

1

Introduzione, definizione ed epidemiologia

Ennio Lubrano

INTRODUZIONE E DEFINIZIONE

L'artrite psoriasica (AP) è una malattia infiammatoria cronica complessa e dalle molteplici manifestazioni cliniche. È caratterizzata dallo sviluppo di artrite, con il possibile interessamento delle articolazioni periferiche e/o della colonna vertebrale, di entesite e di dattilite in pazienti con storia personale o familiare di psoriasi. L'AP è una condizione clinica distinta che è stata identificata già in scheletri di popolazioni sassoni del 13° secolo.¹ Nonostante diversi autori avessero descritto questa condizione, lo studioso che identificò l'AP in maniera organica nell'età moderna fu Verna Wright che, alla metà degli anni Cinquanta, pubblicò le prime descrizioni di questa patologia.² Infatti, quando Verna Wright arrivò a Leeds nel 1956 iniziò a identificare clinicamente pazienti con potenziale AP e, durante un suo anno sabbatico negli Stati Uniti, una sua infermiera di ricerca raccolse tutti i dati di questa prima coorte di pazienti, come richiesto dallo studioso. L'opera di questo clinico reumatologo si completava con il riconoscimento dell'AP come entità distinta, dall'*American Rheumatism Association* (oggi *American College of Rheumatology*) nel 1964 e poi nell'identificazione di un gruppo di con-

dizioni cliniche distinte dall'artrite reumatoide denominate spondiloartriti sieronegative (SpA) nel 1976.³ Egli, infatti, inizialmente focalizzò il proprio interesse di ricerca sull'AP e, con l'aiuto dei suoi giovani collaboratori, diede un contributo fondamentale alla conoscenza di questo ampio ed eterogeneo gruppo di condizioni patologiche.⁴ Il termine di SpA venne, quindi, introdotto da Verna Wright e John Moll, definendo un gruppo di malattie caratterizzate dal prevalente interessamento anatomico della colonna vertebrale (dal greco SpondiloV = vertebra) e dall'assenza del fattore reumatoide nel siero dei pazienti, per la quale venne associato il termine sieronegativo. Dal punto di vista prettamente storico, l'introduzione di questo nuovo raggruppamento di malattie interrompeva quel lungo periodo di tempo in cui solo l'artrite reumatoide veniva riconosciuta come un processo infiammatorio articolare e le SpA erano considerate solo delle "varianti" della stessa artrite reumatoide. La classificazione proposta da Wright e Moll nel 1976 comprendeva le seguenti patologie:

- spondilite anchilosante;
- artrite psoriasica;
- artriti reattive;
- artriti associate alle malattie infiammatorie croniche intestinali.

I due medici anglosassoni, pertanto, identificarono questo gruppo di condizioni patologiche e, per ciascuna patologia, vennero successivamente proposti e codificati criteri diagnostici e/o classificativi e identificati anche percorsi terapeutici differenti. Successivamente l'AP, come altre artriti infiammatorie, è stata oggetto di studio circa la patogenesi, le manifestazioni cliniche e l'identificazione dei criteri classificativi. Nel 2006 sono stati proposti i criteri classificativi CASPAR (*CLASsification of Psoriatic ARthritis*)⁵ che al momento di questa pubblicazione sono ancora i criteri universalmente riconosciuti. Negli ultimi 15 anni è apparso chiaro che l'AP è una condizione molto eterogenea, con diverse manifestazioni cliniche sia sul versante articolare, con 5 *subset* di interessamento articolare, che su quello cutaneo. Inoltre, lo sviluppo delle conoscenze patogenetiche e fisiopatologiche della malattia ha identificato diversi target di trattamento citochinici, ampliando le possibilità di terapie mirate e quasi personalizzate. Di qui, è stata suggerita la denominazione di malattia psoriasica⁶ (PD) cercando anche di includere altre manifestazioni extra-articolari e cutanee, quali le malattie infiammatorie croniche intestinali e l'uveite, oltretutto la presenza di comorbidità. Questa nuova denominazione, al netto delle manifestazioni cutanee e articolari, dava particolare enfasi alle caratteristiche extra-articolari e alle comorbidità. L'introduzione di questa definizione dell'AP è stata accettata dalla comunità scientifica e, attualmente, i termini di AP e PD vengono utilizzati come sinonimi. Pur considerando valida questa nuova definizione, è bene notare che la patologia è caratterizzata da una certa "variabilità fenotipica": in molti casi, pazienti affetti solo da psoriasi resteranno tali, così come altri pazienti con AP non svilupperanno mai tutte quelle manifestazioni extra-articolari e comorbidità contemplate nel più ampio con-

petto di PD. L'identificazione dell'AP come PD, e quindi come condizione a carattere sistemico, potrebbe non essere congruente con tanta variabilità fenotipica. Inoltre, è ancora da chiarire completamente se le comorbidità sono da considerarsi un'espressione della malattia stessa, o semplicemente manifestazioni concomitanti ad essa o, ancora, eventi avversi, secondari all'utilizzo di farmaci (come per esempio i farmaci antinfiammatori non steroidei). Pertanto, più di recente è stata introdotta una nuova denominazione dell'AP, proponendo il termine di "sindrome psoriasica",⁷ aprendo ad una visione più moderna di tale condizione e maggiormente in linea con le recenti acquisizioni della patogenesi e di fisiopatologia. Il concetto di sindrome psoriasica, infatti, contempla i vari momenti della storia naturale della malattia e potrebbe favorire una gestione più mirata al raggiungimento dei target terapeutici. L'introduzione del concetto di AP come "sindrome" potrebbe meglio definire un quadro caratterizzato da una combinazione di sintomi e segni che possono o meno coesistere. Basandosi sull'etimologia, il termine "malattia" (dal francese antico "*desaise*"), significa disagio-perdita, mentre il termine "sindrome" (dal greco antico "*sun-dromos*") significa letteralmente "correre insieme". Inoltre, se da una parte il concetto di malattia psoriasica apre ad una visione molto più comprensiva della condizione, c'è da ricordare che solo un 30% dei pazienti con psoriasi sviluppano una franca artrite. L'idea di questo nuovo concetto "tassonomico" è che l'identificazione dell'AP come sindrome psoriasica potrebbe essere utile per indirizzare il clinico verso una strategia di medicina personalizzata, provando a stratificare la condizione in base al subset predominante, all'attività di malattia, alla severità ed, eventualmente, alla presenza di manifestazioni extra-articolari e comorbidità,⁸ ottimizzando di conseguenza la terapia.

EPIDEMIOLOGIA

L'esatta prevalenza e incidenza di AP non è nota e diverse sono le stime effettuate negli ultimi 40 anni. La prevalenza dell'AP varia nelle diverse popolazioni, passando da valori estremamente bassi come lo 0,001% in Giappone allo 0,42% in Italia. Questa grande differenza di prevalenza potrebbe dipendere dalla tipologia degli studi che non sempre seguono una metodologia comune, ma anche da differenze genetiche e ambientali. Sarebbe comunque che l'incidenza dell'AP abbia subito un incremento negli ultimi 30 anni. Nell'ambito dei pazienti affetti da psoriasi, la prevalenza in Europa varia dal 13,8 al 40%, per cui generalmente si stima che la prevalenza dell'AP sia di circa un terzo dei pazienti con psoriasi. Ciò è dovuto in parte alla natura intrinseca della condizione caratterizzata da due principali componenti, quella cutanea e quella articolare che il più delle volte sono gestite dalle due figure specialistiche mediche, il dermatologo e il reumatologo, in ambienti diversi. Infatti, molti studi di prevalenza dell'AP sono stati calcolati sulla percentuale di manifestazioni articolari in pazienti affetti da psoriasi e seguiti presso strutture di dermatologia. Inoltre, questi stessi studi sono stati condotti su piccole casistiche di pazienti e in centri ospedalieri/universitari, creando un possibile bias di selezione del campione. In Italia, gli studi che hanno una metodologia più accurata sono: uno studio condotto nelle Marche mediante un questionario somministrato a 4000 soggetti selezionati dalle liste di 16 Medici di Medicina Generale (MAPPING study)⁹ e uno studio, più recente, condotto in Molise, a livello di struttura universitaria.¹⁰ Tali studi, utilizzando quindi una metodologia diversa, hanno identificato un dato di prevalenza dell'AP pari allo 0,42% (studio MAPPING) e un'incidenza pari a 22,59 casi/100.000/anno (studio CAMPO-RHE).

In particolare, i dati ottenuti dallo studio di incidenza¹⁰ sono molto simili a quelli osservati in Danimarca nel 2010,¹¹ dove l'incidenza di AP era pari a 27,3/100.000/anno, confermando che l'AP è una condizione non rara da osservare. La differenza tra i due studi italiani è che nel primo ci si è avvalsi di una metodica di screening a livello di medico di medicina generale e seguendo uno schema di calcolo epidemiologico a un livello di medicina primaria territoriale, mentre il secondo è stato condotto a livello di struttura universitaria specialistica dove i pazienti arrivavano dopo una prima valutazione del medico di medicina generale. La novità del secondo studio, quello di incidenza, è di aver individuato i casi affetti da AP basandosi sulla visita clinica e sull'utilizzo di criteri classificativi, CASPAR, specifici per questa condizione. Il dato quindi epidemiologico si è basato sulla reale condizione e non su questionari o altri sistemi di ricerca come nello studio MAPPING. Infine, La malattia sembra distribuirsi in maniera abbastanza omogenea per quel che riguarda il sesso e l'età di insorgenza, con una maggiore frequenza intorno ai 30-50 anni.

Bibliografia

1. Espinoza LR. The History of Psoriatic Arthritis: From Moll and Wright to Pathway-Specific Therapy. *Curr Rheumatol Rep* 2018;20:58.
2. Wright V. Psoriasis and arthritis. *Ann Rheum Dis* 1956;15:348-56.
3. Helliwell PS. Verna Wright: father of the spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2019;78:454-5.
4. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:55-78.
5. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, *et al.*; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-73.
6. Scarpa R, Ayala F, Caporaso N, *et al.* Psoriasis, psoriatic arthritis, or psoriatic disease? *J Rheumatol* 2006;33:210-2.

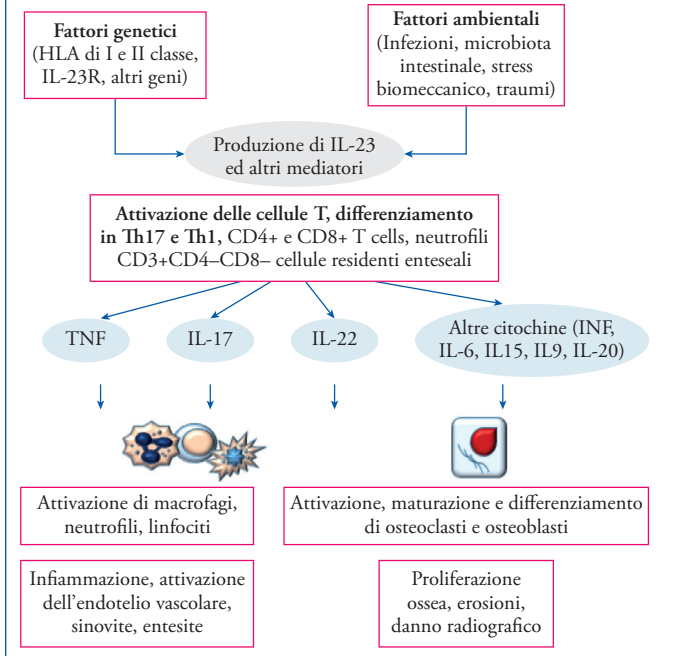
7. Lubrano E, Scriffignano S, Perrotta FM. Psoriatic Arthritis, Psoriatic Disease, or Psoriatic Syndrome? *J Rheumatol* 2019;46:1428-30.
8. Lubrano E, Scriffignano S, Perrotta FM. Multimorbidity and comorbidity in psoriatic arthritis - a perspective. *Expert Rev Clin Immunol* 2020;16:963-72.
9. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. MArche Pain Prevalence; Investigation Group (MAPPING) study. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:819-28.
10. De Socio A, Perrotta FM, Grasso GM, *et al.* Incidence of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and polymyalgia rheumatica in an inland area of central Italy: results of the CAMPO-RHE study. *Postgrad Med* 2018;130:137-41.
11. Egeberg A, Kristensen LE, Thyssen JP, *et al.* Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Denmark: a nationwide register linkage study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1591-7.

Eziopatogenesi

Fabio Massimo Perrotta

Il meccanismo patogenetico alla base dell'artrite psoriasica (AP) non è stato ancora completamente definito, essendo espresso da un concetto in continua evoluzione, e ancora poco si conosce delle connessioni patogenetiche che legano la psoriasi all'AP. Certamente, si tratta in entrambi i casi di malattie a patogenesi multifattoriale, che vedono implicati numerosi fattori scatenanti ambientali e fattori predisponenti genetici e immunologici. La **Figura 2.1** mostra i punti chiave nella patogenesi dell'AP.

FIG. 2.1 Schematizzazione dei possibili meccanismi implicati nella patogenesi dell'artrite psoriasica. Fattori ambientali e fattori genetici contribuiscono a una complessa risposta immunitaria, che determina l'instaurarsi della malattia.



Tuttavia, ancora oggi si dibatte sulla patogenesi dell'AP, nella quale eventi di natura autoinfiammatoria e autoimmune possono essere presenti.

EVIDENZE A SUPPORTO DI EVENTI AUTOINFIAMMATORI

Prove crescenti supportano il ruolo dell'immunità innata, strettamente intrecciata con l'attivazione del sistema immunitario adattivo, nella patogenesi dell'AP.¹

Un fattore di rischio ben noto per l'insorgenza della patologia è il trauma. L'insorgenza di lesioni psoriasiche dopo un trauma fisico è conosciuta come fenomeno Koebner, mentre il termine fenomeno

Koebner profondo si riferisce a eventi traumatici che possono essere messi in relazione con lo sviluppo dell'entesite e dell'artrite. Il fenomeno di Koebner è sostenuto dalla attivazione dei cheratinociti, i quali possono produrre mediatori infiammatori, tra cui interferone (IFN) di tipo I, *Tumor Necrosis Factor* (TNF), interleuchina (IL)-1 e IL-6, i quali promuovono l'attivazione del sistema immunitario adattativo. I cheratinociti attivati amplificano ulteriormente la risposta infiammatoria rilasciando acidi nucleici e peptidi antimicrobici, come l'LL-37, che attivano il recettore Toll-like (TLR) 7/8, favorendo la produzione di IFN e altre citochine proinfiammatorie. Inoltre, per quanto riguarda il fenomeno di Koebner profondo, un evento ambientale iniziale, in individui geneticamente sensibili, può innescare la risposta immunitaria innata. A causa della suscettibilità genetica, una risposta innata anormale, interagendo con il sistema immunitario adattativo, conduce a un'inflammatione cronica e secondariamente al danno articolare.¹ In questa visione, il concetto di "complesso sinovio-enteseale" (SEC) fornisce la base anatomica per il ruolo del trauma nella AP, a causa dello stretto contatto tra la fibrocartilagine e altre strutture quali borse sinoviali, membrana sinoviale e guaine tendinee. La presenza di micro-danno, con la successiva angiogenesi, migrazione infiammatoria delle cellule e riparazione dei tessuti, può rappresentare il trigger che porta all'insorgenza dell'AP in individui geneticamente predisposti. Questi eventi sembrano essere collegati a una risposta immunitaria innata anormale, piuttosto che a una risposta immunitaria adattativa, almeno nella fase iniziale dell'AP.²

EVIDENZE A SUPPORTO DI EVENTI AUTOIMMUNI

Un elemento che depone per la presenza di eventi autoimmuni nell'AP è l'evidenza di au-

toanticorpi circolanti,³ soprattutto perché, per lungo tempo, l'AP è stata considerata una malattia generalmente sieronegativa.

È interessante notare che i linfociti B periferici sono presenti in concentrazioni minori nei pazienti con AP rispetto ai controlli sani, suggerendo il loro possibile ruolo nei complessi eventi immunitari che portano all'insorgenza e alla progressione della malattia.³ Inoltre, la rilevazione di strutture linfoidi ectopiche nei tessuti sinoviali dei pazienti con AP supporta la possibilità che gli auto-antigeni possano localmente innescare la formazione di autoanticorpi. Infatti, gli anticorpi contro peptidi comuni espressi da sinovia, cute ed entesi, compresi quelli diretti verso la fibrillina, la desmocollina, la cheratina e la proteina di ancoraggio correlata alla nebulina, sono stati rilevati nell'85% dei pazienti affetti da AP, e in un numero significativamente inferiore di pazienti sani o con altre patologie autoimmuni. Inoltre, come dimostrato in diversi tipi di malattie autoimmuni, le anomalie nel processo fisiologico di modificazione post-traslazionale delle proteine, come la citrullinazione e la carbamilazione, possono portare alla perdita di tolleranza immunitaria negli individui geneticamente suscettibili. Anche se raramente, la positività degli anticorpi anti-peptidi citrullinati (ACPA) può essere riscontrata nei pazienti con AP.³ La presenza degli ACPA, riscontrabile anche nel liquido sinoviale, correla con un coinvolgimento articolare più aggressivo ed erosivo. Gli ACPA sono stati riscontrati in circa il 5% dei casi di AP in una grande coorte di pazienti, in particolare, nei pazienti con un numero di articolazioni tumefatte più elevato. Rispetto ai pazienti affetti da AP sieronegativa, i pazienti ACPA-positivi presentano generalmente un pattern di impegno poliarticolare, un andamento maggiormente erosivo e vengono trattati più frequentemente con i farmaci biologici.

Anche se la negatività per il fattore reumatoide è inclusa nei criteri classificativi CA-

SPAR per l'AP, la presenza del fattore reumatoide è stata osservata in circa il 2% dei pazienti, principalmente in quelli con coinvolgimento poliarticolare.

Infine, è stata rilevata una varietà di altri autoanticorpi nell'1-3% dei pazienti AP, compresi anticorpi antinucleari, anticorpi anti-dsDNA, e anticorpi contro le cellule epidermiche e peptidi antimicrobici.³

FATTORI GENETICI

La presenza di una predisposizione familiare è stata ampiamente dimostrata nell'AP.⁴ Più del 40% dei pazienti affetti da AP ha almeno un parente di primo grado affetto da AP o psoriasi. Molti loci genici sono stati individuati e studiati, ma le associazioni più importanti restano quelle correlate ai geni del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC/HLA).² I pazienti con AP mostrano un'elevata associazione con l'espressione degli antigeni di istocompatibilità HLA-B*7, B*27, B*38 e B*39 (antigeni di I classe) e DR*4 (antigene di II classe).⁴ I primi due (HLA-B*7, HLA-B*27) sono significativamente più espressi nei soggetti affetti da AP a prevalente interessamento assiale, mentre gli altri antigeni di istocompatibilità appaiono prevalentemente correlati alle forme di poliartrite simmetrica.⁵ L'antigene HLA-DR*4 è lo stesso riscontrato nel 60-70% dei pazienti con artrite reumatoide.

I geni di suscettibilità chiamati in causa nella patogenesi della psoriasi non sono gli stessi. Esistono due forme di psoriasi: il tipo I, che insorge in genere prima dei 40 anni con picco di incidenza a circa 22 anni, presenta una spiccata predisposizione familiare; il tipo II, che insorge in genere dopo i 40 anni con picco di incidenza intorno ai 55 anni, presenta una familiarità molto meno spiccata e un andamento meno aggressivo rispetto al precedente tipo. La maggior parte dei geni di suscettibilità sono stati

quindi studiati nell'ambito della forma precoce di psoriasi. Anche in questo caso, emerge che gli antigeni di istocompatibilità maggiormente espressi sono quelli appartenenti al complesso maggiore di istocompatibilità di classe I, HLA-B*08, HLA-B*27, HLA-B*38, HLA-B*39, HLA-B*13, HLA-B*17, HLA-B*57 e HLA-C*w6.^{2,4} Tra questi, l'allele HLA-Cw*0602 è direttamente associato alla psoriasi ma non all'AP. Questo allele è infatti presente nel 100% dei pazienti con psoriasi guttata e la sua presenza si associa a una precoce comparsa della malattia e a una maggiore gravità del decorso clinico. Dati recenti indicano che l'HLA-Cw*0602 è l'allele di suscettibilità coinvolto nella presentazione di autoantigeni nell'epidermide, riconosciuti dai linfociti T CD8*.

Esistono molti altri loci genici per i quali sembra esserci una correlazione con l'insorgenza della psoriasi.⁴ Questi sono localizzati su cromosomi differenti e vengono tutti denominati come loci genici PSORS (*Psoriatic Susceptibility*), a ciascuno dei quali è attribuito un numero da 1 a 9. Tra questi, solamente PSORS 1 è stato universalmente accettato come certo locus di suscettibilità, mentre gli altri sono ancora in fase di studio. Tuttavia, su questo aspetto, ci sono opinioni discordanti, in quanto il locus genico in cui si trova il gene per l'HLA-C*w6, detto PSORS 1, comprende almeno tre geni legati da un forte *linkage disequilibrium*, per cui studiare singolarmente la funzione di questi geni è molto difficile. Tra le teorie alternative c'è quella secondo cui il gene più importante, incluso nel locus PSORS 1, non sarebbe l'HLA-Cw*6 ma il gene CDSN, il quale codifica la corneodesmosina, proteina implicata nella regolazione della coesione e della corneificazione dei cheratinociti.⁴ Nell'AP è stata osservata come l'espressione di alcuni geni (HLA-B*08, HLA-B*27, HLA-B*38, HLA-B*39) è associata alla diversa manifestazione clinica della malattia. Inoltre recenti studi di associazione

a livello genomico (*Genome Wide Association Study*, GWAS) hanno dimostrato che polimorfismi del locus HCP5 sono strettamente correlati all'HLA-B, al gene che codifica per il recettore dell'IL-23, e insieme a delle varianti del gene TNIP1 (*TNFAIP3 Interacting Protein 1*: gene che regola l'attivazione nucleare di NF-kB), e del gene TNFAIP3 (*tumor necrosis factor alfa induced protein*), sono associati con un aumento del rischio di sviluppare AP, in soggetti con psoriasi.⁴

Più in particolare, le mutazioni a carico del gene che codifica per il recettore dell'IL-23 sono interessanti da un punto di vista patogenetico, in quanto l'IL-23 rappresenta una citochina chiave per l'attivazione dell'asse IL-23/IL-17 e per la differenziazione dei linfociti T in cellule Th17, implicati questi ultimi, nella produzione di numerose citochine pro-infiammatorie.² Un aumento della risposta cellulare all'IL-23 secondaria a mutazioni *gain of function* del recettore condurrebbe quindi a una alterata risposta immunitaria e alla produzione di citochine pro-infiammatorie, responsabili delle manifestazioni fenotipiche dell'AP.

FATTORI AMBIENTALI

Sia infezioni virali che infezioni batteriche sono state chiamate in causa come possibili fattori scatenanti.² Gli studi volti a ricercare eventuali fattori infettivi hanno portato a constatare che i soggetti affetti da AP hanno livelli sierici di anticorpi specifici per l'esotossina streptococcica anti-desossiribonucleasi B nettamente aumentati rispetto a vari gruppi di controllo, formati da soggetti affetti da sola psoriasi, da soggetti affetti da artrite reumatoide, da soggetti affetti da dermatiti di altra natura o infine da soggetti sani. Questo incremento è maggiormente significativo nei pazienti con un subset periferico di malattia, piuttosto che in quelli con un subset assiale. In

tal caso sarebbe possibile supporre lo sviluppo di una cross-reattività tra antigeni streptococcici e autoantigeni espressi dai cheratinociti e/o dai sinoviociti. Tra l'altro, anche nelle placche psoriasiche è stata spesso dimostrata la presenza di risposte immuni rivolte contro batteri Gram positivi, ma in questo caso è tuttavia possibile che si possa trattare di semplici fenomeni di sovra-infezione della placca. È stata proposta anche l'ipotesi secondo cui microrganismi resistenti alla fagocitosi, restando intrappolati nei macrofagi a livello intestinale, tonsillare o parodontale, potrebbero diventare i fornitori degli antigeni cross-reattivi.²

Recentemente, diversi studi hanno focalizzato l'attenzione sulle alterazioni del microbiota intestinale come possibile fattore nella patogenesi della psoriasi e dell'AP.

Alcune ricerche hanno infatti evidenziato delle differenze nella composizione della flora intestinale tra pazienti affetti da spondiloartriti e da AP rispetto a soggetti sani o affetti da altre patologie.⁶ Alcuni batteri intestinali come quelli appartenenti al genere *Yersinia*, *Salmonella*, *Escherichia* e *Campilobacter* sono noti per essere associati allo sviluppo di artrite reattiva, favorendo l'attivazione del sistema immunitario e la migrazione di cellule auto-reattive all'interno della sinovia. Inoltre, studi clinici hanno dimostrato che più della metà dei pazienti con AP presentano un'inflammatione intestinale subclinica con un aumento delle cellule T-helper (Th) 17 e Th9 e una differenza significativa nella presenza di diversi ceppi batterici. Infine, diverse evidenze su modelli animali dimostrano che la crescita in condizione di asepsi (*germ-free*) previene lo sviluppo della patologia articolare nei modelli suscettibili, mentre la reintroduzione di specifiche specie batteriche può essere sufficiente per indurre l'inflammatione articolare. La disbiosi potenzialmente presente nei soggetti con AP può essere quindi uno dei meccanismi alla base dell'attivazione del sistema immuni-