

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CHIRURGICHE: PROGETTO N.3 “SCIENZE
DERMATOLOGICHE”

Ciclo 25

Settore Concorsuale di afferenza: 06/D4

Settore Scientifico disciplinare: MED/35

**VALUTAZIONE DELLA PSORIASI UNGUEALE COME
FATTORE DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI
ARTROPATIA PSORIASICA-STUDIO PILOTA**

Presentata da

Dott.ssa Giulia Rech

Relatore

Chiar.ma Prof.ssa Annalisa Patrizi

Coordinatore Dottorato

Chiar.mo Prof. Andrea Stella

Co-relatore

Dott.ssa Bianca Maria Piraccini

Esame finale anno 2013

Indice

INDICE	3
1. INTRODUZIONE	7
2. LA MALATTIA PSORIASICA	11
GENETICA DELLA PSORIASI E DELLA PSA - TRATTI GENETICI COMUNI TRA LA PATOLOGIA UNGUEALE E CUTANEA	11
FATTORI AMBIENTALI	14
ATTIVAZIONE CELLULARE E CITOCHINE NELLA PSA	20
RIMODELLAMENTO OSSEO NELLA PSA	22
3. ANATOMIA DELL'UNGHIA	25
4. ENTESI: RUOLO DELL'ENTESITE NELLA PSA	29
IL COMPLESSO ENTESI-SINOVIA (SEC).....	29
IL SEC, L'INFIAMMAZIONE ARTICOLARE E IL DANNO	32
SOMIGLIANZE MICROANATOMICHE TRA CUTE ED ENTESI	35
5. L'UNGHIA: UN'APPENDICE MUSCOLOSCELETRICA	37
6. CARATTERISTICHE CLINICHE – PSORIASI UNGUEALE	39
LESIONI DELLA MATRICE UNGUEALE.....	39
LESIONI DEL LETTO UNGUEALE.....	40
FENOTIPI DELLA PSORIASI CON COINVOLGIMENTO UNGUEALE.....	42
7. CARATTERISTICHE CLINICHE – ARTROPATHIA PSORIASICA	43
MANIFESTAZIONI ARTICOLARI	43
MANIFESTAZIONI EXTRA-ARTICOLARI.....	47
8. DIAGNOSI	49
INDAGINI DI LABORATORIO	49
DIAGNOSTICA STRUMENTALE.....	50
QUESTIONARI	64
PASE (Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation)	64
PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool).....	65
TOPAS (Toronto Psoriatic Arthritis Screening questionnaire)	66
9. SCALE DI VALUTAZIONE	67
PASI (PSORIASIS AREA SEVERITY INDEX)	67
DLQI (DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX)	70
GUESS (GLASGOW ULTRASOUND ENTHESITIS SCORING SYSTEM).....	71

10. OBIETTIVI DELLO STUDIO	73
11. MATERIALI E METODI	77
12. RISULTATI	83
POPOLAZIONE IN ESAME	83
DURATA DELLA MALATTIA E FOLLOW UP	85
STORIA FAMILIARE	85
MANO DOMINANTE	85
INTERESSAMENTO UNGUEALE	86
MANIFESTAZIONI CLINICHE UNGUEALI ALLA RIVALUTAZIONE	91
INTERESSAMENTO CUTANEO	96
INTERESSAMENTO ARTICOLARE	97
EVOLUZIONE DELLA PSORIASI UNGUEALE	98
GRAVITÀ DELLA MALATTIA	100
QUESTIONARI	101
FATTORI DI RISCHIO ESTERNI	102
CONTRACCETTIVI, TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA E GRAVIDANZA	107
INDICI METABOLICI E COMORBILITÀ	107
Peso e BMI	107
Comorbilità	108
TRATTAMENTI PER LA PSORIASI	109
TRATTAMENTI CONTINGENTI	109
VALUTAZIONE REUMATOLOGICA	110
13. DISCUSSIONE	113
POPOLAZIONE	113
MOTIVI DI ESCLUSIONE	115
STORIA FAMILIARE	115
INTERESSAMENTO UNGUEALE	116
MANIFESTAZIONI CLINICHE UNGUEALI ALLA RIVALUTAZIONE	117
EVOLUZIONE DELLA MALATTIA	119
Miglioramento/Peggioramento	119
Coinvolgimento ungueale	120
Coinvolgimento articolare	120
Fattori prognostici ungueali	121
Fattori prognostici cutanei	122
GRAVITÀ DELLA MALATTIA	124
QUESTIONARI	126
FATTORI DI RISCHIO ESTERNI	129
CONTRACCETTIVI, TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA E GRAVIDANZA	134
INDICI METABOLICI E COMORBILITÀ	136

Obesità.....	136
Comorbilità	138
TRATTAMENTI PER LA PSORIASI	138
TRATTAMENTI CONTINGENTI	138
VALUTAZIONE REUMATOLOGICA.....	140
14. CONCLUSIONI	145
15. ALLEGATI	149
ALLEGATO 1: QUESTIONARIO PASE	150
ALLEGATO 2: QUESTIONARIO PEST	152
ALLEGATO 3 : QUESTIONARIO TOPAS.....	153
ALLEGATO 4	155
ALLEGATO 5: DLQI.....	156
ALLEGATO 6: GUESS.....	157
16. BIBLIOGRAFIA.....	159
17. RINGRAZIAMENTI	173

Legenda

AR: Artrite Reumatoide

BMI: Body Mass index

BSA: Body Surface Area

DLQI: Dermatology Life Quality Index

FR: Fattore reumatoide

GUESS: Glasgow ultrasound enthesitis scoring system

IFD: Articolazioni interfalangee distali

IFP: Articolazioni interfalangee prossimali

MCF: Articolazioni metacarpofalangee

NAPSI: Nail psoriasis severity index

NK: Cellule natural killer

PASE: Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation

PASI: Psoriasis Area Severity Index

PD: Power Doppler

1. Introduzione

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica multisistemica e polimorfa. Accanto alla classica presentazione cutanea, rappresentata da lesioni eritemato-desquamative, può esserci anche un interessamento ungueale e muscolo-scheletrico.

Quando si configura un coinvolgimento articolare si parla di artrite psoriasica (PsA); si tratta di un'artrite sieronegativa, immunologicamente mediata, che può colpire le articolazioni periferiche, le entesi, le guaine sinoviali e lo scheletro assiale.

Studi di popolazione qualitativamente soddisfacenti non sono stati ancora eseguiti, pertanto una stima di prevalenza è complessa e altamente variabile, tant'è vero che la prevalenza di PsA nei pazienti con psoriasi varia dal 6 al 42%¹.

La PsA viene oggi riconosciuta come una patologia potenzialmente debilitante, caratterizzata da erosioni ossee e deformità che interessano circa la metà dei pazienti e che si possono manifestare fin da subito dopo l'esordio della malattia. I pazienti affetti da PsA soffrono di deficit funzionali e di una complessiva riduzione della qualità di vita, e, in confronto alla popolazione generale, presentano un aumento significativo della mortalità².

Poiché la PsA solitamente si manifesta circa 10 anni dopo l'insorgenza di una psoriasi cutanea³ e solo raramente (< 15% dei casi) le manifestazioni articolari precedono quelle cutanee, il dermatologo riveste un ruolo strategico nell'identificare la malattia in fase iniziale e nel gestirla precocemente. La PsA si associa spesso alla

psoriasi ungueale, che appare essere più frequente nei paziente affetti da artropatia rispetto a quelli con psoriasi puramente cutanea⁴.

Sono numerose oramai le argomentazioni a favore dell'ipotesi che, nei soggetti psoriasici, la patologia articolare ed il coinvolgimento ungueale sottendano una stessa base micro-anatomica⁵. Circa il 50% dei pazienti affetti da psoriasi ungueale lamenta dolore alle dita, in assenza di una diagnosi di artropatia⁶ ed è stato quindi ipotizzato che questa sintomatologia possa essere la manifestazione di un'entesite sub-clinica ancora non evoluta in artrite.

Scarpa *et al* già nel 2006 avevano coniato la definizione di 'spettro sintomatologico di malattia psoriasica' e avevano sollevato la possibilità che la distrofia ungueale nei pazienti psoriasici potesse essere indicatore di un iniziale coinvolgimento della falange distale⁷. Nello studio condotto da Wilson *et al* inoltre, è emerso come non solo la distrofia ungueale, ma anche le lesioni del cuoio capelluto e le lesioni interglutee/perianali siano risultate essere caratteristiche associate in misura significativa a un rischio maggiore di PsA⁴.

A cominciare da questa "presa di coscienza" l'approccio ai pazienti con psoriasi ungueale è cambiato in modo radicale; infatti, mentre in passato l'operato del dermatologo si fermava alla valutazione ed al trattamento delle sole unghie coinvolte dalla patologia, attualmente la corretta gestione dell'interessamento ungueale prevede quantomeno l'effettuazione di un'accurata anamnesi ed un approfondito esame clinico, atto ad evidenziare un'eventuale interessamento articolare.

L'obiettivo del nostro studio è quello di stabilire l'esistenza di un'eventuale correlazione fra la psoriasi ungueale ab inizio e lo sviluppo di PsA, nonché di evidenziare eventuali fattori di rischio ed elementi clinici predittivi per lo sviluppo del danno articolare.

2. La Malattia Psoriasica

In questo capitolo, verranno trattati alcuni aspetti della malattia psoriasica la cui puntualizzazione e conoscenza sono necessari per una migliore comprensione della patologia e dell'obiettivo che ci siamo prefissati.

Non ci si soffermerà invece sugli aspetti più noti della patologia: tali argomenti sono stati infatti ampiamente descritti in molteplici testi e non necessitano di ulteriore trattazione da parte nostra.

Genetica della psoriasi e della PsA - Tratti genetici comuni tra la patologia ungueale e cutanea

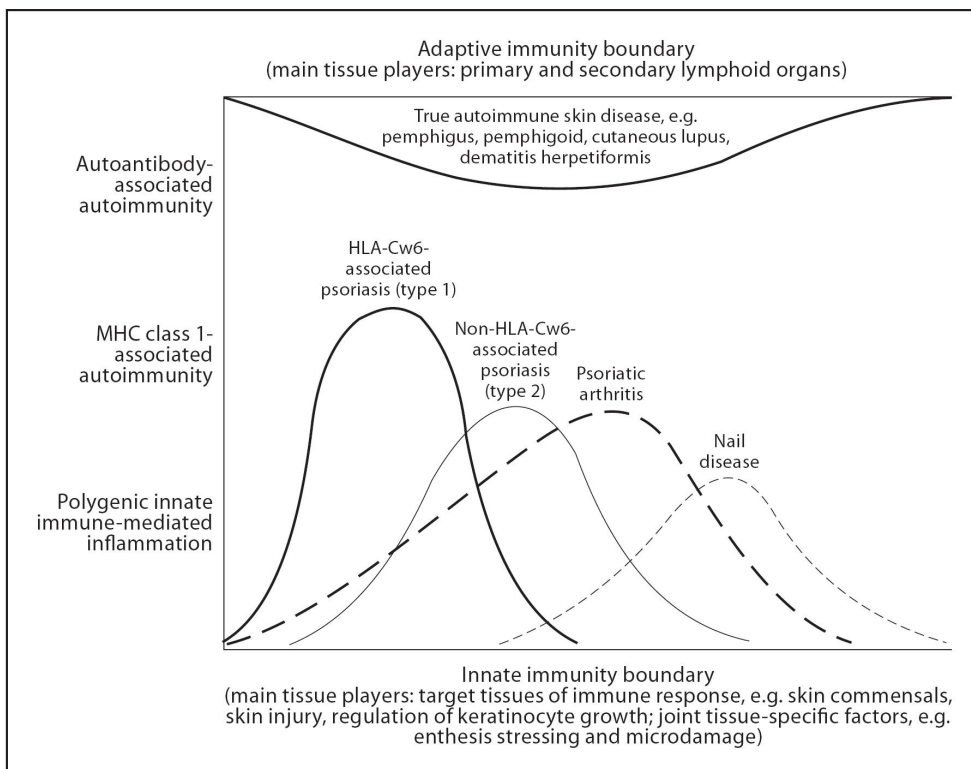
La malattia psoriasica , che può manifestarsi con un coinvolgimento cutaneo, articolare e ungueale, viene considerata in larga misura come autoimmune. Tale riscontro è avvalorato dai dati provenienti da studi su modelli animali, dall'associazione della malattia con l'antigene leucocitario umano HLA Cw6, dalla presenza di alte concentrazioni di linfociti T nelle lesioni cutanee e dalla favorevole risposta clinica alle terapie dirette contro le cellule T. Diversi loci genetici sono implicati nella predisposizione alla psoriasi e all'PsA, ma la correlazione maggiore è quella con gli alleli del sistema maggiore di istocompatibilità. Nella psoriasi è stata dimostrata una forte associazione con l'allele HLA Cw6, ma solo per la forma 1. Il gene HAL-Cw6 è localizzato sul cromosoma 6 in una regione chiamata PSORS 1. I

pazienti affetti da psoriasi di tipo 1, presentano una malattia cutanea che non solo insorge più precocemente (prima dei 40 anni), ma è anche più grave ed estesa. Nessuna associazione è stata trovata per la forma 2 (non familiarità, comparsa della malattia intorno ai 55-60 anni). Tuttavia, questo modello di immunopatogenesi è applicabile solo al coinvolgimento cutaneo. E' stato dimostrato infatti che la patologia ungueale non condivide l'associazione con HLA Cw6^{8,9}. Analogamente, in un recente studio di associazione caso-controllo, sono state confrontate le frequenze del fenotipo HLA-Cw6 riscontrate nei pazienti affetti da PsA rispetto a quelle dei pazienti affetti solo da psoriasi di tipo 1 o 2, giungendo alla conclusione che il gene HLA Cw6 è associato alla sola psoriasi cutanea e non alla PsA¹⁰.

Il processo infiammatorio che colpisce le entesi e le unghie in corso di malattia psoriasica non sembra essere associato a nessun particolare territorio antigenico. Ciò suggerisce che a dirigere il processo infiammatorio sia una risposta aberrante allo stress tissutale del sistema integrato unghia-articolazione, anziché l'autoimmunità. Pertanto, la psoriasi di tipo 1 associata a HLA Cw6 è collegata più strettamente all'autoimmunità mentre le patologie articolare ed ungueale sono scatenate da fattori tissutali-specifici, tra cui lo stress bio-meccanico ed il microtrauma, i quali determinano l'attivazione di risposte immunitarie innate aberranti. I dati attuali evidenziano una buona risposta dei pazienti affetti da psoriasi ungueale alle terapie con anti- Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF α), che agiscono principalmente sulla componente innata della risposta immunitaria. Tali dati avvalorano ulteriormente

l'ipotesi dell'esistenza di risposte immunitarie innate locali nel sistema unghia-entese-osso enfatizzando i meccanismi patologici in quella sede¹¹. Infine ricordiamo come fattori genetici quali HLA-B13, B16, B38, B39 e B17 sono risultati associati alla psoriasi volgare, mentre HLA-B7 e B27 alla sola PsA¹².

Figura 1 Classificazione immunologica del quadro clinico della psoriasi. La figura mostra come, adottando una prospettiva immunologica, il legame tra le patologie ungueale e articolare appaia più forte rispetto a quello tra le patologie cutanea ed ungueale.



Fattori di rischio predittivi di PsA in pazienti psoriasici

Fattori ambientali

Evidenze convincenti suggeriscono che i traumi e le infezioni hanno un ruolo importante nell'eziologia della psoriasi e della PsA. Il fenomeno di Koebner, o isomorfismo reattivo, è una manifestazione ben nota della psoriasi, che occorre nel 24-52% dei pazienti¹³ e che si evidenzia come una lesione psoriasica che compare in sede di traumatismo cutaneo. In modo analogo, osservando come in uno studio longitudinale, il 24.6% dei pazienti riportasse un evento traumatico prima della diagnosi di PsA¹⁴, è stata proposta la dizione di fenomeno di Koebner profondo quando in seguito ad un trauma ad un'articolazione, si sviluppa anche un danno artropatico in tale sede. Traumi subclinici possono, inoltre, essere la causa scatenante dell'artrite delle articolazioni interfalangee distali (IFD), di dattilite ed entesite anche se questa correlazione non è stata formalmente studiata. Altri studi suggeriscono un ruolo delle infezioni nella patogenesi della psoriasi e della PsA. Per quanto concerne gli agenti batterici, è nota l'esistenza di una stretta associazione tra la psoriasi guttata e una precedente infezione streptococcica (faringite e tonsillite) nei bambini¹⁵.

La correlazione tra infezione da Gram-positivi e PsA è suggerita da alti livelli di anticorpi circolanti contro i peptidoglicani microbici e dagli elevati livelli di RNA 16S del gruppo streptococco A nel sangue periferico dei pazienti con PsA¹⁶. Anche le infezioni virali sembrano rappresentare un possibile trigger nella genesi della PsA, è infatti oramai nota la relazione tra l'infezione da HIV e lo sviluppo di una forma

artritica, nonché il conseguente peggioramento delle manifestazioni cutanee. È stato sottolineato inoltre come la comparsa di ulcerazioni della mucosa orale e di congiuntivite, manifestazioni extra-articolari appartenenti allo spettro clinico della PsA, siano maggiormente frequenti in seguito ad un processo infettivo. Non sono stati pubblicati dati significativi in merito al rischio di sviluppo di artrite reumatoide (AR) in seguito all'esecuzione di vaccini, per quanto sia comunque noto che, l'azione e modulazione sul sistema immunitario da parte di essi possa rappresentare un fattore scatenante lo sviluppo di AR. In passato era stato segnalato che l'immunizzazione nei confronti del tetano rappresentava un fattore di rischio per lo sviluppo di AR e di altre poliartriti aspecifiche¹⁷. Non esistono però studi analoghi condotti in pazienti con PsA.

Fattori ormonali e farmaci

Un'associazione negativa tra PsA e gravidanza o eventuali cure ormonali è stata rilevata in più studi¹⁸. Thumboo et al hanno riscontrato che le donne hanno un rischio minore di sviluppare una PsA se hanno avuto una gravidanza nei due anni successivi allo sviluppo della psoriasi cutanea¹⁹. Pattison et al riportano inoltre come anche l'assunzione di corticosteroidi orali negli ultimi due anni precedenti lo sviluppo di PsA ed eventuali eventi stressanti e acuti (notoriamente associati a rilascio di cortisolo) siano risultati essere degli elementi associati allo sviluppo di PsA²⁰.

Infine, per quanto sia oramai assodato il ruolo aggravante di farmaci quali i beta-bloccanti, la cloroquina ed il litio nei confronti della psoriasi volgare, nulla a tale riguardo è stato riscontrato in relazione alla PsA.

Correlazione tra sedi cutanee e sviluppo di PsA

Per quanto diversi studi abbiano documentato i fattori di rischio per lo sviluppo e la progressione della PsA, le informazioni in merito alle caratteristiche cliniche della psoriasi associata all'insorgenza di PsA sono ancora relativamente scarse. In linea generale, si può affermare che i pazienti affetti da psoriasi grave presentano un rischio più elevato di sviluppare artrite rispetto ai pazienti affetti da psoriasi lieve. Nello studio condotto da Wilson et al⁴, le lesioni al cuoio capelluto, l'onicopatia e le lesioni intergluteali/perianali sono risultate essere caratteristiche associate in misura significativa a un rischio maggiore di PsA. In particolare, il rischio di PsA era di 3,89 volte più elevato nei soggetti che presentavano lesioni localizzate al cuoio capelluto rispetto ai loro omologhi in cui, viceversa, tali lesioni erano assenti. Analogamente, per i soggetti psoriasici affetti da coinvolgimento ungueale, le probabilità di sviluppare PsA erano 3 volte superiori rispetto ai soggetti che non manifestavano distrofia. Sempre nello studio di Wilson et al, si è rilevato che il rischio di PsA aumentava parallelamente al numero delle aree interessate: in particolare, nei soggetti affetti da psoriasi localizzata in più di tre distretti corporei, esso risultava pari a 2,24. Questi autori hanno anche esaminato le caratteristiche demografiche, cliniche e

radiografiche di 40 soggetti per i quali sin dall'inizio dello studio era stata posta diagnosi concomitante di PsA e psoriasi vs. 57 soggetti che avevano sviluppato PsA solo diversi anni dopo dalla diagnosi di psoriasi. Rispetto ai soggetti nei quali la PsA si era manifestata solo successivamente alla psoriasi, i soggetti affetti da PsA e psoriasi concomitanti erano più giovani, erano per lo più di sesso maschile e in molti casi avevano una storia familiare di psoriasi.

Psoriasi volgare e comorbidità

Numerosi studi epidemiologici hanno da tempo dimostrato come tra i pazienti affetti da psoriasi vi sia un'elevata prevalenza di condizioni patologiche concomitanti, quali la sindrome dismetabolica, le cardiopatie, la steatosi epatica non alcolica, i tumori, le malattie autoimmunitarie e psichiatriche. Non è ancora chiaro se tali comorbidità siano legate a comuni meccanismi fisiopatologici, ai protocolli terapeutici cronici, o a stili di vita indotti dal disagio cutaneo. La psoriasi può essere comunque considerata una patologia multifattoriale e multisistemica in cui l'organo cute è coinvolto assieme ad altri organi e tessuti. In particolare la correlazione tra sindrome metabolica e psoriasi ha meritato numerosi approfondimenti da parte di vari studiosi.

Si parla di sindrome metabolica quando si riscontrano tre o più dei seguenti criteri maggiori (Tab.1).

Tabella 1: criteri maggiori di sindrome metabolica

Circonferenza vita	> 102 cm (uomini) > 88 cm (donne);
Pressione arteriosa	sistolica > 130 mmHg, o diastolica > 85 mmHg, o in trattamento farmacologico
Trigliceridemia	≥ 150 mg/dl o in trattamento farmacologico
HDL	< 40 mg/dl (uomini) < 50 mg/dl (donne) e/o in trattamento farmacologico
Glicemia a digiuno	≥ 100 mg/dl, o in trattamento farmacologico

Tra di essi l'obesità viscerale e l'insulino-resistenza giocano un ruolo fondamentale nella patogenesi della sindrome. L'organo maggiormente implicato nello sviluppo e nel mantenimento delle due componenti è infatti il tessuto adiposo ed in particolare il grasso addominale periviscerale, il quale possiede una vera e propria funzione endocrina che viene esplicitata attraverso la produzione di una vasta gamma di sostanze con attività autocrina, paracrina ed endocrina. Il meccanismo preciso per cui ciò avviene non è stato ancora del tutto chiarito, tuttavia la teoria più accreditata sostiene che la condizione di ipossia cellulare conseguente all'espansione degli adipociti provochi l'attivazione di vie metaboliche alternative e il rilascio in situ di citochine pro-infiammatorie. Le molecole principalmente responsabili dell'induzione di uno stato di insulino-resistenza sono il TNF- α e l'interleuchina 6 (IL-6), citochine che svolgono un ruolo fondamentale anche nello sviluppo della psoriasi²¹. Anche se

la relazione causale tra comorbidità metaboliche e psoriasi non è stata ancora del tutto provata, sembra che l'insieme dei loci genetici condivisi, i comuni fattori ambientali e/o i comuni percorsi infiammatori possano essere alla base dello sviluppo della psoriasi e delle sue comorbidità. La conoscenza di questo aspetto sistemico della patologia è quindi fondamentale in quanto ci permette di meglio valutare il “peso” della malattia psoriasica, adottare strategie gestionali multidisciplinari e predisporre scelte terapeutiche con profili di sicurezza ottimali.

Attivazione cellulare e citochine nella PsA

Recenti evidenze indicano che le cellule del sistema immune innato possono essere responsabili degli eventi precoci dell'inflammation articolare²². Le cellule effettrici della risposta innata sono i cheratinociti, le cellule detritiche, i neutrofili, i monociti/macrofagi e le cellule NK. Nel modello murino di PsA, la delezione nei cheratinociti marcati di JunB e c-Jun, componenti del fattore di trascrizione AP-1 che è coinvolto nella proliferazione e differenziamento cellulare, determina lesioni cutanee psoriasiformi e successivamente artrite con caratteristiche di distruzione articolare e formazione di nuovo osso²³. Questo modello dimostra che la distruzione della funzione dei cheratinociti può promuovere una risposta infiammatoria che si diffonde all'articolazione con un meccanismo che coinvolge le cellule T e le vie del segnale TNF. Cellule detritiche plasmacitoidi e monocitoidi attivate sono state rilevate nel derma delle placche psoriasiche e nel liquido sinoviale delle articolazioni artritiche²⁴. Infiltrati di neutrofili e monociti sono presenti nella cute psoriasica e nella sinovia. Il ruolo delle cellule natural killer (NK) nella PsA non è stato ben identificato, ma la scoperta che specifici alleli associati con i recettori per cellule NK sono associati alla suscettibilità per psoriasi e PsA suggerisce che esse possano contribuire alla patogenesi²⁵. Numerose sono le citochine coinvolte nella risposta immune innata, le più importanti delle quali sono IL-1, IL-8, IL-15, TNF- α ²⁶. Numerose evidenze hanno dimostrato che il TNF- α è la citochina centrale dell'inflammation articolare nella PsA. Elevati livelli di TNF- α infatti, sono stati

rilevati nel liquido sinoviale e nel supernatante della sinovia psoriasica²⁶. Gli studi di immunohistochimica inoltre hanno dimostrato una *upregulation* di TNF- α nella membrana sinoviale e nella cute^{27,28}, mentre le analisi istopatologiche di campioni sinoviali di pazienti con PsA trattati con agenti biologici anti-TNF- α rivelano decremento della vascolarizzazione, dello spessore della membrana sinoviale e dell'infiltrato di cellule mononucleari dopo il trattamento (Fig.2)^{29,30}. Per finire, i *trials* clinici rivelano che gli agenti anti-TNF- α riducono in modo significativo l'infiammazione nella placca psoriasica, nelle entesi, nei tendini flessori e a livello assiale³¹. In corso di AR sono stati riscontrati livelli significativamente aumentati anche di IL-6, IL-10, del recettore solubile di IL-2 e dell'antagonista recettoriale di IL-1. Già in studi precedenti l'aumento dei valori di IL-6 correlava con il numero di articolazioni dolenti e gonfie, tant'è che recentemente IL-6 è stato considerato un migliore biomarcatore di infiammazione rispetto alla proteina C reattiva (PCR), soprattutto nelle forme periferiche. Esso correlerebbe inoltre con il numero di articolazioni coinvolte e con la gravità di psoriasi volgare.

Alcuni aspetti tipici della biologia sinoviale nella PsA, come l'infiltrato della sinovia, l'espressione di citochine pro-infiammatorie e di molecole di adesione, l'alterata regolazione della vascolarizzazione, sono state recentemente studiate come possibili biomarcatori³².

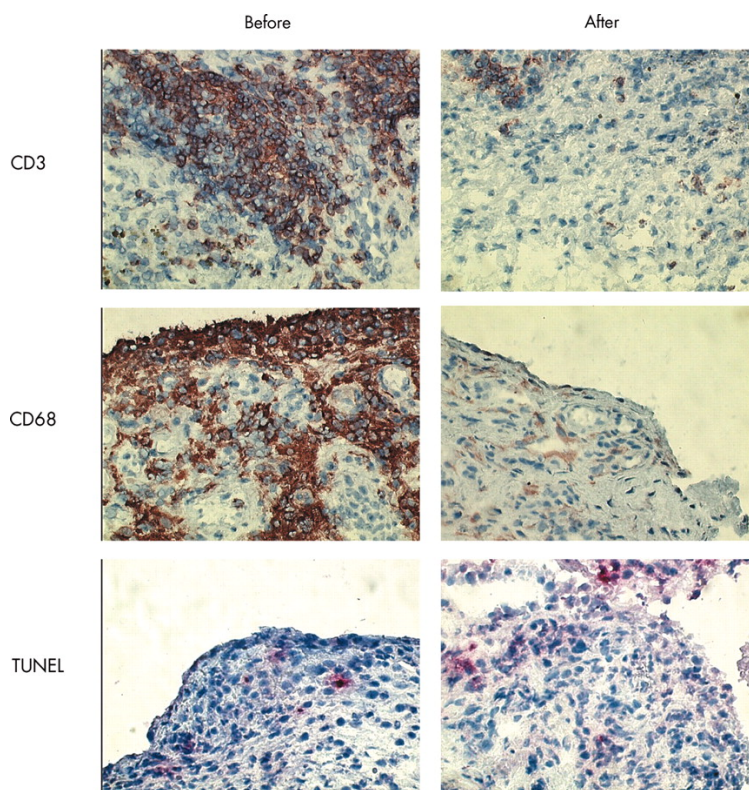


Figura 2: Immagine rappresentativa della colorazione immunohistochemica di CD3+ e CD68+ e TUNEL assay nel tessuto sinoviale al tempo zero e dopo 48 ore dall'infusione con Infliximab. Il ruolo della risposta immune acquisita nell'articolazione affetta da PsA non è ancora stata chiarita, ma la forte associazione tra PsA e le molecole di classe I di MHC suggeriscono che i linfociti T CD8+ potrebbero avere un ruolo centrale nella patogenesi.

Rimodellamento osseo nella PsA

Riguardo all'osso, le biopsie articolari dimostrano la presenza di grandi osteoclasti multinucleati in aree profonde di riassorbimento a livello della giunzione osso-panno³³. L'osteoclastogenesi è un processo contatto-dipendente diretto da osteoblasti e cellule stromali nel midollo osseo³⁴. Queste cellule rilasciano due differenti segnali necessari per la differenziazione dei precursori osteoclastici (OCP). Il primo, *macrophage-colony stimulating factor* (M-CSF) e il secondo, *receptor activator of*

NF-κB ligand (RANKL), un membro della superfamiglia del TNF, si legano al RANK sulla superficie di OCP e degli osteoclasti. Questa interazione recettore-ligando stimola la proliferazione e il differenziamento di OCP e l'attivazione degli osteoclasti. Poiché una certa quantità di M-CSF è espressa in modo costitutivo nel microambiente dell'osso, è stato ipotizzato che l'espressione di RANKL e del suo naturale antagonista osteoprotegerina (OPG) in definitiva controllino l'osteoclastogenesi. RANKL è espresso anche dall'infiltrato di cellule T e dai fibroblasti sinoviali nella membrana sinoviale delle articolazioni infiammate.

Nei tessuti sinoviali psoriasici è stata rilevata una marcata *upregulation* di proteine RANKL e bassa espressione di OPG a livello della membrana sinoviale. Osteoclasti sono stati riscontrati anche a livello dell'osso subcondrale determinando così un attacco bidirezionale sull'osso nelle articolazioni affette da PsA³³. Inoltre, OCP, derivati da monociti circolanti CD14+, aumentano notevolmente nel sangue periferico dei pazienti con PsA rispetto ai controlli sani. Il trattamento con antiTNF-α riduce in modo significativo i livelli circolanti di OCP, confermando un ruolo centrale di TNF-α nel promuovere la formazione di questi precursori osteoclastici.

I meccanismi responsabili della formazione di nuovo osso nelle articolazioni colpite da PsA non sono stati ancora compresi bene. *Transforming growth factor* (TGF) *beta* e *vascular endothelial growth factor* (VEGF) potrebbero avere un ruolo centrale dovuto al fatto che TNF-α è fortemente espresso nei tessuti sinoviali isolati da pazienti con spondilite anchilosante (SpA) e che agisce in maniera sinergica con

VEGF per indurre la formazione di osso nei modelli animali^{35,36}. L'espressione di Smad 1 e Smad 5 fosforilati, importanti molecole del segnale BMP (*bone morphogenetic protein*), è marcatamente aumentata nelle regioni di nuova formazione ossea prese dal calcagno di pazienti con tendinite e periostite achillea³⁷. Recenti evidenze hanno messo in luce il ruolo di BMP-4 (*bone morphogenetic protein-4*) come segnale dell'aumentato numero dei precursori degli osteoclasti in circolo e quindi associato ad un'elevata possibilità di erosioni^{38,39}.

3. Anatomia dell'unghia

Al fine di capire le basi su cui si fonda lo studio in oggetto, è necessario soffermarsi sull'anatomia dell'unghia e sui rapporti che tale struttura contrae con le articolazioni IFD e le inserzioni tendinee (entesi, vd pag. 26).

Le unghie fanno parte degli annessi cutanei e sono strutture complesse che derivano da una differenziazione dei cheratinociti. La regione visibile di ogni unghia è costituita dalla **lamina ungueale**, struttura dura e trasparente che ricopre la superficie dorsale della falange distale di ciascun dito ed è costituita da cellule cheratinizzate, prive di nucleo, strettamente aderenti. La lamina ungueale, di forma più o meno rettangolare, poggia su un epitelio che rappresenta una regione profonda, modificata, dell'epidermide definito letto ungueale ed è circondata dalle **pieghe ungueali** (prossimali e laterali) che la delimitano prossimalmente e lateralmente. L'unghia nella sua parte distale appare di colorito roseo in quanto la trasparenza della lamina permette di visualizzare il sottostante letto riccamente vascolarizzato⁴⁰. Al contrario, la parte prossimale della lamina ungueale (**lunula**) è opaca e bianca; tale regione consiste di cheratina di nuova formazione cui si sovrappone lo strato corneo della plica ungueale prossimale a formare l'**eponichio**, o cuticola. Al di sotto del margine distale libero della lamina ungueale è presente un ulteriore strato corneo (**iponichio**) che rappresenta la continuazione del letto ungueale, che a sua volta si continua con il polpastrello. La lamina ungueale è prodotta dalla **matrice ungueale** che rappresenta

la parte germinativa dell'unghia ed è situata al di sotto della piega ungueale prossimale. Al procedere dell'accrescimento, la lamina ungueale scivola orizzontalmente sul letto ungueale mantendosi, nel contempo, adesa ad esso⁴¹.

Sia il derma del letto, sia il derma della matrice sono a diretto contatto con il periostio della falange distale.

Guardando più nel dettaglio la struttura anatomica rappresentata dall'unghia ed osservandola in sezione longitudinale possiamo riconoscere 4 tessuti epiteliali cheratinizzati: piega ungueale prossimale, matrice, letto, iponichio (Fig. 3).

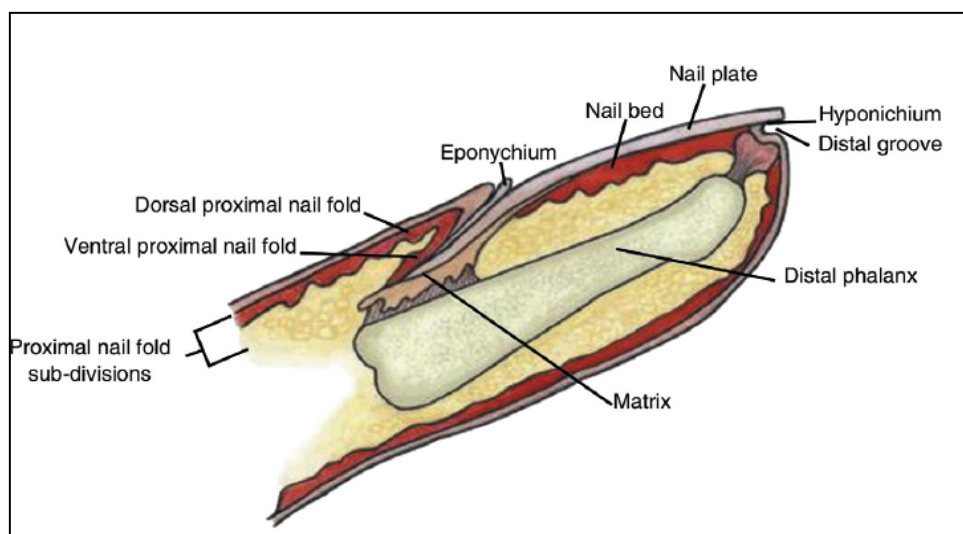


Figura 3: sezione longitudinale dell'unghia

- La **piega ungueale prossimale** è una piega cutanea costituita da una porzione dorsale e da una porzione ventrale. La porzione dorsale della piega ungueale prossimale è in continuazione con la cute del dorso delle dita; la porzione

ventrale, che aderisce inferiormente alla lamina, si continua con la matrice ungueale. Il punto di passaggio fra piega ungueale dorsale e piega ungueale ventrale delimita la base dell'unghia. In questa zona lo strato corneo della piega ungueale prossimale forma la cuticola, che aderisce strettamente alla superficie della lamina.

- La **matrice ungueale** è costituita da una porzione prossimale che produce i 2/3 superiori della lamina e da una porzione distale che ne produce il terzo inferiore. Lo spessore della lamina è funzione della lunghezza della matrice. La differenziazione e la cheratinizzazione delle cellule della matrice non avviene in senso verticale, come nell'epidermide, ma segue un decorso obliquo, diretto anteriormente e verso l'alto. La particolare cinetica dell'epitelio della matrice spiega come alterazioni della matrice prossimale producano lesioni della superficie dorsale della lamina, mentre alterazioni della matrice distale provochino anomalie del margine libero e della porzione ventrale della lamina (Fig.4, Fig.5).
- La matrice si continua anteriormente con il **letto ungueale**, le cui cellule si differenziano e maturano migrando in direzione distale.

- Il letto si continua distalmente con l'**iponichio**, che rappresenta un'espansione della cute del polpastrello, della quale ha le stesse caratteristiche.

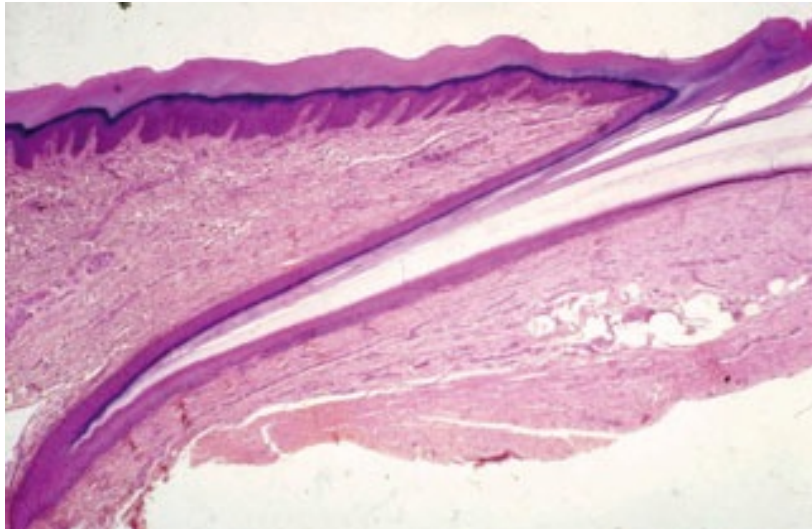


Figura 4: matrice e piega ungueale prossimale

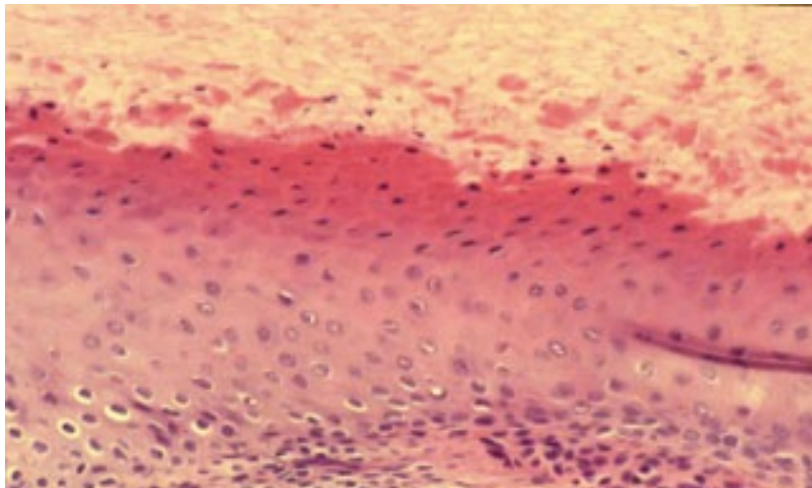


Figura 5: assenza dello strato granuloso nella matrice ungueale

4. Entesi: ruolo dell'entesite nella PsA

Definizione: è l'inserzione di un tendine o legamento ad un osso, viene chiamata anche giunzione osteotendinea. Con tale termine ci si riferisce anche all'unità anatomica complessiva rappresentata sia dall'inserzione tendinea, sia legamentosa.

La conoscenza di tale struttura è fondamentale al fine della comprensione del coinvolgimento ungueale in associazione alla PsA.

Studi anatomici e per immagine hanno infatti indicato l'entesi come la base principale di una localizzazione articolare e scheletrica della PsA. Esistono due studi autoptici⁴² in cui è avvenuto il riscontro istologico di un microdanno, di alterazioni microinfiammatorie e di risposte di riparazione tissutale a livello dell'interfaccia entesi-osso e a livello delle componenti di tessuto molle dell'entesi. Tali riscontri richiamano alla mente il fenomeno di Koebner, ben noto nel contesto delle manifestazioni psoriasiche, sia cutanee che ungueali.

Il complesso entesi-sinovia (SEC)

Negli anni novanta è cominciata ad essere chiara l'importanza dell'entesi come organo sinoviale nei pazienti con PsA⁴³. Il collegamento concettuale originale tra entesite e sinovite è stato interpretato in termini di liberazione di citochine proinfiammatorie dalle sedi focali di inserzione sull'osso, che potrebbero innescare una sinovite secondaria^{44,45}. Alla luce delle nuove scoperte, sembra che la relazione

immunopatogenetica tra l'entesi e la sinovia sia più complessa di come la si era immaginata. L'entesi spesso comprende più di un punto di inserzione sull'osso e forma parte di quello che viene definito "l'organo entesitico" (Fig.6). Tuttavia, l'interdipendenza funzionale dell'entesi con l'adiacente sinovia e come questa influenza l'espressione fenotipica del danno articolare non sono state ancora completamente chiarite. Va ricordato che non è ancora stato dimostrato che tutte le articolazioni danneggiate nei pazienti con spondiloartrite abbiano infiammazione entesitica, anche se importanti studi di risonanza magnetica (RM) hanno suggerito un collegamento tra entesite e sinovite nelle singole articolazioni tumefatte in pazienti con PsA e SpA^{43,46}. Questa relazione è stata dimostrata nell'articolazione del ginocchio e nelle IFD delle dita, ma è meno evidente a carico delle interfalangee-prossimali (IFP) e nelle piccole articolazioni del polso⁴⁷.

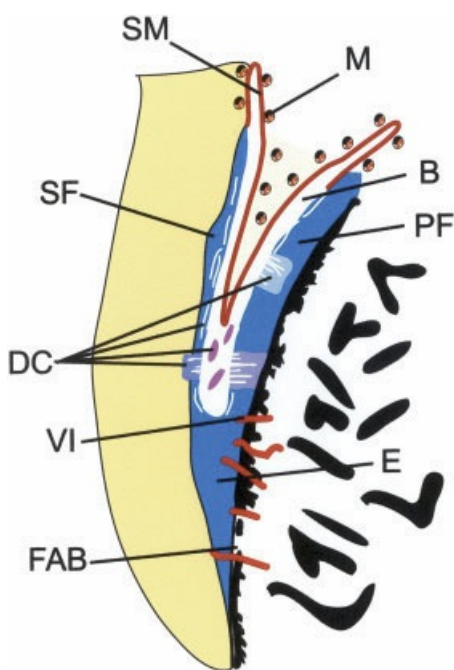


Figura 6: Rappresentazione diagrammatica del complesso entesi-sinovia utilizzando l'organo entesi del tendine di Achille per illustrare in concetto. La membrana sinoviale (SM), che è intimamente correlata con l'entesi (E) stessa, demarca gran parte della borsa retrocalcaneare (B), eccetto nella regione dove la fibrocartilagine sesamoide (SF) nella parte profonda del tendine preme contro la fibrocartilagine periostale (PF) ricoprendo la tuberosità superiore. I macrofagi sono parte integrale della sinovia, e la loro prossimità anatomica alla fibrocartilagine adiacente all'inserzione potrebbe contribuire alla risposta infiammatoria in relazione ai cambiamenti degenerativi (DC) all'interno della borsa o dell'entesi stessa. Anche se una giovane entesi sana è probabilmente avascolare, l'invasione di vasi sanguigni (VI) nell'entesi è comune negli individui anziani⁴⁸. I vasi sanguigni possono giungere dall'osso sottostante nei punti di assenza focale dell'osso subcondrale (FAB), o possono giungere dai tessuti sulla superficie del tendine, inclusa la sinovia.

L'incapacità di mostrare le entesiti in tutti i casi può essere riferito alle limitazioni della risoluzione spaziale della RM per le piccole articolazioni a causa della stretta prossimità di entesi, sinovia, giunzione panno-cartilagine in questi punti. A supporto di questo dato è da segnalare che l'interessamento delle IFD nella PsA è universalmente associato con polientesite quando le articolazioni sono visualizzate con RM ad alta risoluzione⁴⁶. Importanti studi ecografici hanno inoltre mostrato che entesiti non riconosciute clinicamente (spesso asintomatiche) sono estremamente comuni nell'articolazione del ginocchio e in altri siti visualizzabili all'ecografia^{49,50}. Inoltre, uno studio di immunohistologia delle articolazioni ottenute con l'artroplastica suggerisce che i cambiamenti infiammatori dell'osso correlati alle entesiti sono ubiquitari nei pazienti con SpA⁵¹. Questi studi suggeriscono l'importanza del danno entesitico nelle articolazioni sinoviali e in generale nelle spondiloartriti.

Il SEC, l'infiammazione articolare e il danno

La sinovia sana comprende una membrana basale di rivestimento e una sottomembrana. La membrana basale ha 2 popolazioni di cellule: le cellule A, che sono macrofagi, e le cellule B, che sono fibroblasti. La sottomembrana consiste in tessuto connettivale, grasso e vasi sanguigni e durante l'insulto articolare è sottoposta a neoangiogenesi e ad infiltrazione massiva di cellule infiammatorie⁵². Come altre strutture articolari, la sinovia è un cuscinetto virtuale e partecipa alla nutrizione della cartilagine e alla lubrificazione dell'articolazione. Questo coinvolge la sintesi di lubrificina, acido ialuronico e altre molecole⁵³ (Fig.7).

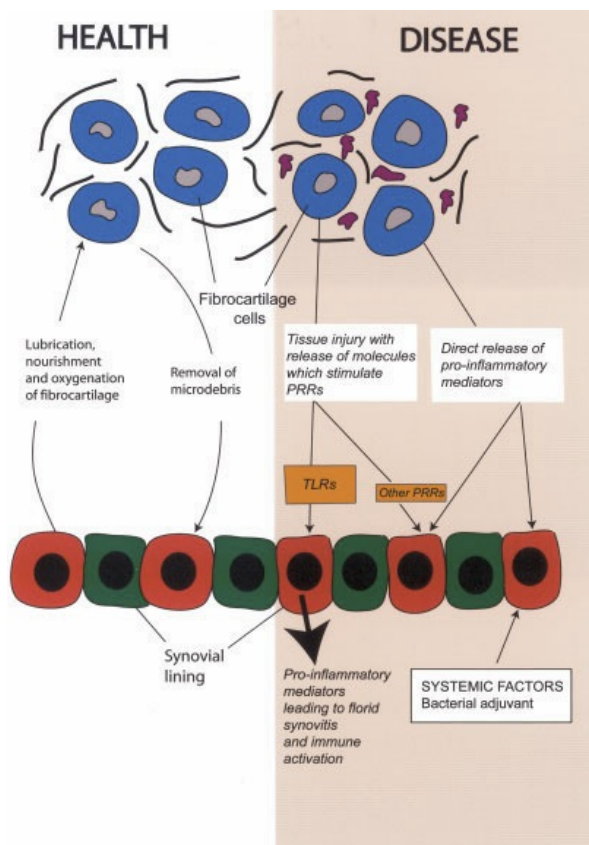


Figura 7: Il SEC nell'articolazione sana e patologica. Nell'articolazione sana la sinovia gioca un ruolo centrale nella nutrizione e lubrificazione della fibrocartilagine entesitica, in modo uguale alla sua funzione nella cartilagine articolare. Nell'articolazione patologica, tuttavia, questa interdipendenza funzionale stretta può portare all'infiammazione dell'articolazione. Il danno tissutale o la necrosi portano al rilascio di molte molecole endogene pro infiammatorie.

I macrofagi sinoviali rappresentano una componente cellulare chiave della risposta immune innata e possono essere attivati da una miriade di segnali proinfiammatori. A livello molecolare, l'attivazione cellulare è correlata al legame di ligandi con i recettori macrofagici, inclusi i Toll-like receptors, citochine proinfiammatorie e complessi immuni, e al danno tissutale o alla necrosi⁵⁴. E' di particolare interesse che i ligandi dell'attivazione della risposta immune innata includano frammenti di ialuronato, fibronectina e altre molecole che sono rilasciate dai tessuti connettivali danneggiati⁵⁵. C'è inoltre un emergente concetto di un legame molecolare tra danno articolare e la conseguente attivazione del sistema immune innato che porta all'infiammazione articolare, ma il sito di questo danno in vivo non è ancora stato definito⁵⁶.

Differenze chiave nella microanatomia, vascolarizzazione e composizione cellulare dell'entesi e della sinovia possono essere riassunte come segue.

- I tendini, i legamenti e le capsule articolari sono composte da tessuto connettivo denso regolare, mentre la sinovia ha una membrana sottointimale di tessuto connettivo fine.
- Le entesi sane sono avascolari nel punto di inserzione della fibrocartilagine, ma la sinovia è vascolarizzata bene. Dal punto di vista immunologico, l'avascolarità delle entesi è parallela a quella della cartilagine articolare, dove

la presenza di vasi sanguigni e cellule immuni è in conflitto con la richiesta di sopportare carichi e movimenti senza attrito. Tuttavia, in contrasto con la cartilagine articolare, l'invasione vascolare della fibrocartilagine dell'entesi con l'età sembra essere correlata con il tentativo di riparare i danni tissutali causati dai microtraumi⁴⁸.

- A differenza della sinovia, l'entesi sana manca di macrofagi residenti nel punto di inserzione della sua fibrocartilagine sull'osso⁵⁷.
- L'entesi è spesso più di un punto focale di inserzione, e fa parte di un elaborato "organo entesitico" che include interazioni funzionali con la membrana sinoviale⁵⁸. Quindi il comune denominatore nella PsA potrebbe essere correlato alla presenza di una risposta aberrante agli stress a livello delle entesi e questo offre un nuovo modello biomeccanico per spiegare il danno articolare nella PsA³.

Somiglianze microanatomiche tra cute ed entesi

Alcune importanti considerazioni microanatomiche devono essere fatte sulla struttura della cute e della fibrocartilagine entesitica. Entrambe mostrano una caratteristica comune di integrazione tra due differenti tipi di tessuti: per la cute sono l'epidermide e il derma, per l'entesi sono l'osso e la fibrocartilagine del tendine o del legamento (Fig.8) ⁵. In entrambe le localizzazioni (cute ed entesi), le proprietà meccaniche dei due tessuti integrati sono notevolmente diverse e questo porta ad una concentrazione elevata di stress all'interfaccia tissutale. In entrambi i siti, la concentrazione dello stress è dissipata e l'unione tissutale promossa dall'aumento della superficie di contatto tra i due tessuti. Questo incrementa la resistenza contro il microdanno. E' inoltre importante notare che l'epidermide e la fibrocartilagine dell'entesi sana sono avascolari, ma il derma e l'osso sono entrambi altamente vascolarizzati. In entrambi i casi i vasi sanguigni sono a stretto contatto con il tessuto avascolare. Nella cute i vasi formano un plesso nella membrana papillare (la rete subpapillare) e nelle entesi gli scambi ematici sono abbondanti a livello del midollo dell'osso subcondrale. La membrana basale della fibrocartilagine entesitica, che separa due tessuti con diverse proprietà fisiche (fibrocartilagine calcifica e non calcifica), ha una controparte nell'interfaccia che esiste a livello dello strato lucido/granuloso tra lo strato corneo e le cellule vive dell'epidermide. A questi livelli c'è un brusco cambiamento delle proprietà meccaniche dei tessuti. L'epidermide e la membrana papillare del derma costituiscono un'unità complessa nella psoriasi, mentre non è così chiaro se la

fibrocartilagine dell'entesi e il primo strato di cellule dell'osso subcondrale formino una simile unità nelle spondiloartriti. Tuttavia la forte associazione tra entesite e osteite adiacente suggerisce che questa ipotesi sia meritevole di considerazione⁵⁸.

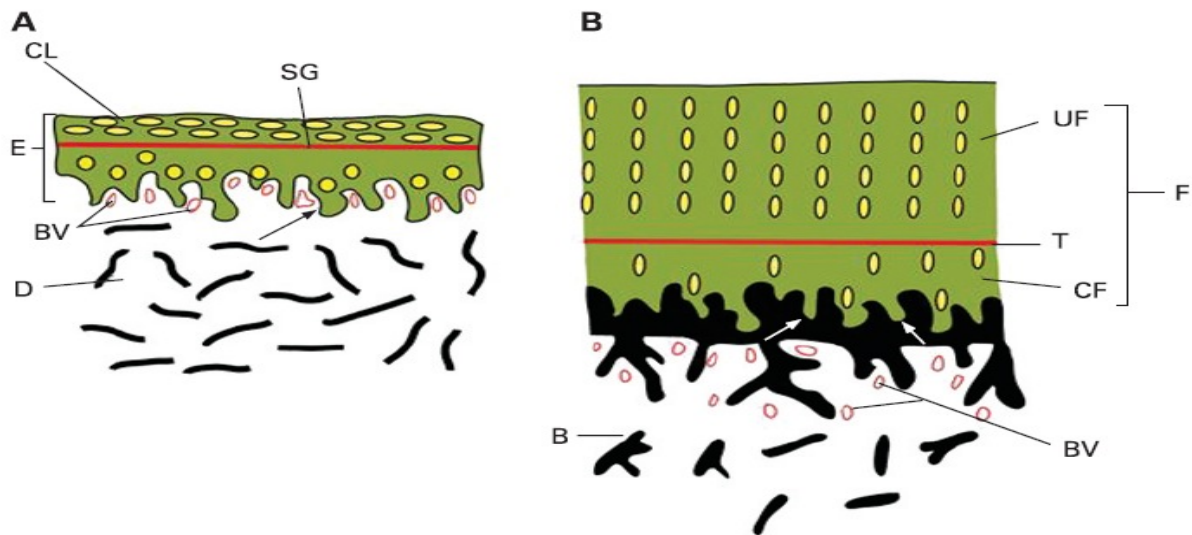


Figura 8: Confronto diagrammatico dell'interfaccia tra epidermide e derma della cute (A) e fibrocartilagine dell'inserzione del tendine e legamento sull'osso (B). In entrambi i casi un tessuto avascolare (epidermide, E; fibrocartilagine, F) è attaccato a un tessuto vascolarizzato (derma, D; osso, B) attraverso un'interfaccia irregolare che aumenta la superficie di contatto (freccie). Da notare che la fibrocartilagine dell'entesi ha una membrana basale (T) che separa due tessuti con diverse proprietà fisiche (fibrocartilagine calcifica, CF; fibrocartilagine non calcifica, UF) e che l'epidermide ha uno strato granuloso (SG) all'interfaccia tra lo strato corneo (CL) e quello più profondo, costituito da cellule epidermiche vive. Inoltre la distribuzione dei vasi sanguigni (BV) è confinata a territori anatomici discreti, vale a dire il derma nella cute (ricco letto capillare nella membrana papillare immediatamente sotto l'epidermide) e l'osso all'entesi. Questa figura mostra come fattori tessuto specifici “non-immunologici” potrebbero essere la chiave di espressione della patologia nelle due differenti localizzazioni.

5. L'unghia: un'appendice muscoloscheletrica

I rapporti contratti fra unghia ed entesi sono stati recentemente rivisti: per quanto fosse ben noto che il sito di inserzione del tendine estensore sulla falange distale fosse molto prossimo alla matrice ungueale, è stato in realtà dimostrato che le fibre del tendine si attaccano direttamente alla matrice ungueale⁵. Inoltre, l'entesi presenta un'ulteriore estensione fasciale che contribuisce ad un ispessimento del periostio sulla superficie dorsale adiacente dalla falange terminale. Poiché al di sotto del letto ungueale il derma è ancorato anche al periostio, il tendine estensore è connesso sia direttamente, sia indirettamente all'unghia, cosicché quest'ultima può essere considerata come un'appendice scheletrica⁵. Tale integrazione tra osso ed entesi è la chiave di volta per la comprensione del legame esistente fra psoriasi ungueale e PsA.

Nell'intento di esplorare più a fondo il legame tra cute e articolazione IFD, il gruppo di McGonagle ha messo a punto una tecnica di RM ad alta risoluzione ottimizzata, che ha permesso di riscontrare la presenza pressoché costante di polientesite e osteite nei pazienti affetti da PsA ma non nei soggetti sani⁵⁹. E' molto significativa l'osservazione che la reazione infiammatoria dell'articolazione IFD correlata alla PsA è molto estesa, avvolge la matrice ungueale e spesso si estende anche al letto ungueale. Di conseguenza, la reazione infiammatoria sembra coinvolgere l'articolazione e la struttura ungueale nella loro interezza, osso incluso. Tali riscontri, relativi all'entesite dell'articolazione IFD, e ottenuti mediante metodiche per

immagini, erano già stati evidenziati anche per le articolazioni del ginocchio e per altre articolazioni della mano^{60,61}. È stato a questo punto proposto, che il profilo della patologia a livello unghia-articolazione IFD potesse essere meglio descritto come una reazione infiammatoria aberrante che si verifica nei siti di stress meccanico, con epicentro nelle entesi. I punti di attacco, o entesi, sono sottoposti a stress meccanico elevato, che viene dissipato su una vasta area, incluse le reti trabecolari ossee adiacenti e il periostio della falange distale⁶² (Fig.9). Il riconoscimento dell'integrazione funzionale tra unghia ed entesi, compreso l'osso, permette di comprendere meglio una variante clinica rara della malattia psoriasica, quale la psoriasi pustolosa di Hallopeau, nel corso della quale è stata descritto il fenomeno dell'osteolisi riassorbente (fenomeno di Koebner profondo)⁶³.

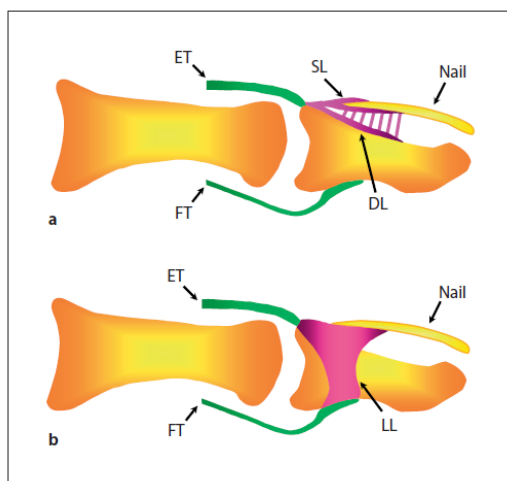


Figura 9: l'immagine raffigura il collegamento esistente tra unghia, entesi e periostio

a. Una sezione sagittale dell'IFD con le fibre che si estendono dal tendine estensore (ET) alla lamina superficiale (SL) sul dorso dell' AID. Un ulteriore lamina profonda (DL) si estende come prolungamento delle fibre del ET e si fonde con il periostio sul dorso della falange distale.

b. Una sezione sagittale più laterale dell' IFD mostra un ulteriore ancoraggio della lamina laterale (LL) con il tendine flessore (FT) .

6. Caratteristiche cliniche – Psoriasi Ungueale

La psoriasi ungueale si caratterizza per una serie di caratteristiche cliniche alcune coinvolgenti la matrice ungueale e altre la lamina ungueale.

Lesioni della matrice ungueale

Le depressioni puntiformi o pitting sono indice di alterazioni superficiali dell'unghia, e la loro presenza implica un coinvolgimento della parte prossimale della matrice ungueale, poiché questa area è responsabile della produzione degli strati superficiali della lamina. Le depressioni nella psoriasi sono profonde, di grandi dimensioni e irregolarmente distribuite sulla superficie della lamina (Fig.10). Istologicamente, le punteggiature rappresentano delle aree locali di paracheratosi, e sono la conseguenza della desquamazione da parte di cellule poco aderenti. Poiché il tendine estensore può essere attaccato alla matrice ungueale secondo un profilo di interdigitazione, questo potrebbe svolgere un ruolo importante per comprendere la formazione della depressione puntiforme.



Figura 10: Pitting psoriasico

La friabilità della lamina ungueale indica, nel processo ungueale, un coinvolgimento esteso della matrice ungueale, ma rappresenta un segno non specifico.

La leuconichia può coinvolgere anche la matrice ungueale, e si ritiene che l'area coinvolta si trovi sulla superficie inferiore della lamina ungueale.

Lesioni del letto ungueale

L'onicolisi, ossia il distacco della lamina dal letto ungueale, rappresenta una lesione ungueale di frequente osservazione. La presenza di piccole bolle d'aria intrappolate sotto l'estremità distale della lamina ungueale determina il colore biancastro dell'area onicolitica. L'intera lamina ungueale perde le sue normali proprietà meccaniche e scivola via dal letto ungueale, lasciando quest'ultimo esposto⁶⁴. È caratteristica della

psoriasi la presenza di un orletto eritematoso che delimita prossimalmente l'area onicolitica.

Le chiazze color salmone appaiono come aree di colorito giallastro o rosa salmone di forma e di contorni irregolari, visibili per trasparenza attraverso la lamina (Fig.11).



Figura 11: Chiazze salmone associate ad onicolisi psoriasica

Le emorragie a scheggia, pur non essendo un segno specifico di psoriasi ungueale, sono di frequente riscontro. Si presentano come delle strutture lineari filiformi di dimensioni che non superano, in genere, i 2-3 mm di lunghezza, disposte all'estremità dell'unghia. Si ritiene che la forma allungata delle emorragie a scheggia rifletta la rottura dei vasi di medio calibro al di sotto dell'iponichio e la fuoriuscita di sangue nei solchi longitudinali al di sotto della lamina ungueale⁶⁵ (Fig.12).

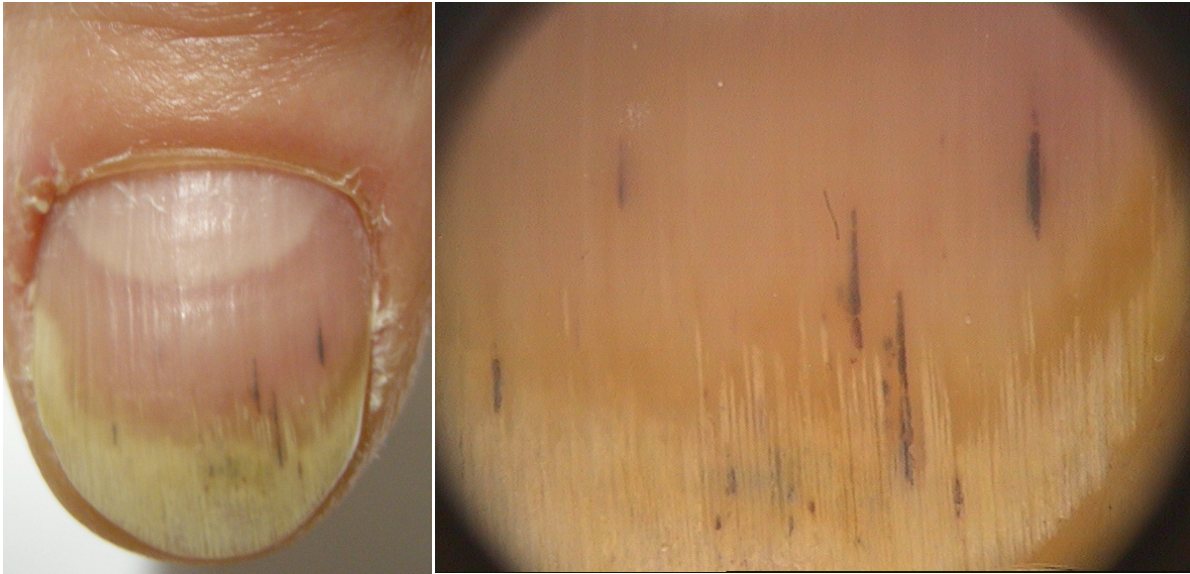


Figura 12: Emorragie a scheggia

Fenotipi della psoriasi con coinvolgimento ungueale

La relazione tra lesioni ungueali psoriasiche e unità funzionale unghia-entesi non è stata ancora studiata. Il gruppo di McGonagle ha recentemente proposto che il complesso entesi-unghia possa rappresentare un elemento centrale per la comprensione dei diversi profili di malattia psoriasica ungueale⁶⁶. Ciononostante non è stata ancora valutata la possibilità che questi fenotipi ungueali possano essere associati ad una alterazione della rete entesi intorno all'unghia, inclusi i tendini estensori, la lamina laterale o i legamenti dermici. È probabile che talune anomalie, come l'ipertrofia ungueale e l'ipercheratosi sub-ungueale, possano essere collegate abbastanza chiaramente al fenotipo cutaneo. Sicuramente, rimane da definire la relazione tra le alterazioni a carico delle unghie e un'entesite non identificata a carico delle dita.

7. Caratteristiche cliniche – Artropatia psoriasica

Manifestazioni articolari

Nella PsA la localizzazione dell'impegno articolare può essere estremamente variabile, anche se i polsi, le mani, i piedi e le ginocchia sono le sedi più frequentemente interessate. Secondo la classificazione di Moll e Wright⁶⁷ si possono riconoscere diverse forme cliniche:

1. impegno predominante delle IFD (Fig.13)
2. oligoartrite asimmetrica (< 5 articolazioni coinvolte)
3. poliartrite simil-reumatoide (≥ 5 articolazioni coinvolte, simmetrica in circa la metà dei pazienti)
4. artrite mutilans (Fig.14)
5. impegno spondilitico predominante



Figura 13: Impegno predominante delle IFD.



Figura 14: Artrite mutilans.

Questa classificazione è stata riconsiderata da Helliwell⁶⁸ che ha identificato un'artrite periferica (simile all'AR, ma con possibile impegno delle IFD, dattilite, edema unilaterale degli arti superiori, entesopatia proliferativa e artrite mutilans) e una forma con sacro-ileite e/o spondilite e manifestazioni ossee extra-articolari (Fig.15 A). Queste manifestazioni possono essere isolate o variamente combinate.

Lo studio CASPAR, invece, applica i criteri classificativi alla presenza di infiammazione articolare periferica, assiale, entesitica senza specificare particolari forme cliniche⁶⁹, che tuttavia risultano utili come predittori prognostici.

L'artrite periferica si presenta generalmente come un'artrite infiammatoria, caratterizzata da dolore e/o dolorabilità dell'articolazione affetta, con o senza tumefazione. La distribuzione delle articolazioni interessate è spesso a "raggio", coinvolgendo tutte e tre le articolazioni del dito affetto (metacarpofalangee-MCF,

IFP, IFD), mentre le altre dita sono risparmiate (Fig. 5B). Questo si contraddistingue dall'AR, dove tendono ad essere coinvolte le articolazioni dello stesso livello.

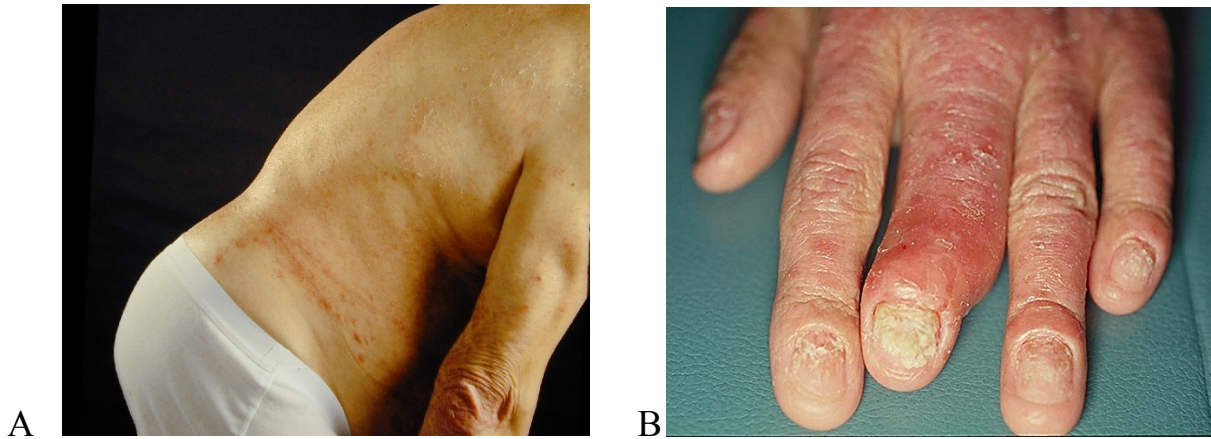


Figura 15 (A,B): Interessamento periferico e assiale dell'PsA. Da notare al terzo raggio l'interessamento di tutte e 3 le articolazioni (MCF, IFP, IFD).

Una caratteristica tipica della PsA è la colorazione rosso/violacea dell'articolazione infiammata (100): questa non è una caratteristica comune nell'AR, dove se un paziente ha un'articolazione rossa viene sospettata un'infezione.

La rigidità mattutina, è presente solo nel 50% dei pazienti con PsA. Una frequente modalità di insorgenza della PsA è la monoartrite del ginocchio (Fig.16).



Figura 16: Artrite del ginocchio destro

La dattilite, l'infiammazione dell'intero dito (Fig. 17A), è un'altra tipica caratteristica della malattia, che occorre in circa la metà dei pazienti. La dattilite è il risultato dell'infiammazione sia delle articolazioni sia dei tendini flessori, che esita in tumefazione e dolorabilità dell'intero dito. È inoltre associata con un'alta percentuale di erosioni delle articolazioni interessate⁷⁰. I pazienti con PsA sono affetti anche da tendinite o tenosinoviti, che possono interessare i tendini flessori delle dita, del polso, i tendini achillei e la fascia plantare (Fig.17B). Le entesiti, l'infiammazione dei punti di inserzione del tendine nell'osso, in particolare a livello delle sedi suddette sono molto comuni. L'interessamento assiale, generalmente asimmetrico, può manifestarsi con lombalgia infiammatoria, che tipicamente insorge durante la notte, persiste con il riposo e migliora con l'attività e l'esercizio. È inoltre associato con una prolungata rigidità mattutina. Tuttavia la spondilite in PsA può essere anche totalmente asintomatica, come dimostra uno studio di 221 pazienti in cui, nonostante l'assenza di

lombalgia infiammatoria, la presenza di sacro-ileite veniva riscontrata con l'imaging nel 78% dei casi⁷¹. La spondiloartrite nella PsA è meno severa rispetto a quella della SpA, come dimostrato dalla minore prevalenza radiologica di sacro-ileite di grado 4 e dalla migliore funzionalità del rachide⁷².



A



B

Figura 17: Dattilite del IV e V dito (A). Entesite del tendine achilleo destro (B)

Manifestazioni extra-articolari

Irite e uveite sono manifestazioni extra-articolari comuni a tutte le spondiloartriti e sono presenti anche nel 7% dei pazienti con PsA. Sono frequenti anche nei pazienti con psoriasi senza artrite⁷³. L'uretrite è un'altra caratteristica delle spondiloartriti meno frequente in PsA. L'interessamento intestinale può manifestarsi in corso di PsA come colite non meglio specificata⁷⁴. Sono state riscontrate alterazioni cardiache in

pazienti affetti da PsA, in particolare dilatazione della base dell'arco aortico che si manifesta in meno del 4% dei pazienti con malattia di lunga durata. Il rischio cardiovascolare è maggiore in relazione alle alterazioni metaboliche presenti nella PsA, incluse la dislipidemia e l'iperuricemia⁷⁵. Un recente studio di Gladmann DD et al ha mostrato l'aumento significativo del rischio cardiovascolare nei pazienti con PsA rispetto alla popolazione generale⁷⁶.

8. Diagnosi

La diagnosi di **psoriasi ungueale** è solitamente clinica quando si trovano segni diagnostici che contraddistinguono la malattia quali: pitting, onicolisi con orletto salmone, chiazze salmone del letto, irregolarità grave e diffusa della lamina. Di fronte a segni aspecifici, quali onicolisi ed ipercheratosi del letto, emorragie a scheggia e leuconichia, la diagnosi differenziale è effettuata con esame istologico o sulla base dell'evoluzione clinica della patologia nel tempo.

La diagnosi di **PsA** si avvale, in prima istanza, di indagini di laboratorio e strumentali, anche se recentemente sono stati proposti dei questionari (non ancora validati) che hanno lo scopo di permettere un più facile arruolamento nell'ambito di studi svolti su una popolazione molto numerosa.

Indagini di laboratorio

Non esiste un test di laboratorio che abbia una specificità significativa per la PsA⁷⁷, tuttavia alcuni valori di laboratorio possono aiutare nella diagnosi. Elevati valori dei reattanti della fase acuta supportano la diagnosi di artrite, ma la presenza di valori normali non esclude una PsA. Recentemente Chandran et al hanno evidenziato come il ruolo diagnostico della PCR sia limitato, per quanto i livelli di tale valore siano più elevati nei pazienti affetti da PsA rispetto a quelli osservati nei pazienti affetti da sola

psoriasi volgare, mentre maggiore è il suo contributo nel valutare l'andamento della malattia e la risposta ai trattamenti sistemici⁷⁸.

Allo stesso modo la presenza di fattore reumatoide (FR) e di anticorpi anti-peptidi citrullinati (antiCCP), pur supportando una diagnosi di AR non escludono la genesi di natura psoriasica⁷⁹. La positività per HLA-B27 è associata ad un'elevata prevalenza della forma assiale e ad un eventuale coinvolgimento delle articolazioni sacro-iliache.

Diagnostica strumentale

Radiologia convenzionale

I segni radiologici di PsA sono presenti nei 2/3 di pazienti che giungono dal reumatologo ed includono erosioni, riduzione della rima articolare, proliferazione ossea, osteolisi, anchilosi, entesofiti e pseudosindesmofiti; più raramente si può apprezzare una osteoporosi iuxta-articolare. La presenza di tali segni indica che la malattia è progredita ed ha già provocato danni irreversibili⁸⁰. Dal punto di vista morfologico e topografico le erosioni della PsA, sebbene inizialmente osservabili nelle aree marginali delle articolazioni colpite, diventano irregolari e mal definite in virtù della neoformazione periostale adiacente. Nei casi più severi queste alterazioni destruenti possono determinare la comparsa delle caratteristiche deformità a “pencil in cup” o grossolane acro-osteolisi delle mani e dei piedi (Fig.18), nonché osteolisi delle falangi, dei metacarpi e metatarsi con aspetto a dita a cannocchiale (artrite mutilans). Le erosioni, solitamente asimmetriche, sono radiologicamente visibili nel

carpo e nelle MCF, nelle IFP e a livello delle IFD (Fig.19). Un reperto particolare e specifico della PsA, sebbene non comune, è rappresentato dalla cosiddetta “falange d’avorio” quale risultato della neoformazione ossea endostale e periostale che determina un incremento della densità dell’intera falange. Altre caratteristiche tipiche della PsA sono l’ispessimento delle parti molli a carico di un intero dito (dattilite) e l’anchilosi. La spondilite della PsA è radiologicamente simile a quella della SpA anche se alcuni aspetti appaiono più tipici della PsA ove i sindesmofiti sono per lo più paramarginali e grossolani (parasindesmofiti) e coinvolgono vertebre non adiacenti. Fenomeni erosivi possono osservarsi sulla superficie dei corpi vertebrali. Ossificazioni ligamentose, anchilosi interapofisarie e sub-lussazioni atlanto-assiali sono altri reperti che completano il quadro della spondilite psoriasica.

Le lesioni entesiche invece includono l’osteopenia all’inserzione ossea, l’irregolarità della corticale ossea all’inserzione, le erosioni, gli entesofiti e la neoformazione ossea (Fig.20).

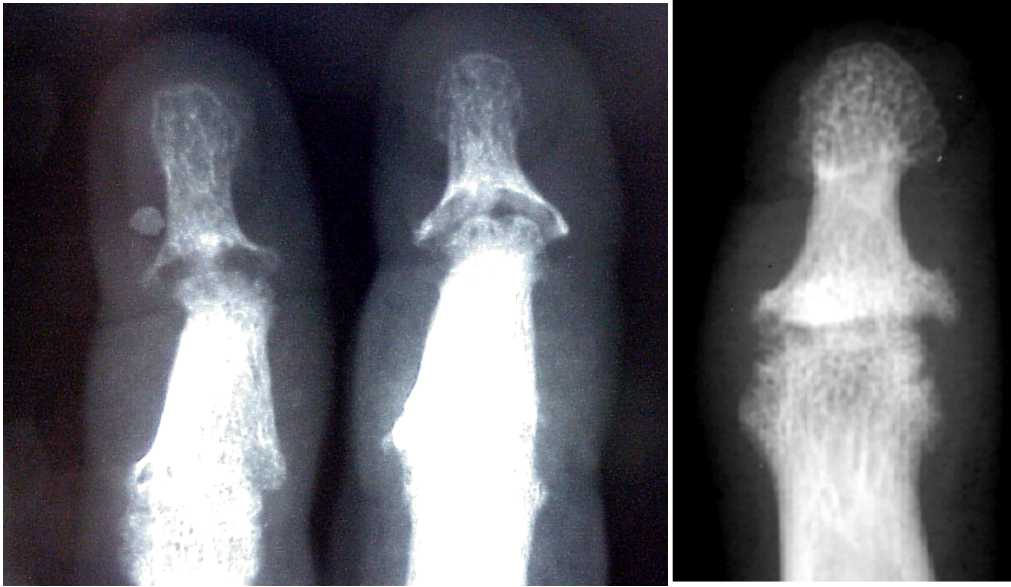


Figura 18: Interessamento delle IFD con deformazione a *“pencil in cup”*. Presenza di erosioni. Aspetti acro-osteolitici. Coesistenza di fenomeni osteoproduttivi di tipo periostitico.



Figura 19: Interessamento delle IFD. Erosioni a carico delle MCF, IFP, IFD. Presenza di periostite.



Figura 20: Entesofiti della fascia plantare.

Ecografia

Nel corso degli ultimi anni l'ecografia ha suscitato un crescente interesse da parte dei reumatologi, specie nello studio dei pazienti affetti da artriti croniche. I continui progressi tecnologici in questo campo hanno permesso di sviluppare apparecchi provvisti sia di sonde a frequenza variabile ed alta risoluzione, che di moduli power doppler (PD) altamente sensibili. Questi permettono uno studio dettagliato delle caratteristiche morfostrutturali dei tessuti (con un potere di risoluzione inferiore a 0.1 mm) ed un'accurata valutazione anche di minime variazioni del flusso ematico. Mentre la quasi totalità dei contributi scientifici condotti al fine di valorizzare il ruolo dell'ecografia in pazienti con PsA sono focalizzati allo studio di articolazioni, tendini ed entesi^{81,82}, l'impiego dell'ecografia nello studio della cute e dell'unghia psoriasica

appare ancora confinata al campo della ricerca. Un recente studio di Gutierrez et al. ha illustrato i principali reperti ecografici a livello delle articolazioni, tendini, entesi, cute e unghie in soggetti con PsA utilizzando strumenti ecografici di ultima generazione⁸³. L'ecografia si è rivelata particolarmente utile nella diagnostica strumentale della PsA essendo in grado di documentare, oltre alla presenza di *sinovite, di versamento intra-articolare e di erosioni* anche alterazioni quali *tenosinoviti, entesiti e dattiliti* caratterizzandone con maggiore dettaglio gli aspetti morfologici. L'aggiunta del segnale PD fornisce ulteriori informazioni di carattere qualitativo evidenziando l'*iperemia* quale espressione della flogosi locale^{81,82} (Fig.21). A dimostrazione di ciò è stato visto come entesiti del tendine achilleo vengano identificate frequentemente con l'ecografia anche in pazienti asintomatici e con esame clinico negativo (Fig.22)⁸³.

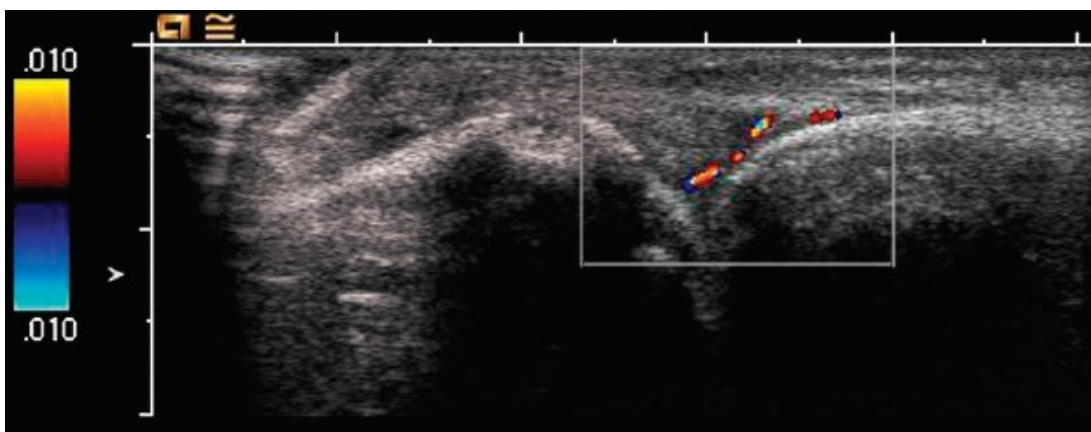


Figura 21: Immagine ecografia della II MCF (scansione dorsale longitudinale). L'immagine ipocogena a livello dello spazio articolare è correlata con la presenza di versamento e proliferazione sinoviale. La positività al PD indica la presenza di sinovite attiva ipervascolarizzata.

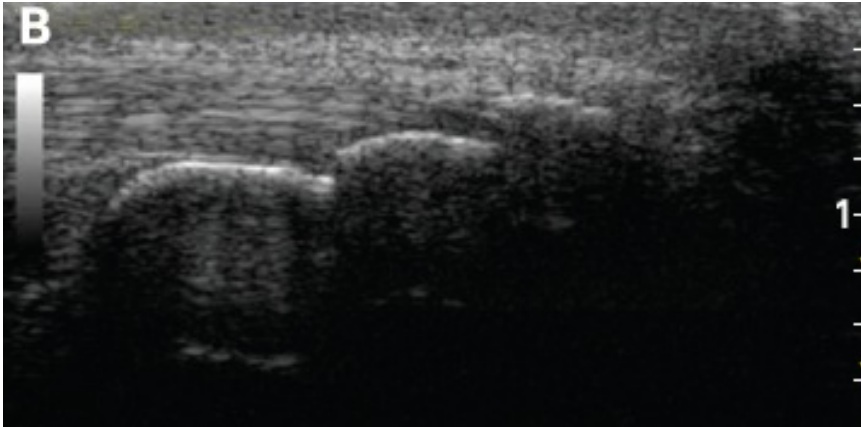


Figura 22: Presenza di calcificazione di grado II a carico dell'inserzione calcaneare del tendine achilleo.

- Articolazioni

L'ecografia permette di valutare la distensione, anche minima, della capsula articolare (facendo un'accurata distinzione tra contenuto essudativo e proliferativo) (Fig. 23A), il danno cartilagineo nelle diverse fasi di evoluzione, la presenza di erosioni e di segnale PD che apporta un'informazione in merito al grado di attività del processo infiammatorio. Nelle fasi iniziali di malattia frequentemente si rilevano segni ecografici minimi, come una modesta sinovite essudativa, associata talvolta ad edema periarticolare. In questa fase il segnale PD può non essere presente e talvolta può interessare soltanto la "fat pad" (Fig. 23B). Negli stadi più avanzati si possono rilevare alterazioni quali la proliferazione sinoviale (con diversi gradi di vascolarizzazione) e le erosioni ossee che possono essere di dimensioni assai variabili (molto piccole se <1 mm o grandi se >4 mm), ed essere singole o multiple (Fig. 23C, D). In pazienti con

PsA, la proliferazione sinoviale mostra un elevato grado di vascolarizzazione rilevabile con tecnica PD. Tale caratteristica è più agevolmente documentabile a livello delle piccole articolazioni che consentono l'utilizzo di alte frequenze Doppler. A livello delle grandi articolazioni la presenza di PD intra-articolare è meno evidente come conseguenza del fatto che per il loro studio è necessario utilizzare una frequenza Doppler più bassa con conseguente riduzione della sensibilità dello strumento⁸².

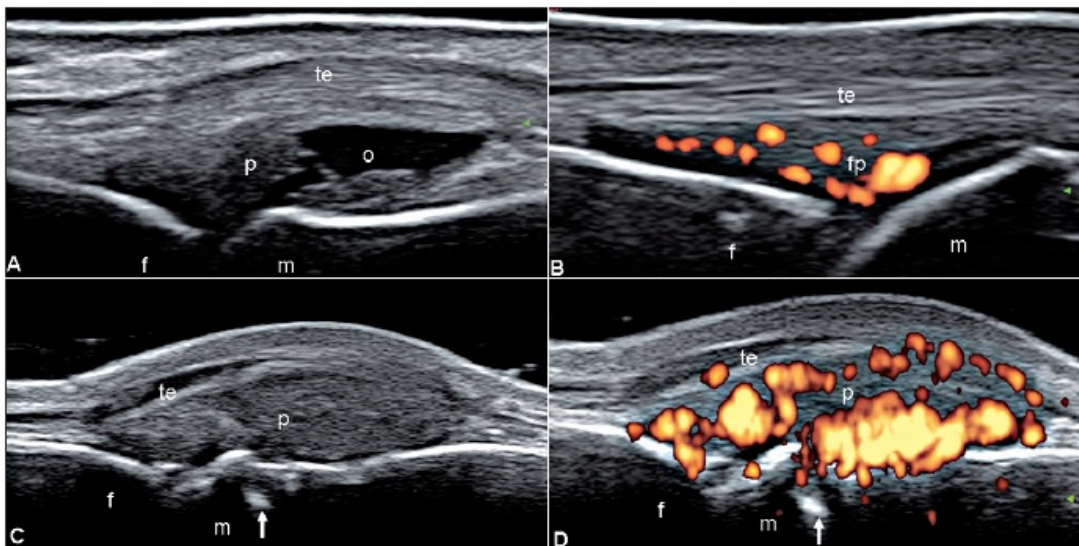


Figura 23: PsA. Articolazione MCF. Scansione longitudinale dorsale. A: Sinovite con contenuto misto, essudativo (o) e proliferativo (p). B: Segnale PD localizzato esclusivamente all'interno della "fat pad" intra-articolare (fp), in assenza di ulteriori segni ecografici degni di rilievo. C: Marcata distensione della capsula articolare con presenza di evidenti segni di proliferazione sinoviale (p) ed irregolarità del profilo osseo a livello della testa metacarpale (freccia). D: Fase tardiva caratterizzata da una marcata sinovite e dalla presenza di intenso segnale PD all'interno delle aree di proliferazione sinoviale e dell'erosione (freccia). m = osso metacarpale. f = falange prossimale; te = tendine estensore del dito.

- Tendini

L'ecografia permette un accurato studio dei tendini, siano essi provvisti o meno di guaina sinoviale. Nei tendini con guaina sinoviale i più frequenti rilievi patologici in scala di grigi sono: **tenosinovite** (essudativa e/o proliferativa), **disomogeneità ecostrutturale** (perdita dell'ecostruttura fibrillare) (Fig.24A) e **rottture** (parziali o complete). La metodica PD permette di identificare le variazioni del flusso ematico sia a livello della guaina, sia del tendine stesso. Una delle manifestazioni tipiche della PsA è la **dattilite**, in essa è possibile osservare la combinazione tra tenosinovite dei flessori delle dita, sinovite (principalmente delle interfalangee prossimali e distali) ed edema diffuso dei tessuti molli (Fig.24B). Nei tendini sprovvisti di guaina sinoviale, le alterazioni ecografiche dimostrabili consistono nell'ispessimento del tendine e nell'ipoecogenicità strutturale dovuta all'edema intra-tendineo con associazione o meno di segnale PD intra o peri-tendineo (Fig.24C)⁸².

- Entesi

La localizzazione superficiale della maggior parte delle entesi, permette un accurato studio della loro vascolarizzazione mediante sonde provviste di alta frequenza Doppler. Nelle fasi precoci, le entesi e le strutture adiacenti possono presentare un'ampia gamma di alterazioni morfostrutturali quali **l'aumento dello spessore e la disomogeneità ecostrutturale** principalmente legata alla

separazione delle fibrille a causa dall'edema intra-tendineo. A tali rilievi si possono associare **borsiti** ed un segnale PD di intensità assai variabile distribuito in sede tendinea o peritendinea. In questa fase generalmente non si rilevano alterazioni del profilo osseo (Fig.25A). Nelle fasi tardive invece, si possono osservare irregolarità della corticale ossea generate dalla presenza di **entesofiti e/o erosioni** (Fig.25B). Gli entesofiti di grandi dimensioni possono generare un'ombra acustica, che talvolta può impedire, parzialmente o totalmente la visualizzazione del profilo osseo sottostante (Fig.25C) (122).

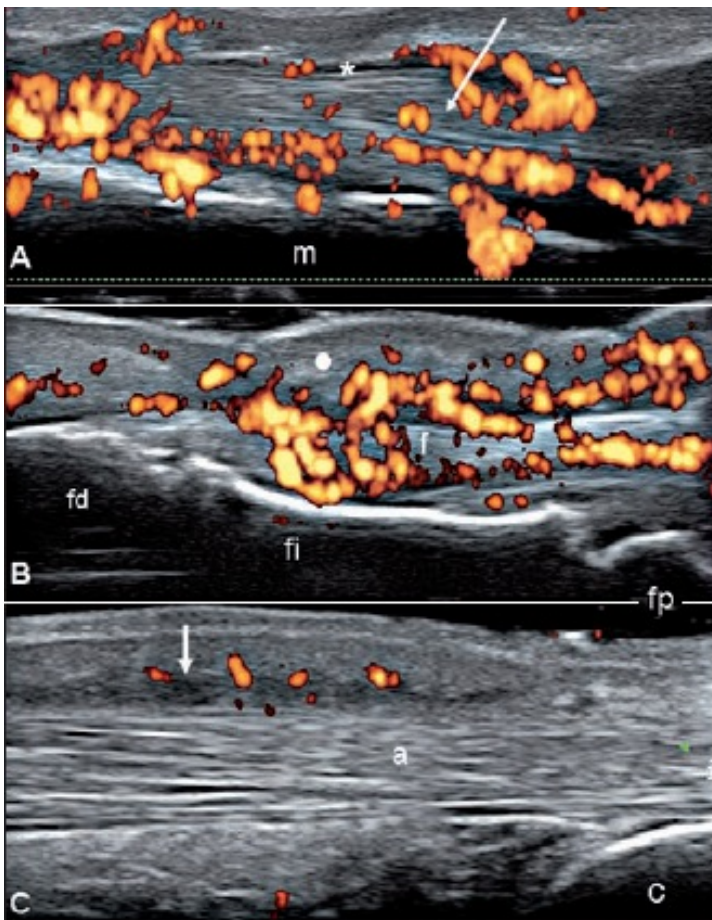


Figura 24 A: Tendine flessore lungo del pollice in scansione longitudinale volare. Minima distensione della guaina sinoviale (asterisco) con intenso segnale PD intratendineo e disomogeneità della eco-struttura tendinea (freccia). B: Dattilite. Scansione longitudinale volare. Notare la presenza di tenosinovite, edema dei tessuti molli (cerchio) e presenza di marcato segnale PD. C: Tendine d'Achille. Scansione longitudinale dorsale. Tendinite. Notare la netta ipoecogenicità in corrispondenza del peritenoneo (freccia) con presenza di segnale PD. m = metacarpo; fp = falange prossimale, fi = falange intermedia, fd = falange distale, a = tendine d'Achille, f = tendini flessori delle dita; c = calcagno.

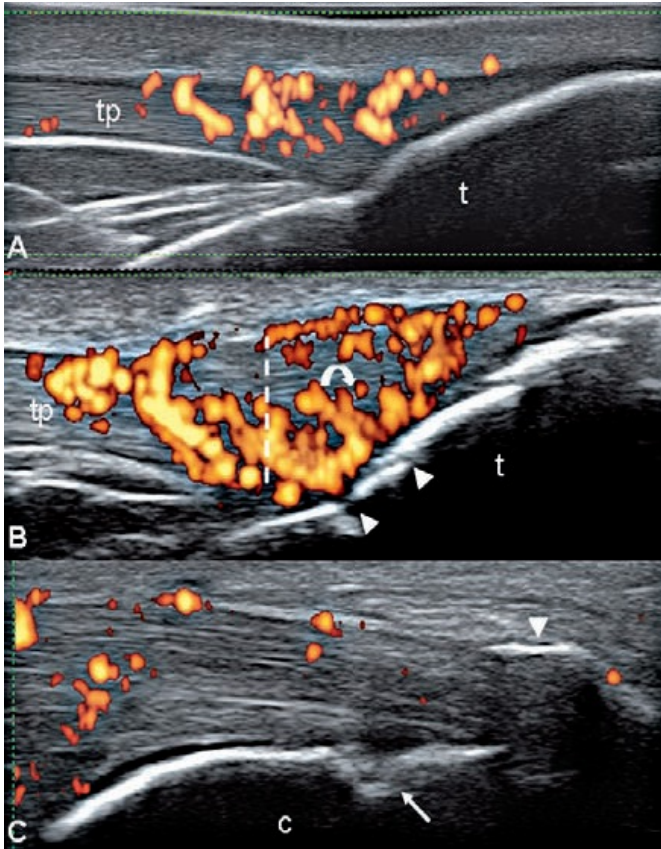


Figura 25: Inserzione distale del tendine patellare. Scansione longitudinale anteriore. A: Presenza di modesto segnale PD intra-tendineo. Notare la conservata ecostruttura del tendine e la continuità del profilo osseo. B: Entesopatia patellare caratterizzata da un marcato incremento dello spessore tendineo (6.1 mm, linea tratteggiata), disomogeneità ecostrutturale (freccia curva), multiple erosioni (teste di freccia) ed intenso segnale PD. C: Tendine d'Achille in scansione longitudinale. Presenza di un grosso entesofita (testa di freccia) che genera un cono d'ombra che impedisce la completa visualizzazione del calcagno (c) sottostante. Notare inoltre la presenza di una erosione calcaneare (freccia). t = tibia, tp = tendine patellare; c = calcagno

- Cute

Nella cute normale l'epidermide appare come una banda sottile, regolare ed iperecogena, mentre il derma si presenta come una banda omogenea di minore ecogenicità. Il tessuto sottocutaneo si visualizza come una struttura ipoecogena separata da strati iperecogeni generati dal tessuto connettivo. I rilievi ecografici a livello della placca psoriasica includono un ampio spettro di alterazioni morfostrutturali localizzate sia a livello del derma, sia dell'epidermide. In scala di grigi è possibile individuare un netto incremento dello spessore di entrambi

rispetto alla cute normale adiacente. Inoltre è frequente la presenza di una banda omogeneamente anecogena negli strati più superficiali del derma, espressione dell'edema papillare (Fig.26A,B,C). Talvolta l'ispessimento dell'epidermide può essere marcato al punto di impedire il passaggio del fascio ultrasonoro formando un cono d'ombra che limita la valutazione dei tessuti sottostanti. L'incremento del segnale PD a livello del derma, in corrispondenza della placca psoriasica, è da ricondurre sia ad ectasie di vasi papillari preesistenti, sia ad un processo di neoangiogenesi.

- Unghie

La normale lamina ungueale appare come una banda trilaminare delimitata da due linee iperecogene (appartenenti alla porzione dorsale e ventrale della lamina rispettivamente) nette, regolari e continue separate da una sottile banda anecogena intermedia. Il letto ungueale è visualizzabile come una banda ipoecogena difficilmente distinguibile dal tessuto sottocutaneo (Fig.27A). I rilievi ecografici patologici nell'onicopatia psoriasica interessano sia la lamina che il letto ungueale. Nelle fasi iniziali, si può osservare una minima perdita della tipica iperecogenicità della porzione ventrale della lamina ungueale (Fig.27B). La completa fusione delle linee iperecogene (con conseguente perdita della banda intermedia anecogena) a livello della lamina ungueale e l'ispessimento del letto ungueale (distanza tra porzione ventrale e falange distale >2.5 mm) sono più frequenti nelle

fasi avanzate (Fig.27C). In condizioni normali una minima quantità di flusso ematico può essere osservata all'interno del letto ungueale (dovuto alla presenza di piccoli vasi arteriosi e venosi). Questo flusso aumenta esponenzialmente in presenza di onicopatìa psoriasica.

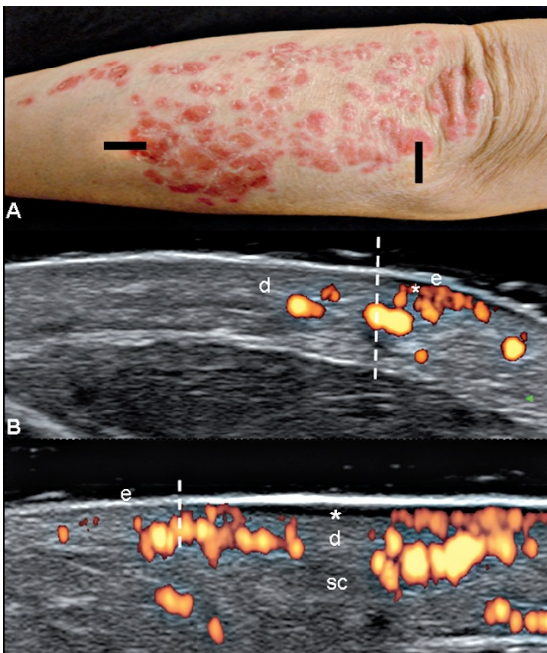


Figura 26 Psoriasi. A: Foto di placche psoriasiche a livello dell'avambraccio. Le barre nere indicano dove è stata posizionata la sonda. B e C: Aumento di spessore dell'epidermide (e) e del derma (d) rispetto alla zona sana. La linea tratteggiata indica la separazione fra cute patologica e cute sana. Notare la presenza di una banda esogena nella parte superficiale del derma (asterisco) e l'aumento di perfusione a livello dell'area della placca psoriasica (rilevata dal PD). d = derma; sc = tessuto sottocutaneo.

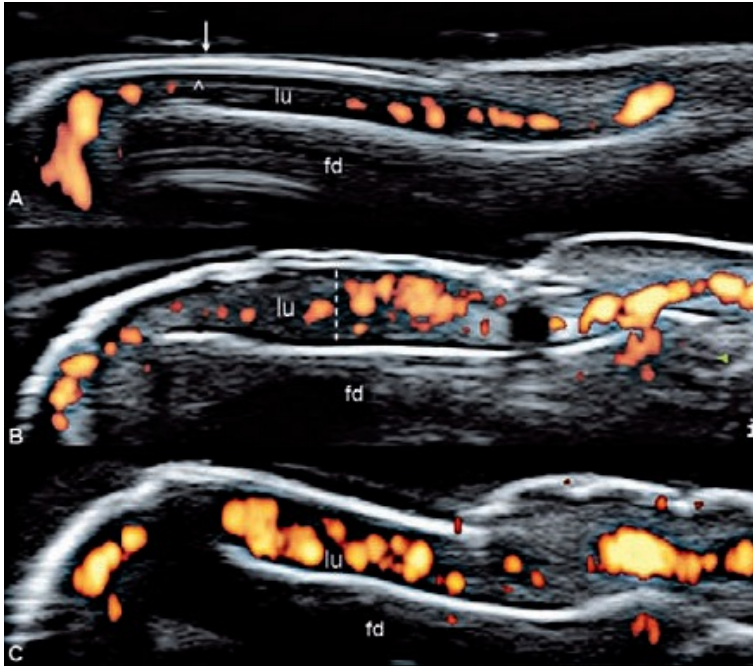


Figura 27 Unghia. Scansione longitudinale dorsale. A: Unghia normale. Notare l'aspetto trilaminare formato dall'porzione ventrale (testa di freccia) e dorsale (freccia) della lamina ungueale e la presenza di minimo segnale PD all'interno del letto ungueale (lu). B-D: Onicopatia psoriasica. Notare la perdita, parziale (B) e totale (C) della conformazione trilaminare delle lamine ungueali dovuta all'ipercheratosi. È' evidenziabile inoltre un incremento dello spessore del letto ungueale (3.2 mm) e del flusso ematico al suo interno. La linea tratteggiata indica dove è stata fatta la misura dello spessore ungueale. fd = falange distale.

Scintigrafia

Si tratta di una metodica non morfologica, ma funzionale, utilizzata in anni meno recenti e attualmente superata dalle più moderne tecniche di *imaging* (ecografia e risonanza magnetica) che tuttavia mantiene una sua utilità nel rilevare alterazioni osteometaboliche precoci quando ancora la radiologia è silente e per documentare l'espansione dell'impegno articolare o entesitico^{80,84}.

Tomografia Computerizzata

Trova applicazione, grazie alla sua multiplanarità, nello studio di distretti anatomici complessi e difficilmente indagabili con la radiologia convenzionale come la colonna vertebrale, la regione della caviglia e del tarso e soprattutto le articolazioni sacroiliache. In quest'ultima sede è particolarmente accurata nel documentare la presenza di erosioni, rispetto alla RM, anche se è meno efficace nell'identificare la presenza di sinovite⁸⁰.

Risonanza magnetica

La RM è in grado di documentare la presenza di sinovite, edema osseo ed erosioni in fase precoce. Nella PsA è particolarmente utile nello studio delle alterazioni entesitiche. La metodica si presta anche alla valutazione della risposta terapeutica in corso di terapia con farmaci anti-TNF.

Le lesioni elementari riscontrabili con la RM sono:

- Sinovite (aspetti RM indistinguibili dalla sinovite reumatoide)⁸⁵;
- Edema osseo;
- Erosioni ossee (aspetto RM simile all'AR, diversa la distribuzione che comprende le IFD e le entesi, minore progressione nel tempo);
- Dattilite (tenosinovite dei flessori con frequente diffuso edema periarticolare e talora lieve sinovite);

- Entesite (tumefazione e modificazione del normale basso segnale RM di tendini e legamenti a livello inserzionale con distensione delle borse adiacenti, tumefazione dei tessuti molli peritendinei ed edema osseo nelle aree sottostanti le entesi);
- Tenosinoviti;
- Spondilite e sacroileite.

Questionari

PASE (Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation)

È un questionario che valuta i sintomi correlati alla patologia articolare e le interazioni che questa può avere con le attività quotidiane. Le domande sono 15 e le possibili risposte per ciascuna di esse consistono in 5 categorie corrispondenti al livello di accordo o di disaccordo con il quesito (fortemente in disaccordo, in disaccordo, indifferente, d'accordo e fortemente d'accordo). Il punteggio complessivo si basa sulla somma dei punteggi di ciascuna domanda ed è compreso fra un minimo di 15 ed un massimo di 75. In base al primo studio effettuato, un cut off di 47 sarebbe in grado di rilevare una PsA con una sensibilità stimata del 82% ed una specificità del 73%⁸⁶.

Un secondo studio di validazione effettuato su un più ampio campione (n = 190) ha mostrato che, valutando come cut off il valore di 44, il PASE è stato in grado di rilevare una PsA con il 76% di sensibilità ed una specificità del 76%.

Poiché il primo studio aveva dimostrato che i punteggi PASE possono essere bassi in individui senza sintomi attivi, nel secondo studio è stata effettuata una sottoanalisi, escludendo dalla popolazione in esame 10 partecipanti, in la cui PsA (sulla base di una valutazione reumatologica), era quiescente o asintomatica, al fine di determinare sensibilità e specificità nei pazienti con malattia attiva. In questi restanti 180 individui, la PsA è stata rilevata con il 93% di sensibilità e specificità dell'80%, assumendo come cut-off un punteggio totale di 47⁸⁶.

(Allegato 1)

PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool)

Si tratta di un questionario di semplice utilizzo, costituito da 5 domande che valutano il disagio arrecato da eventuali articolazioni dolenti e gonfie e la correlazione con la presenza di possibili alterazioni ungueali. Ad ogni risposta affermativa viene dato il punteggio di 1. Un valore totale uguale o superiore a 3 è indicativo di una PsA (sensibilità 97%, specificità 79%, valore predittivo positivo 65%¹, valore predittivo negativo 99%²). Inoltre il questionario si avvale di un'immagine raffigurante una figura stilizzata umana in cui il paziente può segnalare con una X la

¹ Ossia la probabilità che un soggetto positivo al test sia effettivamente malato è pari al 65%, che equivale a dire che il soggetto ha una probabilità del 35% di essere sano nonostante il test dica il contrario.

² Il valore predittivo negativo (NPV) è la proporzione di pazienti di controllo con un risultato dell'esame negativo correttamente diagnosticato.

sede del dolore al fine di facilitare il riconoscimento delle sedi da investigare durante l'esame clinico e/o strumentale⁸⁷.

(Allegato 2)

TOPAS (Toronto Psoriatic Arthritis Screening questionnaire)

È un questionario che indaga l'eventuale presenza di danno articolare. Al paziente vengono posti 7 quesiti atti a valutare la dolorabilità e la rigidità articolare. Il test si avvale dell'aiuto di alcune immagini cliniche raffiguranti esempi di psoriasi volgare e di onicopatìa psoriasica. Ad ogni risposta affermativa, eccetto la quarta, viene dato il punteggio di 1; alla quarta domanda viene dato un punteggio di 1 solo se vi è una doppia risposta affermativa. Il punteggio finale viene calcolato con la seguente formula: $(R1+R2+R3) + (R4) + 2x(R5+R6+R7)$ (Allegato 3).

Chandran et al hanno somministrato tale questionario a pazienti suddivisi in 5 gruppi diversi: pazienti affetti da PsA, pazienti affetti da psoriasi volgare, pazienti affetti da patologie dermatologiche diverse dalla psoriasi, pazienti affetti da patologie reumatologiche esclusa la PsA e pazienti afferenti agli ambulatori di Medicina Generale. Un cut off di 8 è risultato essere in grado di rilevare una PsA con una sensibilità stimata del 86% ed una specificità del 93,1%. Il valore predittivo complessivo è risultato essere di 83% mentre il valore predittivo negativo di 94,8%⁸⁸.

9. Scale di valutazione

Nell'ambito della malattia psoriasica sono state proposte differenti scale di valutazione, sia per la definizione dell'interessamento cutaneo/ungueale, ma anche per la valutazione dell'interessamento articolare. Inoltre in campo dermatologico è ormai di uso comune l'utilizzo di una scala di valutazione della qualità della vita in riferimento a problemi di natura cutanea.

PASI (Psoriasis Area Severity Index)

Si tratta di un indice dermatologico introdotto per monitorare la gravità della malattia e l'efficacia dei trattamenti utilizzati per la cura della psoriasi. La valutazione di alcuni parametri inerenti l'estensione, la desquamazione, l'eritema, l'ispessimento e la severità delle manifestazioni psoriasiche fornisce un punteggio, variabile da 0 (assenza di psoriasi) a 72 (eitrodermia psoriasica severa).

Per calcolare il PASI, il corpo viene suddiviso in 4 aree: (i) viso e cuoio capelluto (10% Body Surface Area- BSA), (ii) Tronco (36%BSA), (iii) Arti superiori (18%BSA), (iv) Arti inferiori (36%BSA). Per ogni area è necessario indicare la percentuale di pelle lesionata. Il dato viene trasformato in un grado variabile da 0 (assenza di lesioni) a 6 (oltre il 90% della zona colpita). All'interno di ogni area, la gravità dell'interessamento è stimata tramite la valutazione di tre segni clinici: eritema, infiltrazione e desquamazione. In questo caso la gravità viene espressa

tramite una scala da 0 (assenza di lesioni) a 4 (estremamente grave). La somma di tutti e tre i parametri viene poi calcolata per ogni area di cute, moltiplicata per il punteggio di quella zona ed il risultato moltiplicato per il "peso" di quella specifica sezione (0,1 per testa, 0,2 per gli arti superiori, 0,3 per il tronco e 0,4 per gli arti inferiori).

NAPSI (Nail psoriasis severity index)

È un indice numerico, obiettivo, standardizzato molto semplice per definire e quantizzare la gravità della psoriasi ungueale (Allegato 4).

Per quanto non sia un indice validato, rimane comunque il sistema di riferimento negli studi inerenti l'onicopatia psoriasica. Ogni unghia coinvolta viene suddivisa mediante una linea orizzontale ed una longitudinale in 4 quadranti immaginari; successivamente si valutano i segni specifici di psoriasi in ciascuno dei quadranti interessati.

- Valutazione del letto ungueale

Il letto dell'unghia verrà valutato in base alla presenza di ciascuno dei seguenti segni clinici: *onicolisi, emorragie a scheggia, ipercheratosi subungueale, chiazze color salmone*. Ad ogni unghia viene dato un punteggio compreso tra 0 e 4 (0 = nessun segno; 1-2-3-4 = presenza di un segno rispettivamente in uno, due, tre e quattro quadranti).

- Valutazione della matrice ungueale

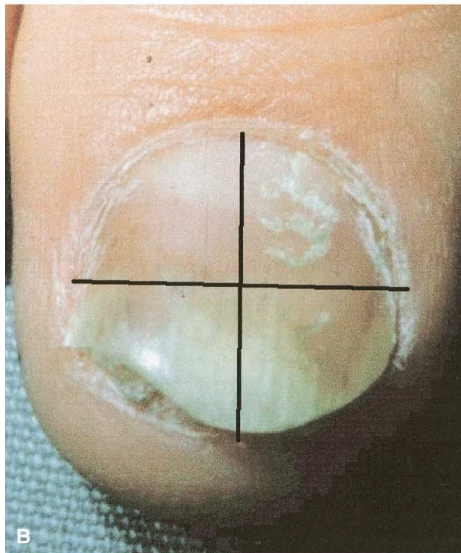
La matrice ungueale verrà valutata in base alla presenza di ciascuno dei seguenti segni clinici: *pitting*, *leuconichia*, *eritema della lunula* e *assottigliamento della lamina*. Ad ogni unghia viene dato un punteggio compreso tra 0 e 4 (0 = nessun segno; 1-2-3-4 = presenza di un segno rispettivamente in uno, due, tre e quattro quadranti).

Il punteggio finale dipenderà dalla presenza di ogni singolo segno nei vari quadranti e potrà quindi variare da 0 a 8 per ogni singola unghia. Ciascuna unghia verrà valutata e la somma di tutte le unghie rappresenta il punteggio NAPSI totale (0-80; o 0-160 se vengono incluse anche le unghie dei piedi)⁸⁹.

NAPSI modificato - *Target nail scale*

Per semplificare il conteggio, quando si lavora con un numero elevato di pazienti è possibile ricorrere ad una scala semplificata. In tal caso viene presa in esame esclusivamente l'unghia maggiormente interessata dalla psoriasi (unghia target), e si valuta la presenza di tutti gli 8 i segni clinici (onicolisi, emorragie a scheggia, ipercheratosi subungueale, chiazze color salmone pitting, leuconichia, eritema della lunula e assottigliamento della lamina) in ciascun quadrante dell'unghia, dando un punteggio da 1 a 32⁸⁹.

Figura 28: esempio di calcolo del NAPSII (da Rich P, Scher RK. J Am Acad Dermatol. 2003 Aug;49(2):206-12.)



Nail Psoriasis Severity Index (NAPSII)
 The target nail is graded for nail matrix psoriasis and nail bed psoriasis. The sum of these two scores is the total score for that nail.

Nail Matrix Psoriasis consists of any of the following: pitting, leukonychia, red spots in the lunula, and nail plate crumbling.

score for **matrix psoriasis** 2
 0=none
 1=present in 1/4 nail
 2=present in 2/4
 3=present in 3/4
 4=present in 4/4

Nail Bed Psoriasis is the presence or absence of any of the following: onycholysis, splinter hemorrhages, oil drop (salmon patch) discoloration, and nail bed hyperkeratosis.

Score for **nail bed psoriasis** 3
 0=none
 1=present in 1/4 nail
 2=present in 2/4
 3=present in 3/4
 4=present in 4/4

Total for nail 5 (0-8)

C

DLQI (Dermatology Life Quality Index)

Il DLQI è un indice che ci fa capire quanto la psoriasi influisca nella vita di una persona affetta. Si tratta di un questionario costituito da 10 domande, che prende in considerazione i problemi connessi alla pelle che hanno interferito nella vita della persona negli ultimi sette giorni. Alcuni degli aspetti valutati sono sintomi quali il

prurito e il bruciore e la loro influenza sulle attività quotidiane, come ad esempio la scelta dei vestiti, la capacità di fare sport o di svolgere normalmente il proprio lavoro, o la vita sociale e relazionale. La valutazione è effettuata assegnando a dieci domande un punteggio che esprime quanto quel problema abbia pesato nella vita del paziente: moltissimo, molto, poco, nulla. Il DLQI va da un punteggio 0 (non interferenze della malattia) ad un punteggio di 30 (massimo coinvolgimento). Lo scopo di questa misurazione è quello di valutare il rapporto con la propria malattia al momento della diagnosi e come l'intervento terapeutico ne abbia influenzato l'andamento⁹⁰ (Allegato 5).

GUESS (Glasgow ultrasound enthesitis scoring system)

Il GUESS (Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System) è uno score quantitativo ecografico per valutare le entesiti a livello degli arti inferiori.

Si tratta di un indice ultrasonografico, introdotto da Balint et al nel 2002⁹¹, che prevede lo studio separato e consecutivo delle entesi di sedi prefissate, la valutazione della loro struttura e spessore, nonché la presenza o assenza di erosioni ossee, entesofiti e borsiti. Le sedi sottoposte ad esame ecografico da parte di un reumatologo esperto sono: il polo superiore della patella (**inserzione del tendine del quadricipite**), il polo inferiore della patella (**inserzione del tendine rotuleo prossimale**), la tuberosità tibiale (**inserzione del tendine rotuleo distale**), il polo superiore del calcagno (**inserzione del tendine di Achille**) e il polo inferiore del

calcagno (**aponeurosi plantare**). Lo score finale viene calcolato conferendo un punteggio pari ad 1 per ogni anormalità riscontrata, potendo raggiungere quindi, un punteggio massimo finale di 36.

10. Obiettivi dello studio

Il legame fra entesite subclinica e rischio di sviluppo di PsA è un concetto che sta emergendo negli studi dermatologici. Nel 2008 Gisondi et al⁹² hanno sottoposto a valutazione ultrasonografica delle entesi achillea, del quadricipite, patellare e dell'aponeurosi plantare, 30 pazienti affetti da psoriasi volgare privi di segni clinici di artrite. Lo studio ha messo in evidenza la presenza di anomalie entesitiche compatibili con un quadro di infiammazione subclinica, suggerendo la necessità di seguire con particolare attenzione tali pazienti nel tentativo di porre diagnosi di PsA precoce.

Nonostante sia stata indagata la presenza di un coinvolgimento ungueale nella PsA, non è stato mai fatto il procedimento inverso, ovvero la ricerca di artrite in tutti i pazienti con psoriasi ungueale senza segni clinici di infiammazione articolare. La questione chiave è stabilire se la malattia ungueale rappresenti o meno un tipo di entesite sub-clinica il cui corretto inquadramento clinico potrebbe rivelarsi importante per prevedere ed anticipare una futura malattia muscolo-scheletrica diffusa. Sfruttando la vasta casistica di psoriasi ungueali seguite presso l'Ambulatorio degli Annessi Cutanei della Dermatologia dell'Università di Bologna, ci siamo prefissati di valutare la storia naturale della patologia ungueale psoriasica e se tale manifestazione sia predittiva di un quadro artritico. Abbiamo pertanto disegnato uno studio

monocentrico, osservazionale, trasversale, condotto dall'U.O. Dermatologia - Patrizi in collaborazione con l'U.O.S. di Reumatologia - Malavolta.

Poiché la stima del numero di potenziali soggetti da esaminare era risultata superiore a 600, abbiamo deciso di valutare eventuali problematiche metodologiche ed investigative con un iniziale studio pilota limitato a 40 pazienti.

Pertanto oggetto di questo studio è una prima fase “esplorativa”, condotta allo scopo di disegnare uno studio con obiettivi analoghi su una popolazione più vasta.

Obiettivo primario

- Valutare in quale misura la psoriasi ungueale rappresenti un fattore di rischio per l'instaurarsi di una PsA.

Obiettivi secondari

- Valutare quanti pazienti affetti da psoriasi a preminente interessamento ungueale hanno sviluppato PsA nel corso degli anni.
- Valutare quanti pazienti affetti da psoriasi ad esclusivo interessamento ungueale hanno sviluppato psoriasi cutanea nel corso degli anni.
- Valutare quanti pazienti affetti da psoriasi a prevalente/esclusivo interessamento ungueale sono guariti/non hanno più presentato la malattia nel corso degli anni.
- Valutare l'impatto della psoriasi ungueale sulla qualità della vita dei pazienti.

- Valutare l'impatto della PsA sulla qualità della vita dei pazienti.
- Valutare le manifestazioni del letto o della matrice e stabilire se sussiste un rapporto fra esse e la sede dell'inflammazione articolare.
- Stabilire se, partendo dalla valutazione dell'unghia, è possibile stabilire se il paziente è a rischio di sviluppo di PsA.
- Valutare problematiche e criticità nel raggiungimento dei sovramenzionati obiettivi allo scopo di disegnare uno studio con obiettivi analoghi su una popolazione più vasta.

11. Materiali e metodi

Popolazione dello studio

Per minimizzare il rischio di includere pazienti in cui la manifestazione articolare si debba ancora evidenziare abbiamo valutato esclusivamente pazienti che avessero ricevuto la diagnosi di psoriasi ungueale da almeno 6 anni.

Abbiamo consultato tutte le cartelle cliniche dei pazienti valutati per malattie ungueali presso l'Ambulatorio di Malattie degli Annessi Cutanei della Dermatologia dell'Università di Bologna dal 01.01.1996 al 31.12.2005 e ricercati i pazienti con diagnosi di psoriasi ungueale. Trattandosi di uno studio esplorativo abbiamo ritenuto che la valutazione iniziale di 40 soggetti potesse essere sufficiente per determinare problematiche e criticità nel raggiungimento degli obiettivi prefissati.

Selezione dei 40 soggetti per le successive valutazioni:

La selezione dei 40 soggetti è stata effettuata prendendo in considerazione 4 pazienti per ogni anno della decade compresa fra il 1996 ed il 2005. Per ogni anno sono state considerate 4 fasce d'età e selezionati i primi 2 maschi e le prime 2 femmine secondo lo schema riportato in tabella.

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
20-30	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
31-40	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M
41-50	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
51-60	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M

I pazienti così selezionati sono stati contattati telefonicamente ed è stata proposta loro una rivalutazione clinica dermatologica e reumatologica.

Criteri di inclusione

- Diagnosi clinica o istopatologica di psoriasi ungueale
- Età alla diagnosi >20 anni e <60 anni
- Diagnosi di psoriasi ungueale antecedente al 01/01/2006
- Ottenimento del consenso informato

Criteri di esclusione

- Sospetto di psoriasi ungueale non confermata
- Varietà pustolosa di psoriasi, inclusa la acrodermatite continua di Hallopeau
- Psoriasi cutanea moderata/severa al momento della prima diagnosi di psoriasi ungueale

Visita e valutazioni

In accordo con le attuali evidenze della letteratura è stata condotta una valutazione congiunta da parte del dermatologo e del reumatologo, durante la quale sono stati considerati per ogni paziente:

- Dati anagrafici: età, sesso

- Dati antropometrici: peso, altezza, Body Mass Index (BMI), circonferenza vita
- Familiarità per psoriasi, psoriasi ungueale, PsA
- Psoriasi ungueale: età di insorgenza, età alla diagnosi, calcolo dell'indice NAPSI modificato
- Eventuale psoriasi cutanea: età di insorgenza, età alla diagnosi, calcolo dell'indice PASI
- Eventuale PsA: età di insorgenza, età alla diagnosi
- Eventuali manifestazioni articolari ed entesitiche, dattilite compresa, quale segno di PsA non ancora diagnosticata
- Eventuali manifestazioni extra-cutanee ed extra-articolari quali affaticamento, anoressia, perdita di peso, debolezza, manifestazioni oculari, ulcerazioni orali, manifestazioni intestinali
- Evoluzione della malattia psoriasica e risposta ad eventuali trattamenti
- Anamnesi Patologica remota, recenti referti medici e pregressi esami ematici
- Anamnesi Patologica recente (con attenzione particolare a comorbidità quali ipertensione arteriosa, patologie cardiovascolari, diabete mellito di tipo 2)
- Anamnesi farmacologica

Attraverso il colloquio clinico sono state valutate le modalità di consumo di bevande alcoliche, tabacco e caffeina. Ad ogni paziente è stato chiesto di compilare il questionario sulla qualità di vita (QoL) esistente in dermatologia (DLQI) e validato

nella nostra lingua. I pazienti hanno inoltre compilato una serie di questionari, tuttora non validati, atti a indagare l'eventuale presenza di coinvolgimento articolare e le eventuali interferenze tra la patologia articolare e la quotidianità (TOPAS, PEST E PASE). Ogni paziente è stato sottoposto ad una visita dermatologica completa atta a valutare la presenza di interessamento ungueale, l'eventuale miglioramento clinico o la completa guarigione rispetto al primo accesso nel nostro ambulatorio. Inoltre l'accurata visita era volta alla valutazione dello sviluppo di psoriasi in altre sedi corporee, in particolare a livello del cuoio capelluto e delle pieghe interglutee/perianali. Tali sedi sono ritenute infatti predittive di sviluppo di PsA⁴. Tutti i soggetti sono stati esaminati sia clinicamente che ecograficamente dal Reumatologo per valutare l'interessamento articolare ed entesitico a livello delle entesi dei tendini del quadricipite, del rotuleo prossimale e distale, del tendine achilleo e dell'aponeurosi plantare. Durante la visita specialistica sono state segnalate di conseguenza l'eventuale dolorabilità e l'eventuale tumefazione delle entesi.

Per la valutazione ecografica è stato utilizzato il GUESS score (Glasgow ultrasound enthesitis scoring system)⁹¹ (Allegato 6).

L'esame del polo superiore della patella (inserzione del tendine del quadricipite), del polo inferiore della patella (inserzione del tendine rotuleo prossimale), della tuberosità tibiale (inserzione del tendine rotuleo distale) sono stati valutati con il paziente in posizione supina con il ginocchio flesso a 30°. Il tendine achilleo e l'aponeurosi plantare sono stati esaminati con il paziente in posizione prona con i

piedi posti al di fuori del lettino flessi a 90°. Di ciascun sito è stata esaminata ecograficamente la struttura, lo spessore e la presenza o assenza di erosioni ossee, entesofiti e borsiti. Abbiamo completato lo studio ecografico con la valutazione del segnale doppler ad ogni sito esaminato per evidenziare l'eventuale ipervascolarizzazione quale segno di infiammazione attiva.

Nei pazienti con diagnosi di PsA sono stati inoltre considerati i seguenti elementi:

- 1) Traumatismi pregressi o paterecci al dito affetto da artropatia.
- 2) Esposizione a corticosteroidi orali nei 2 anni precedenti alla PsA /Major life events associati all'insorgenza della PsA.
- 3) Gravidanze pregresse o terapia ormonali
- 4) Pregressi episodi infettivi e vaccinazioni

12. Risultati

Popolazione in esame

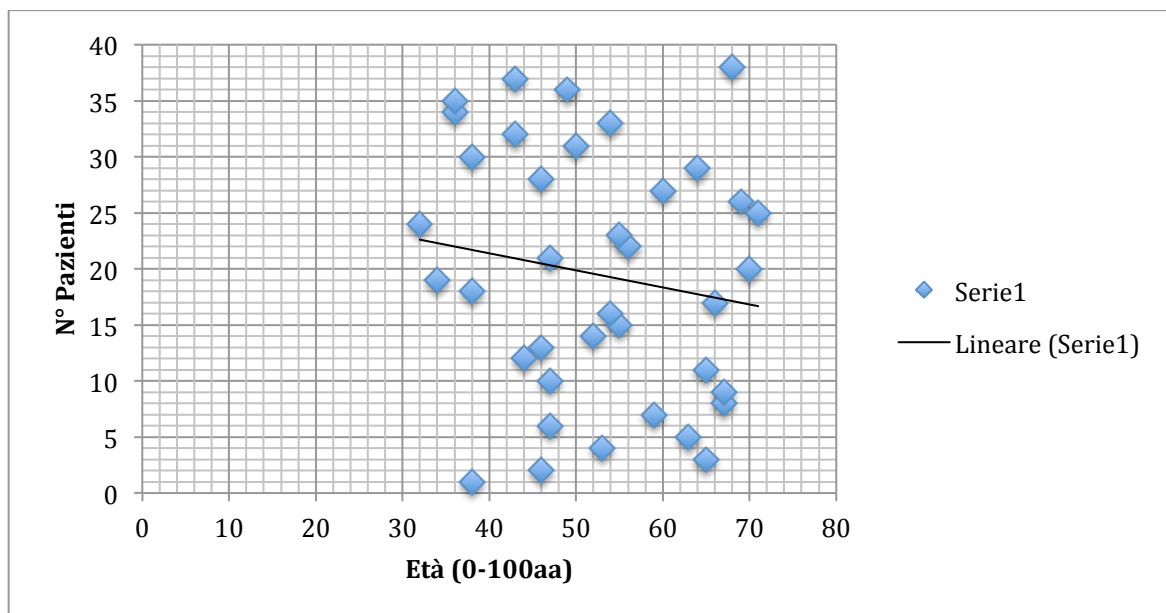
- *Popolazione valutata:* Nel periodo dello studio abbiamo contattato 66 pazienti, di questi 46 hanno accettato di essere rivalutati, seguendo il protocollo dello studio.

In totale, di 46 pazienti valutati, 38 sono stati inclusi nello studio, mentre 8 sono stati esclusi dallo studio. Tutti i pazienti erano di razza caucasica. I dati sono esposti nella tabella riassuntiva presente in appendice.

- *Motivi di esclusione:* 8 pazienti sono stati esclusi dallo studio, in quanto non soddisfacevano i criteri di inclusione.
 - 2 pazienti erano affetti da onicomicosi delle unghie dei piedi (confermata con l'esame microbiologico);
 - 1 paziente presentava un quadro di onicodistrofia post-traumatica ed onicotillomania delle unghie delle mani;
 - 1 paziente presentava un'onicogrifosi degli alluci;
 - 2 pazienti riferivano di non aver mai avuto delle manifestazioni né a carico delle unghie, né a carico della cute. Un paziente lamentava dei dolori articolari riconducibili ad un quadro di artrosi, mentre l'altro non lamentava alcun dolore.

- 1 paziente riferiva di non aver mai avuto un interessamento ungueale, ma solo cutaneo. Anch'egli lamentava dei dolori articolari riconducibili ad un quadro di artrosi.
 - 1 paziente che aveva ricevuto una diagnosi di sospetta onicodistrofia psoriasica, al momento del controllo presentava un franco lichen planus ungueale.
- *Sesso*: Nello studio sono stati inclusi 19 donne e 19 uomini
 - *Età*: L'età media della popolazione in esame, al momento della valutazione è $52,45 \pm 11,48$. L'età media della popolazione maschile in esame è $51,68 \pm 12,02$. L'età media della popolazione femminile in esame è $53,21 \pm 11,94$

Grafico 1: età della popolazione in esame



Durata della malattia e Follow up

Età alla diagnosi:

- L'età media alla diagnosi di psoriasi ungueale è stata di $39,08 \pm 11,88$ (Max 59; min 17).
- Nei pazienti che avevano anche un interessamento cutaneo, l'età media di insorgenza di psoriasi cutanea è stata di $41,08 \pm 12,63$ (Max 63; min 23).
- Nei pazienti che avevano anche un interessamento articolare, l'età media di insorgenza di PsA è stata di $51,2 \pm 9,17$ (Max 64; min 43).

Follow up

Il follow up medio è stato di $13,26 \pm 2,66$ anni (Max 17: min 8)

Storia familiare

21 pazienti non presentavano all'anamnesi alcuna storia familiare di psoriasi/ PsA

15 Pazienti presentavano una familiarità positiva per psoriasi cutanea

1 paziente presentava familiarità positiva per PsA

1 paziente presentava una familiarità positiva sia per psoriasi, sia per PsA

Mano dominante

- 34 pazienti erano destrimani
- 2 pazienti erano mancini
- 2 pazienti erano ambidestri

Interessamento ungueale

Diagnosi iniziale

Stando ai dati riportati in cartella, abbiamo valutato la sede del coinvolgimento ungueale al momento del primo accesso all'ambulatorio degli Annessi cutanei, ovvero se la psoriasi si localizzava alle mani o ai piedi.

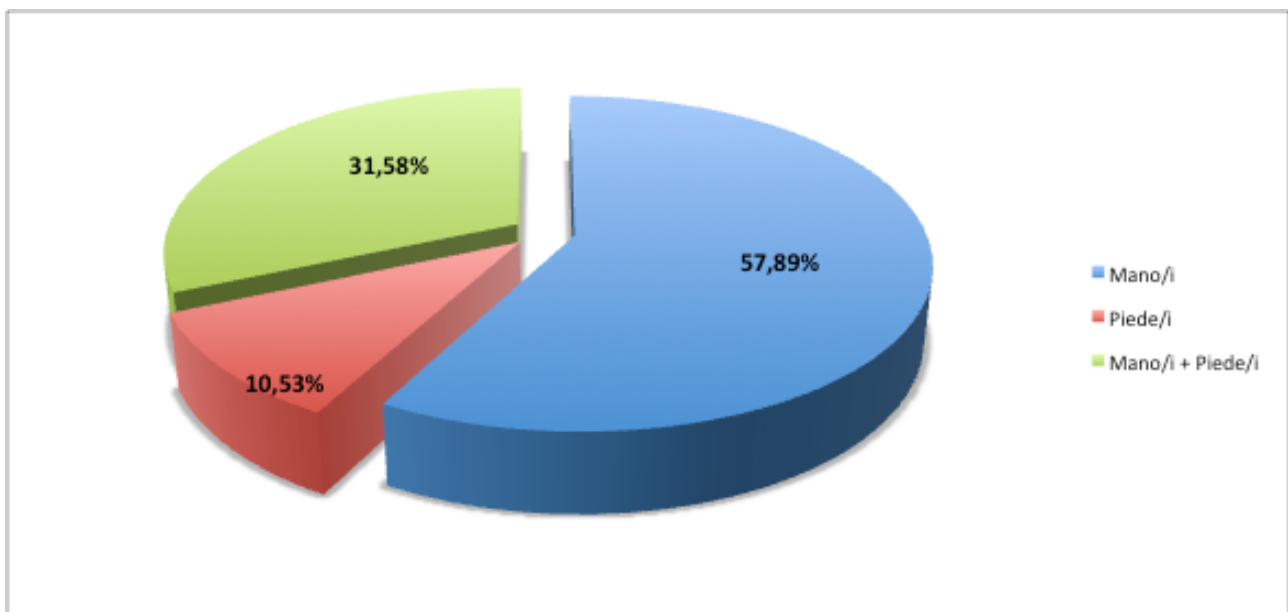
Le mani sono risultate essere affette in 33 pazienti (86,84%).

I piedi sono risultati essere affetti in 16 pazienti (42,11%).

In particolare:

Le mani erano esclusivamente interessate in 22 pazienti (57,89%) , in 4 pazienti (10,53%) vi era il solo interessamento dei piedi, mentre in 12 pazienti (31,58%) abbiamo riscontrato un interessamento concomitante di mani e piedi.

Grafico 2: Localizzazione dell'interessamento ungueale alla diagnosi



Ove presente in cartella abbiamo registrato anche le singole dita coinvolte.

Mano sinistra

- 1° dito: 3 pazienti
- 2° dito: 3 pazienti
- 4° dito: 2 pazienti
- 5° dito: 1 paziente

Mano destra

- 1° dito: 3 pazienti
- 3° dito: 1 paziente

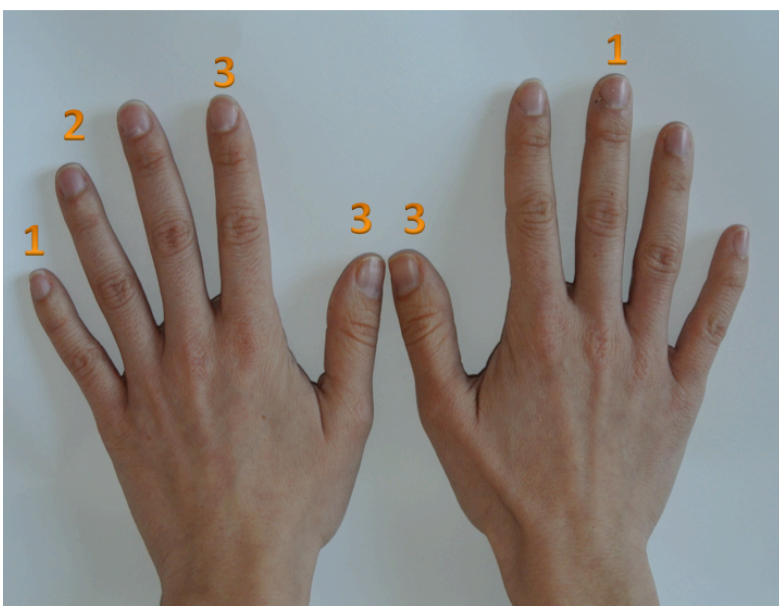
Piede destro

- 1° dito: 2 pazienti

Piede sinistro

- 1° dito: 2 pazienti

Figura 29: interessamento delle singole unghie alla prima valutazione



Diagnosi attuale

Abbiamo valutato la sede del coinvolgimento ungueale al momento dell'ultimo controllo.

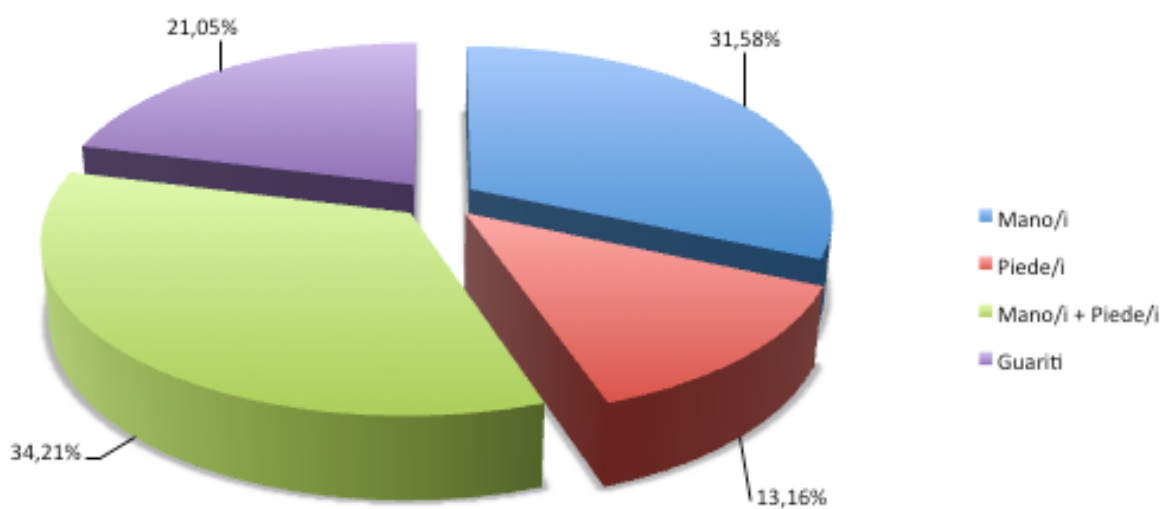
Le mani sono risultate essere affette in 25 pazienti (65,79%).

I piedi sono risultati essere affetti in 18 pazienti (47,37%).

In particolare, le mani erano interessate in 12 pazienti (31,58%) , in 5 pazienti (13,16%) vi era esclusivamente un interessamento dei piedi, mentre in 13 pazienti (34,21%) abbiamo riscontrato un interessamento concomitante di mani e piedi.

Inoltre in 8 pazienti (21,05%), che abbiamo considerato guariti (vedi: “evoluzione della malattia”), non è stata riscontrata alcuna anomalia ungueale

Grafico 3: Localizzazione dell'interessamento ungueale al controllo



Al momento della rivalutazione abbiamo registrato le singole dita coinvolte.

Mano sinistra

- 1° dito: 14 pazienti

- 2° dito: 20 pazienti
- 3° dito: 15 pazienti
- 4° dito: 13 pazienti
- 5° dito: 12 pazienti

Mano destra

- 1° dito: 17 pazienti
- 2° dito: 13 pazienti
- 3° dito: 11 pazienti
- 4° dito: 13 pazienti
- 5° dito: 12 pazienti

Piede destro

- 1° dito: 17 pazienti
- 2° dito: 9 pazienti
- 3° dito: 9 pazienti
- 4° dito: 8 pazienti
- 5° dito: 6 pazienti

Piede sinistro

- 1° dito: 17 pazienti
- 2° dito: 13 pazienti
- 3° dito: 8 pazienti
- 4° dito: 8 pazienti

- 5° dito: 6 pazienti

Figura 30: interessamento delle singole unghie alla rivalutazione

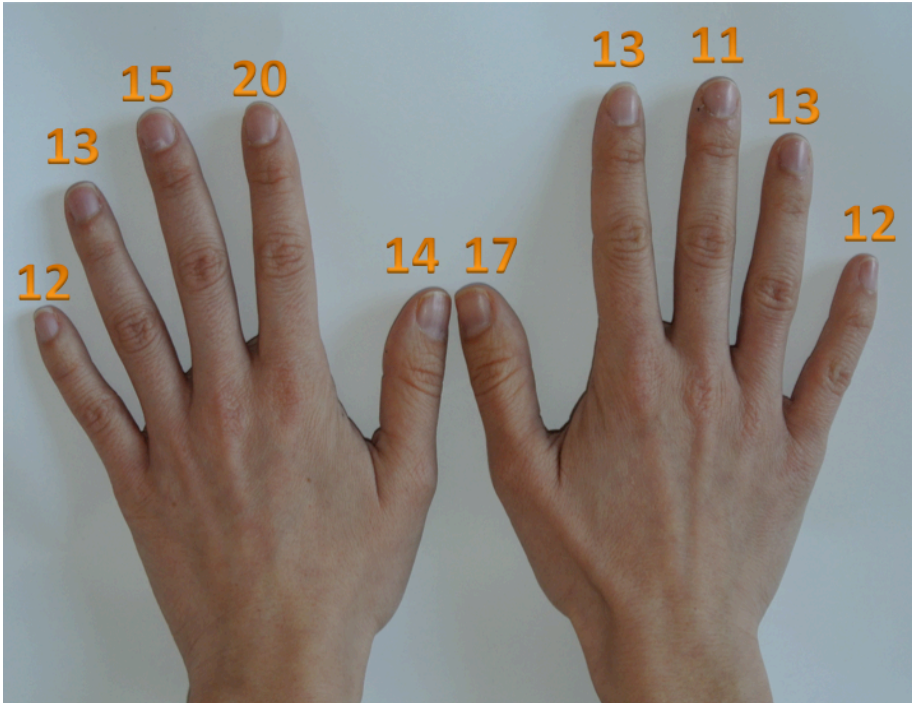
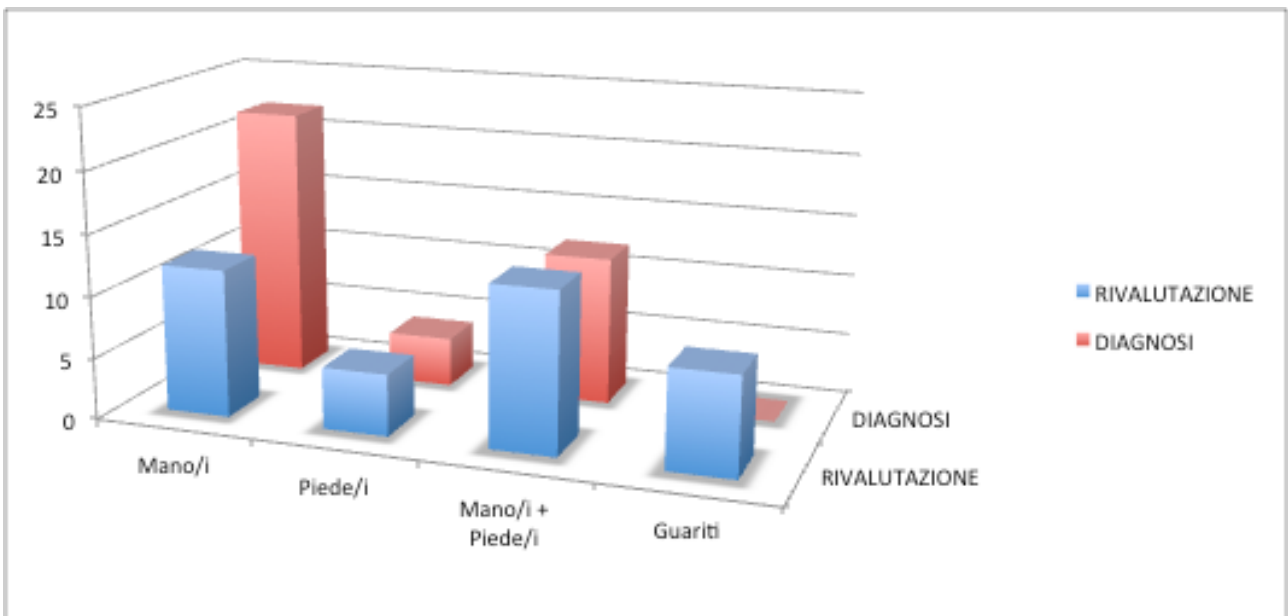


Grafico 4: Confronto localizzazione dell'interessamento ungueale alla diagnosi vs alla rivalutazione



Manifestazioni cliniche ungueali alla rivalutazione

In accordo con i segni ungueali di psoriasi riportati in letteratura per il calcolo del NAPSI (Allegato 4), abbiamo ricercato le 8 manifestazioni interessanti sia il letto, sia la lamina. Per quanto concerne le irregolarità della lamina, abbiamo approfondito l'osservazione registrando le 4 principali anomalie riscontrabili, ovvero assottigliamento della lamina, linee di Beau, onicoressi ed onicoschizia.

Si precisa che tali segni non sono patognomonicamente di psoriasi ungueale, ma frequentemente riscontrabili in caso di patologie ungueali.

Di seguito vengono riportate le frequenze con cui è stato riscontrato almeno uno dei segni ungueali nei pazienti esaminati.

Mani

Un'obiettività negativa è stata riscontrata in 13 pazienti, mentre 25 pazienti presentavano le seguenti alterazioni

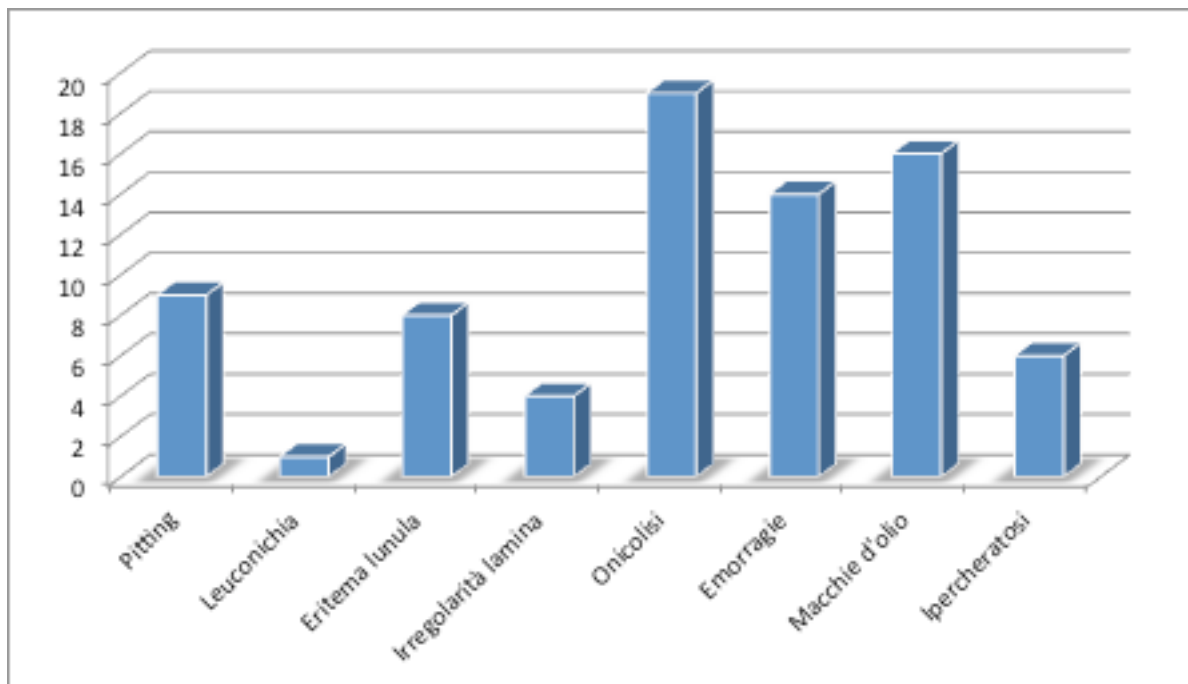
Anomalie della matrice

- Pitting: 9 pazienti (36%)
- Leuconichia: 1 paziente (4%)
- Eritema della lunula: 8 pazienti (32%)
- Irregolarità della superficie della lamina: 4 pazienti (16%)

Anomalie del letto

- Onicolisi: 19 pazienti (76%)
- Emorragie a scheggia: 14 pazienti (56%)
- Chiazze a macchia d'olio/Chiazze salmone: 16 pazienti (64%)
- Ipercheratosi subungueale: 6 pazienti (24%)

Grafico 5: anomalie ungueali



Piedi

Un'obiettività negativa è stata riscontrata in 20 pazienti.

Anomalie ungueali sono state riscontrate in 18 pazienti.

Anomalie della matrice

- Pitting: 1 paziente (5,55%)
- Leuconichia: 3 pazienti (16,66%)
- Eritema della lunula: 9 pazienti (50%)
- Irregolarità della superficie della lamina: 4 pazienti (22,22%)

Anomalie del letto

- Onicolisi: 9 pazienti (50%)
- Emorragie a scheggia: 5 pazienti (27,77%)
- Chiazze a macchia d'olio/Chiazze salmone: 11 pazienti (61,11%)
- Ipercheratosi subungueale: 9 pazienti (50%)

Abbiamo valutato anche separatamente le anomalie ungueali nei 7 pazienti che avevano sviluppato una PsA nel tempo.

Mani (pazienti con PsA)

Un'obiettività negativa è stata riscontrata in 3 pazienti, mentre 4 di essi presentavano un coinvolgimento ungueale.

Anomalie della matrice

- Pitting: 1 paziente (14,29%)
- Leuconichia: 0 pazienti
- Eritema della lunula: 2 pazienti (28,57%)
- Irregolarità della superficie della lamina: 0 pazienti

Anomalie del letto

- Onicolisi: 4 pazienti (57,14%)
- Emorragie a scheggia: 1 paziente (14,29%)
- Chiazze a macchia d'olio/Chiazze salmone: 2 pazienti (28,57%)
- Ipercheratosi subungueale: 1 paziente (14,29%)

Piedi (pazienti con PsA)

Un'obiettività negativa è stata riscontrata in 2 pazienti, mentre 5 di essi presentavano un coinvolgimento ungueale.

Anomalie della matrice

- Pitting: 0 pazienti
- Leuconichia: 0 pazienti
- Eritema della lunula: 1 paziente (14,29%)
- Irregolarità della superficie della lamina: 0 pazienti

Anomalie del letto

- Onicolisi: 2 pazienti (28,57%)
- Emorragie a scheggia: 1 paziente (14,29%)
- Chiazze a macchia d'olio/Chiazze salmone: 1 paziente (14,29%)
- Ipercheratosi subungueale: 3 pazienti (42,86%)

Interessamento cutaneo

Diagnosi iniziale

6 pazienti presentavano, oltre alla localizzazione ungueale, anche un coinvolgimento cutaneo. Come precisato dai criteri di esclusione, in tutti questi casi si trattava di forme di psoriasi minima.

Diagnosi attuale

12 pazienti presentavano manifestazioni cutanee di psoriasi.

In particolare, per quanto concerne la localizzazione abbiamo evidenziato le seguenti sedi:

- Cuoio capelluto: 9
- Arti inferiori: 4
- Arti superiori: 3
- Solco intergluteo: 2
- Volto: 1
- Tronco: 1

Interessamento articolare

Diagnosi iniziale

- 2 pazienti presentavano, oltre alla localizzazione ungueale, anche un coinvolgimento articolare.

Diagnosi attuale

- 5 pazienti, al momento della rivalutazione, avevano una diagnosi di PsA.
- 2 pazienti da noi rivalutati hanno ricevuto una diagnosi di sospetta PsA³.

Manifestazioni extra articolari

Abbiamo indagato la presenza anamnestica delle seguenti manifestazioni extra articolari: affaticamento/astenia; anoressia; perdita di peso; debolezza; manifestazioni oculari (fotofobia, dolore, lacrimazione eccessiva, uveite, congiuntivite); ulcerazioni orali; manifestazioni intestinali (RCU, Crohn).

Manifestazioni extra articolari sono state riferite da 3 pazienti, rispettivamente 1 caso di astenia, 1 di manifestazioni oculari ed 1 di anoressia.

³ Parliamo di “sospetta PsA” e non di “PsA”, in quanto, il reumatologo che ha esaminato i pazienti, pur avendo la quasi assoluta certezza che si trattasse di forme di artropatia psoriasica, non aveva gli elementi necessari per formulare una diagnosi definitiva.

Evoluzione della psoriasi ungueale

- 13 pazienti sono migliorati
 - 8 pazienti non presentavano coinvolgimento ungueale
 - 5 pazienti presentavano miglioramento delle manifestazioni
- 15 pazienti sono peggiorati
- 10 stazionari
- 8 pazienti non presentavano alcuna manifestazione ungueale e pertanto sono stati considerati guariti

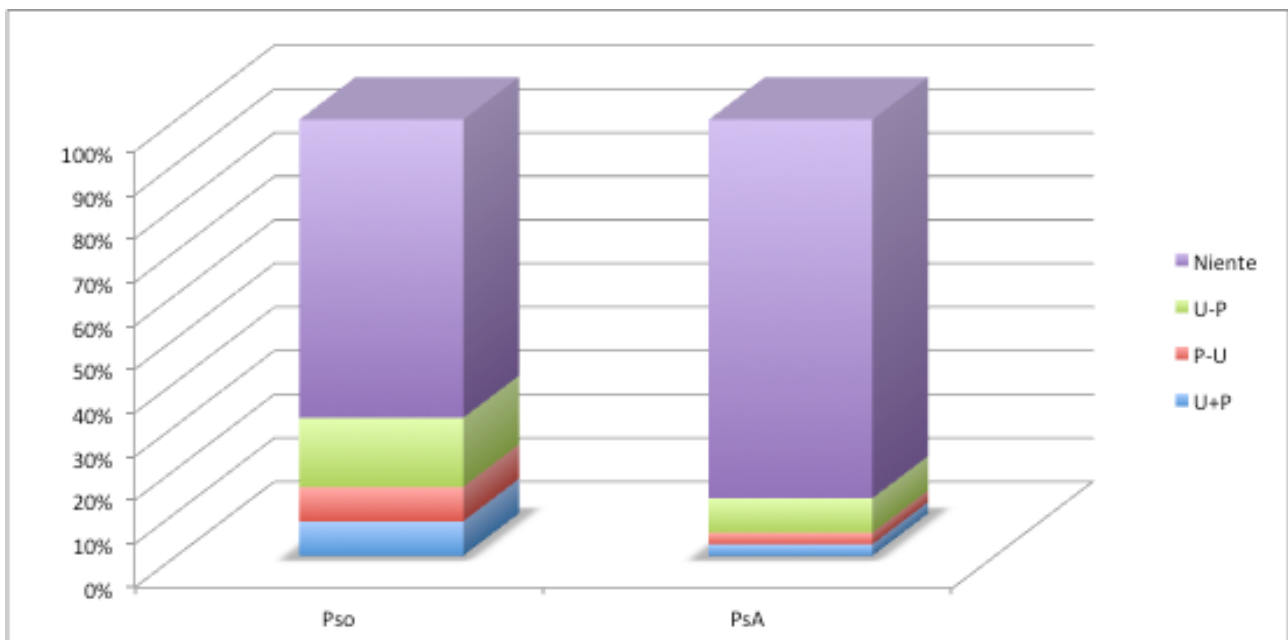
Psoriasi

- 12 pazienti presentavano una psoriasi cutanea, in particolare:
- 3 pazienti presentavano al momento della diagnosi di psoriasi ungueale anche psoriasi cutanea. (U+P)
- In 3 pazienti la psoriasi cutanea ha anticipato il successivo coinvolgimento ungueale, con tempistiche di 3, 5 e 25 anni di latenza. (P-U)
- 6 pazienti, inizialmente affetti da psoriasi puramente ungueale hanno poi sviluppato anche una psoriasi cutanea (tempo medio $7 \pm 3,35$, RANGE 1-10) (U-P)

Artropatia psoriasica (PsA)

- Al momento della rivalutazione oggetto della tesi, 5 pazienti avevano ricevuto una diagnosi di PsA.
- 1 paziente presentava al momento della diagnosi di psoriasi ungueale anche PsA. (U+P)
- 1 paziente affetto da PsA ha successivamente sviluppato una psoriasi ungueale, dopo 8 anni (P-U).
- In 3 pazienti la localizzazione ungueale ha anticipato il coinvolgimento articolare, rispettivamente di 7, 12 e 15 anni. (U-P)
- In 2 casi abbiamo diagnosticato una sospetta PsA.

Grafico 6: Evoluzione della malattia (Pso: psoriasi cutanea; PsA: psoriasi artropatica)



Gravità della malattia

La gravità della malattia è stata valutata secondo le scale di gravità descritte nel capitolo pertinente e rappresentate negli allegati 4,5,6

NAPSI: valore medio $8,18 \pm 5,29$, valore massimo 17, valore minimo 0

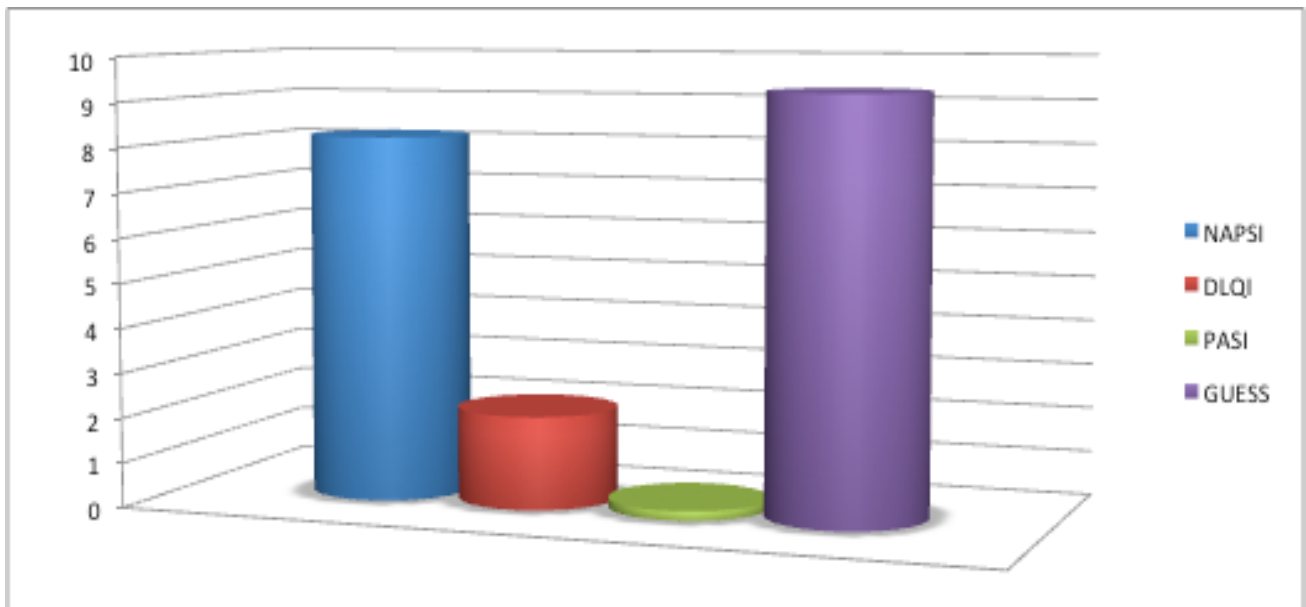
DLQI: valore medio $2,08 \pm 3,04$

PASI: l'indice PASI è stato valutato in tutti e 38 pazienti, con un valore medio di $0,42 \pm 0,94$, valore massimo 3,4, valore minimo 0.

Considerando i soli pazienti affetti da Pso cutanea il PASI medio era $1,31 \pm 1,28$

GUESS: il GUESS è stato valutato in 35 pazienti, valore medio $9,29 \pm 3,77$

Grafico 7: scale di gravità



Questionari

PASE

Non esistendo di fatto un consenso univoco per quanto riguarda il cut-off (CO), abbiamo considerato sia un CO di 44, sia un CO di 47.

Considerando il CO di 44, abbiamo riscontrato il raggiungimento del CO in 9, mentre un CO47 è stato raggiunto da 8 pazienti.

ToPAS

Il CO del ToPAS è 8. Nella nostra casistica 3 pazienti hanno raggiunto questo punteggio.

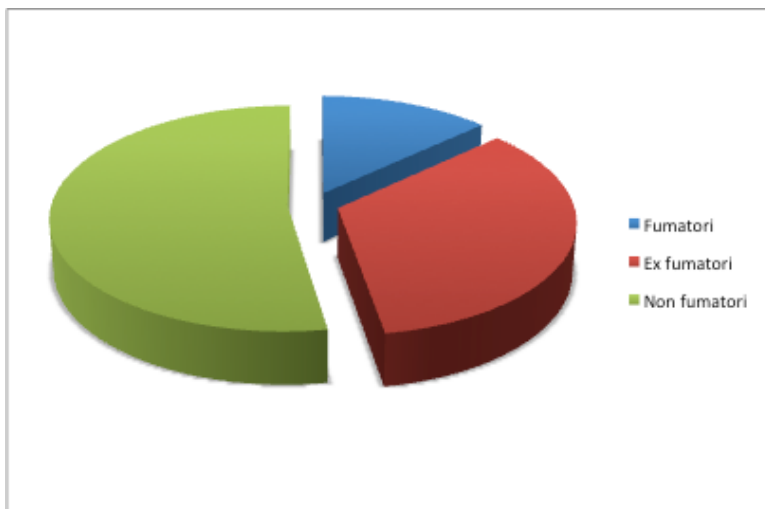
PEST

Un punteggio di 3 o più viene considerato diagnostico per PsA. Nella nostra popolazione il test è risultato positivo in 6 casi.

Fattori di rischio esterni

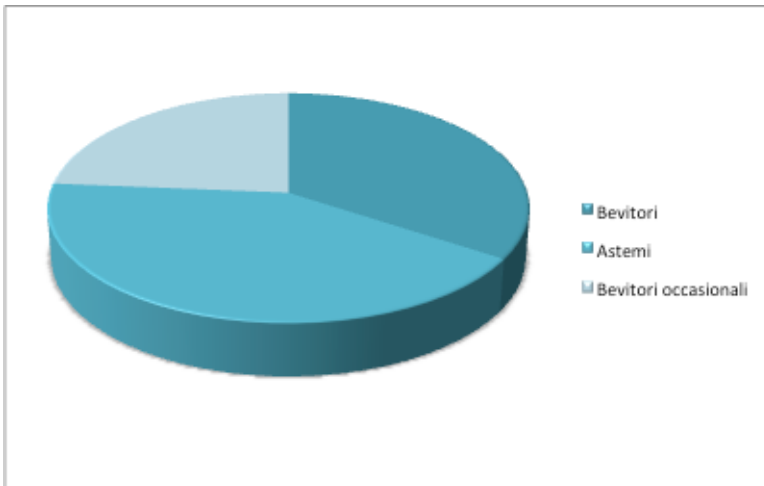
Fumo: al momento della visita 5 pazienti erano fumatori, (media di 14,6 sig. al giorno), 13 erano ex fumatori (media di 17 sig. al giorno) e 20 pazienti non avevano mai fumato.

Grafico 8: abitudine tabagica



Alcool: al momento della visita 13 pazienti erano bevitori, 9 pazienti erano bevitori saltuari e ricreazionali e 16 pazienti erano astemi.

Grafico 9: abitudine alcolica



Traumi fisici (fratture, contusioni)

- 22 no traumi
- 7 traumi ginocchia
- 1 trauma colonna vertebrale
- 4 traumi della mano + polso
- 2 traumi della spalla
- 2 traumi del piede + caviglia
- 1 trauma del braccio
- 1 trauma del bacino
- 1 trauma della gamba

Traumi digitali e paterecci

Un trauma digitale (schiacciamenti o fratture) era riferito da 5 pazienti.

7 pazienti riferivano un pregresso patereccio.

Pregresse infezioni sistemiche

Abbiamo chiesto ai pazienti se ricordassero infezioni per le quali era stato necessario ricorrere ad antibioticoterapia (richiedendo espressamente di evitare da tale conteggio i fenomeni influenzali) o addirittura il ricovero.

Abbiamo poi indagato la presenza di infezioni virali croniche (epatiti, HIV).

I risultati sono riportati in tabella 2

Tabella 2: infezioni sistemiche

Nessuna	31
Polmoniti	4
Epatiti	2
HIV	1
TBC	1

Pregressi interventi chirurgici

Abbiamo chiesto ai pazienti se avessero mai subito un intervento chirurgico, escludendo eventuali interventi chirurgici dermatologici:

- 17 pazienti riferivano di non aver mai subito alcun intervento chirurgico
- 7 pazienti erano stati sottoposti ad appendicectomia

- 7 pazienti erano stati sottoposti a tonsillectomia
- 3 pazienti erano stati operati di ernia discale
- 2 pazienti erano stati operati di poliposi nasale
- 2 pazienti erano stati operati per gravidanza extrauterina
- 1 paziente era stato sottoposto a colecistectomia
- 1 paziente era stato operato di ernia inguinale
- 1 paziente era stato operato per endometriosi
- 1 paziente era stato sottoposto a safenectomia
- 1 paziente era stato operato di tunnel carpale
- 1 paziente era stato sottoposto a emorroidectomia
- 1 paziente era stato sottoposto a pancreasectomia
- 1 paziente era stato sottoposto a ricostruzione mandibolare per prognatismo

Pregresse trasfusioni

2 pazienti hanno effettuato trasfusioni sanguigne in seguito ad interventi chirurgici.

Vaccinazioni

Abbiamo chiesto ai pazienti quali vaccinazioni ricordassero, i risultati sono riportati in tabella 3.

Tabella 3: vaccinazioni

TBC	6
HBV	5
Poliomielite	8
Rosolia	2
Tetano	32
Morbillo	1
Influenza	9
Altro	2
Non ricorda	9

Stress e Major Life Events

6 pazienti hanno riferito un peggioramento associato allo stress.

In 9 di essi è stata riferita un'associazione fra manifestazioni ungueali/cutanee e Major Life Events (MLE)⁴.

⁴ Si definisce MJE qualsiasi cambiamento importante nella vita della persona (es: divorzio, morte del coniuge, perdita del lavoro, ecc) che influenzi i rapporti interpersonali, o le attività legate al lavoro, al tempo libero o alle attività ricreative. I MJE possono essere eventi comuni, cioè non inaspettati e quindi non evocare lo stress, o insolito, cioè, inaspettati e comunemente associati con lo stress.

In 20 casi non è stata riferita alcuna correlazione.

In 3 casi è stato riferito un miglioramento in contemporanea ad un evento stressante.

Contraccettivi, terapia ormonale sostitutiva e gravidanza

Nello studio sono stati inclusi 19 pazienti di sesso femminile, l'uso di contraccettivi orali è stato riferito da 15 pazienti, l'uso di una terapia ormonale sostitutiva è stata riferita da 6 pazienti, mentre una pregressa gravidanza è stata riportata da 16 pazienti.

Indici metabolici e comorbidità

Peso e BMI

Il peso medio dei nostri pazienti è stato di $74,34 \pm 12,64$ mentre il BMI medio è stato di $25,30 \pm 4,23$ (Max 36,7; min 18,75)

Il peso medio nelle donne è stato di $64,05 \pm 13,62$ mentre il BMI medio è stato di $24,30 \pm 5,20$ (Max 36,7; min 18,75)

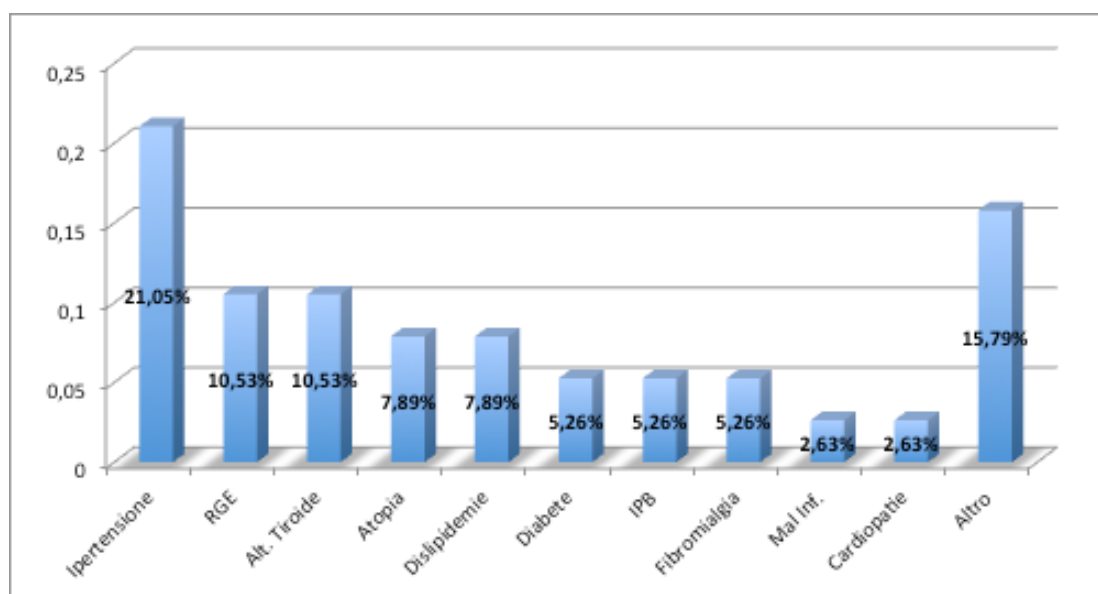
Il peso medio negli uomini è stato di $84,63 \pm 9,74$ mentre il BMI medio è stato di $26,30 \pm 2,78$ (Max 30,07; min 20,5)

Comorbidità

In 20 pazienti è stata riscontrata almeno una comorbidità.

• Ipertensione arteriosa:	8	(21,05%)
• Reflusso gastro-esofageo:	4	(10,53%)
• Alterazioni della funzionalità tiroidea:	4	(10,53%)
• Atopia:	3	(7,89%)
• Dislipidemie:	3	(7,89%)
• Diabete:	2	(5,26%)
• Ipertrofia prostatica benigna:	2	(5,26%)
• Fibromialgia:	2	(5,26%)
• Malattie infettive:	1	(2,63%)
• Cardiopatie:	1	(2,63%)
• Altro:	6	(15,79%)

Grafico 10: comorbidità



Trattamenti per la psoriasi

- Un trattamento topico è stato eseguito dal 100% dei pazienti
- Un trattamento sistemico con farmaci tradizionali è stato eseguito da 3 pazienti
- Un trattamento con un farmaco biologico (Infliximab) è stato eseguito da 1 singolo paziente per il trattamento di una PsA

Trattamenti contingenti

- 19 dei nostri pazienti non assumevano alcuna terapia domiciliare
- 7 pazienti assumevano antipertensivi non β -bloccanti
- 4 pazienti assumevano antipertensivi β -bloccanti
- 3 pazienti erano in trattamento con statine
- 3 paziente erano in trattamento con inibitori di pompa
- 1 paziente assumeva una terapia antitrombotica
- 3 paziente facevano uso di farmaci antinfiammatori
- 2 assumevano farmaci antidepressivi
- 12 pazienti erano in trattamento con farmaci facenti parte di gruppi differenti rispetto a quelli sopraelencati

Valutazione reumatologica

Tutti i pazienti sono stati valutati dal reumatologo. Tutti i pazienti, eccetto il paziente 1, paziente 2 ed il paziente 9, hanno eseguito l'esame ecografico delle entesi.

Tutti i pazienti sottoposti ad esame ecografico, hanno eseguito anche la valutazione eco-PD a livello di ogni entesi studiata. Tale esame è però risultato negativo in tutti i casi.

Le indagini ecografiche hanno evidenziato:

Tabella 4: GUESS

GUESS	9,29 ± 3,77
Entesi del tendine quadricipite dx	
Spessore ≥ 6,1 mm	18
Borsite sovrapatellare	1
Erosioni del polo superiore della patella	0
Entesofiti del polo superiore della patella	26 (74,29%)
Entesi del tendine quadricipite sn	
Spessore ≥ 6,1 mm	17
Borsite sovrapatellare	1
Erosioni del polo superiore della patella	0
Entesofiti del polo superiore della patella	25 (71,42%)
Entesi del tendine rotuleo prossimale dx	
Spessore ≥ 4 mm	23
Erosioni del polo inferiore della patella	0
Entesofiti del polo inferiore della patella	13 (37,14%)
Entesi del tendine rotuleo prossimale sn	
Spessore ≥ 4 mm	20
Erosioni del polo inferiore della patella	0
Entesofiti del polo inferiore della patella	12 (34,29%)
Entesi del tendine rotuleo distale dx	
Spessore ≥ 4 mm	16
Borsite infrapatellare	4
Erosioni della tuberosità tibiale	0
Entesofiti della tuberosità tibiale	2 (5,56)

Entesi del tendine rotuleo distale sn	
Spessore \geq 4 mm	14
Borsite infrapatellare	4
Erosioni della tuberosità tibiale	0
Entesofiti della tuberosità tibiale	2 (5,71%)
Entesi del tendine achilleo dx	
Spessore \geq 5,29 mm	2
Borsite retrocalcaneare	1
Erosioni del polo posteriore del calcagno	0
Entesofiti del polo posteriore del calcagno	33 (94,29%)
Entesi del tendine achilleo sn	
Spessore \geq 5,29 mm	6
Borsite retrocalcaneare	4
Erosioni del polo posteriore del calcagno	0
Entesofiti del polo posteriore del calcagno	31 (88,57%)
Entesi dell'aponeurosi plantare dx	
Spessore \geq 4,4 mm	8
Erosioni del polo inferiore del calcagno	0
Entesofiti del polo inferiore del calcagno	26 (74,29%)
Entesi dell'aponeurosi plantare sn	
Spessore \geq 4,4 mm	4
Erosioni del polo inferiore del calcagno	0
Entesofiti del polo inferiore del calcagno	24 (68,57%)

13. Discussione

Popolazione

Secondo il progetto originale la randomizzazione doveva includere 40 soggetti, di cui 20 maschi e 20 femmine.

L'arruolamento si è rivelato tuttavia alquanto complesso ed a causa di rifiuti, di decessi ed dell'impossibilità di reperire dopo tanto tempo il contatto di alcuni pazienti, il prospetto iniziale indicato in tabella, non è stato rispettato in modo pedissequo.

Abbiamo comunque arruolato 38 pazienti equamente ripartiti fra i due sessi.

Nella tabella 5 si può vedere il progetto di randomizzazione che avevamo ipotizzato.

Tabella 5: randomizzazione originale

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
20-30	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
31-40	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M
41-50	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
51-60	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M

Mentre in tabella 6 viene visualizzata l'effettiva popolazione presa in esame ripartita per anno di visita e per decade di età.

Tabella 6: randomizzazione effettiva

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
20-30	FF	F	MM	MF	MF	\	\	M	\	\
31-40	\	MM	F	MF	M	MF	F	M	\	\
41-50	M	F	MFF	\	F	F	M	M	\	FF
51-60	M	M	\	\	F	M	F	F	\	M
N°	4	5	6	4	5	4	3	4	0	3

Pur essendoci una notevole variabilità rispetto a quanto preventivato, vediamo comunque che il campione è confrontabile. Riteniamo infatti che siano l'età ed il sesso ad avere un peso maggiore nella genesi della psoriasi e della PsA dei nostri pazienti, piuttosto che il periodo di follow up (che al minimo è comunque di 10 anni).

Tenendo conto di ciò, si può vedere come:

- Nella decade 20-30 sono presenti 5M e 5F (10 soggetti; M:F=1:1).
- Nella decade 31-40 sono presenti 6M e 4F (10 soggetti; M:F=1:1,5).
- Nella decade 41-50 sono presenti 4M e 7F (11 soggetti; M:F=1:1,7).
- Nella decade 51-60 sono presenti 4M e 3F (7 soggetti; M:F=1:1,3).

L'aver incluso un certo numero di pazienti di età superiore ai 50 anni ha rappresentato sicuramente un bias per il nostro campione, in quanto problematiche legate all'età, quali per esempio l'artrosi, possono aver creato delle difficoltà di diagnosi differenziale con la PsA. Considerando i pazienti con diagnosi di psoriasi antecedente il compimento dei 40 anni (età tipica per quella che viene considerata

una psoriasi di tipo 1) vediamo come ci siano 20 pazienti, mentre per quanto concerne la decade superiore ai 50 (psoriasi di tipo 2) abbiamo avuto 10 soggetti con diagnosi effettuata dopo il compimento del 50° anno di vita.

Motivi di esclusione

Otto pazienti sono stati esclusi dallo studio, perché non era possibile confermare, clinicamente o sulla base della storia clinica, la pregressa diagnosi di psoriasi ungueale.

Essendo la diagnosi di psoriasi ungueale prettamente clinica e non sempre agevole, ci sono molte possibilità che le pregresse diagnosi di sospetta patologia psoriasica vengano confutate al momento di una successiva rivalutazione effettuata a distanza di anni.

Questo elemento, in associazione al fatto che molti pazienti che afferiscono al nostro ambulatorio sono residenti in altre regioni e che i pazienti più anziani, a distanza di vent'anni, possono essere deceduti o inabili, fa sì che verosimilmente il numero di 600 pazienti valutabili, ipotizzato in principio, debba essere corretto.

Storia familiare

Il fatto che il 44,74% dei pazienti presentasse un'anamnesi familiare positiva per psoriasi non deve sorprendere. Abbiamo infatti già detto come l'aspetto genetico sia molto importante nella genesi della psoriasi. Inoltre, bisogna che considerare che

un'anamnesi familiare positiva è un elemento che indirizza a formulare diagnosi di psoriasi ungueale nei casi di onicodistrofie dubbie.

L'età media fra pazienti con familiarità per psoriasi (40,47 aa) è risultata essere superiore a quella dei pazienti senza familiarità (37,95 aa) a conferma che in caso di patologia ungueale non si può applicare la distinzione fra psoriasi di tipo 1 e psoriasi di tipo 2.

Invertendo il ragionamento vediamo come tra i pazienti con diagnosi antecedente il compimento dei 40 anni (psoriasi di tipo 1) 8/20 (40%) pazienti presentassero una familiarità positiva, mentre per quanto concerne la decade superiore ai 50 (psoriasi di tipo 2) abbiamo 5/10 (50%) soggetti con familiarità per psoriasi.

Questi dati sono in accordo con la letteratura che non riconosce come valida la classificazione della psoriasi in due forme per quanto concerne la patologia ad interessamento prettamente ungueale.

Interessamento ungueale

Per quanto concerne la diagnosi iniziale, non ci soffermeremo sulla discussione dei risultati emersi che sono stati inseriti per completezza, ma che risultano frammentari e non attendibili a sufficienza, soprattutto per quanto riguarda il coinvolgimento delle singole dita.

Molto più interessante la valutazione al controllo attuale dove vediamo come ci sia un coinvolgimento superiore della mano sinistra, nonostante la maggioranza dei pazienti fosse destrorsa (34 destrorsi, 2 mancini, 2 ambidestri).

C'era inoltre un interessamento superiore del II dito (33 casi) rispetto al I dito (31 casi), che viene di solito indicato come quello maggiormente colpito.

Questo contrasta parzialmente con i dati che vogliono il trauma come fattore induttore di PsA.

Manifestazioni cliniche ungueali alla rivalutazione

Mani

Il segno preponderante a livello della matrice è indiscutibilmente il pitting. Per quanto esso non sia patognomonico, ma riscontrabile anche in numerose altre patologie (es: alopecia areata) è stato riscontrato nel 36% dei casi in cui le mani erano affette, mentre molto più rara è risultata essere la leuconichia. Per quanto concerne le anomalie del letto, queste sono molto più frequenti di quelle della matrice e in un altissimo numero di pazienti si riscontrano onicolisi, chiazze salmone ed emorragie a scheggia, mentre è più difficile osservare l'ipercheratosi subungueale che rimane appannaggio delle lesioni dei piedi.

Il comportamento dei piedi è infatti molto differente ed in tale sede osservare un pitting è molto più raro, mentre con frequenza maggiore si osserva un eritema della lunula, onicolisi, ipercheratosi subungueale e soprattutto chiazze salmone.

Abbiamo valutato inoltre le manifestazioni del letto e della matrice nei pazienti con diagnosi di PsA nel tentativo di stabilire un eventuale rapporto fra esse e la sede dell'infiammazione articolare. Un limite al raggiungimento di tale obiettivo è caratterizzato senza dubbio dal campione esiguo di pazienti a nostra disposizione.

Abbiamo riscontrato un unico caso di pitting delle unghie delle mani. Tale alterazione implica un coinvolgimento della parte prossimale della matrice ungueale. Poiché il tendine estensore può essere attaccato alla matrice ungueale secondo un profilo di interdigitazione, è stato ipotizzato un suo ruolo per comprendere la formazione della depressione puntiforme. In base a tale ipotesi e alla valutazione compiuta sull'intero campione di pazienti, ci saremmo aspettati una percentuale maggiore di casi di pitting nei soggetti con PsA.

L'onicolisi e le chiazze color salmone, entrambe alterazioni del letto ungueale, sono risultate essere le manifestazioni cliniche di maggior riscontro a livello delle mani.

L'ipercheratosi subungueale rappresenta invece l'alterazione più frequente a livello dei piedi, seguita dall'onicolisi. In definitiva, non sono state riscontrate differenze significative rispetto ai pazienti non affetti da PsA.

Evoluzione della malattia

Miglioramento/Peggioramento

La rivalutazione clinica ha permesso di evidenziare come 8 pazienti non presentassero manifestazioni cliniche, 5 presentassero un miglioramento clinico, 15 fossero peggiorati e 10 presentassero un quadro clinico sovrapponibile a quello del primo controllo. A tali conclusioni si è giunti valutando le manifestazioni cliniche che i pazienti presentavano al momento della visita. Molto importanti sono state anche le informazioni relative all'andamento clinico negli anni di follow-up ottenute interrogando i pazienti stessi. In particolare nel gruppo dei pazienti migliorati abbiamo potuto apprezzare come 8 pazienti non presentassero alcuna manifestazione ungueale. Dal momento che le lesioni ungueali, a differenza di quelle cutanee, impiegano svariate settimane a guarire, l'assenza di tali lesioni rappresenta un chiaro segno di malattia quiescente da molto tempo. Pertanto tutti i pazienti che all'esame clinico non presentavano lesioni, sono stati considerati guariti. La percentuale di guarigioni (21,05%) è sicuramente il dato più sorprendente, ma al contempo è anche un risultato difficile da commentare e da spiegare. Sicuramente non possiamo dire che la patologia sia andata in remissione in età avanzata, in quanto l'età media dei pazienti è di 46,62 anni, con ben 4 pazienti al di sotto dei 40 anni. Neanche la letteratura ci è di aiuto in quanto mancano studi prospettici che indichino quale sia la percentuale di remissione clinica.

Possiamo escludere con ragionevole certezza che si trattasse di diagnosi di psoriasi errate ab initio in quanto i casi con diagnosi dubbia sono stati scartati a priori, includendo solo pazienti con diagnosi effettuate da medici esperti e di comprovata fama internazionale e/o confermate istologicamente e/o con storie personali/familiari positive . Questo aspetto concernente la remissione è indiscutibilmente affascinante, per quanto poco noto, e sarà uno degli elementi che indagheremo con maggiore attenzione nello studio futuro.

Coinvolgimento ungueale

La psoriasi ungueale è stata anticipatrice di un coinvolgimento più esteso cutaneo nel 50% dei casi, mentre ha anticipato una PsA nel 60% dei casi (71% considerando anche i due casi di sospetta PsA).

Coinvolgimento articolare

In 2 casi abbiamo diagnosticato una sospetta PsA. Il motivo per cui la diagnosi non è di certezza è da ricercarsi nel fatto che, come detto, la diagnosi di PsA non è sempre agevole ed al di fuori degli episodi artritici acuti la diagnosi non è sempre possibile. Entrambi i pazienti infatti non erano mai stati valutati da un reumatologo e non avevano eseguito alcun esame strumentale. Un paziente presentava, al momento della visita, una dolorabilità spiccata in corrispondenza del 1° e del 2° dito della mano destra pur negando episodi di flogosi o di gonfiore articolare pregressi. L'ecografia

mise in luce un evidente versamento a livello della 1° e della 2° articolazione MCF destra PD negativo. Tali aspetti clinici ci hanno spinto a consigliare al paziente un approfondimento radiografico ed una successiva rivalutazione reumatologica. Il secondo paziente invece riferiva precedenti episodi di gonfiore localizzato a più articolazioni (spalla, gomito e ginocchia). L'ecografia mise in evidenza un versamento sottoquadricepitale sia a destra che a sinistra, senza segni di flogosi in atto. Anche a tale paziente è stata consigliata una rivalutazione reumatologica alla luce delle indagini radiologiche da noi prescritte.

Fattori prognostici ungueali

Interessante notare come la malattia a coinvolgimento esclusivo delle mani sia più benigna rispetto alle forme che interessano i piedi. Infatti l'interessamento delle mani è passato nel corso degli anni dal 57,89% al 31,58%, mentre il coinvolgimento dei piedi ed il coinvolgimento "mani + piedi" sono aumentati.

Questo è vero soprattutto da un punto di vista statistico, perché se poi andiamo a valutare i dati da un punto di vista dei singoli casi, vediamo come nel gruppo dei guariti ci siano 6 pazienti con interessamento delle sole mani e 2 pazienti che invece avevano interessati contemporaneamente mani e piedi.

Fattori prognostici cutanei

Per quanto concerne l'interessamento cutaneo vediamo come 12 pazienti presentassero psoriasi a livello cutaneo.

Di questi 3 hanno sviluppato una PsA, mentre 1 ha sviluppato una sospetta PsA.

In questi 4 pazienti il cuoio capelluto era interessato in 3 casi, di cui 2 presentavano anche un interessamento del solco intergluteo (ed erano gli unici casi dell'intera popolazione in esame).

Per quanto i casi esaminati siano numericamente poco significativi vediamo come la presenza di interessamento di psoriasi a livello del solco intergluteo sia associata a PsA nel 100% dei casi, mentre il coinvolgimento del cuoio capelluto ha presentato un'associazione con PsA del 33,33%.

Significativo notare come nessun paziente abbia sviluppato una psoriasi severa dal punto di vista cutaneo e come una larga parte dei pazienti con psoriasi ungueale presentasse anche una localizzazione al capillizio.

In letteratura viene riportato che l'interessamento del cuoio capelluto, della piega interglutea e l'onicopatia determinano un rischio di PsA 3,89 volte più elevato rispetto a pazienti privi di tali localizzazioni. In particolare uno studio evidenzia come per i soggetti psoriasici affetti da coinvolgimento ungueale, le probabilità di sviluppare PsA siano 3 volte superiori rispetto ai soggetti che non manifestano

onicodistrofia. Tuttavia in tale studio non vengono considerati pazienti con esclusivo coinvolgimento ungueale ab initio.

Sulla base dei dati emersi dalla nostra osservazione, sebbene il campione sia esiguo, sembrerebbe confermata la stretta associazione fra PsA e psoriasi del solco intergluteo.

Emerge inoltre un'associazione fra psoriasi ungueale e psoriasi del cuoio capelluto, aspetto che merita di essere indagato nello studio più ampio che ci siamo prefissati di effettuare.

Sempre nello studio di Wilson *et al*, si è rilevato che il rischio di PsA aumentava parallelamente al numero delle aree interessate: in particolare, nei soggetti affetti da psoriasi localizzata in più di tre distretti corporei, esso risultava pari a 2,24.

Guardando alla nostra popolazione, su 12 pazienti affetti da psoriasi, 3 pazienti avevano 3 distretti interessati oltre alle unghie (4 distretti), mentre 2 pazienti avevano 2 distretti interessati oltre alle unghie (3 distretti).

Dei 3 pazienti con 4 distretti interessati, 2 hanno sviluppato un PsA (66,66%).

Dei 2 pazienti con 3 distretti interessati, 1 ha sviluppato una sospetta PsA.

Il dato emerso dallo studio sopra menzionato sembra pertanto essere confermato, tuttavia, anche questo aspetto andrà indagato più approfonditamente.

Gravità della malattia

NAPSI

Stando ai dati di letteratura i pazienti affetti da psoriasi di tipo 1, presentano una malattia cutanea che non solo insorge più precocemente (prima dei 40 anni), ma è anche più grave ed estesa, rispetto alla forma 2 (non familiarità, comparsa della malattia intorno ai 55-60 anni).

Confrontando i valori di NAPSI di queste due popolazioni abbiamo visto come in realtà siano sovrapponibili (6,75 vs 7,5). Del resto, come ribadito più volte, la distinzione in forme 1 e 2 non è applicabile alla psoriasi ungueale.

DLQI

Il valore medio di DLQI si è rivelato estremamente basso.

Questo non significa però che la qualità di vita dei nostri pazienti non fosse influenzata dalla loro patologia ungueale, quanto piuttosto ad una inadeguatezza del test in questione.

Infatti per quanto DLQI sia l'acronimo di indice della qualità della vita in dermatologia, tale strumento si rivolge esclusivamente alle patologie con interessamento cutaneo e non a quelle che interessano gli annessi.

Probabilmente un'osservazione più approfondita di tale test avrebbe permesso di scartarlo a priori etichettandolo come inadeguato per la valutazione della qualità della vita nella psoriasi ungueale, d'altra parte lo scopo di questo studio pilota è proprio

quello di trovare eventuali punti deboli nel protocollo al fine di correggerli in vista di uno studio più ampio.

Sicuramente tale test non sarà incluso negli sviluppi futuri.

PASI

Il valore medio di PASI si è rivelato estremamente basso, non solo per quanto concerne la popolazione in esame, ma anche considerando i soli soggetti affetti da psoriasi.

Questo dato da un lato conferma come il nostro intento di considerare solo soggetti affetti da psoriasi ungueale o da psoriasi ungueale e psoriasi cutanea minima sia stato rispettato.

Dall'altro evidenzia come la presenza di una psoriasi ungueale non costituisca un fattore di rischio per lo sviluppo successivo di una psoriasi cutanea severa.

GUESS

Il valore assoluto di GUESS, se valutato in modo isolato non riveste un particolare significato, in quanto l'impiego di tale metodica acquisisce interesse solo qualora venga confrontato con una popolazione di controllo.

Dal momento che nella stesura originale del protocollo l'utilizzo del GUESS non era stato preventivato, l'arruolamento di una popolazione di controllo non era stato previsto; pertanto, i risultati emersi vengono confrontati con i dati di letteratura. Una

discussione più approfondita su tale argomento viene svolta nel capitolo inerente la valutazione reumatologica.

Abbiamo comunque in programma di raccogliere in futuro i dati di una nostra popolazione di controllo al fine di redigere una pubblicazione scientifica in merito.

*Questionari*⁵

PASE

Concordanza questionario-diagnosi clinica (considerando CO47 e le sospette PsA, come effettive PsA): **specificità 90,32%; sensibilità 71,43%**

Quattro pazienti su 5 affetti da PsA hanno totalizzato più di 44 punti, confermando anche clinicamente i risultati del questionario, mentre un altro paziente pur avendo una diagnosi di PsA ha raggiunto un punteggio di 34.

Per quanto riguarda gli altri 4 pazienti con CO47, vediamo come alla luce dell'esame clinico effettuato dal reumatologo in un caso si trattasse di una sospetta PsA

Per quanto concerne i 3 falsi positivi:

- In 2 casi si trattava di pazienti affetti da fibromialgia, sindrome caratterizzata da dolore muscolare cronico diffuso. L'esame reumatologico ha permesso di escludere facilmente un'artrite attiva, inoltre nel caso del paziente N.37 è apparso subito inconsueto il raggiungimento di punteggio di 72.

⁵ Le concordanze questionario-diagnosi considerano le sospette PsA come effettive PsA

- Nell'altro caso si trattava di una paziente straniera che probabilmente ha presentato delle difficoltà a comprendere tutte le domande del test.

ToPAS

Concordanza questionario-diagnosi clinica: **specificità 93,54%; sensibilità 14,29%**

Nella nostra casistica 3 pazienti hanno raggiunto un punteggio di almeno 8, considerato come indice di positività al test.

In un solo caso il paziente era affetto da PsA, in un altro caso si trattava del medesimo paziente (N.37) affetto da fibromialgia, mentre nell'ultimo caso non siamo in grado di fornire una spiegazione valida per la falsa positività.

PEST

Concordanza questionario-diagnosi clinica: **specificità 87,10%; sensibilità 28,57%**

Un punteggio di 3 o più viene considerato diagnostico per PsA. Nella nostra popolazione il test è risultato positivo in 6 casi.

In 1 caso il test è risultato essere un vero positivo.

In 1 caso si trattava di una sospetta psoriasi.

In 2 casi i pazienti erano affetti da fibromialgia (il paziente N.37 ha ottenuto anche in questo caso il punteggio più alto in assoluto).

In 1 caso si trattava della stessa paziente straniera che già aveva avuto un falso positivo al PASE.

L'ultimo caso aveva totalizzato un punteggio di 3, il che ci induce a pensare che forse tale valore è un limite troppo basso, in una scala che va da 0 a 6, per evitare i falsi positivi.

Considerazioni globali sui questionari

La positività ai 3 questionari è stata registrata solo in caso di PsA su 5 (20%), allo stesso modo però anche una paziente fibromialgica ha fatto registrare 3 positività.

La positività a 2 questionari è stata notata in 3 situazioni, di cui due falsi positivi rappresentati da una paziente straniera e da una paziente fibromialgica. Interessante notare come però in questo gruppo ci sia anche una sospetta PsA, in questo caso, con il supporto dei questionari ci sentiamo di confermare la diagnosi.

Dai dati emersi si evidenzia come il test con il miglior rapporto sensibilità/specificità è risultato essere il PEST, tuttavia le percentuali raggiunte dai test sono ben al di sotto di quanto riportato in letteratura.

Un primo limite è sicuramente rappresentato dalla scarsa numerosità dei pazienti.

Bisogna poi tenere conto del fatto che i test in questione sono mirati ad individuare forme di artrite attive (motivo per cui non abbiamo considerato i criteri CASPAR⁶).

⁶ I criteri CASPAR sono stati proposti dal gruppo per la Classificazione dell'Artrite Psoriasica (CASPAR) e stabiliscono che si può formulare diagnosi di PsA in presenza di Infiammazione articolare, rachidea o entesitica associata ad un punteggio ≥ 3 in presenza delle seguenti 5 condizioni (1 punto per ognuna ad eccezione della "psoriasi presente" che vale 2): (i) Psoriasi; (ii) distrofia ungueale psoriasica; (iii) fattore reumatoide negativo; (iv) dattilite; (v) evidenza Rx di apposizione ossea iuxta-articolare

Infine, è necessario anche tenere conto che la popolazione esaminata, a distanza di svariati anni dalla prima diagnosi, è una popolazione con un'età media avanzata in cui la presenza di fenomeni artrosici può alterare i risultati di test atti a valutare fenomeni artrici.

Anche se il PASE si è rivelato superiore agli altri 2 test per sensibilità, il significato di questi questionari si è rivelato impreciso. Tuttavia, li riproporremo nello studio futuro, escludendo dal computo finale i soggetti con sindrome fibromialgica, in quanto sembrano quantomeno utili nella discriminazione dei casi in cui sussiste un dubbio di sospetta PsA.

Fattori di rischio esterni

Fumo

In uno studio caso-controllo italiano del GISED è stata analizzata l'associazione della psoriasi di recente insorgenza con l'abitudine al fumo in 560 pazienti con una prima diagnosi di psoriasi recente (massimo 2 anni). Il rischio di psoriasi era più alto nei fumatori (OR 1,7) e negli ex-fumatori (OR 1,9) che nei non-fumatori⁹³.

Nel nostro studio la percentuale di fumatori è sorprendentemente bassa (13,16%), al di sotto di quella nazionale che, sulla base dei dati Istat relativi al periodo dicembre 2004-marzo 2005, riferisce che nel nostro Paese i fumatori sono 10 milioni e 925 mila, pari al 21,7% della popolazione di 14 anni e più. Ancora di più se consideriamo che nello studio italiano i fumatori erano quasi la metà (45,36%) e che in uno studio

svolto su 500 pazienti dell'Università dello Utah la prevalenza del fumo nella popolazione psoriasica è stato superiore a quella della popolazione generale dello Utah (37% vs 13%, p .001) e superiore rispetto alla popolazione non psoriasica frequentante la clinica per motivi differenti dalla psoriasi (37% vs 25%, p .001)⁹⁴.

Una percentuale così bassa potrebbe far ipotizzare anche un ruolo “protettivo” del fumo nei confronti della psoriasi puramente ungueale; in realtà la bassa percentuale di fumatori si spiega con il fatto che ben il 34,21% dei nostri pazienti era invece ex fumatore, contro il 18,39% dello studio Gised ed il 21,6% della popolazione italiana (ISTAT). Essendo passati 8 anni dai due studi, e dimostrando l'abitudine tabagica un trend negativo, è verosimile che se avessimo analizzato i nostri pazienti nello stesso periodo, avremmo ottenuto percentuali sovrapponibili a quelle della letteratura.

Alcool

A differenza del fumo, l'abitudine alcolica non è facilmente indagabile, sia perché il paziente forte bevitore è solitamente restio ad ammettere la sua dipendenza e tende a minimizzare, sia perché il confine fra bevitore ricreazionale/saltuario e bevitore è labile.

Forse più corretto è parlare di astemi e bevitori, in tal caso la popolazione è quasi equamente divisa (43% vs 57%) e non si evidenziano particolari associazioni con PsA.

Traumi fisici

Le ipotesi inerenti l'esistenza di un fenomeno di Koebner profondo ci hanno spinto ad indagare eventuali traumi pregressi in sede di sviluppo di danno articolare^{14,20}. A differenza delle nostre aspettative, l'associazione fra traumi fisici e PsA è stata riportata da un solo paziente, affetto da PsA coinvolgente mani, polsi e ginocchio sx che riferiva pregressi traumi a carico delle ginocchia (incidente automobilistico).

Un paziente con pregressa diagnosi di PsA in fase entesitica coinvolgente il tendine achilleo sinistro non riportava in anamnesi eventi traumatici in tale sede, bensì a livello dei polsi, delle mani e delle spalle.

I restanti 3 pazienti con diagnosi di PsA ed i 2 pazienti con diagnosi di sospetta PsA non hanno riferito pregressi traumi digitali o traumi in altre sedi.

Traumi digitali e paterecci

Un trauma digitale era riferito da 5 pazienti. Nessuno però riportava un'associazione fra trauma ed insorgenza di psoriasi. In nessuno di essi è stata formulata una diagnosi di PsA.

Sette pazienti riferivano un pregresso patereccio, in uno di questi pazienti è stata riscontrata una psoriasi ungueale e successivamente una PsA, tuttavia il paziente non ha riportato nessuna associazione fra insorgenza della patologia ungueale di natura psoriasica e patereccio.

Pregresse infezioni sistemiche

La maggior parte dei pazienti non riferiva infezioni sistemiche pregresse (81,58%) e nessuno dei restanti pazienti riferiva associazioni fra infezioni e psoriasi.

Tuttavia il solo paziente HIV positivo presentava una PsA, in accordo con i dati della letteratura che indicano come tale infezione incrementi il rischio di sviluppare un coinvolgimento articolare.

Pregressi interventi chirurgici

Gli interventi chirurgici più comuni riferiti dai nostri pazienti sono risultati essere appendicectomia e tonsillectomia.

Particolare attenzione è stata rivolta nei confronti di un paziente affetto da PsA che riferiva un intervento di ernia discale per valutare se tale intervento poteva aver determinato un coinvolgimento artropatico assiale.

Tuttavia né in questo caso, né in alcun altro caso in cui veniva riportato un pregresso intervento chirurgico è stata osservata una correlazione tra atto chirurgico e sviluppo di psoriasi cutanea o PsA.

Pregresse trasfusioni

2 pazienti hanno eseguito delle trasfusioni. Nessuna correlazione con PsA o peggioramento della Pso è stata osservata.

Vaccinazioni

L'indagine inerente le pregresse vaccinazioni è risultata complicata in quanto i pazienti non ricordavano le vaccinazioni effettuate, soprattutto quelle obbligatorie infantili.

Il vaccino anti-tetano è risultato essere il più eseguito dai nostri pazienti seguito dal vaccino anti influenzale e dall'antipolio. Tale riscontro era prevedibile in quanto trattasi dell'unico vaccino (quasi) obbligatorio che viene effettuato in età adulta. A tal proposito, Pattison *et al*²⁰ sottolineano anche che l'antitetanica rappresenta il vaccino che più frequentemente si associa a recenti traumi e per questo sarebbe anche il vaccino più a rischio per lo sviluppo di un successivo danno articolare. In realtà nessuno ha riportato alcuna associazione fra tempi di vaccinazione ed insorgenza delle manifestazioni psoriasiche.

Stress e Major Life Events

Nello studio caso-controllo GISED, che già abbiamo menzionato è stato osservato che la frequenza della psoriasi variava significativamente in relazione ad eventi stressanti. In particolare in tale studio si è fatto ricorso al life event index.

Nel nostro studio ci siamo limitati a chiedere ai pazienti se avevano notato un'associazione fra psoriasi ed eventi stressanti, ed in 18 casi la risposta è stata affermativa. Sorprende però come, a differenza di quanto comunemente riportato, in 3 casi sia stato riferito un miglioramento in contemporanea ad un evento stressante.

In particolare in un caso è stato riferito un miglioramento clinico in seguito ad un aborto ed in un altro in seguito allo stress legato al lavoro. Il terzo paziente invece non ha riferito quale fosse stato l'evento stressante nello specifico.

Questo aspetto merita sicuramente di essere indagato nello studio futuro e potrebbe essere utile implementare anche il life event index (o, meglio ancora, il Life Events Scale (Holmes & Rahe Social Readjustment Rating Scale) al fine di ottenere dati oggettivi da confrontare con quanto appare in letteratura.

Contraccettivi, terapia ormonale sostitutiva e gravidanza

Contracezione

Considerati i 15 pazienti che avevano effettuato una terapia contraccettiva ormonale nel corso della vita, abbiamo registrato 2 psoriasi cutanee (13,33%), 1 PsA (6,66%) ed 1 sospetta PsA (6,66%). **Napsi medio 7,47.**

Nei restanti 4 pazienti che non avevano mai effettuato una terapia contraccettiva ormonale abbiamo riscontrato 1 psoriasi cutanea (25%) e nessuna PsA. **Napsi medio 11,75.**

Terapia ormonale sostitutiva

Considerati i 6 pazienti che avevano effettuato una terapia ormonale sostitutiva, abbiamo registrato 1 psoriasi cutanea (16,66%) e 2 PsA (33,33%). **Napsi medio 6,5.**

Nei 13 pazienti che non avevano effettuato una terapia ormonale sostitutiva abbiamo riscontrato 2 psoriasi cutanee (15,38%) ed 1 sospetta PsA (7,69%). **Napsi medio 9,23.**

Gravidanza

Considerati i 16 pazienti che riferivano una gravidanza, abbiamo registrato 3 psoriasi cutanee (18,75%) e 2 PsA (12,5%). **Napsi medio 8,25.**

Nei 3 pazienti che non avevano mai avuto gravidanze non abbiamo riscontrato psoriasi cutanea, ma solo una sospetta PsA (33,33%). **Napsi medio 9.**

I numeri con cui ci confrontiamo non sono statisticamente significativi e sicuramente, per avere dati più attendibili è necessario introdurre le variabili rappresentate dalla durata delle terapie e dalla latenza con l'insorgenza dei sintomi. Un'operazione di questo tipo necessiterebbe di uno studio mirato che non rientra nei nostri intenti.

È però interessante notare come gli ormoni sessuali femminili sembrano avere un ruolo protettivo nei confronti delle manifestazioni ungueali evidenziando nei soggetti con terapie/gravidanze un Napsi più basso rispetto alle controparti.

Le nostre osservazioni, seppur limitate per lo scarso campione, confermerebbero i dati già pubblicati in letteratura da Thumboo *et al*¹⁹ Pattison *et al*²⁰.

Indici metabolici e comorbilità

Obesità

Nello studio dell'Università dello Utah la prevalenza di obesità nei pazienti affetti da psoriasi è risultata essere superiore a quella della popolazione generale dello Utah (34% VS 18%,) e superiore a quella della popolazione non psoriasica frequentante la clinica universitaria. Inoltre non è stato osservato un aumento del rischio per l'artrite psoriasica nei pazienti obesi.

Nello studio GISED la frequenza della psoriasi variava significativamente in relazione a un elevato indice di massa corporea (BMI 26-29→OR1,6; BMI>30→1,9).

Nella nostra popolazione il BMI medio ha evidenziato un valore vicino al limite del sovrappeso, limite valicato dalla popolazione maschile.

È noto come forme severe di psoriasi siano più facilmente associate ad un elevato BMI⁹⁵. Nella nostra popolazione, affetta da psoriasi minima, è abbastanza normale che tale associazione non sia osservabile.

Ripartendo per gruppi di peso i vari pazienti vediamo come emergano i seguenti dati riportati in tabella 7.

Tabella 7: categorizzazione delle fasce di indice di massa corporea

BMI	Gruppo	Pazienti
<18,5	Sottopeso	0
18,5-24,9	Normale	18 (7M; 11F)
25,0-29,9	Sovrappeso	16(11M; 5F)
30,0-34,9	Obesità – Grado 1	3 (1M; 2F)
35,0-39,9	Obesità – Grado 2	1 (F)
>39,9	Obesità – Grado 3	0

Per confrontare i nostri dati con quelli dello studio GISED ed usando la stessa modalità di raggruppamento, vediamo come un BMI<26 fosse presente in 21 pazienti (55,26%), un BMI 26-29 in 13 pazienti (34,21%) ed un BMI>30 in 4 pazienti (10,53%), con una notevole sovrapposibilità dei dati riportati.

Tabella 8: risultati dello studio GISED

	Cases		Controls	
	N ^d	Percent	N ^d	Percent
<i>BMI</i>				
<26	325	59.1	483	70.5
26-29	154	28.0	145	21.2
≥30	71	12.9	57	8.3

Tale studio non riporta severità della psoriasi e PASI, pertanto il confronto è a titolo puramente descrittivo e non metanalitico.

Comorbidità

Abbiamo riscontrato le classiche comorbidità tipiche della psoriasi, inclusi 2 casi di sindrome metabolica in 2 pazienti obesi.

Non è stata rilevata alcuna associazione particolare rispetto a quelle comunemente note.

Trattamenti per la psoriasi

Tutti i pazienti inclusi nello studio, hanno utilizzato dei trattamenti topici nella loro vita. I farmaci utilizzati sono gli steroidi, i derivati della vitamina D, i retinoidi (Tazarotene) ed emollienti a base di urea. In tre casi è stato effettuato un trattamento sistemico, non in atto al momento del nostro controllo; in due casi il trattamento sistemico è stato giustificato dalla presenza di una PsA, mentre in un caso è stato iniziato per il trattamento della sola patologia ungueale. Uno dei due pazienti trattati precedentemente con farmaci tradizionali, affetto da PsA, al momento della visita era in terapia con Infliximab in quanto il trattamento precedente era risultato inefficace per il trattamento dell'interessamento articolare.

Trattamenti contingenti

I farmaci che possono indurre psoriasi sono stati classificati in tre categorie :

1) Farmaci che senza dubbio sono correlati ad un peggioramento o ad uno scatenamento della psoriasi.

2) Farmaci che sono fortemente sospettati di peggiorare o di scatenare una psoriasi e per i quali esistono dati considerevoli, benchè insufficienti, che riportano tale ruolo nell'eziopatogenesi della malattia.

3) Farmaci che occasionalmente sono stati associati ad un peggioramento o allo scatenamento della psoriasi.

Tabella 9: farmaci induttori di psorisi

CATEGORIA	FARMACI/CLASSI FARMACOLOGICHE
1 Farmaci che possono sicuramente causare o aggravare una psoriasi	β -bloccanti, litio, antimalarici di sintesi, Anti Infiammatori Non Steroidei (FANS), tetracicline
2 Farmaci che sono fortemente sospettati di indurre o aggravare la psoriasi	Ace inibitori, Interferone, terbinafina
3 Farmaci che sono stati occasionalmente associati alla psoriasi	Amiodarone, chinidina, clonidina, digossina, diidropiridina calcio antagonista, carbamazepina, fluoxetina, valproato di sodio, acetazolamide, amoxicillina, ampicillina, penicillina, sulfonamidi, morfina, procaina, cimetidina, ranitidina, sali d'oro, mercurio, oxandrolone, progesterone, gemfibrozil, statine, ioduro di potassio, GMCSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), Imiquimod.

In nessun caso è stata riferita un'associazione fra farmaci assunti e psoriasi, così abbiamo indagato esclusivamente il rapporto fra l'unico farmaco sicuramente induttore di psoriasi presente nel nostro gruppo (β -bloccante) e la psoriasi.

Quattro pazienti assumevano tale classe di antipertensivi: 3 di essi erano affetti anche da psoriasi cutanea ed uno di essi anche da PsA.

Per quanto ridotto, il numero è comunque importante se si considera che fra i 12 pazienti con psoriasi, solo 6 assumevano terapie domiciliari.

Valutazione reumatologica

Tutti i pazienti sono stati valutati dal reumatologo. Tutti i pazienti , eccetto il paziente 1, il paziente 2 ed il paziente 9 hanno eseguito l'esame ecografico delle entesi.

Il paziente 1 ed il paziente 2 non hanno eseguito lo studio ecografico in quanto tale esame, inizialmente non inserito nel protocollo di studio, è stato introdotto a partire dal secondo ciclo di visite. Il paziente 9, invece non ha eseguito tale esame in quanto non è stato ritenuto necessario, dal momento che la PsA di cui soffriva era in remissione grazie al trattamento biologico con Infliximab.

La negatività dell'esame PD è giustificata dall'assenza di lesioni attive al momento della visita.

Come detto poco sopra, in occasione dei commenti al GUESS, non avendo raccolto una popolazione di controllo abbiamo confrontato i nostri dati con quelli riportati dal gruppo di Gisondi⁹².

Abbiamo confrontato la nostra popolazione asintomatica (A), considerata come tale in quanto non riferiva sintomi articolari, con una popolazione di pazienti psoriasici asintomatici (B) e con una popolazione di pazienti non affetti da psoriasi (C).

Il confronto è stato effettuato con l'utilizzo del Test del Chi-quadro corretto Yates data la scarsa numerosità del campione.

Tabella 10: valori GUESS

	Popolazione (n.36)		Popolazione asintomatica (n.29) (A)		Gisondi Cases (n.30) (B)		P value A vs B	Gisondi Controls (n.30) (C)		P value A vs C
	N°	%	N°	%	N°	%		N°	%	
Entesi del tendine quadricipite										
Spessore ≥ 6,1 mm	35	50,00	25	43,10	18	30,00	0,198	2	3,33	0,0001
Borsite sovrapatellare	2	2,86	0	0,00	1	1,67	/	0	0,00	/
Entesofiti del polo superiore della patella	51	72,86	41	70,69	41	68,33	0,9379	24	40,00	0,0015
Entesi del tendine rotuleo prox.										
Spessore ≥ 4 mm	43	61,43	35	60,34	22	36,67	0,0169	14	23,33	0,0001
Entesofiti del polo inferiore della patella	25	35,71	21	36,21	20	33,33	0,8931	12	20,00	0,0791
Entesi del tendine rotuleo dist.										
Spessore ≥ 4 mm	30	42,86	24	41,38	21	35,00	0,6005	10	16,67	0,0058
Entesofiti della tuberosità tibiale	4	5,71	1	1,72	14	23,33	0,0012	1	1,67	0,4908
Entesi del tendine achilleo dx										
Spessore ≥ 5,29 mm	8	11,43	5	8,62	10	16,67	0,3005	1	1,67	0,1936
Borsite retrocalcaneare	5	7,14	4	6,90	6	10,00	0,7837	0	0,00	/
Entesofiti del polo posteriore del calcagno	64	91,43	53	91,38	54	90,00	0,9529	20	33,33	< 0,0001
Entesi Aponeurosi plantare										
Spessore ≥ 4,4 mm	12	17,14	8	13,79	3	5,00	0,1849	0	0,00	/
Entesofiti del polo inferiore del calcagno	50	71,43	43	74,14	23	38,33	0,0002	22	36,67	0,0001
GUESS Medio	9,3 ± 3,8		9,2 ± 3,5		7,9 ± 0,6			2,9 ± 0,3		

Dal confronto con la popolazione C, emerge una significativa differenza in molte delle sedi esplorate, ove la nostra popolazione dimostra un maggiore coinvolgimento. Interessante notare però come alcune differenze, anche se quasi mai statisticamente significative, emergano anche al confronto con la popolazione B. Sicuramente tale dato deve essere analizzato in modo più approfondito con una popolazione di confronto adeguata, tuttavia non possiamo fare a meno di notare come i pazienti del lavoro di Gisoni avessero un'età maggiore (55.8 ± 13.2) ed un PASI maggiore (mediana 7.54, Range: 1.6-30.2).

Questo dato preliminare potrebbe portare ad ipotizzare che la psoriasi puramente ungueale possa essere un importante rischio per lo sviluppo di un'entesopatia subclinica anche maggiore rispetto alla psoriasi prevalentemente cutanea.

Si allegano di seguito, 2 immagini ecografiche esplicative in merito alle indagini inerenti al GUESS (spessore aumentato del tendine rotuleo e spessore aumentato della fascia plantare), oltre alla ecotomografia di un'unghia affetta da importanti alterazioni psoriasiche.

Figura 31: entesofita quadricipitale associato ad incremento dello spessore del tendine del quadricipite

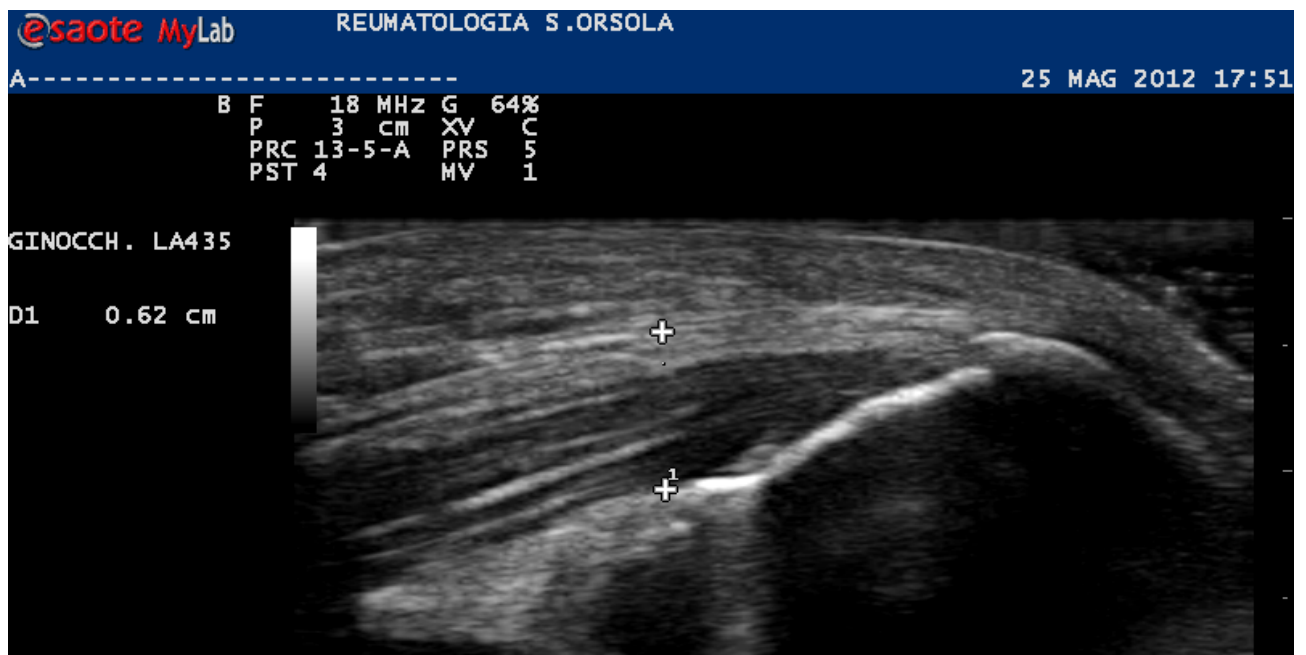


Figura 32: incremento dello spessore dell'aponeurosi plantare

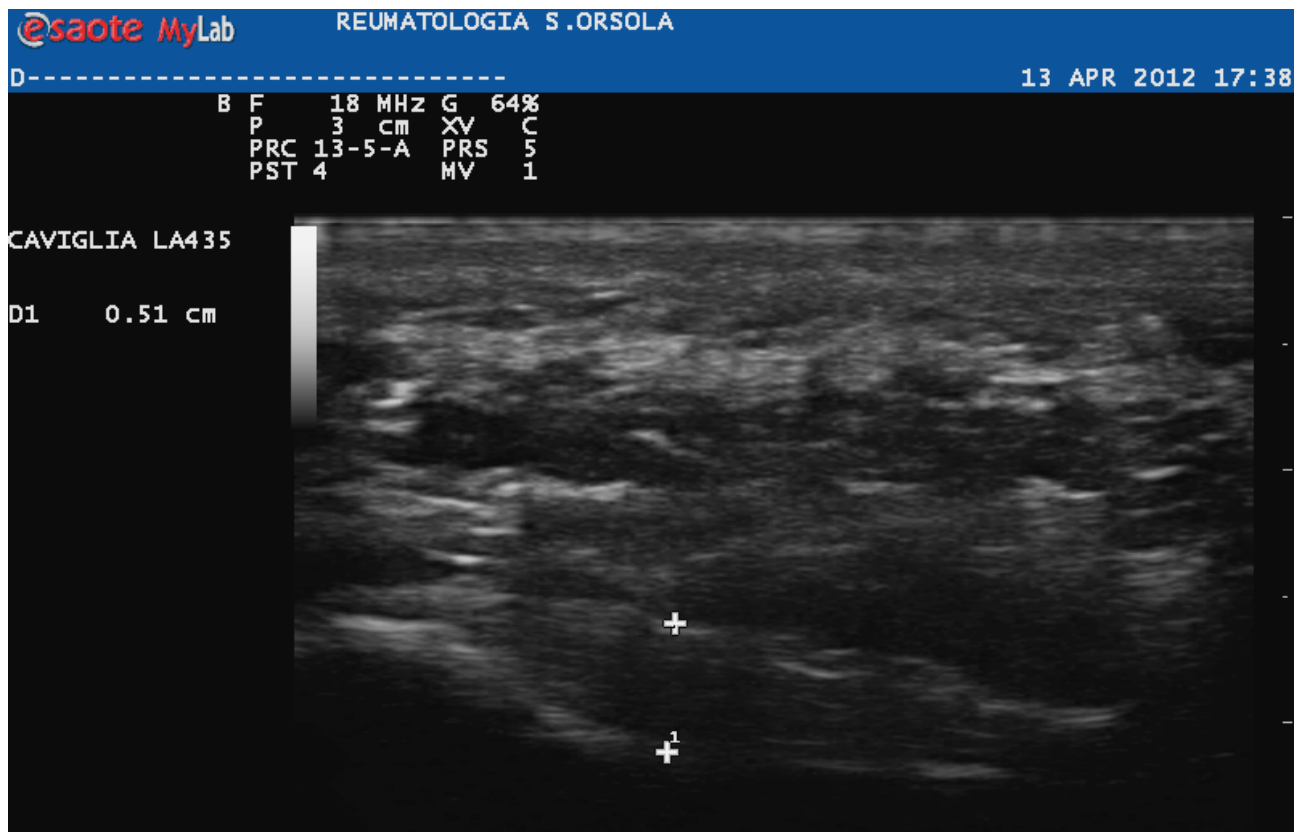


Figura 33: Onicodistrofia psoriasica severa del II dito, con versamento articolare



14. Conclusioni

L'obiettivo primario della nostra tesi era di valutare in quale misura la psoriasi puramente ungueale, rappresenti un fattore di rischio per l'instaurarsi di una PsA.

Sicuramente abbiamo verificato che una psoriasi ungueale isolata è frequentemente anticipatrice di PsA. Tale evoluzione con interessamento articolare si è infatti verificata sicuramente in 3 casi e probabilmente in ulteriori 2 casi, cioè in 5/38 casi pari al 13,16%.

Molto interessante, a nostro avviso, fra gli obiettivi secondari, è risultata essere la percentuale di guarigioni riscontrate. Non è ben noto quale percentuale di pazienti possa guarire. Una valutazione operata su una casistica pluridecennale fornirà sicuramente dati importanti.

La valutazione dell'impatto della psoriasi ungueale sulla qualità della vita dei pazienti rappresenta l'unico obiettivo che non abbiamo raggiunto, in quanto è stato scelto un questionario inadatto. È nostra intenzione perseguire il conseguimento di questo obiettivo nello studio futuro, scegliendo un test più idoneo.

Sulla base dei risultati in nostro possesso, a causa della scarsa numerosità, non è stato possibile stabilire se sussiste un rapporto fra manifestazioni cliniche e sede dell'infiammazione articolare, così come non è stato possibile evidenziare lesioni ungueali maggiormente correlate ad un rischio di sviluppare PsA.

Per concludere, tornando all'obiettivo primario, vediamo come su 38 pazienti con diagnosi di psoriasi ungueale indagati, si sia sviluppata una PsA in 5 di essi, ovvero in una percentuale del 13,16%.

Pur essendo una percentuale elevata, non differisce in modo sostanziale dai dati riportati in letteratura inerenti la psoriasi a prevalente interessamento cutaneo. Inoltre dobbiamo considerare che la PsA ha evidenziato un tempo di latenza particolarmente lungo, compreso fra i 7 ed i 15 anni.

Queste osservazioni potrebbero indurci a sostenere che una rivalutazione di tutti i nostri pazienti non sia necessaria, tuttavia per poter affermare ciò è sicuramente necessario uno studio più ampio che possa confermare i dati evidenziati dallo studio pilota ed aiutarci a capire quale sia il rischio relativo di sviluppare PsA per un paziente affetto da sola psoriasi ungueale. La conoscenza di tale percentuale, permetterebbe infatti da una parte di monitorare i soggetti a rischio più elevato, garantendo un rapido intervento in una forma di danno articolare distruttivo ed irreversibile, ed inoltre consentirebbe di evitare esami inutili o di potenziare le risorse in una determinata direzione (riduzione di esami e valutazioni successive, terapia precoce con minore incidenza di invalidità).

Lo svolgimento di questo studio ha reso però evidente come la rivalutazione di pazienti con pregressa diagnosi di psoriasi ungueale, congiuntamente agli specialisti reumatologi, sia necessaria, ma anche estremamente dispendiosa dal punto di vista di tempi e di risorse umane.

L'esame ecografico ha evidenziato un'incidenza significativamente più alta di anomalie delle entesi, nonostante l'assenza di segni clinici, rispetto non solo ad una popolazione sana, ma anche rispetto ad una popolazione descritta in letteratura affetta da psoriasi ad interesse prevalentemente cutaneo.

Questi risultati dimostrano che rilevare precocemente i segni di PsA in pazienti asintomatici affetti da psoriasi ungueale può potenzialmente influenzare positivamente la prognosi della malattia e i risultati clinici.

Ne emerge come il dermatologo rivesta un ruolo fondamentale nella diagnosi precoce e nella gestione della PsA.

15. Allegati

Allegato 1: PASE

Allegato 2: PEST

Allegato 3: Topas

Allegato 4: NAPSI

Allegato 5: DLQI

Allegato 6: GUESS

Allegato 1: questionario PASE

1) Mi sento stanco/a per gran parte del giorno

Fortemente in disaccordo

In disaccordo

Indifferente

D'accordo

Fortemente d'accordo

2) Mi fanno male le articolazioni

Fortemente in disaccordo

In disaccordo

Indifferente

D'accordo

Fortemente d'accordo

3) Mi fa male la schiena

Fortemente in disaccordo

In disaccordo

Indifferente

D'accordo

Fortemente d'accordo

4) Mi si gonfiano le articolazioni

Fortemente in disaccordo

In disaccordo

Indifferente

D'accordo

Fortemente d'accordo

5) Le articolazioni mi sembrano "calde"

Fortemente in disaccordo

In disaccordo

Indifferente

D'accordo

Fortemente d'accordo

6) Ogni tanto un intero dito della mano o del piede si gonfia e sembra una "salsiccia"

Fortemente in disaccordo

In disaccordo

Indifferente

D'accordo

Fortemente d'accordo

7) Ho notato che il dolore passa da un'articolazione all'altra (es. mi fa male il polso per alcuni giorni, poi il dolore si sposta al ginocchio e così via)

Fortemente in disaccordo

In disaccordo

Indifferente

D'accordo

Fortemente d'accordo

8) Mi sembra che i miei problemi alle articolazioni riducano la mia capacità di lavorare

Fortemente in disaccordo

In disaccordo

Indifferente

D'accordo

Fortemente d'accordo

9) I miei problemi alle articolazioni hanno ridotto la mia capacità di prendermi cura di me stesso/a, ad esempio: di vestirmi o di lavarmi i denti

Fortemente in disaccordo

In disaccordo

Indifferente

D'accordo

Fortemente d'accordo

10) Mi è capitato di avere problemi a indossare anelli o orologi

Fortemente in disaccordo

In disaccordo

Indifferente

D'accordo

Fortemente d'accordo

11) Mi è capitato di avere problemi a salire o scendere dalla macchina

Fortemente in disaccordo

In disaccordo

Indifferente

D'accordo

Fortemente d'accordo

12) Non riesco a essere attivo/a come una volta

Fortemente in disaccordo

In disaccordo

Indifferente

D'accordo

Fortemente d'accordo

13) Avverto un senso di rigidità alle articolazioni per più di 2 ore dopo essermi svegliato/a al mattino

Fortemente in disaccordo

In disaccordo

Indifferente

D'accordo

Fortemente d'accordo

14) La mattina per me è il momento peggiore del giorno

Fortemente in disaccordo

In disaccordo

Indifferente

D'accordo

Fortemente d'accordo

15) Durante il giorno impiego qualche minuto per "rimettermi in moto"

Fortemente in disaccordo

In disaccordo

Indifferente

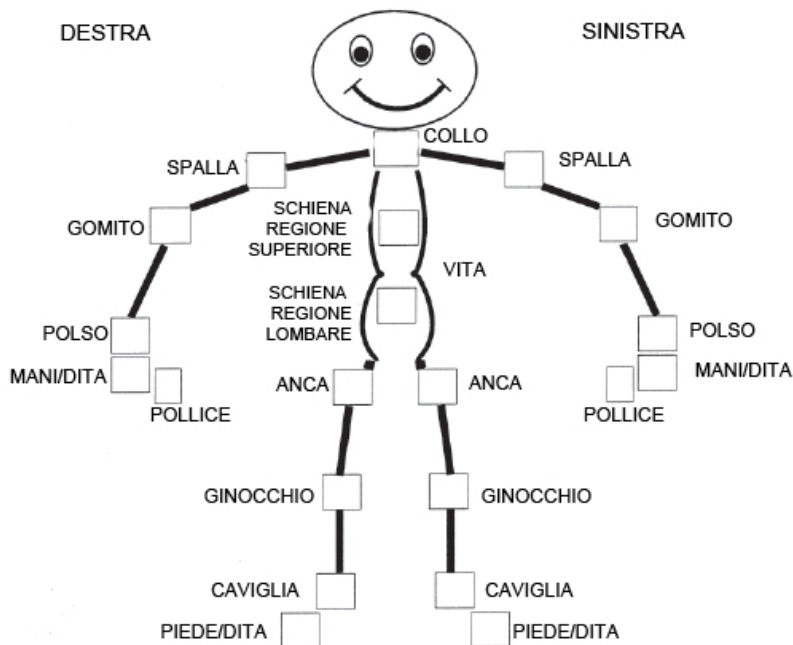
D'accordo

Fortemente d'accordo

Allegato 2: questionario PEST

	NO	SI
Ha mai riscontrato gonfiore ad una o più articolazioni?		
Un medico (di qualsiasi specialità) Le ha mai detto che soffre di artrite (NB artrite! NON artrosi!)		
Le unghie dei suoi piedi o delle sue mani hanno dei piccoli fori o dei buchetti superficiali		
Ha mai avuto dolore a livello del tallone (indipendentemente da un trauma recente)		
Le è mai capitato di avere un dito della mano o del piede gonfio e dolente senza un apparente motivo?		

INDICHI CON UNA “X” LE ARTICOLAZIONI CHE LE HANNO ARRECATO DISAGIO (QUALSIASI TIPO DI DISAGIO: RIGIDITA’, RIGONFIAMENTO, DOLORE....)



Allegato 3 : QUESTIONARIO ToPAS



Figura 1

Eruzione cutanea dei



Figura 2

Depressioni/fossette



Figura 3

Scollamento/sollevam

1) Ha mai avuto un'eruzione cutanea di colore rosso, associata a squame bianco argenteo simile a quella della figura 1 (in modo particolare, ma non obbligatoriamente, localizzate alle ginocchia, ai gomiti o a livello del cuoio capelluto)?

SI NO

2) E' mai stato visitato/a da un medico per un'eruzione cutanea?

SI NO

3) Le è mai stata fatta diagnosi di psoriasi da parte di un medico?

SI NO

4) Ha mai notato sulle Sue unghie uno dei seguenti cambiamenti?

Depressioni/fossette come mostrato in figura 2 SI NO

Scollamento dell'unghia dal letto ungueale come mostrato in figura 3 SI NO

5) Ha mai avuto dolore ad un'articolazione, rigidità ad un'articolazione o articolazioni rosse e gonfie senza che questo fosse causato da un qualsiasi trauma?

SI NO

6) Ha mai avuto un singolo dito gonfio (un gonfiore tale da dare al dito la forma di un salsicciotto) senza che questo fosse causato da un qualsiasi trauma?

SI NO

7) E' mai stato visitato/a da un medico a causa di un qualsiasi dolore articolare?

SI NO

CALCOLO DEL PUNTEGGIO

Ad ogni SI, eccetto nella domanda 4, assegnare un punto

Alla domanda 4 assegnare un punto solo se è stato risposto SI ad entrambe le domande, in caso contrario assegnare zero punti.

Calcolare il punteggio finale con la formula:

$$(R1+R2+R3) + (R4) + 2x(R5+R6+R7)$$

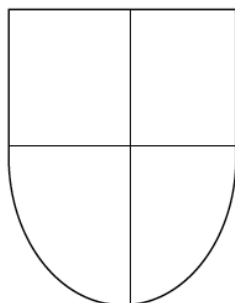
Cut Point = 8

Allegato 4

INDICE DI GRAVITA' DELLA PSORIASI UNGUEALE NAIL PSORIASIS SEVERITY INDEX – NAPSI

Valutazione numerica della gravità della psoriasi della matrice e del letto in un'unghia scelta.
I numeri ottenuti sono sommati per ottenere l'indice di gravità totale.

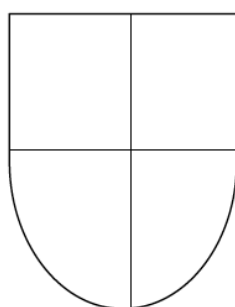
PSORIASI DELLA MATRICE: valutare la presenza di ognuno dei seguenti sintomi:
pitting, leuconichia, macchie rosse della lunula, irregolarità di superficie della lamina.



Punteggio della matrice ungueale _____

0 = nessuno
1 = presente in 1/4 dell'unghia
2 = presente in 1/2 dell'unghia
3 = presente in 3/4 dell'unghia
4 = presente in 4/4 dell'unghia

PSORIASI DEL LETTO: valutare la presenza di ognuno dei seguenti sintomi:
onicolisi, emorragie a scheggia, macchie color salmone, ipercheratosi subungueale.



Punteggio del letto ungueale _____

0 = nessuno
1 = presente in 1/4 dell'unghia
2 = presente in 1/2 dell'unghia
3 = presente in 3/4 dell'unghia
4 = presente in 4/4 dell'unghia

Punteggio totale per l'unghia _____ (0-8)

Allegato 5: DLQI

1.	Negli ultimi 7 giorni, ha avuto prurito, dolore, o sensazioni di bruciore alla pelle?	Moltissimo Molto Un po' Per niente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	Negli ultimi 7 giorni, si è sentito/a imbarazzato/a o a disagio a causa dei suoi problemi alla pelle?	Moltissimo Molto Un po' Per niente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato fastidi per fare la spesa , occuparsi della casa (o del giardino)?	Moltissimo Molto Un po' Per niente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/>
4.	Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle hanno influenzato la scelta dei vestiti da indossare?	Moltissimo Molto Un po' Per niente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/>
5.	Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle hanno influito sulle sue attività con gli altri, o di tempo libero ?	Moltissimo Molto Un po' Per niente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/>
6.	Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno reso difficile praticare sport ?	Moltissimo Molto Un po' Per niente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/>
7.	Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno impedito completamente di lavorare o di studiare?	Sì No	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non riguarda il mio caso "
	Se ha risposto "no": negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato difficoltà nel lavoro o nello studio?	Molto Un po' Per niente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato difficoltà con il/la suo/a compagno/a, con gli amici intimi o con i parenti?	Moltissimo Molto Un po' Per niente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non riguarda il mio caso "
9.	Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato difficoltà di carattere sessuale?	Moltissimo Molto Un po' Per niente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non riguarda il mio caso "
10.	Negli ultimi 7 giorni, la cura per la pelle le ha dato problemi, per esempio portandole via del tempo o sporcando in casa?	Moltissimo Molto Un po' Per niente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non riguarda il mio caso "

Allegato 6: GUESS

Glascow ultrasound enthesitis scoring system (GUESS)

Polo superiore della patella – Entesi del tendine quadricipite

- Spessore $\geq 6,1$ mm
- Borsite sovrapatellare
- Erosioni
- Entesofiti

Polo inferiore della patella – Entesi del tendine rotuleo prossimale

- Spessore ≥ 4 mm
- Erosioni
- Entesofiti

Tuberosità tibiale – Entesi del tendine rotuleo inferiore

- Spessore ≥ 4 mm
- Borsite infrapatellare
- Erosione
- Entesofita

Polo superiore del calcagno – Entesi del tendine di Achille

- Spessore $\geq 5,29$ mm
- Borsite retrocalcaneare
- Erosione
- Entesofita

Polo inferiore del calcagno – Aponeurosi plantare

- Spessore $\geq 4,4$ mm
- Erosione
- Entesofita

16. Bibliografia

1. Gladman DD. Psoriatic arthritis. In Silman AJ, Symmons DPM, eds. Classification and assessment of rheumatic disease: part 1. Baillière's clinical rheumatology. International practice and research, Vol. 9. London: Baillière's Tindall, 1995: 319–329.
2. Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum.* 1998 Jun;41(6):1103-10.
3. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T, Stern RS, Feldman SR, Rolstad T. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Oct;53(4):573.
4. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009 Feb 15;61(2):233-9. Erratum in: *Arthritis Rheum.* 2010 Apr;62(4):574
5. McGonagle D, Tan AL, Benjamin M. The nail as a Musculoskeletal Appendage. Implications for an improved understanding of a link between psoriasis and arthritis. *Dermatology* 2009;218:97-102.

6. Pando JA, Duray P, Yarboro C, Gourley MF, Klippel JH, Schumacher HR. Synovitis occurs in some clinically normal and asymptomatic joints in patients with early arthritis. *J Rheumatol*. 2000 Aug;27(8):1848-54.
7. Scarpa R, Soscia E, Peluso R, et al: Nail and distal interphalangeal joint in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1315–1319
8. Gudjónsson JE, Kárason A, Antonsdóttir AA, Rúnarsdóttir EH, Gulcher JR, Stefánsson K, Valdimarsson H. HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with Psoriasis vulgaris have distinct clinical features. *J Invest Dermatol*. 2002 Feb;118(2):362-5.
9. Fan X, Yang S, Sun LD, Liang YH, Gao M, Zhang KY, Huang W, Zhang X. Comparison of clinical features of HLA-Cw*0602-positive and -negative psoriasis patients in a Han Chinese population. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(4):335-40.
10. Ho PY, Barton A, Worthington J, Thomson W, Silman AJ, Bruce IN. 2.HLA-Cw6 and HLA-DRB1*07 together are associated with less severe joint disease in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007 Jun;66(6):807-11. Epub 2007 Jan 12.
11. Rich P, Griffiths CEM, Reich K, et al. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:224-231.

12. Gladman DD, Farewell VT. HLA studies in psoriatic arthritis: current situation and future needs . *J Rheumatol*. 2003; 30 (1): 4-6.
13. Stankler L. An experimental investigation on the site of skin damage inducing the Koebner reaction in psoriasis. *Br J Dermatol* 1969; 81:534-535.
14. Langevitz P, Buskila D, Gladman DD. Psoriatic arthritis precipitated by physical trauma. *J Rheumatol* 1990;17: 695-697.
15. Resmussen JE. The relationship between infection with group A β -haemolytic *streptococci* and the development of psoriasis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 153-154.
16. Wang Q, Vasey FB, Mahfood JP, et al. V2 regions of 16S ribosomal RNA used as a molecular marker for the species identification of *streptococci* in peripheral blood and synovial fluid from patients with psoriatis arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2055-2059.
17. Harrison BJ, Thomson W, Pepper L, Ollier WE et al. Patients who develop inflammatory polyarthritis (IP) after immunization are clinically indistinguishable from other patients with IP. *Br J Rheumatol* 1997;36:366-9.
18. McHugh NJ, Reilly PA, McHugh LA. Pregnancy outcome and autoantibodies in connective tissue disease. *Rheumatol*. 1989 Jan;16(1):42-6.
19. ThumbooJ, Uramoto K, Shbeeb MI et al. Risk factor for the development of psoriatic arthritis: a population based nested case control study. *J Rheumatol* 2002;29:757-62.

20. Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CEM et al. Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:672-676.
21. Gisondi P, Girolomoni G. Cardiometabolic comorbidities and the approach to patients with psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2009 Dec;100 Suppl 2:14-21.
22. Ritchlin C. Psoriatic Arthritis. Pathology and Pathogenesis. In: Klippel JH. *Primer of the Rheumatic Disease*, 2008 Springer: 178-184.
23. Zenz R, Eferl R, Kenner L, et al. Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins. *Nature* 2005; 437: 369-375.
24. Jongbloed S, Lebre M, Fraser A, et al. Enumeration and phenotypical analysis of distinct dendritic cell subsets in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 8: R14.
25. Martin MP, Nelson G, Lee JH, et al. Cutting edge : susceptibility to psoriatic arthritis : influence of activating killer IG-like receptor genes in the absence of specific HLA-C alleles. *J Immunol* 2002; 169: 2818-2822.
26. Ritchlin C, Haas-Smith SA, Hicks D, Cappuccio J, Osterland CK, Looney RJ. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol* 1998; 25: 1544-1552.
27. Danning CL, Illei GC, Hitchon C, Greer MR, Boumpas DT, McInnes IB. Macrophage-derived cytokine and nuclear factor kappaB p65 expression in

- synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1244-1256.
28. Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, Walters IB, Krueger JG. The majority of epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 752-759.
29. Canete JD, Pablos J, Sanmarti R, et al. Antiangiogenetic effects of anti-tumor necrosis factor therapy with infliximab in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1636-1641.
30. Goedkoop AY, Kraan MC, Teunissen MB, et al. Early effects of tumor necrosis factor alpha blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 769-773.
31. Mease PJ, Antoni CE. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(suppl 2): ii78-ii82.
32. Costello P, Bresnihan B, O'Farrelly C, Fitzgerald O. Predominance of CD8+ T lymphocytes in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1117-1124.
33. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF-alpha and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest* 2003; 111: 821-831.

- 34.Gravallese EM. Bone destruction in arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl 2): ii84-ii86.
- 35.Braun J, Bollow M, Neure L, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 499-505.
- 36.Peng H, Wright V, Usas A, et al. Synergistic enhancement of bone formation and healing by stem cell-expressed VEGF and bone morphogenetic protein-4. *J Clin Invest* 2002; 110: 751-759.
- 37.Lories RJ, Derese I, Luyten FP. Modulation of bone morphogenetic protein signalling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. *J Clin Invest* 2005; 11: 1571-1579.
- 38.Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P et al. Mechanisms of TNF-alpha and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriasis arthritis. *J Clin Invest* 2003 Mar;111(6):821-31.
- 39.Chiu YG, Shao T, Feng C et al. CD16 as a potential marker of osteoclast precursors in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2010;12(1):R14.
- 40.Tosti A, Piraccini BM, Peluso AM. Le unghie. Guida Pratica alle più comuni affezioni 1996. Cap.1, Pag.9-11.
- 41.D. A. R. de Berker, J. Andre, R. Baran. Nail biology and nail science. *Int J of Cosmetic Science*, 2007, 29, 241–275.

42. Michael Benjamin, Dennis McGonagle. Histopathologic Changes at “Synovio–Enthesal Complexes”. Suggesting a Novel Mechanism for Synovitis in Osteoarthritis and Spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Nov;56(11):3601-9.
43. McGonagle D, Gibbon W, O’Connor P, Green M, Pease C, Emery P. Characteristic magnetic resonance imaging enthesal changes of knee synovitis in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 694–700.
44. McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1080-6.
45. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet* 1998; 352: 1137–40.
46. Tan AL, Grainger AJ, Tanner SF, Emery P, McGonagle D. A high-resolution magnetic resonance imaging study of distal interphalangeal joint arthropathy in psoriatic arthritis and osteoarthritis: are they the same? *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1328–33.
47. Savnik A, Malmskov H, Thomsen HS, Graff LB, Nielsen H, Dannekiold-Samsoe B, et al. Magnetic resonance imaging of the wrist and finger joints in patients with inflammatory joint diseases. *J Rheumatol* 2001; 28: 2193–200.
48. Benjamin M, Toumi H, Suzuki D, Redman S, Emery P, McGonagle D. Microdamage and altered vascularity at the enthesis–bone interface provides

- an anatomical explanation for bone involvement in the HLA-B27-associated spondylarthritides and allied disorders. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 224–33.
49. Frediani B, Falsetti P, Storri L, Allegri A, Bisogno S, Baldi F, et al. Quadriceps tendon enthesitis in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: ultrasound examinations and clinical correlations. *J Rheumatol* 2001; 28: 2566–8.
50. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 523–33.
51. Laloux L, Voisin MC, Allain J, Martin N, Kerboull L, Chevalier X, et al. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 316–21.
52. Lee DM, Kiener HP, Brenner MB. Synoviocytes. In: Harris ED Jr, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CD, editors. *Kelley's textbook of rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: W. B. Saunders/Elsevier; 2004.
53. Turner IH, Harle P, Muller-Ladner U, Gay RE, Gay S. The different stages of synovitis: acute vs chronic, early vs late and non-erosive vs erosive [review]. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 19–35.

54. Kinne RW, Brauer R, Stuhlmüller B, Palombo-Kinne E, Burmester GR. Macrophages in rheumatoid arthritis [review]. *Arthritis Res* 2000; 2: 189–202.
55. Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease [review]. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 823–35.
56. McGonagle D, Lories R, Tan AL, Benjamin M. The Concept of a “Synovio-Enthesal Complex” and Its Implication for Understanding Joint Inflammation and Damage in Psoriatic Arthritis and Beyond. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2482-2491.
57. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O’Connor P, Gibbon W, Hawkey P, Henshaw K, et al. Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 534–7.
58. Benjamin M, Moriggl B, Brenner E, Emery P, McGonagle D, Redman S. The “enthesis organ” concept: why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3306–13.
59. Tan AL, Benjamin M, Toumi H, Grainger AJ, Tanner SF, Emery P, et al. The relationship between the extensor tendon enthesis and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis – a high-resolution MRI and histological study. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 253–6.

60. McGonagle D, Gibbon W, O'Connor P, Green M, Pease C, Emery P. Characteristic magnetic resonance imaging enthesal changes of knee synovitis in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1998 Apr;41(4):694-700.
61. Jevtic V, Watt I, Rozman B, Kos-Golja M, Demsar F, Jarh O. Distinctive radiological features of small hand joints in rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis demonstrated by contrast-enhanced (Gd-DTPA) magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol.* 1995 Jul;24(5):351-5.
62. McGonagle D, Tan AL, Benjamin M. The biomechanical link between skin and joint disease in psoriasis and psoriatic arthritis: what every dermatologist needs to know. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jan;67(1):1-4.
63. Sahin GO, Akyol M, Ozçelik S. An unusual Koebner phenomenon secondary to PPD with pustular and arthropathic psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2007 Sep-Oct;17(5):446. Epub 2007 Aug 2.
64. Baran R, Dawber RPR (eds). Diseases of the nail and their management. Oxford, Black-well Scientific Publications, 1984.
65. Zaias N. Nail in health and diseases, ed 2. London, Appleton and Lange, 1990.
66. McGonagle D. Enthesitis: an autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Sep;23 Suppl 1:9-13. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03363.x.

- 67.Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973, 3: 55-78.
- 68.Helliwell P, Marchesoni A, Peters M, Barker M, Wright V. A re-evaluation of the osteoarthricular manifestation of psoriasis. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 339-345.
- 69.Taylor WJ, Gladman DD, Helliwell PS, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2665–2673.
- 70.Brockbank J, Schentag CT, Gladman DD. Characteristics of dactylitis in psoriatic arthritis (PsA). *J Rheumatol* 2001; 28: 1416.
- 71.Battistone MJ, Manaster BJ, Reda DJ, Clegg DO. The prevalence of sacroiliitis in psoriatic arthritis: new perspectives from a large, multicenter cohort. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Skeletal Radiol* 1999; 28: 196–201.
- 72.Gladman DD, Brubacher B, Buskila D, Langevitz P, Farewell VT. Differences in the expression of spondyloarthropathy: a comparison between ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Genetic and gender effects. *Clin Invest Med* 1993; 16: 1–7.
- 73.Gladman DD, Shuckett R, Russel ML, et. Al. Psoriatic arthritis (PSA)- an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 62: 127-141.

74. Williamson L, Dockerty JL, Dalbeth N, et al. Gastrointestinal disease and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 1469-1470.
75. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, et al. Cardiovascular risk profile of patients with spondyloarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34: 585-592.
76. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BDM, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1131-1135.
77. Kleinert S, Feuchtenberger M, et al. Psoriatic arthritis: clinical spectrum and diagnostic procedures. *Clinics in Dermatology* 2007; 25: 519-523
78. Chandran V, Gladman DD. Update on biomarkers in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2010 Aug;12(4):288-94. doi: 10.1007/s11926-010-0107-0.
79. Taylor WJ, Gladman DD, Helliwell PS, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2665–2673.
80. Ory PA, Gladman DD, Mease PJ. Psoriatic arthritis and imaging. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 2: ii55–57.
81. Tan AL, McGonagle D. Imaging of seronegative spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 1045-59.

82. Gutierrez M, Filippucci E, De Angelis R, Filosa G, Kane D, Grassi W. A sonographic spectrum of psoriatic arthritis: “the five targets”. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 133-142.
83. De Simone C, Guerriero C, Giampetruzzi AR, Costantini M, Di Gregorio F, Amerio P, et al. Achilles tendinitis in psoriasis: clinical and sonographic findings. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:217–22.
84. Scarpa R, Cuocolo A, Peluso R, et al. Early Psoriatic Arthritis: The Clinical Spectrum. *J Rheumatol* 2007; 35:137-141.
85. McQueen F, Lassere M, Østergaard M. Magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis: a review of the literature. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: 207
- Nash P, Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl 2): ii74-ii77.
86. Dominguez P, Husni ME, Garg A and Qureshi AA. Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation (PASE) Questionnaire and the Role of Dermatologists: A Report from the GRAPPA 2009 Annual Meeting. *J Rheumatol* 2011;38:548-550.
87. Helliwell PS. Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST): A Report from the GRAPPA 2009 Annual Meeting. *J Rheumatol* 2011;38:551-55.
88. Chandran V, Gladman DD. Toronto Psoriatic Arthritis Screening (ToPAS) Questionnaire: A Report from the GRAPPA 2009 Annual Meeting. *J Rheumatol* 2011;38:546-547.

89. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: A useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:206-212.
90. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994 May;19(3):210-6.
91. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 905–10.
92. Gisondi P, Tinazzi I, El-Dalati G, Gallo M, Biasi D, Barbara LM, Girolomoni G. Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy: a hospital-based case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jan;67(1):26-30. Epub 2007 Aug 24.
93. Naldi L, Chatenoud L, Linder D et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol*. 2005 Jul;125(1):61-7.
94. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, Krueger GG. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol*. 2005 Dec;141(12):1527-34.
95. Bardazzi F, Balestri R, Baldi E et al. Correlation between BMI and PASI in patients affected by moderate to severe psoriasis undergoing biological therapy. *Dermatol Ther*. 2010 Jan-Feb;23 Suppl 1:S14-9.

17. Ringraziamenti

Un sentito ringraziamento alla Dott.ssa Bianca Maria Piraccini ed alla Prof.ssa Annalisa Patrizi. Non posso esimermi inoltre dal ringraziare i colleghi della Reumatologia la Prof.ssa Nazzarena Malavolta e la Dott.ssa Elisa Rossi, il cui prezioso contributo ha reso possibile la stesura di questa tesi. Rivolgo inoltre un doveroso ringraziamento al Dott. Riccardo Balestri, alla Dott.ssa Michela Starace e al Dott. Federico Bardazzi.