Salmonella:

- *possono persistere per mesi o persino anni nel siero di pazienti con ReA. 10% popolazione sana positiva.*
- *Altissima sensibilità (IgG + igA presenti nel 100% dei pazienti con ReA acuta da Yersinia)*

**Atb anti Mycoplasma**

- Atb anti *Campylobacter*
- Atb anti *Salmonella*
- Atb anti *Borrelia*
- Atb anti *Neisseria*
- Atb anti streptococco  $\beta$ -emol. senti sintomi oculari)

### • Ecografia prostatica

Tipizzazione tissutale

- HLA-B27 presente fino all'80% dei casi (?)
- Inappropriata la ricerca di routine
- Valore prognostico (severità, tendenza alla cronicizzazione, tendenza alla spondilite ed all'uveite)
- Utile per la diagnosi dei casi atipici
- Non patognomonico però:  
B27 positivo: probabilità che la diagnosi di ReA sia corretta  
B27 negativo:

### INDAGINI STRUMENTALI

- RX articolare (erosioni marginali, riduzione dello spazio articolare, esostosi, periostite diafisaria, segni di enterite, speroni, spondilite, sacroileite, osteoporosi)
- Ecografia articolare: utile nelle fasi precoci e per la diagnosi di entesiti/tendinite
- Scintigrafia: ultimamente rivalutata con le tecniche quantitative
- TC o RMN sacroiliache
- RMN con gadolinio (coinvolgimento assiale simil-spondilitico)
- Ecografia prostatica
- ECG, ecocardiogramma va ripetuto con sospetto di endocardite

### DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Artrite settica
- Artrite psoriasica mono-oligoarticolare
- Artropatia associata a IBD (colon irritabile)
- Artropatie da microcristalli (liquido sinoviale)
- Artrite reumatoide (interessamento articolare simmetrico)

### Prognosi:

Buona quoad vitam,  
Cattiva quoad valetudinem nelle forme protratte

## TRATTAMENTO

### Forma acuta:

- Antibiotici
- FANS
- Terapia infiltrativa locale con steroidi (mai sistemica)

### Forma cronica

- Antibiotici per prostatite (per periodi molto prolungati, almeno 3 mesi)
  - FANS
  - Idrossiclorochina
  - Sulfasalazina
  - Metotrexate
  - Terapia infiltrativa locale con steroidi (non sistemica)
- Terapia fisica strumentale, fisiocinesiterapia (importante nelle forme croniche)
- Trattamento chirurgico

## 4) ARTRITI REATTIVE (ReA)

Reumatismi secondari o postinfettivi.

Artriti sterili che si sviluppano a breve distanza (1-4) settimane da un'infezione (più spesso genitourinaria o enterica)

- Tutte le aree geografiche
- >caucasici
- età media 30 anni (interessate tutte le età)
- Incidenza generale delle ReA: 30-40 per 100000/anno  
(Difficile definire la reale incidenza delle ReA poiché la severità clinica varia ampiamente ed i casi più lievi possono passare inosservati)

Uniche spondiloartriti ad agente eziologico certo (almeno qualche volta!)

- Forma epidemica o enterica (enteroartriti)

### Enteroartriti:

1,5% dei soggetti caucasici colpiti da infezione intestinale da Shigella o Salmonella

20% dei soggetti HLA-B27+

M = F

- Forma endemica o postvenerea (uroartriti)

### Uroartriti:

50% di tutte le ReA

M/F 5:1 (?) (pochi sintomi nella donna)

Probabilmente possono far seguito a qualunque infezione delle mucose (comprese vie aeree ed occhio)

### **Agenti responsabili**

#### Enteroartriti (origine alimentare):

Yersinia enterocolitica  
Shigella flexneri e dysenteriae  
Campylobacter jejuni  
Salmonella typhimurium o enteritidis

#### Uroartriti (contagio sessuale):

Chlamydia trachomatis  
Ureoplasma urealyticum

#### *Meno frequentemente:*

Yersinia pseudotuberculosis  
Mycoplasma  
Streptococchi  
Stafilococchi  
Neisseria  
Borrelia burgdorferi  
Klebsiella  
Cryptosporidium  
Hafnia alvei  
Chlamydia pneumonite (vie aeree superiori)  
Helicobacter cinaedi e pylori  
Clostridium difficile

### **Diagnostic Criteria for Reactive Arthritis and Reiter's syndrome (Calin):**

1) Seronegative Arthropathy (oligoarthritis) (predominant to the lower limbs) And at least one of the 7 following criteria:

- 2) Urethritis ou cervicitis
- 3) diarrea
- 4) Eye inflammatory disease (conjunctivitis, uvéitis)
  - 1) Muco-cutaneous lesions
  - 2) Balanitis
  - 3) Oral ulceration
  - 8) Keratodermia

## **IPOTESI PATOGENETICA**

Anomala risposta a un'infezione causata da germi dotati di particolari caratteristiche in un ospite geneticamente predisposto o persistenza degli antigeni batterici o processo immuno-mediato nel cavo articolare.

## **5) ARTRITE INFETTIVA**

### **Caratteristiche dei germi:**

- capacità di proliferazione endocellulare
  - virulenza legata a lipopolisaccaridi di membrana
  - condivisione di determinanti antigenici tra le varie specie
  - localizzazione nella lamina propria delle mucose
  - trasporto endocellulare nel cavo articolare nei PMN e nei monociti
  - Persistenza dell'agente o di sue componenti (Ag, frammenti genomici) nell'articolazione o nella mucosa intestinale o nei linfonodi mesenterici.
- Perdurante risposta immune specifica di tipo ritardato.

### **Dati a supporto:**

- mantenimento di titoli elevati di IgA e IgG specifiche nel siero e nel liquido sinoviale
- elevate risposte proliferative specifiche dei linfociti sinoviali verso il germe responsabile dell'infezione che precede l'artrite
- presenza di Ag specifici del germe nelle membrane sinoviali, nei leucociti e negli immunocomplessi del liquido sinoviale
- positività per il DNA o RNA di Chlamydia, Salmonella, Borrelia o Ureoplasma rilevabile con PCR nella sinovia
- presenza di TCD8 citolitici HLA-CI (B27) e di frammenti di restrizione specifici per la Salmonella e la Yersinia nel liquido sinoviale

### **Caratteristiche dell'ospite:**

- Ridotta capacità di eliminare in maniera efficace il germe
  - Squilibrio Th1/Th2 con predominanza Th2 a livello articolare
  - Alterazioni nella presentazione dell'Ag da parte di molecole HLA CI (B27) ai CD8? (I protagonisti sembrano invece i CD4)
- Analogia di alcuni antigeni self con dei superantigeni batterici (mimetismo molecolare)?

## 6) ARTROPATIA PSORIASICA

L'artropatia psoriasica (AP) consiste in una serie di quadri infiammatori cronici articolari e periarticolari associati abitualmente alla psoriasi cutanea.

- Psoriasi cutanea nella popolazione generale: 2%
- AP nei pz con psoriasi cutanea: 25% (40% nella psoriasi severa)
- poliartrite simil-reumatoide: 18%
- oligoartrite asimmetrica: 60-70%
- artrite distale: 5% come forma isolata (10% nell'intera casistica)
- artrite mutilante: 1-2%-sacroileite 5% come forma isolata (20% nell'intera casistica).

•L'incidenza è massima fra 30-50 anni ma sono descritti anche casi ad insorgenza giovanile (con prevalente poliartrite asimmetrica spesso precedente la psoriasi).

- Maggior incidenza nei Caucasic
- Maschi e femmine ugualmente colpiti

- In 75% -60%of cases, la psoriasi precede la malattia anche di 20 anni
  - In 15% of cases, psoriasi e malattia compaiono insieme
  - In 10% -25% of cases, la malattia precede la psoriasi
- Una piccola percentuale di pz rimane sempre "*sine psoriasi*"

Ci sono fattori genetici, ambientali e immunologici.

**FATTORI GENETICI:** Predisposizione familiare per entrambe le forme ma sostanziali differenze tra loro:

### Artrite Psoriasica

- HLA B16 ed i suoi split B38 e B39
- HLA-B27 (forma spondilitica)
- DR4 ed il DQw3 (forma simil reumatoide)

### FATTORI IMMUNOLOGICI

- Immunocomplessi circolanti, specialmente dell'isotipo IgA.
- In cute e sinovia, precoce reperto di neoangiogenesi, infiltrazione perivascolare di cellule immunitarie, deposizione di immunoglobuline.
- Processi patologici cutanei ed articolari mediati da cellule diverse:
  - cute = linfociti T helper (IL-2, IF- $\gamma$ ); Sinovia = IL-6;

- recettori per le cellule T a livello cutaneo e sinoviale nello stesso paziente mostrano pattern oligoclonali diversi (i linfociti nei due compartimenti riconoscono Ag differenti).

### Ruolo di un agente infettivo o dei suoi superantigeni

(come nelle altre spondiloartropatie ed in certe forme di psoriasi cutanea -psoriasi guttata-)

- Aumentata risposta immunitaria umorale e cellulare verso i Gram + (tipicamente presenti nelle placche psoriasiche, ad es. streptococco);
- L'AP potrebbe essere virus-indotta, (finora però non individuato alcun Ag virale).
- Associazione di HIV con forme severe ed esplosive di psoriasi e di AP, che rappresentano un fattore prognostico negativo

- **Eventi traumatici**,
- **Farmaci** (sali di litio, antimalarici,  $\beta$ -bloccanti),
- **Stress** (effetti modulanti sui processi immunitari ed infiammatori degli ormoni dello stress)

Non esiste rapporto tra estensione delle manifestazioni cutanee e presenza o assenza di AP e tra evoluzione della psoriasi cutanea e dell'AP

### **ANATOMIA PATOLOGICA**

Neoangiogenesi, infiltrato infiammatorio, iperplasia sinoviale, erosioni ossee subcondrali (simili a quelli dell'artrite reumatoide ).

L'aspetto più distintivo: **intensa reazione riparativa ossea** che fa seguito alle erosioni, specialmente nelle zone di inserzione capsulare e tendinea (entesi), ma anche del periostio. Abbondante tessuto fibroso nelle sedi colpite dalle lesioni flogistiche. Alcune forme di artrite sono prevalentemente fibrotiche e non erosive mentre altre sono altamente erosive e simili all'AR.

Il coinvolgimento articolare si può presentare con quadri notevolmente diversi, talora associati o con forme intermedie tra l'uno e l'altro.

#### *Classificazione di Moll e Wright (1973):*

- 1) Poliartrite simmetrica (simil-reumatoide);
- 2) Oligoartrite asimmetrica;
- 3) Artrite distale;
- 4) Forma ad interessamento assiale (sacroileite);

## 5) Artrite mutilante.

### *Oligoartrite asimmetrica*

- Presentazione più comune;
- Interessamento di poche (1-3) articolazioni, con riacutizzazioni intervallate da fasi di stabilizzazione e remissione.
- Il più delle volte è coinvolta una grande articolazione, come il ginocchio, insieme ad una o due articolazioni interfalangee o ad una dattilite.
- Tumefazione molto voluminosa (IFP, ginocchia).
- Occasionalmente l'artrite fa seguito ad un trauma (dubbio diagnostico)
- La psoriasi può consistere in una o due chiazze di psoriasi volgare cronica e stabile con o senza coinvolgimento ungueale.

### *Poliartrite simmetrica*

- Seconda manifestazione più comune
- Quadro molto simile all'AR: piccole articolazioni delle mani e dei piedi, polsi, caviglie, ginocchia e gomiti.
- DD: frequente assenza di fattore reumatoide, assenza di noduli sottocutanei, presenza di psoriasi o di altri elementi caratteristici
- Da tenere in considerazione anche la possibile coincidenza di un'AR sieronegativa con la psoriasi

### *Artrite distale*

- Prevalente, ma non esclusivo, interessamento delle IFD
- Quasi sempre associata ad onicopatia psoriasica (80-90%): unghie fragili, fissurate o con piccole depressioni puntiformi meglio visibili a luce radente ("pitting", cioè aspetto butterato o a "pozzetto"), onicolisi del bordo libero, accumulo subungueale di materiale cheratosico (a "zoccolo"), discromie giallo-brunastre ("macchie d'olio") sotto la lamina.
- Quadro caratteristico dell'AP sebbene non il più frequente
- Talvolta unica manifestazione dell'AP ma più spesso associato ad artropatia generalizzata.
- DD: noduli di Heberden (tumefazione flogistica ben diversa dalla consistenza di questi)

### **Interessamento assiale**

- Sacroileite asintomatica in quasi 1/3 dei casi di AP.
  - Sacroileite è frequentemente asimmetrica, può essere associata a spondilite, talvolta clinicamente indistinguibile dalla spondilite anchilosante.
  - Spondiloartropatia franca associata a psoriasi = decorso clinico più aggressivo e peggior prognosi rispetto alle altre spondiliti secondarie.
  - DD radiologica: sacroileite spesso bilaterale ma asimmetrica, con fenomeni erosivi e riparativi ossei più evidenti, minor tendenza all'anchilosi.
  - Coinvolgimento del rachide cervicale più frequente nei casi con psoriasi severa del cuoio capelluto.
- 
- sacroileite spesso bilaterale ma asimmetrica
  - minor interessamento interapofisario,
  - pochi sindesmofiti, spesso grossolani ed irregolari con origine "non marginale", di solito ben distinguibili da quelli della spondilite anchilosante ma talora non differenziabili dalle lesioni iperostotiche che si verificano nella iperostosi diffusa idiopatica della colonna (DISH). Si evidenziano talvolta ossificazioni paravertebrali.

### **Artrite mutilante**

- Poco frequente ma peculiare dell'AP
- Piccole articolazioni delle mani e dei piedi.
- Il carattere mutilante è radiologico, mentre da un punto di vista clinico si evidenziano deformazioni severe con articolazioni molto rigide o abnormemente lasse; una deformità caratteristica è il "*dito a canocchiale*"\*
- \*dito flaccido ed accorciato, la pelle in sovrabbondanza permette all'esaminatore di modificarne la lunghezza esercitando trazioni o pulsioni sul suo asse longitudinale

Macro erosioni multiple e confluenti, centrali che possono esitare in un estremo assottigliamento delle epifisi, con aspetto "*a penna nel calamaio*" o addirittura completo riassorbimento di una falange (*acro-osteolisi*).

### **Manifestazioni periarticolari**

- **Entesiti e tenosinoviti**, spesso presenti in tutte le forme di AP.
- Sedi più colpite: inserzione del tendine di Achille al calcagno, fascia plantare, inserzioni muscolotendinee attorno alla pelvi. Anche la spondilite può essere considerata un esempio di molteplici siti di entesite.

- **Dattilite o "dito a salsicciotto"**: tenosinovite dei flessori delle dita con tumefazione, arrossamento e dolore di un dito intero, sia dei piedi che delle mani; può durare per settimane o mesi.

- Talvolta unica manifestazione dell'AP (subset distinto?)

Spesso, in totale assenza di interessamento articolare, marcata rigidità mattutina ma anche diurna, molto invalidante.

- **Edema unilaterale di un arto** con fovea: raro ma distintivo; più spesso coinvolto l'arto superiore, carattere asimmetrico, scarsa risposta agli steroidi.

Legato ad ostruzione linfatica simile a quella osservata nell'edema degli arti dell'AR, scarsa componente flogistica.

- Ipotesi che anche alcune forme di sinovite simmetrica sieronegativa remittente con pitting edema (**RS3PE**) rientrino nello spettro dell'AP.

- Manifestazioni oculari (poco frequenti): cherato-congiuntivite, irite, episclerite); > nei B27+, DR13

- Altre manifestazioni (rare): Insufficienza aortica, miopia, cardiomiopia dilatativa e l'arterite di Takayasu.

La **pustolosi palmoplantare** (psoriasi pustolosa dei palmi e delle piante - PPP) è spesso associata a infiammazione dell'articolazione sterno-clavicolare e delle articolazioni cartilaginee del torace anteriore.

La PPP è stata inclusa in un gruppo di manifestazioni cutanee come l'acne conglobata, l'acne fulminans e l'idradenite suppurativa che possono associarsi a sintomi osteoarticolari (iperostosi sternoclavicolare, osteomielite multifocale sterile cronica ricorrente, iperostosi della spina e, occasionalmente, artrite periferica) descritte con l'acronimo: **S.A.P.H.O.** (sinovite, acne, pustolosi, iperostosi, osteomielite).

L'infiammazione sternoclavicolare e manubriosternale può essere presente anche in associazione con la psoriasi volgare, suggerendo che la SAPHO possa essere in realtà inclusa nello spettro clinico della AP.

Psoriasi si associa ad AP più frequentemente di quanto ritenuto in passato.

La psoriasi è molto frequente nella popolazione generale: possibilità di semplice concomitanza

Attenta anamnesi personale (psoriasi guttata diffusa nell'infanzia) e familiare

Ricerca di lesioni minime ed in sedi nascoste (flessure, plica interglutea, unghie, cuoio capelluto, ombelico)

### **Diagnosi: Laboratorio**

- **Aumento degli indici di flogosi (VES, PCR):**

proporzionale alla quantità di sinovia infiammata (talvolta minimo o assente nelle oligoartriti o artriti distali, di solito più marcato nella poliartrite simmetrica, quasi sempre assente nei casi con sole entesopatie).

- **Iperuricemia:** per elevato "turnover" delle cellule cutanee. Rarissima una gotta secondaria a psoriasi.
- **Fattore reumatoide:** solitamente negativo (ma una blanda sieropositività non esclude la diagnosi)
- **Tipizzazione tissutale completa:** Utile, se pur non determinante. HLA B27 (predisposizione all'interessamento assiale), Cw6, B17 e B13 (psoriasi cutanea), B38 e B39 (interessamento assiale, ed artrite periferica), DR4 (forma simil reumatoide), DR7 (sia nella psoriasi cutanea che nella AP).

### ***Diagnosi: Radiologia standard***

Elementi distintivi dell'AP rispetto all'AR a carico delle articolazioni periferiche:

- coinvolgimento delle DIP
- coinvolgimento asimmetrico,
- osteoporosi juxta-articolare meno marcata,
- erosioni mediamente più vistose e centrali (oltre che marginali come nell'AR), talora circondate da un orletto sclerotico o una proliferazione ossea adiacente che dà un quadro tipo "sbafigure";
- possibile ispessimento del periostio (periostite)
- tendenza all'anchilosi delle articolazioni.
- A livello delle entesi sono spesso riscontrabili apposizioni ossee, in particolare attorno alla pelvi, al calcagno (speroni calcaneari) ed a livello del corpo delle falangi ("orecchie di topo").

### ***Diagnosi: Altre tecniche strumentali***

- Scintigrafia: sensibile ma poco specifica. Utile per individuare le sedi coinvolte (soprattutto a livello sacroiliaco e nelle regioni sternoclavicolare e manubriosternale)
- Ecografia: Utilissima nello studio delle entesi, dei tendini e guaine e della sinovia. Con le sonde ad alta frequenza può rilevare anche erosioni ossee iniziali.
- RMN: studia borse, guaine, tendini, sinovia. Utile anche nella identificazione precoce di sacroileite (edema della sottocorticale), ma poco specifica. RMN con gadolinio identifica modificazioni infiammatorie ancora più precoci delle sacroiliache o di altri distretti assiali, che compaiono prima ancora delle erosioni.
- TC: evidenza con estrema chiarezza le modificazioni erosive (anche iniziali) dei bordi articolari delle sacriliache.

## **Diagnosi differenziale**

**Forme poliarticolari** « **AR** presenza di psoriasi, assenza di FR, possibile coinvolgimento del torace anteriore, rarissimo interessamento di anche ed articolazioni temporomandibolari, dattilite, altre manifestazioni extrarticolari, caratteri radiologici (apposizione ossea)

**Forma distale** « **Osteoartrosi interfalangea**

obiettività di tipo flogistico, minor consistenza della tumefazione;

**Forma oligoarticolare** « altre spondiloartriti (s. **Reiter**), altre affezioni che possono dare versamenti alle ginocchia (**microcristalline, settiche, traumi**), entesiti e le tenosinoviti da **cause meccaniche**;

**Forma assiale** « **Spondilite anchilosante idiopatica**.

## **Prognosi**

•Decorso cronico. Anche quando va in remissione (forma oligoarticolare), possibile una riacutizzazione, anche a distanza di anni.

•Prognosi "quad valetudinem" e "quoad functionem" molto diverse da caso a caso (20% dei casi erosiva distruttiva).

•Fattori prognostici negativi:

- coinvolgimento cutaneo esteso
- insorgenza giovanile, sesso femminile
- Reattanti fase acuta molto elevati all'esordio
- pattern clinico mutilante e poliarticolare
- alto numero di articolazioni infiammate
- precedente uso di svariate terapie antireumatiche
- associazione con HIV
- presenza di certi antigeni HLA

### **Influenza delle caratteristiche genetiche sulla prognosi:**

•B27, B39, e DR3: indice di progressione di malattia;

•DR4 non è indice di decorso severo (a differenza che nell'AR)

•Dqw3: aumentato rischio in assenza del DR7, mentre in presenza del DR7 sarebbe protettivo;

•B22: sempre protettivo

## **Terapia**

Obiettivi:

- soppressione della flogosi articolare,
- conservazione della funzione muscoloscheletrica,
- prevenzione delle deformità e disabilità articolari
- sostegno all'atteggiamento emozionale del paziente nei confronti della sua malattia (sia cutanea che articolare).

Approccio multidisciplinare (reumatologico, dermatologico, ortopedico e fisiatrico-fisioterapico) che includa terapie farmacologiche, riabilitative e chirurgiche ricostruttive e che tenga conto delle concomitanti lesioni cutanee e della relativa terapia.

Ciò che è utile per un aspetto della malattia potrebbe rivelarsi dannoso per un altro.

Ad esempio, certi farmaci antinfiammatori possono provocare riaccensioni delle lesioni cutanee inibendo la via ciclossigenasica e dirottando i metaboliti dell'acido arachidonico verso la via lipossigenasica; gli steroidi sistemici possono destabilizzare la psoriasi e provocare resistenze ad altri farmaci efficaci;

Il sole e le terapie PUVA possono provocare riaccensioni della componente articolare.

### **Trattamento farmacologico**

#### **Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS-COXIB)**

• Utili ed efficaci. L'indometacina, se ben tollerata, può essere particolarmente utile, ma si ottengono buoni effetti anche con quasi tutti gli altri agenti (ad eccezione dell'aspirina).

• Somministrazione a pieno dosaggio e per un minimo di 4 settimane. Provare più di un FANS in caso di inefficacia.

(comunque sconsigliabile l'uso concomitante di più FANS)

• Effetti imprevedibili sulla psoriasi cutanea.

#### **Sulfasalazina**

Dosi crescenti fino a 2-3 grammi/die

Buona risposta clinica (forme articolari periferiche)

Riduzione degli indici di flogosi

Discreta maneggevolezza

Agente di prima scelta nell'AP, da sola o in associazione con altri farmaci.

#### **Metotrexato**

farmaco più utilizzato nella AP.

Efficacia sia sulla componente articolare che su quella cutanea, nonché la capacità di ridurre gli indici di flogosi sono state ampiamente documentate in letteratura.

7,5-15 mg settimanali, preferibilmente in unica somministrazione i.m.

Eventuale impiego di acido folico.

Epatotossicità, anemia macrocitica.

Monitoraggio continuo della crasi ematica, funzione epatica e renale

Attenzione ai fattori di rischio predisponenti agli effetti collaterali (ad esempio concomitante terapia con antibiotici e FANS).

### **Ciclosporina A**

- Largamente impiegata per la psoriasi cutanea.

- Efficace anche sulla componente articolare ma a dosi maggiori (3-5 mg/kg7die) rispetto a quelle dermatologiche (1-2 mg/kg/die). Un miglioramento è di solito osservabile entro 3-4 settimane dall'inizio del trattamento.

- Importanti limitazioni d'uso: effetti sul rene anche a dosaggi bassi, ipertensione arteriosa, ipertricosi, ipertrofia e dolenzia gengivale, alto costo.

- Raramente in grado da sola di indurre remissioni permanenti del coinvolgimento cutaneo od articolare. Remissione più prolungata se la sospensione della terapia viene effettuata gradualmente e non bruscamente.

- Utile l'impiego in combinazione con altri DMARDs

### **Leflunomide**

100 mg/die per 3 giorni, in seguito 20 mg/die

Risultati simili a quelli del metotrassato ma con un profilo di tollerabilità leggermente migliore.

### **Azatioprina**

Efficace sia sulla componente cutanea che articolare. Dosi di 2-3 mg/kg/die sono in grado di indurre remissioni che possono durare anche diversi anni. La sua potenziale tossicità, tra cui le neoplasie maligne, ne limitano l'uso soltanto nei casi in cui il metotraxate e gli altri farmaci di fondo si sono dimostrati inefficaci.

## **Farmaci biologici anti TNF- $\alpha$**

**Infliximab:** 3-5 mg/kg e.v. ogni 4-8 settimane

**Etanercept:** 25 mg s.c. 2 volte /settimana

**Adalimumab:** 40 mg s.c ogni 2 settimane

Grande e pronta efficacia terapeutica nell'artropatia psoriasica e sulla componente cutanea (in maniera variabile da soggetto a soggetto)

Alto costo

Rischio di riaccensione tbc, infezioni vie aeree.

Riservati alle forme non responsive alla terapia standard

## **Antimalarici di sintesi**

(idrossiclorochina)

sarebbero utili per controllare l'infiammazione articolare ma possono indurre effetti dannosi dermatologici (recentemente l'incidenza di tali effetti è stata ridimensionata).

### ***Corticosteroidi sistemici***

Da evitare o usare oculatamente, specialmente nelle forme giovanili, poichè l'attenuazione o la scomparsa dei sintomi cutanei ed articolari che essi sono in grado di indurre sono quasi sempre temporanei e seguiti spesso da riacutizzazioni cutanee anche severe (eritrodermia) al momento della loro riduzione o sospensione. Molto utili per via intrarticolare nelle forme oligoarticolari e periarticolare nelle entesiti.

### ***Trattamento chirurgico***

La chirurgia è riservata ai pazienti che non rispondono alle terapie mediche convenzionali o nei quali si sono ormai instaurate gravi deformità ed alterazioni funzionali.

In casi selezionati, specialmente nelle forme monoarticolari a carico di grosse articolazioni, può essere impiegata la sinoviectomia artroscopica.

Anche la terapia ricostruttiva e l'artroplastica ottengono generalmente risultati migliori sulle grosse articolazioni, specialmente ginocchia, rispetto alla chirurgia delle mani.

### ***Trattamento riabilitativo***

Il trattamento fisioterapico e la terapia occupazionale possono essere notevolmente utili se personalizzati caso per caso.

La kinesiterapia è un presidio fondamentale nelle forme con coinvolgimento assiale, mentre l'idroterapia e la crioterapia sono utili nelle forme con infiammazione articolare ed entesite.