

UNIVERSITÀ' DEGLI STUDI DEL MOLISE



**Dottorato di Ricerca in Scienze per la Salute
(XXV ciclo)**

TESI DI DOTTORATO

**SPONDILOARTRITI:
NUOVI APPROCCI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI
E RUOLO DELL'ETÀ**

SETTORE SCIENTIFICO DISCIPLINARE: MED/16

DOTTORANDO: *Dott. Salvatore D'Angelo*

TUTOR/RELATORE: *Ch.mo Prof. Nicola Ferrara*

COORDINATORE: *Ch.mo Prof. Guido Maria Grasso*

ANNO ACCADEMICO 2011-2012

INDICE

ABBREVIAZIONI	3
SUMMARY	5
RIASSUNTO	7
INTRODUZIONE: LE SPONDILOARTRITI	9
ASPETTI GENERALI E CRITERI DI CLASSIFICAZIONE.....	9
SPONDILITE ANCHILOSANTE.....	17
ARTRITE PSORIASICA.....	21
ARTRITE REATTIVA.....	25
SPONDILOARTRITI ASSOCIATE A MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI.....	28
SPONDILOARTRITI INDIFFERENZIATE.....	30
SCOPO DELLA TESI	33
PAZIENTI E METODI	35
RISULTATI	37
DISCUSSIONE	42
BIBLIOGRAFIA	45

ABBREVIAZIONI

AE	SpA associate a malattie infiammatorie intestinali o artriti enteropatiche
AP	Artrite psoriasica
APGA	Artrite psoriasica ad esordio nel giovane adulto
APT	Artrite psoriasica ad esordio tardivo
AR	Artrite Reumatoide
ARe	Artrite reattiva
AS	Ankylosing Spondylitis
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
CRP	C-reactive protein
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate
ESSG	European Spondyloarthropathy Study Group
EULAR	European League Against Rheumatism
HLA	Human leukocyte antigen
IBD	Inflammatory bowel disease
IESPE	Edema improntabile infiammatorio delle estremità
IL	Interleuchina
LOPsA	Late-onset psoriatic arthritis
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PCR	Proteina C reattiva
PsA	Psoriatic arthritis
ReA	Reactive Arthritis
SA	Spondilite anchilosante
SJC	Swollen Joint Count

SpA	Spondiloartriti
TJC	Tender Joint Count
TNF- α	Tumor Necrosis Factor α
uSpA	Undifferentiated spondyloarthritis
VES	Velocità di eritrosedimentazione
YOPsA	Younger-onset psoriatic arthritis

SUMMARY

Background. Psoriatic arthritis (PsA) is a heterogeneous chronic inflammatory disease characterized by a wide clinical spectrum and a variable course. It is classified in the spondyloarthritis (SpA) complex together with primary ankylosing spondylitis (AS), arthritis associated with inflammatory bowel disease (IBD), reactive arthritis (ReA) and forms that fail to meet criteria for definite categories, which are labelled as undifferentiated SpA (uSpA)

PsA is generally observed in middle-aged patients but can also begin in the elderly. With the increasing life expectancy, it is highly likely that the number of patients with late-onset PsA will increase. The aim of the study was to establish in a cohort of patients with early PsA whether the age at the disease onset may influence the clinical and laboratory characteristics and the performance of CASPAR criteria.

Methods. Consecutive patients with a diagnosis of early (symptom duration < 52 weeks) PsA, made by rheumatologists with long-standing expertise in PsA, were recruited in a prospective study. According to the age at the onset of musculoskeletal manifestations, patients were divided into younger-onset (YOPsA) (age < 60 years) and late-onset (LOPsA) (onset age \geq 60 years) PsA. Clinical features and sensitivity of the CASPAR criteria were studied in accordance to this age stratification.

Results. During a 3-year recruitment period, 76 PsA patients (34 M, 42 F; age 49 ± 16 , range 16-90 years) with a disease duration of 20 ± 15 weeks (range 1-52) were enrolled. Compared to the 60 patients with YOPsA, the 16 patients with LOPsA had a significant shorter disease duration (15 ± 17 vs. 21 ± 15 weeks, $p < 0.05$) and showed more frequently increased levels of ESR (75% vs. 43%, $p < 0.05$) and CRP (87% vs. 52%, $p < 0.01$). In addition, patients with LOPsA developed more frequently inflammatory extremity

swelling with pitting edema (IESPE) over the dorsum of hands and/or of the feet (56% vs. 13%, $p < 0.01$). There were no other significant differences between the 2 groups even though more males were observed in the LOPsA group (56% vs. 42%, $p > 0.05$). The sensitivity of the CASPAR criteria was similar in YOPsA (78%) and LOPsA (75%).

Conclusions. Among patients with early PsA, some clinical and laboratory features may differ depending on the age at disease onset. However, in contrast with previous studies on patients with PsA of longer disease duration, early LOPsA is not more severe than early YOPsA. Finally, the CASPAR criteria seem to work similarly well in early LOPsA and YOPsA.

RIASSUNTO

Introduzione. L'artrite psoriasica (AP) è una malattia infiammatoria cronica caratterizzata da un ampio spettro clinico ed un decorso variabile. È classificata nell'ambito del gruppo delle spondiloartriti (SpA) al quale appartengono anche la spondilite anchilosante primitiva (SA), le artriti associate alle malattie infiammatorie intestinali o artriti enteropatiche (AE), l'artrite reattiva (ARe) e le forme che non rientrano in nessuna delle suddette categorie e sono etichettate come SpA indifferenziate.

L'AP esordisce di solito nei pazienti dell'età intermedia ma può anche insorgere nell'età senile. Con l'allungamento dell'aspettativa di vita è molto probabile che nel prossimo futuro il numero di pazienti con un'AP ad esordio tardivo incrementerà.

Lo scopo principale del lavoro è quello di identificare, in una casistica di pazienti con recente esordio della malattia, gli aspetti clinici e laboratoristici caratterizzanti l'AP ad esordio tardivo rispetto alle forme del giovane adulto. Contestualmente, è stata valutata la performance dei criteri classificativi CASPAR nei 2 gruppi di pazienti.

Metodi. Sono stati arruolati tutti i pazienti consecutivi con una diagnosi di AP in fase precoce (durata dei sintomi < 52 settimane) fatta da un reumatologo con una lunga esperienza clinica nel campo dell'AP.

I soggetti reclutati sono stati divisi in 2 gruppi a seconda dell'età di esordio delle manifestazioni cliniche: AP tardiva (APT) (età d'esordio \geq 60 anni) e AP giovane adulto (APGA) (età d'esordio < 60 anni).

Le diverse manifestazioni cliniche e la sensibilità dei criteri CASPAR sono stati valutati sulla base di questa stratificazione dell'età.

Risultati. Durante il periodo di reclutamento di 3 anni, sono stati valutati 76 pazienti con AP (34 M, 42 F; età 49 ± 16 , range 16-90 anni) con una durata di malattia di 20 ± 15

settimane (range 1-52). Confrontandoli con i 60 pazienti con APGA, i 16 pazienti con APT avevano una durata di malattia significativamente più breve (15 ± 17 vs. 21 ± 15 settimane, $p < 0.05$) e presentavano più frequentemente incrementi di VES (75% vs. 43%, $p < 0.05$) e PCR (87% vs. 52%, $p < 0.01$). Inoltre, i pazienti con APT manifestavano più frequentemente una tumefazione flogistica con edema improntabile (IESPE) del dorso di mani e piedi (56% vs. 13%, $p < 0.01$). Non sono state rilevate altre differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi anche se la percentuale di maschi era superiore nel gruppo APT (56% vs. 42%, $p > 0.05$).

Per quanto concerne la performance dei criteri CASPAR, la sensibilità è risultata sovrapponibile (78% per APGA, 75% per APT).

Conclusioni. Nell'ambito dei pazienti con AP di recente insorgenza, alcuni aspetti clinici e laboratoristici possono differire sulla base dell'età di esordio della malattia.

Comunque, a differenza di precedenti studi condotti su pazienti con AP di maggiore durata di malattia, le forme all'esordio di APT non sembrano più severe delle forme all'esordio di APGA. Infine, i criteri CASPAR sembrano funzionare allo stesso modo nei 2 gruppi di pazienti.

INTRODUZIONE: LE SPONDILOARTRITI

Le spondiloartriti (SpA) o spondilo-entesoartriti sieronegative rappresentano un gruppo di malattie infiammatorie articolari che hanno in comune molteplici aspetti epidemiologici, patogenetici, clinici e radiologici (1, 2). Il termine spondilo-entesoartrite rimarca i tre aspetti principali che caratterizzano queste affezioni, quali l'interessamento del rachide, delle entesi e delle articolazioni periferiche.

In questo gruppo sono classificate le seguenti patologie:

- Spondilite anchilosante (SA) primitiva
- Artrite psoriasica (AP)
- Artrite reattiva (ARe)
- SpA associate a malattie infiammatorie intestinali o artriti enteropatiche (AE)
- SpA indifferenziate

Epidemiologia

La prevalenza delle SpA varia, a seconda delle popolazioni studiate, dallo 0.2% all'1.9%. In Italia (nella regione Marche) è stata riportata una prevalenza di circa l'1% per le SpA, tra le quali l'AP risulta la più frequente (0.42%) (3).

Le SpA esordiscono in genere in soggetti di età compresa tra i 20 e i 40 anni ma l'esordio precoce (prima dei 16 anni) o tardivo (dopo i 50 anni) rappresenta una modalità non infrequente.

Eziopatogenesi

Nel processo eziopatogenetico delle SpA sono importanti fattori genetici predisponenti (es. HLA B27) ed ambientali scatenanti (es. agenti infettivi).

L'antigene di istocompatibilità di classe I HLA B27 risulta strettamente correlato alla suscettibilità di sviluppare i vari tipi di SpA e, in particolare, alla loro localizzazione assiale; tuttavia, la prevalenza di tale marcatore varia in rapporto al tipo di malattia (95% nei pazienti con SA, 40% nei pazienti con AP) ed alle caratteristiche etniche del paziente. Le infezioni batteriche sono da tempo riconosciute come un possibile fattore eziologico di molte SpA. È stata dimostrata la possibilità da parte di Chlamydie e di alcuni enterobatteri di scatenare un'ARe.

Quadro clinico

La sede primaria del processo infiammatorio delle SpA è l'entesi, cioè il punto di inserzione ossea di legamenti, tendini e di altre componenti fibro/cartilaginee dell'apparato locomotore (4) (Figura 1). Tale interessamento è responsabile di gran parte delle manifestazioni cliniche tipiche delle SpA, sia assiali che periferiche, quali la sacroileite, la spondilite, l'entesite e l'oligoartrite (5) (Figura 2).

Figura 1. Rappresentazione schematica delle entesi e dell'entesite

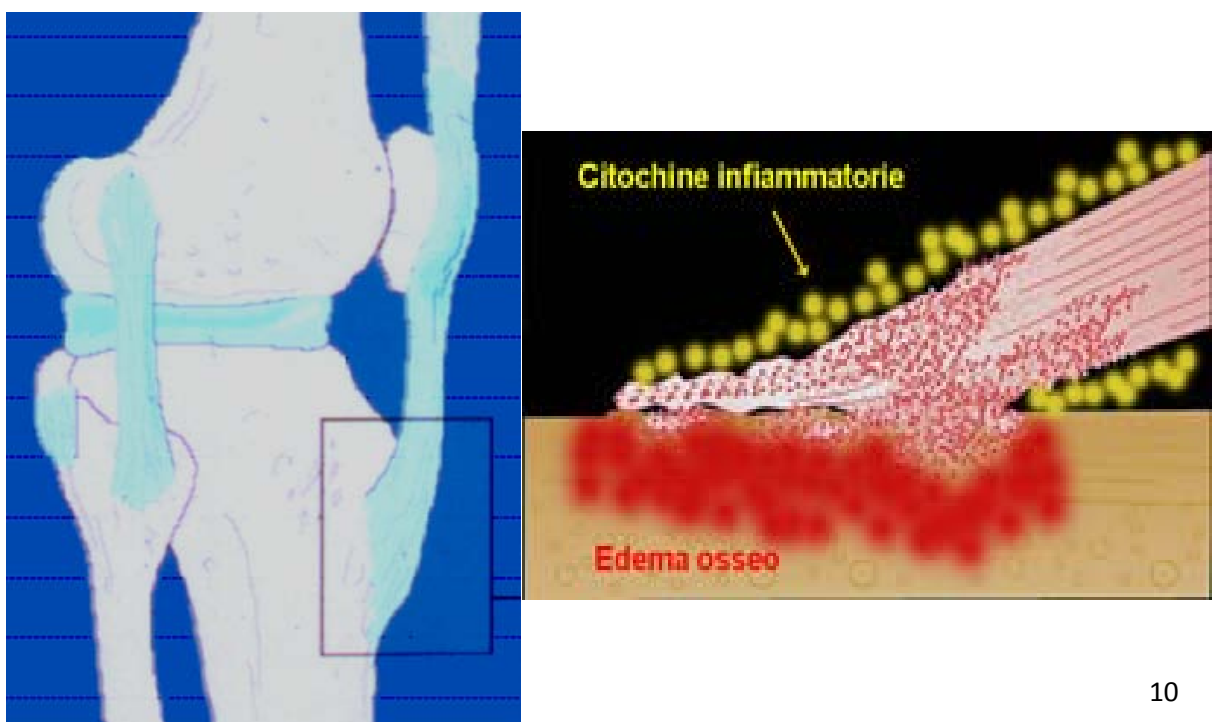
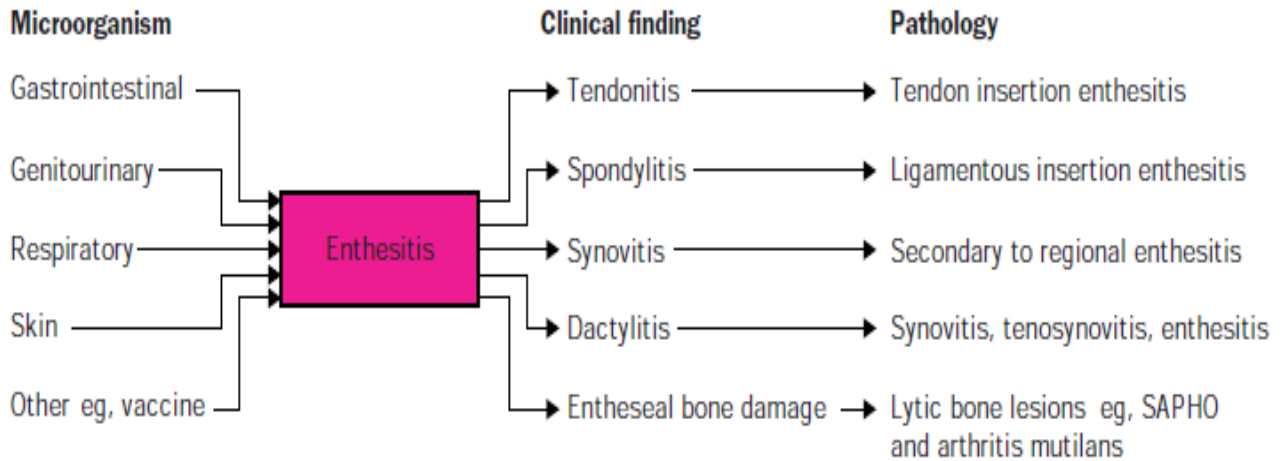


Figura 2. Un interessamento infiammatorio primitivo delle entesi può spiegare tutte le manifestazioni cliniche delle spondiloartriti.



Modificato da McGonagle et al. (5)

Inoltre, vanno menzionate le manifestazioni extra-articolari come quelle oculari (uveite anteriore, congiuntivite), mucocutanee (psoriasi, cheratoderma blenorragico, balanite circinata), cardiache (insufficienza aortica, disturbi di conduzione atrio-ventricolare) ed intestinali (colite cronica).

Valutazione di laboratorio

Non esistono test di laboratorio “diagnostici” per le SpA. L’aggettivo “sieronegativo” sottolinea la negatività dei test per il fattore reumatoide nella maggior parte dei casi di SpA. Un incremento degli indici di flogosi si riscontra in circa il 60% dei casi. La presenza o l’assenza dell’ HLA B27 non è sufficiente a confermare o ad escludere la diagnosi di SpA.

Indagini strumentali

Sebbene la diagnosi di SpA si basi essenzialmente sulle manifestazioni cliniche, le metodiche di imaging sono fondamentali per confermare il sospetto diagnostico, per definire l'estensione della malattia e per seguirne l'evoluzione.

Le alterazioni rilevabili con la radiologia convenzionale sono solitamente tardive. Per poter identificare i segni precoci del coinvolgimento entesitico, occorre utilizzare metodiche a più elevata sensibilità quali l'Ecografia combinata con il power Doppler e, soprattutto, la Risonanza Magnetica (RM).

Classificazione

Non è sempre agevole differenziare tra loro le diverse SpA perché sono molti gli aspetti clinici in comune.

L'European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) nel 1991 ha proposto criteri classificativi dell'intero gruppo delle SpA (6). Questi criteri (tabella 1) hanno un'alta specificità e sensibilità ma non sono sufficienti a classificare pazienti con manifestazioni isolate (artrite periferica, dattilite, entesite, rachialgia infiammatoria o uveite anteriore acuta).

Tabella 1: Criteri classificativi delle spondiloartriti dell'European Spondyloarthropathy Study Group

Criteri maggiori (almeno uno)

- Dolore infiammatorio vertebrale (cervicale, dorsale o lombare) con almeno 4 delle seguenti caratteristiche: a) durata superiore ai 3 mesi; b) esordio insidioso; c)
- Artrite periferica asimmetrica o prevalentemente localizzata agli arti inferiori

Criteri minori (almeno uno)

- Familiarità (primo o secondo grado) per spondilite anchilosante, psoriasi, artrite
- Psoriasi (pregressa o in atto, documentata da un medico)
- Malattia infiammatoria intestinale (morbo di Crohn o colite ulcerosa, confermati)
- Dolore gluteo alternante (riferito o in atto)
- Entesopatia (dolore spontaneo, riferito o in atto, o dolorabilità alla pressione)
- Uretrite o cervicite non gonococcica o diarrea acuta nel mese precedente
- Reperto radiologico di sacroileite definita (se bilaterale grado 2-4, se monolaterale)

Sensibilità 87%, specificità 87% (con sacroileite)

Sensibilità 77%, specificità 89% (senza sacroileite)

Modificato da Dougados et al. (6)

I criteri di Amor (tabella 2) hanno il vantaggio, rispetto a quelli ESSG, di poter classificare come SpA indifferenziate anche quelle forme che non presentano almeno uno dei due criteri maggiori ESSG (dolore infiammatorio vertebrale o artrite periferica) (7). Comunque, anch'essi non sono in grado di classificare pazienti con manifestazioni isolate (nessun singolo criterio raggiunge il punteggio minimo di 6).

Tabella 2: Criteri classificativi delle spondiloartriti secondo Amor

Parametro	Punteggio
<i>A. Sintomi clinici o storia di</i>	
1. Dolore notturno e/o rigidità mattutina del rachide lombare o dorsale	1
2. Oligoartrite asimmetrica	2
3. Dolore gluteo mal localizzato	1
Dolore gluteo alternante	2
4. Dita delle mani o dei piedi “a salsicciotto”	2
5. Talalgia o altra entesopatia ben definita	2
6. Irite	2
7. Uretrite non gonococcia o cervicite entro un mese dall’esordio dell’artrite	1
8. Diarrea acuta entro un mese dall’esordio dell’artrite	1
9. Psoriasi e/o balanite e/o malattia infiammatoria intestinale in atto o pregressa	2
<i>B. Reperti radiologici</i>	
10. Sacroileite (stadio 2 o più se bilaterale, stadio 3 o più se unilaterale)	2
<i>C. Predisposizione genetica</i>	
11. Positività dell’antigene HLA B27 e/o storia familiare di spondilite anchilosante, artrite reattiva, psoriasi, uveite o malattia	2
<i>D. Risposta al trattamento</i>	
12. Miglioramento del dolore entro 48 ore dall’assunzione di un FANS	2
<u>e/o rapida (48 ore) ricomparsa dopo la sospensione</u>	

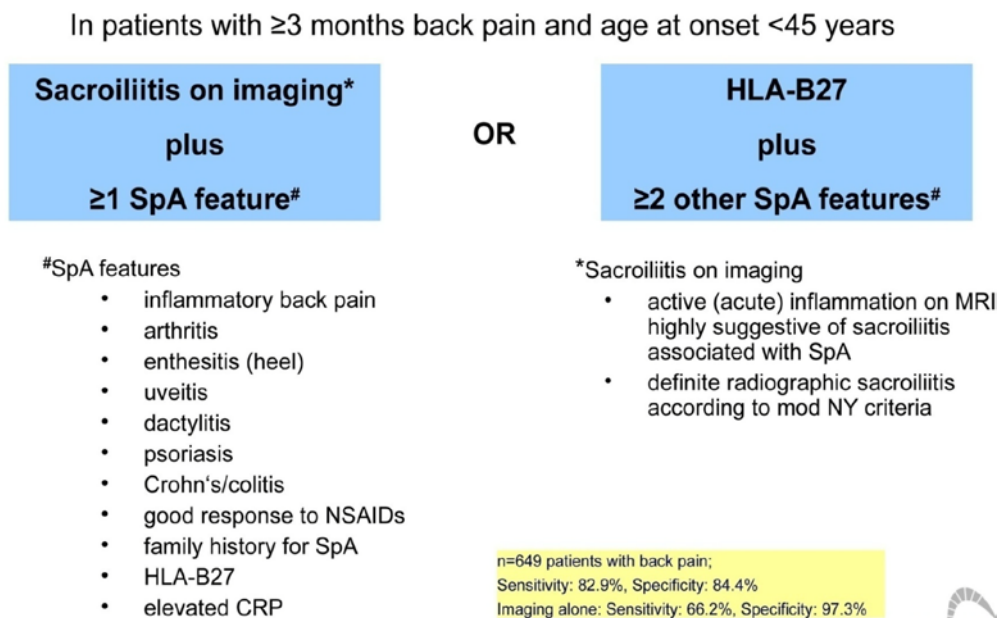
Un paziente è considerato affetto da spondiloartrite in presenza di un punteggio ≥ 6 .

Sensibilità 90%, specificità 87%

Modificato da Amor et al. (7)

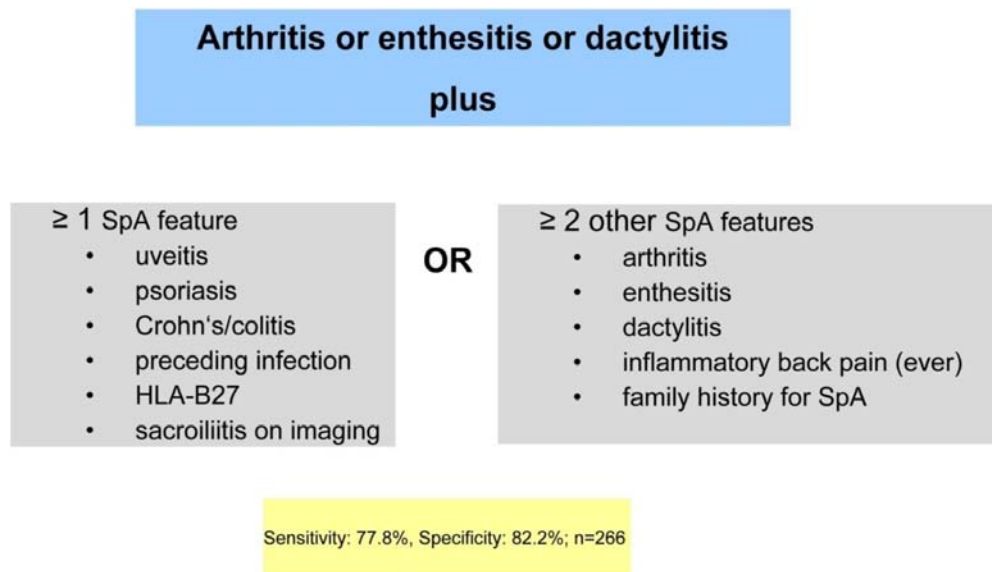
L'avvento di nuove metodiche di imaging, in particolare della RM, e la possibilità di nuovi e più efficaci trattamenti ha rinnovato l'interesse verso la classificazione delle SpA. Il gruppo ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) ha recentemente sviluppato e validato nuovi criteri per le forme assiali (spondilite, sacrolite) (Figura 3) e per le forme periferiche (artrite, entesite, dattilite) (Figura 4).

Figura 3. Criteri ASAS per la classificazione delle spondiloartriti assiali



Modificato da Rudwaleit et al. (8)

Figura 4. Criteri ASAS per la classificazione delle spondiloartriti periferiche



Modificato da Rudwaleit et al. (9)

I criteri ASAS funzionano molto meglio rispetto ai precedenti nel classificare le diverse forme di SpA. Possono pertanto rappresentare un importante supporto negli studi e nella pratica clinica, soprattutto per i pazienti con un recente esordio della malattia.

Terapia

La terapia delle SpA si basa, in generale, sull'associazione di un anti-infiammatorio non steroideo (FANS) con farmaci cosiddetti "modificanti l'evoluzione della malattia" (disease modifying anti-rheumatic drugs o DMARDs) quali la sulfasalazina, il metotressato, la leflunomide e la ciclosporina. Questi ultimi, comunque, non svolgono un ruolo centrale così come nell'artrite reumatoide (AR), non avendo dimostrato la capacità di ridurre il danno erosivo. Da alcuni anni sono disponibili i farmaci bloccanti il Tumor Necrosis Factor α (anti-TNF α): infliximab, adalimumab, etanercept e golimumab. Questi sono

molto efficaci sui sintomi ed i segni delle SpA ed hanno dimostrato di poter arrestare o ritardare l'evoluzione del danno radiologico.

SPONDILITE ANCHILOSANTE

La Spondilite Anchilosante (SA), la forma più tipica delle SpA, è una malattia infiammatoria cronica ad eziologia sconosciuta che colpisce prevalentemente lo scheletro assiale (articolazioni sacro-iliache e colonna vertebrale) ma che può coinvolgere anche le articolazioni e le entesi periferiche (10).

La forma primitiva (o idiopatica) è quella che insorge al di fuori di ogni altra condizione e va distinta dalla secondaria che può comparire in corso di psoriasi, artrite reattiva o malattia infiammatoria cronica intestinale.

Nel corso degli anni sono state proposte più serie di criteri classificativi per la SA come entità clinica a sé stante. Attualmente, quelli più utilizzati sono i criteri di New York modificati (Tabella 3).

Per poter classificare un paziente come affetto da SA occorre che sia soddisfatto il criterio radiologico (sacroileite bilaterale di almeno II grado o sacroileite monolaterale di almeno III grado) in presenza di almeno un criterio clinico. Negli ultimi tempi, sono stati elaborati altri criteri che tengano conto di immagini RM, in grado di evidenziare lesioni di recente comparsa (8).

Tabella 3. Criteri classificativi per la spondilite anchilosante (criteri di New York modificati)

-
1. Lombalgia di durata superiore a 3 mesi che recede con il movimento e non migliora con il riposo
 2. Limitazione funzionale del rachide lombare nel piano sagittale e frontale
 3. Ridotta espansione toracica corretta per sesso e per età
 4. Sacroileite bilaterale di grado II-IV o monolaterale di grado III-IV*
-

Spondilite anchilosante definita in caso di presenza del criterio radiologico [4] più almeno un criterio clinico [1-3]

*Grado I = dubbio; Grado II = sclerosi, piccole erosioni, pseudo allargamento; Grado III = sclerosi, erosioni grossolane; Grado IV = anchilosi

Modificato da van der Linden et al. (11)

La prevalenza della SA varia, a seconda dell'etnia e dei criteri classificativi utilizzati, tra lo 0.2 e l'1.8%. In Italia uno studio recente condotto nelle Marche ha mostrato una prevalenza dello 0.37% (3).

La malattia esordisce in genere in soggetti di età compresa tra i 20 e i 40 anni; meno del 5% dei casi ha un esordio dopo i 45 anni. Il rapporto F/M è di 1/3. Di solito l'espressione clinica della SA è più severa nei soggetti di sesso maschile.

Quadro clinico

Manifestazioni articolari

Il tipico sintomo di presentazione è rappresentato da una lombalgia e/o da un dolore gluteo ("sciatica mozza") di tipo infiammatorio. Il dolore lombare è, però, un sintomo molto comune, presente fino all'80% della popolazione generale; pertanto, la lombalgia

infiammatoria della SA va differenziata da quella non infiammatoria. I caratteri distintivi sono: esordio prima dei 40 anni; carattere insidioso; persistenza da almeno 3 mesi; associazione con rigidità mattutina; miglioramento con l'esercizio.

Il coinvolgimento delle articolazioni costo-vertebrali e costo-trasversarie e le entesiti della manubrio-sternale, delle costo-sternali e delle inserzioni dei muscoli respiratori possono causare un dolore toracico che si accentua con la tosse e gli starnuti.

Il coinvolgimento di tutto il rachide con il suo progressivo irrigidimento è responsabile di una importante limitazione funzionale e di alterazioni posturali tipiche (protrusione anteriore del tratto cervicale, ipercifosi dorsale, abolizione della lordosi lombare); l'interessamento della gabbia toracica determina una ridotta capacità ventilatoria compensata dall'aumento della respirazione diaframmatica.

Il processo entesitico può determinare dolorabilità alla pressione in alcuni siti extra-articolari come le giunzioni costo-sternali, i processi spinosi, le creste iliache, i grandi trocanteri femorali, le tuberosità ischiatiche, la tuberosità tibiale ed i talloni (entesite achillea e fascite plantare).

Le anche sono le articolazioni extra-assiali più frequentemente coinvolte. Il loro interessamento determina dolore alla radice della coscia irradiato anche al ginocchio, con riduzione della rotazione e dell'abduzione.

Manifestazioni extra-articolari

L'uveite anteriore acuta (o iridociclite) è la manifestazione extra-articolare più comune delle SpA (25% dei casi). Essa non è correlata all'attività della malattia articolare ed è più frequente nei pazienti HLA B27 positivi. L'iridociclite è tipicamente acuta, monolaterale, e ricorrente. Si manifesta con arrossamento e dolore oculare; vi sono disturbi visivi, fotofobia ed aumentata lacrimazione.

Nel corso della malattia possono comparire anche manifestazioni cardiovascolari (quali l'aortite ascendente, l'insufficienza aortica e le anomalie di conduzione) che diventano più frequenti con l'aumentare della durata di malattia. I disturbi di conduzione possono tipicamente variare o regredire nel tempo. In alcuni casi l'uveite e le manifestazioni cardiovascolari possono presentarsi in maniera isolata come unica manifestazione associata all'antigene HLA B27.

Laboratorio

Generalmente gli esami ematochimici non sono utili. La VES è spesso elevata (fino al 75% dei pazienti) ma non correla con l'attività di malattia. La ricerca dell'HLA B27 non può essere usata come test diagnostico; tale antigene, infatti, è presente nel 70-90% dei pazienti ed in una percentuale, variabile da popolazione a popolazione, di soggetti sani (4-5% in Italia).

Imaging

Sebbene la diagnosi di SA si basi essenzialmente sulle manifestazioni cliniche, le metodiche di imaging sono fondamentali per confermare il sospetto diagnostico.

Le alterazioni rilevabili con la radiologia convenzionale sono solitamente tardive. Per poter identificare i segni precoci di coinvolgimento assiale occorre utilizzare metodiche a più elevata sensibilità quali la RM con sequenze T1 con somministrazione di gadolinio o con sequenze T2 con soppressione del grasso (ad es. STIR T2), senza mezzo di contrasto.

La TC presenta una netta superiorità nell'evidenziare le fini erosioni e l'iniziale sclerosi delle articolazioni sacroiliache; pertanto, essa è utile nei pazienti con reperti dubbi sui radiogrammi standard del bacino.

Terapia

Gli scopi della terapia della SA sono: ridurre l'intensità del dolore e della rigidità, migliorare la funzione, contrastare la progressione del danno radiologico e prevenire la disabilità. L'approccio terapeutico è multidisciplinare e varia da semplici interventi di tipo educativo fino alla chirurgia, talora necessaria per la correzione delle deformità.

L'iniziale trattamento della SA consiste nel programma di riabilitazione e nella somministrazione di farmaci anti-infiammatori non-steroidi (FANS) tradizionali o inibitori selettivi della COX-2 (COXIBs) che sono generalmente in grado di ridurre l'intensità della sintomatologia dolorosa. In caso di inefficacia di tali molecole, non essendovi evidenze a supporto dell'uso di corticosteroidi e DMARDs tradizionali (sulfasalazina, metotressato, leflunomide e ciclosporina), è giustificato il trattamento con farmaci anti-TNF α . Questi hanno modificato radicalmente lo scenario terapeutico della SA, considerata prima del loro avvento una malattia sostanzialmente "non curabile". Essi determinano spesso un rapido e sostenuto effetto sui sintomi, migliorano la qualità di vita e potrebbero essere in grado di rallentare la progressione radiologica della malattia.

ARTRITE PSORIASICA

L'Artrite Psoriasica (AP) è un'entese-artro-osteopatia infiammatoria cronica che si manifesta in soggetti con psoriasi, o familiarità per psoriasi, e che può interessare le entesi e le articolazioni sia periferiche che assiali (12). La psoriasi colpisce circa il 2% dei Caucasici. Una percentuale compresa tra il 7% e il 42% dei pazienti affetti da psoriasi presenta la AP, con un rapporto F/M di 1/1.

La classificazione dell'AP presenta delle difficoltà metodologiche: il quadro clinico della malattia è polimorfo, il decorso è caratterizzato da fasi di riacutizzazione alternate a fasi di remissione e, inoltre, mancano dei criteri oggettivi per stabilire la presenza di un'artrite o di

una psoriasi pregressa. Nel corso degli anni sono stati proposti una serie di criteri classificativi per l'AP. Recentemente, il gruppo CASPAR (Classification of Psoriatic ARthritis) ha proposto un nuovo set di criteri (Tabella 4) che ha superato gran parte delle carenze dei precedenti sistemi classificativi (13).

Tabella 4. Criteri CASPAR (Classification of Psoriatic ARthritis) per la classificazione dell'artrite psoriasica.

Criterio obbligatorio: malattia infiammatoria articolare	Malattia infiammatoria interessante articolazioni, rachide o entesi
Criterio 1: psoriasi (uno tra a, b o c)	<ul style="list-style-type: none"> a) <i>Psoriasi attuale*</i>: presenza di psoriasi della cute o del cuoio capelluto, diagnosticata dal reumatologo o dal dermatologo b) <i>Storia personale di psoriasi</i>: riferita dal paziente, dal medico di medicina generale, dal dermatologo o dal reumatologo c) <i>Storia familiare di psoriasi</i>: presenza di psoriasi, riferita dal paziente, in un familiare di primo o secondo grado
Criterio 2: onicopatia psoriasica	Tipica onicopatia psoriasica osservata alla visita e caratterizzata da onicolisi, pitting o ipercheratosi
Criterio 3: dattilite (uno tra a o b)	<ul style="list-style-type: none"> a) <i>Dattilite attuale</i>: tumefazione di un intero dito b) <i>Dattilite pregressa</i>: storia di dattilite registrata dal reumatologo
Criterio 4: negatività del fattore reumatoide	Valutata attraverso ogni metodo eccetto il Latex test ma preferibilmente tramite ELISA o la nefelometria
Criterio 5: alterazioni radiografiche	Evidenza radiologica (Rx mani e piedi) di neoformazione ossea iuxta-articolare (escludere la presenza di osteofiti)

I criteri sono soddisfatti in presenza del criterio obbligatorio (malattia infiammatoria articolare) e di uno score di almeno 3 derivante dalla somma degli altri 5 criteri.

*Tutti i criteri danno uno score di 1 tranne la presenza di "psoriasi attuale" che dà uno score di 2.

Modificato da Taylor et al. (13)

Quadro clinico

Le manifestazioni cutanee precedono l'artrite in circa il 60% dei casi, seguono queste nel 25%, mentre sono concomitanti nel 15%. La presenza di onicopatia psoriasica predispone maggiormente all'artrite. Non vi è alcuna relazione tra il tipo e la severità dell'impegno cutaneo e la frequenza e la gravità delle manifestazioni reumatologiche. In quella minoranza di pazienti in cui l'AP precede le lesioni cutanee può essere difficile porre una diagnosi definitiva (AP sine psoriasi).

Sono noti 5 diversi subsets clinici dell'AP:

- *Artrite con prevalente interessamento delle interfalangee distali (IFD)*: è presente nell'8-16% dei pazienti.
- *Artrite mutilante*: colpisce circa il 5% dei pazienti. È dovuta all'acro-osteolisi delle falangi distali.
- *Poliartrite simmetrica simil-reumatoide*: rappresenta il subset più frequente (40-60%). Si differenzia dall'AR per il minor numero di articolazioni colpite, il possibile interessamento delle IFD e la maggiore tendenza all'anchilosi ossea. I markers sierologici della AR (fattore reumatoide ed anticorpi anti-CCP) sono generalmente negativi; tuttavia, essi possono riscontrarsi nel 16% circa dei soggetti affetti da AP.
- *Oligoartrite*: la presenza di un'oligoartrite, spesso in associazione con la dattilite, rappresenta il pattern più tipico ma non più frequente dell'AP (15-40%).
- *Impegno assiale*: un interessamento, seppur minimo, delle sacroiliache e della colonna (con tipici sindesmofiti non marginali) può trovarsi in qualsiasi variante dell'AP. Si riscontra nel 20-40% dei pazienti.

È difficile stabilire l'esatta prevalenza di ciascuna di queste forme perché il quadro clinico può variare nel tempo passando, per esempio, da una forma oligoarticolare ad una poliarticolare.

La dattilite (presente in circa il 30% dei pazienti, indipendentemente dal subset) è caratterizzata da tumefazione diffusa dell'intero dito che assume un aspetto a salsicciotto (14). Sebbene sia più frequente nell'AP, la dattilite può essere osservata in tutte le spondiloartriti comprese le forme indifferenziate e, talvolta, analogamente all'entesite, può essere per molto tempo l'unica manifestazione clinica della patologia associata all'antigene HLA B27 e della malattia psoriasica.

In passato si riteneva che la dattilite fosse dovuta all'interessamento contemporaneo delle tre articolazioni del dito: articolazione metacarpo-falangea o metatarso-falangea, interfalangea prossimale ed interfalangea distale. In realtà, studi recenti di imaging (soprattutto RM) hanno dimostrato che la dattilite è dovuta alla tenosinovite dei flessori, associata o meno ad artrite.

L'entesite è la lesione qualificante del gruppo delle spondiloartriti e può interessare diverse strutture. La più frequente ed invalidante è quella calcaneare (entesite achillea e fascite plantare). Il sintomo principale dell'entesite è il dolore nella sede d'inserzione; la tumefazione è presente solo quando sono interessate le entesi superficiali.

Laboratorio

La VES è elevata nel 40-60% dei casi, soprattutto in quelli con pattern poliarticolare. Una positività a basso titolo del fattore reumatoide è presente nel 5-16% dei pazienti.

L'iperuricemia, rilevabile nel 10-20% dei soggetti, correla con la severità dell'impegno cutaneo e sembra riflettere il rapido turn-over cellulare; quindi, elevati livelli di acido urico e presenza di monoartrite possono portare ad un'errata diagnosi di gotta.

Imaging

La radiologia tradizionale mostra i caratteri di un'artrite erosiva ma con importanti fenomeni di neoformazione ossea e frequente interessamento delle IFD.

Nel caso di entesite e di tenosinovite (per esempio la dattilite) particolare importanza rivestono l'eco-power-Doppler e la RM. Quest'ultima è in grado di evidenziare l'edema osseo, la tumefazione flogistica dell'inserzione tendinea e dell'eventuale borsa adiacente, la raccolta fluida nell'ambito della guaina tendinea.

Terapia

I FANS, i COXIBs e le infiltrazioni locali di steroidi sono utili come interventi di prima linea nel controllo del dolore e della tumefazione delle manifestazioni periferiche.

A differenza della SA, alcuni DMARDs (sulfasalazina, metotressato, leflunomide, ciclosporina) appaiono efficaci sulle lesioni cutanee e sull'impegno osteoarticolare periferico. L'utilizzo dei farmaci anti-TNF α nella AP è indicato, quindi, nel caso di artrite periferica o entesite refrattaria ad almeno un DMARD oppure in caso di coinvolgimento assiale resistente ai FANS. Va, comunque, sottolineato il fatto che i farmaci anti-TNF α sono gli unici che nei trials clinici hanno dimostrato di poter rallentare l'evoluzione del danno radiologico.

ARTRITE REATTIVA

Per ARE s'intende un'artrite asettica che si sviluppa a seguito di un'infezione localizzata in una sede distante quale l'apparato genito-urinario (uroartrite), l'intestino (enteroartrite) o, assai più raramente, l'apparato respiratorio (15). La definizione di Sindrome di Reiter, che si riferisce alla triade artrite, uretrite non gonococcica, congiuntivite, viene sempre meno impiegata a causa dei crimini di guerra attribuiti allo stesso Reiter e perché, comunque,

comprende solo un limitato numero di ARe. L'ARe presenta un'incidenza annuale che varia, nei diversi studi, da 4 ad oltre 25 casi per 100.000 abitanti. Colpisce maggiormente il sesso maschile (il rapporto M/F è di 9/1 per le uroartriti mentre i 2 sessi si equivalgono nelle enteroartriti) e soggetti dai 20 ai 50 anni di età, con un picco nella terza decade di vita. Esiste un rapporto piuttosto stretto con l'antigene di istocompatibilità HLA B27; infatti, esso è presente in oltre l'80% dei casi di ARe appartenenti a casistiche ospedaliere, mentre è meno frequente nei casi connessi a epidemie (ad esempio infezioni alimentari in comunità). La comparsa di un'ARe è indotta solitamente da infezioni intestinali sostenute da Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia o da infezioni genitourinarie da Chlamydia trachomatis.

Quadro clinico

Sebbene non esistano criteri diagnostici o classificativi universalmente accettati, si ritiene che una mono-oligoartrite (specie se localizzata agli arti inferiori) o più raramente una poliartrite, sviluppatasi da qualche giorno fino a 4 settimane dopo un episodio infettivo genito-urinario (uretrite, prostatite, epididimite, vaginite, cervicite, salpingite) o intestinale, sia, con elevata probabilità, una ARe. In una percentuale di casi non trascurabile, l'infezione trigger rimane sub-clinica. In tali occasioni, il laboratorio è fondamentale per la diagnosi. Altre manifestazioni scheletriche tipiche delle SpA possono essere presenti (talora anche isolatamente) quali entesiti, borsiti, tenosinoviti (tra cui la dattilite) e coinvolgimento assiale (rachide e sacro-iliache). L'esordio clinico è in genere acuto, spesso con marcati segni locali di flogosi; talvolta sono presenti sintomi sistemici come la febbre. L'ARe si risolve, nella maggior parte dei casi, entro 6 mesi. Le forme più prolungate (fino al 30% dei casi) vengono definite croniche e possono evolvere in un quadro clinico indistinguibile da quello della SA primitiva. Ancora più comune è la

possibilità di recidive acute. Frequenti sono le manifestazioni extra-scheletriche associate all'ARe. Se ne annoverano di cutanee simil-psoriasiche, fino al 30% dei casi (cheratoderma plantare o più raramente palmare, impropriamente detto blenorragico, ed onicopatia), mucose (balanite circinata, ulcere orali), oculari (soprattutto congiuntivite ed uveite anteriore). Le manifestazioni cardiache sono sovrapponibili a quelle riscontrabili nella SA e consistono nell'insufficienza aortica (talora con associata insufficienza mitralica) e in disturbi della conduzione (blocchi A-V e intraventricolari, sindrome del nodo del seno), verosimilmente correlati alla presenza dell'HLA B27.

Laboratorio

Frequente è all'esordio l'aumento, talora marcato, degli indici di flogosi, meno spesso dei leucociti.

Per la diagnosi di uroartrite è utile, mediante metodiche di amplificazione genica, la ricerca della Chlamydia su urine (le prime del mattino), tampone genitale o brushing della cervice uterina. I test sierologici sono di utilità più limitata.

Per le enteroartriti la ricerca colturale è d'obbligo e, comunque, può risultare positiva solo entro pochissime settimane dall'esordio. I tests sierologici risultano più affidabili in riferimento a Yersinia e Salmonella e quando si riscontri un marcato aumento di più classi di immunoglobuline specifiche. La Shigella rimane il germe di più difficile individuazione. Ureaplasma e Micoplasmi si isolano agevolmente dalle vie genito-urinarie. Si tenga, comunque, presente che infezioni da Chlamydia, Ureaplasma e Micoplasmi sono frequenti in molte popolazioni e che il loro riscontro non deve essere automaticamente correlato ad una eventuale artrite presente.

Imaging

Le alterazioni evidenziabili con le metodiche di imaging ricalcano quelle della SA e dell'AP. Vale solo la pena di ricordare che, nell'ARe l'interessamento sacro-iliaco è spesso monolaterale e che i sindesmofiti vertebrali, presenti nelle forme croniche, assumono sovente aspetto "non marginale".

Terapia

La terapia dell'ARe si basa sulla somministrazione di FANS e/o, nei casi a maggiore impegno flogistico, di cortisonici per via generale, cercando di ridurre progressivamente il dosaggio di attacco (ad es. 8-40 mg/die di metilprednisolone) (16). Utile la terapia cortisonica locale, mediante infiltrazioni, in caso di entesiti, tenosinoviti, borsiti o monoartrite periferica. Quando l'artrite tende a prolungarsi, si può far ricorso alla sulfasalazina, l'unico farmaco "di fondo" che abbia fornito qualche risultato positivo. In casi particolarmente aggressivi e resistenti ai comuni trattamenti, come pure in quelli che evolvono in franca spondilite, sono stati usati con successo i farmaci anti-TNF α .

Per quanto riguarda la terapia antibiotica, se è sicuramente vero che il trattamento di infezioni urinarie con macrolidi o tetracicline può ridurre la comparsa successiva di uoartriti, non esistono dati concordi sull'uso degli antibiotici nelle ARe già in atto.

SPONDILOARTRITI ASSOCIATE A MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI

Una patologia flogistica articolare può essere considerata una Artrite Enteropatica (AE) se il tratto gastroenterico è coinvolto in maniera diretta nel processo patogenetico.

Le più comuni AE sono quelle che si associano alle malattie infiammatorie croniche dell'intestino (IBD): colite ulcerosa (CU) e malattia di Crohn (MC) (17). La CU e la MC

possono essere considerate congiuntamente in quanto condividono molti degli aspetti reumatologici.

Quadro clinico

La prevalenza dell'impegno muscolo-scheletrico, che spesso precede l'esordio dei sintomi intestinali, può arrivare al 50% dei casi.

Sono stati individuati 2 tipi di artrite periferica: una forma oligoarticolare, generalmente della durata di poche settimane e strettamente correlata all'infiammazione intestinale (nonché alle manifestazioni extra-articolari di quest'ultima, ad es. l'eritema nodoso), ed una forma poliarticolare di più lunga durata (anche molti anni), svincolata dalla attività della IBD ed associata alla sola uveite. Solo raramente (10%) l'artrite assume carattere erosivo. Entrambi i subsets hanno caratteri simili sia nella CU sia nella MC e non appaiono in rapporto con l'HLA B27.

Non particolarmente frequente è il riscontro di dattilite e di entesite.

L'impegno assiale è descritto in entrambe le IBD. La prevalenza della sacroileite varia dal 10 al 20%, quella della spondilite dal 7 al 12%.

Il quadro clinico può essere indistinguibile da quello della SA primitiva: dolore infiammatorio in sede lombare, toracica, cervicale o glutea. Tipici segni sono la limitazione dei movimenti del tratto lombare e cervicale e la ridotta espansibilità toracica. L'esordio ed il successivo decorso sono totalmente indipendenti dall'impegno intestinale.

Laboratorio

Non vi sono tests diagnostici. Reperti comuni sono un aumento degli indici di flogosi ed un'anemia ipocromica da perdite ematiche o da malattia cronica.

Imaging

Le metodiche di imaging consentono di identificare le alterazioni precedentemente descritte per la SA e l'AP.

Terapia

I FANS vanno utilizzati con molta cautela in quanto possono peggiorare l'interessamento intestinale. I COXIBs presentano, invece, un migliore profilo di sicurezza. Nel caso di forme cronicizzate sono utili la salazopirina e soprattutto i farmaci anti-TNF α che appaiono molto efficaci anche sulle manifestazioni intestinali.

SPONDILOARTRITI INDIFFERENZIATE

Con il termine di SpA indifferenziata s'identifica una condizione che presenta manifestazioni cliniche tipiche del gruppo delle SpA ma non sufficienti per porre una diagnosi di SpA definita (SA, AP, ARe o AE).

Le SpA indifferenziate possono esordire a qualunque età, con una prevalenza non nota fino a pochi anni fa in quanto, per l'assenza di criteri di classificazione e diagnosi, esse erano sfuggite agli studi epidemiologici. Dati recenti indicano una prevalenza di circa 0.7%.

Quadro clinico

Le SpA indifferenziate hanno uno spettro clinico esteso che risulta dalle varie combinazioni delle manifestazioni tipiche delle SpA.

Il sospetto clinico di una SpA indifferenziata può essere posto sulla base della presenza di manifestazioni tipiche delle SpA, positività dell'HLA B27, storia clinica o familiarità per patologie associate (psoriasi, malattie infiammatorie intestinali), con impossibilità, però, a configurare un quadro di SpA definita.

In molti casi la diagnosi di SpA indifferenziata può essere provvisoria come nel caso di forme incomplete di SpA definite (ARe con infezione scatenante asintomatica, AP sine psoriasi, sacroileite pre-radiografica nella SA).

Per quanto riguarda il decorso è possibile identificare 2 scenari:

- evoluzione verso una spondiloartrite definita (SA, AP)
- permanenza in uno stato indifferenziato per molto tempo

Le SpA indifferenziate possono esordire a tutte le età pur prediligendo il giovane adulto.

La SpA indifferenziata ad esordio tardivo (dopo i 45 anni) è, invece, caratterizzata dalla frequente presenza della tumefazione flogistica con edema improntabile sul dorso delle mani o dei piedi. Tale manifestazione, dovuta all'interessamento delle guaine dei tendini estensori, può essere osservata anche in altre malattie (polimialgia reumatica, condrocalinosi, sarcoidosi, sindrome paraneoplastica) dalle quali la SpA indifferenziata deve essere distinta.

Laboratorio

Generalmente gli esami ematochimici non sono molto utili. La VES e la PCR non sono sempre elevate. La tipizzazione HLA B27 non è un test dirimente ma può avvalorare il sospetto diagnostico.

Imaging

Le metodiche di imaging consentono di identificare le alterazioni precedentemente descritte per la SA e l'AP.

Terapia

A seconda delle manifestazioni prevalenti possono essere utilizzati FANS, COXIBs, infiltrazioni locali di corticosteroidi (in caso di mono-oligoartrite, entesite o dattilite) e la sulfasalazina. L'utilizzo dei farmaci anti-TNF α è indicato nel caso di artrite periferica o entesite refrattarie al trattamento tradizionale.

SCOPO DELLA TESI

In passato le SpA venivano considerate forme con decorso sostanzialmente favorevole (come l'AP) o condizioni per le quali non erano disponibili terapie realmente efficaci (come la SA) e quindi non vi era la necessità di una diagnosi precoce. Recenti dati hanno dimostrato, però, che le SpA causano danno articolare e perdita di funzione che si ripercuotono negativamente sulla qualità di vita e la capacità lavorativa. Nello stesso tempo, sono entrati nell'armamentario terapeutico i farmaci biologici bloccanti il TNF α che presentano una notevole efficacia sui sintomi ed i segni delle SpA e, se somministrati precocemente ed in maniera continuativa, sono potenzialmente in grado di rallentare o bloccare l'evoluzione del danno radiologico. Queste evidenze hanno spinto, così come per l'AR, ad un interesse sempre crescente verso la diagnosi precoce delle SpA al fine di intraprendere tempestivamente trattamenti efficaci in grado di modificare la progressione della malattia.

Le SpA esordiscono in genere in soggetti di età compresa tra i 20 e i 40 anni ma l'esordio precoce (prima dei 16 anni) o tardivo (dopo i 50 anni) rappresenta una modalità non infrequente.

L'influenza dell'età sull'esordio, sul decorso e sulla prognosi è stata già valutata per l'AR che può presentare distintivi aspetti clinici e laboratoristici a seconda dell'età di presentazione. Pochi dati sono disponibili sull'esordio tardivo delle SpA.

Sino ad oggi è stato condotto solo un limitato numero di studi aventi lo scopo di definire gli aspetti caratterizzanti delle SpA ad esordio tardivo. Una serie di dati contrastanti sono stati pubblicati verosimilmente a causa dei disegni degli studi suddetti: principalmente retrospettivi, condotti su casistiche limitate e spesso non includendo forme di recente

insorgenza. Attualmente, quindi non è chiarito se l'età di esordio influenzi le caratteristiche delle SpA.

L'AP esordisce di solito nei pazienti dell'età intermedia, con un picco di incidenza tra la quarta e la quinta decade (18) ma può anche insorgere nell'età senile. Con l'allungamento dell'aspettativa di vita è molto probabile che nel prossimo futuro il numero di pazienti con una AP ad esordio tardivo incrementerà.

Lo scopo principale del lavoro è quello di identificare, in una casistica di pazienti con recente esordio della malattia (< 12 mesi), gli aspetti clinici e laboratoristici caratterizzanti l'AP ad esordio tardivo (≥ 60 anni) rispetto alle forme del giovane adulto (< 60 anni). Contestualmente, è stata valutata la performance dei criteri CASPAR nei 2 gruppi di pazienti.

PAZIENTI E METODI

Disegno dello studio

Studio prospettico monocentrico caso-controllo. I dati presentati nel presente lavoro si riferiscono alla valutazione cross-sectional effettuata al momento del reclutamento (valutazione basale). I pazienti verranno seguiti in maniera prospettica per valutare se gli obiettivi principali dello studio si modificano con l'evoluzione della malattia (dati non mostrati)

Criteri di inclusione

Sono stati arruolati tutti i pazienti consecutivi con un'AP in fase precoce (durata dei sintomi < 52 settimane) afferenti al Dipartimento di Reumatologia della Regione Basilicata dal 1 novembre 2009 al 31 ottobre 2012.

Nel presente studio il gold standard per la diagnosi di AP è rappresentato dall'opinione di un reumatologo con una lunga esperienza clinica nel campo dell'AP.

I soggetti reclutati sono stati divisi in 2 gruppi a seconda dell'età di esordio delle manifestazioni cliniche: AP tardiva (APT) (età d'esordio \geq 60 anni) e AP giovane adulto (APGA) (età d'esordio < 60 anni). Le diverse manifestazioni cliniche e la sensibilità dei criteri CASPAR sono stati valutati sulla base di questa stratificazione dell'età.

Criteri di esclusione

- Età inferiore ai 16 anni
- Gravidanza (gli esami radiologici richiesti per lo studio sono controindicati)

Variabili valutate

- Storia familiare e personale
- Subset clinico (a seconda delle manifestazioni cliniche prevalenti i pazienti sono stati divisi nei seguenti subsets: entesite/dattilite/tenosinovite; oligoartrite; poliartrite; spondilite)
- Conta articolazioni periferiche (numero di articolazioni dolenti e tumefatte)
- Edema improntabile infiammatorio dell'estremità (IESPE)
- Conta delle dita con dattiliti
- Conta delle entesiti e delle tenosinoviti
- Misure della mobilità spinale (solo in caso di sospetto coinvolgimento assiale)
- Coinvolgimento cutaneo/ungueale (PASI e valutazione dell'onicopatia psoriasica)
- Parametri laboratoristici: VES, PCR, fattore reumatoide
- Reperti radiologici: alterazioni a livello delle articolazioni periferiche (erosioni, neoformazione ossea) ed a livello assiale (segni di spondilite e/o di sacroileite)

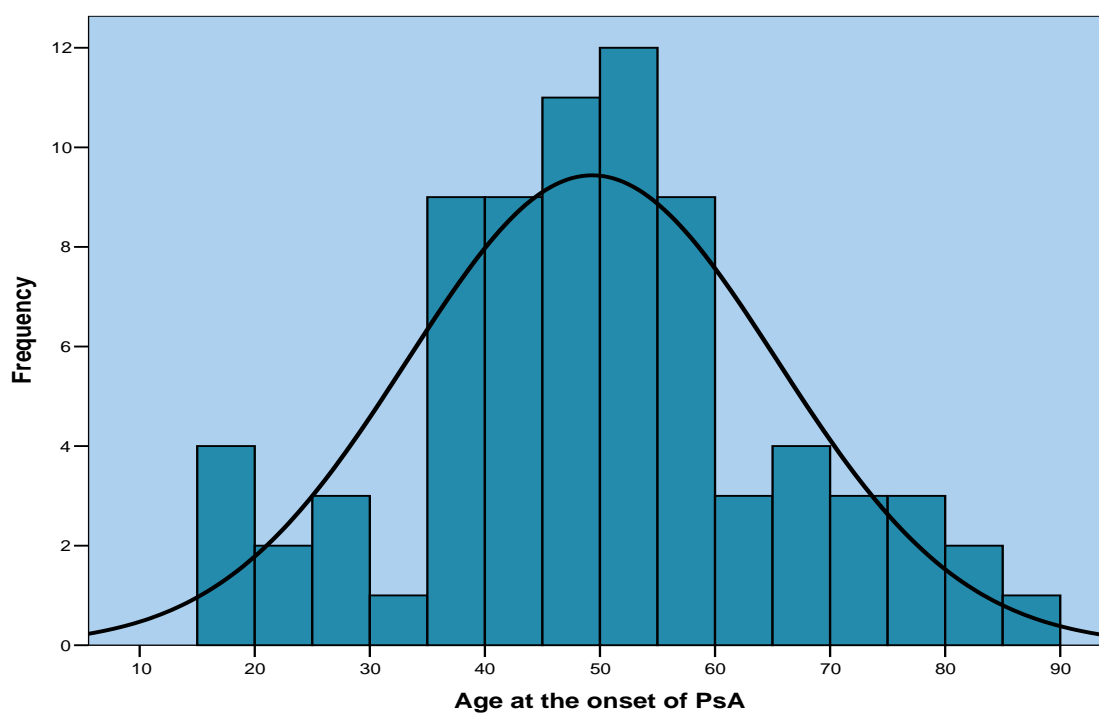
Analisi statistica

I confronti tra i 2 gruppi sono stati effettuati mediante il test di Student, il test di Mann-Whitney, il test di Fisher quando appropriati. Un valore di $p < 0.05$ (test a 2 code) è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

Durante il periodo di reclutamento di 3 anni, sono stati valutati 76 pazienti con AP (34 M, 42 F; età 49 ± 16 , range 16-90 anni) con una durata di malattia di 20 ± 15 settimane (range 1-52). Di questi il 21% (16/76) aveva presentato un esordio dopo i 60 anni (Figura 5).

Figura 5. Distribuzione dell'età dell'esordio dei 76 pazienti con artrite psoriasica di recente insorgenza.



Confrontandoli con i 60 pazienti con APGA, i 16 pazienti con APT avevano una durata di malattia significativamente più breve (15 ± 17 vs. 21 ± 15 settimane, $p < 0.05$) e presentavano più frequentemente incrementi di VES (75% vs. 43%, $p < 0.05$) e PCR (87% vs. 52%, $p < 0.01$) (Tabelle 5). Non sono state rilevate altre differenze statisticamente

significative tra i 2 gruppi anche se la percentuale di maschi era superiore nel gruppo APT (56% vs. 42%, $p > 0.05$).

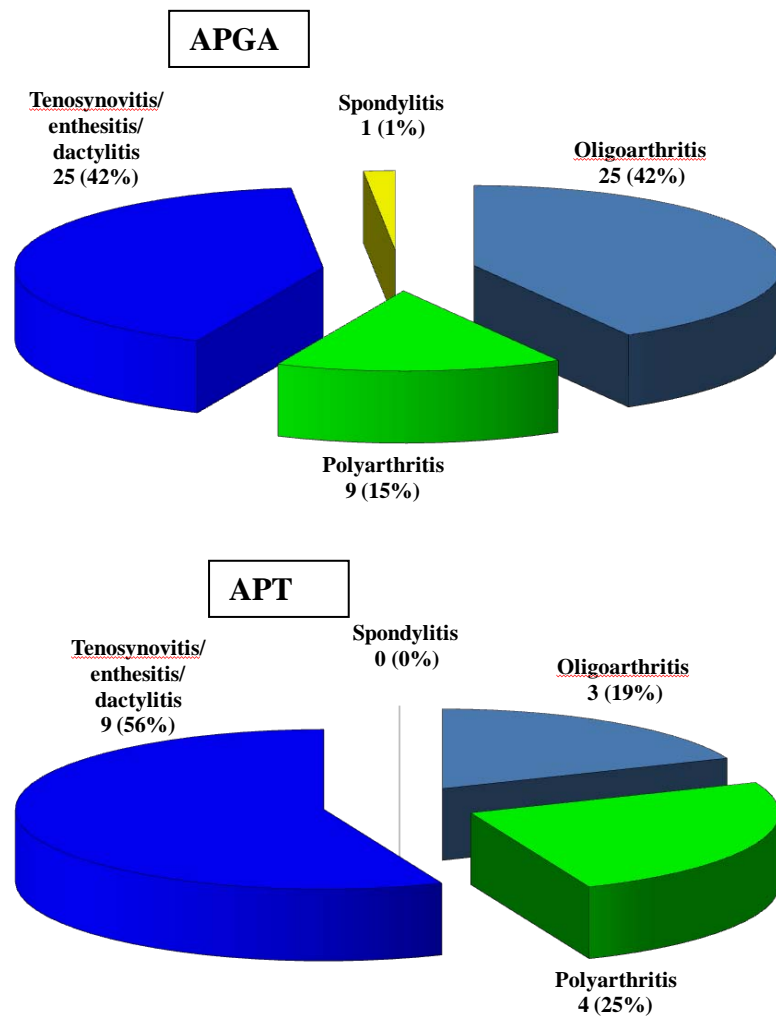
Tabella 5. Caratteristiche clinico-laboratoristiche dei pazienti reclutati

	Early PsA cohort	Age at disease onset < 60 yrs	Age at disease onset \geq 60 yrs
N° of patients	76	60	16
Sex (Male/Female)	34/42	25/35	9/7
Age at onset (yrs) [mean \pm SD]	49 \pm 16	43 \pm 11	72 \pm 8
Disease duration (wks) [mean \pm SD]	20 \pm 15	21 \pm 15	15 \pm 17*
TJC [mean \pm SD]	2.8 \pm 3.5	3.0 \pm 3.6	2.1 \pm 3.0
SJC [mean \pm SD]	1.9 \pm 3.1	2.1 \pm 3.3	1.3 \pm 2.1
Increased CRP [N (%)]	45 (59%)	31(52%)	14(88%)*
Increased ESR [N (%)]	38 (50%)	26 (43%)	12 (75%)*

* $p < 0.05$

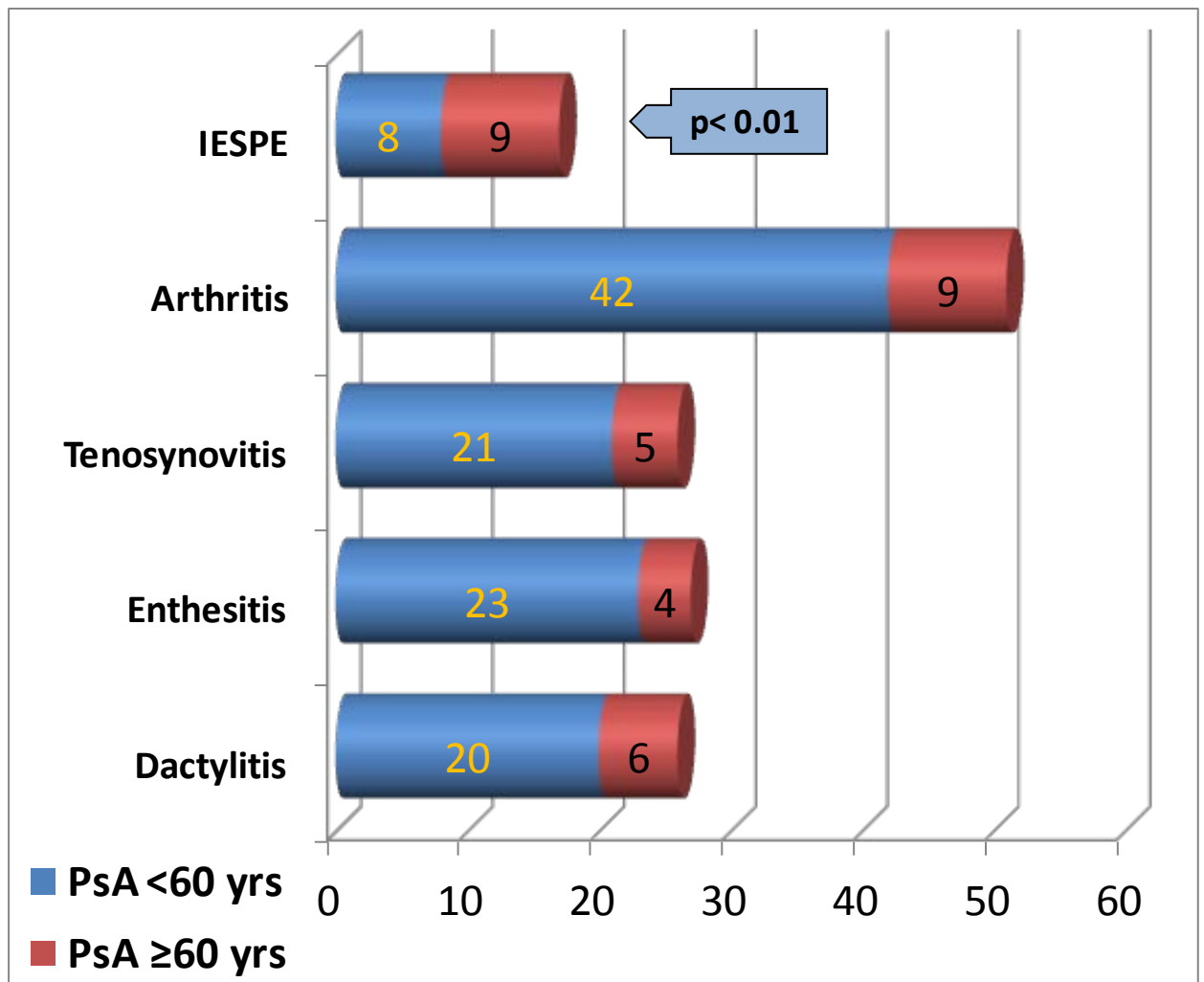
Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra APT e APGA per quanto concerne la diversa distribuzione dei subsets clinici di AP (entesite/dattilite/tenosinovite; oligoartrite; poliartrite; spondilite) (Figura 6).

Figura 6. Rappresentazione dei subset clinici nei 2 gruppi di pazienti.



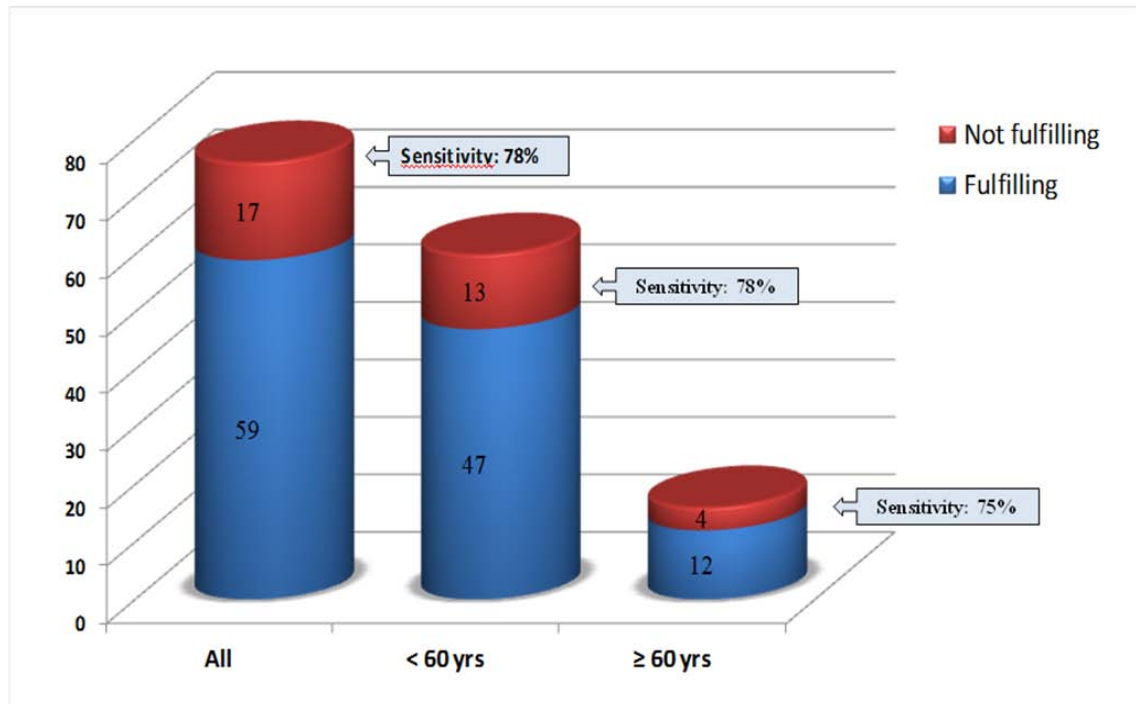
Infine, i pazienti con APT presentavano più frequentemente una tumefazione flogistica con edema improntabile (IESPE) del dorso di mani e piedi (56% vs. 13%, $p < 0.01$) (Figura 7).

Figura 7. Differenze delle varie manifestazioni cliniche rilevate nei 2 gruppi di pazienti.



Per quanto concerne la performance dei criteri CASPAR, la sensibilità è risultata sovrapponibile (78% per APGA, 75% per APT) (Figura 8).

Figura 8. Pazienti che soddisfano i criteri CASPAR (score ≥ 3)



DISCUSSIONE

I nostri dati confermano, in un gruppo di pazienti con AP di recente insorgenza, l'influenza dell'età di esordio su alcune manifestazioni clinico-laboratoristiche della malattia. Non sono emerse, invece, differenze nel soddisfacimento dei criteri CASPAR nelle forme ad esordio tardivo rispetto a quelle ad esordio nel giovane adulto.

Nella nostra casistica l'esordio dopo i 60 anni non risulta essere infrequente in quanto ha interessato il 21% dei pazienti reclutati. Questi dati sono sovrapponibili a quelli emersi da uno studio recente condotto alla Mayo Clinic (Rochester, USA) su una coorte incidente di 147 pazienti con AP identificati in 30 anni in cui 23 (16%) di essi avevano presentato l'esordio della malattia dopo i 60 anni (18).

Uno dei primi lavori che ha valutato l'impatto dell'età all'esordio sulle varie manifestazioni clinico-laboratoristiche dell'AP fu pubblicato nel 1999 da Punzi e *coll.* (19). In questo studio furono studiati 16 pazienti con APT e 50 con APGA. I pazienti con forme tardive presentavano un incremento statisticamente significativo del numero di articolazioni infiammate, della VES, della PCR e delle concentrazioni sinoviali di IL-6 e IL-8. Dopo un follow-up di 2 anni la malattia risultò essere più progressiva nei pazienti con APT così come dimostrato dalla comparsa di un maggior numero di nuove erosioni e dalla necessità di assumere dosaggi medi di steroidi più alti.

In un altro studio Lopez-Montilla *e coll.* (20) hanno studiato 12 pazienti con APT e 84 pazienti con APGA riscontrando una maggiore frequenza di soggetti di sesso maschile e con poliartrite nell'ambito del gruppo delle forme tardive.

Dal confronto con i pazienti con APGA, i nostri pazienti con APT hanno mostrato una durata di malattia significativamente più breve ed un più frequente incremento di VES e PCR. È verosimile che il presentare una forma più "infiammatoria" con maggiore

coinvolgimento sistemico faciliti un più rapido accesso alle strutture reumatologiche consentendo una diagnosi più precoce per le forme tardive. L'esordio brusco dell'APT probabilmente riflette una risposta infiammatoria più acuta conseguenza di una maggiore concentrazione di citochine pro-infiammatorie quali Tumor Necrosis Factor α (TNF- α), IL-1 e IL-6.

Anche se statisticamente non significativa, la percentuale di maschi è risultata superiore nel gruppo APT confermando quanto già riportato in precedenti studi (20). Nessuno dei nostri pazienti con APT presentava manifestazioni suggestive per un interessamento del rachide e delle sacroiliache confermando il dato che il coinvolgimento assiale è infrequente nelle forme tardive di AP (20).

La manifestazione clinica associata in maniera significativa all'APT è risultata essere l'IESPE (56% vs. 13% dell'APGA), una condizione caratterizzata da tenosinovite degli estensori di mani e/o piedi che esordisce in maniera brusca e che risponde drasticamente al trattamento steroideo (21). Non sono attualmente noti i fattori responsabili dell'associazione tra IESPE e forme infiammatorie articolari ad esordio tardivo.

Nel nostro studio abbiamo anche valutato la performance dei criteri CASPAR. In particolare, la sensibilità di tali criteri non è risultata differente tra APT e APGA (75% vs 78%) e non si discosta da analoghi dati registrati in pazienti con AP di recente insorgenza (22).

I nostri dati, in accordo a quanto già pubblicato in letteratura, confermano una diversa espressività clinica dell'AP in relazione all'età di esordio. Queste differenze potrebbero dipendere da alterazioni del sistema immunitario conseguenti al processo di invecchiamento come, ad esempio, un aumento delle concentrazioni di IL-1 e IL-6 nel liquido sinoviale (19).

In conclusione, il nostro studio mostra che, nell'ambito dei pazienti con AP di recente insorgenza, alcuni aspetti clinici e laboratoristici possono differire sulla base dell'età di esordio della malattia. In particolare, le forme tardive di AP rappresentano un subset distinto caratterizzato da un esordio più brusco e con maggiore coinvolgimento sistemico. Comunque, a differenza di precedenti studi condotti su pazienti con AP di maggiore durata di malattia, le forme all'esordio di APT non sembrano più severe delle forme all'esordio di APGA. Infine, i criteri CASPAR sembrano funzionare allo stesso modo nei 2 gruppi di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Jacques P, Mielants H, De Vos M, Elewaut D. Spondyloarthropathies: progress and challenges. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:325-37.
2. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* 2011;377:2127-37.
3. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study. *Scand J Rheumatol* 2007;36:14-21.
4. D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:473-86.
5. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet* 1998;352:1137-40.
6. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27.
7. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990;57:85-9.
8. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:777-83.
9. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31.
10. Sieper J, Braun J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007; 369:1379-90.

11. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
12. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Dermatol Ther* 2009;22:40-55.
13. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-73
14. Olivieri I, Scarano E, Padula A, Giasi V, Priolo F. Dactylitis, a term for different digit diseases. *Scand J Rheumatol* 2006;35:333-40.
15. Carter JD, Hudson AP. Reactive arthritis: clinical aspects and management. *Rheum Dis Clin N Am* 2009;35; 21-44.
16. Palazzi C, Olivieri, D'Amico E, Pennese E, Petricca A. Management of reactive arthritis. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5: 61-70.
17. Salvarani C, Fries W. Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:2449-55.
18. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol* 2009;36:361-7.
19. Punzi L, Pianon M, Rossini P, Schiavon F, Gambari PF. Clinical and laboratory manifestations of elderly onset psoriatic arthritis: a comparison with younger onset disease. *Ann Rheum Dis* 1999;58:226-9.
20. López-Montilla MD, González J, Martínez FG, Fernández-Moreno JR, Collantes E. Clinical features of late onset psoriatic arthritis. *Exp Gerontol* 2002;37:441-3.

21. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Macchioni L, Niccoli L, Padula A, et al. Distal extremity swelling with pitting edema in psoriatic arthritis: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:291-6.
22. D'Angelo S, Mennillo GA, Cutro MS, Leccese P, Nigro A, Padula A, et al. Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:368-70.