

Artropatia Psoriasica: Diagnosi e Terapia

Dr. Marco Valentini

Responsabile Servizio di Reumatologia
Primus Medical Center Forlì'
Poliambulatorio Kripton



Artropatia Psoriasica

Definizione

L'artropatia psoriasica è una enteso-artro-osteopatia ad andamento cronico-evolutivo che compare in soggetti con psoriasi o predisposti a psoriasi e che può interessare sia il compartimento osteo-articolare periferico che quello assiale.



Artropatia psoriasica: epidemiologia

□ Prevalenza

- prevalenza precisa non disponibile (sottostimata)
- si stima possa variare da 0.02 a 1%
- nei pazienti con psoriasi da 8 a 39%
- prevalenza psoriasi: tra 0.5 e 2%

□ Distribuzione sessuale (M/F): 1.5/1

Caratteristiche dell'artrite psoriasica

- E' di tipo infiammatorio
- Colpisce sia le articolazioni prossimali che quelle distali
- Non ha preferenza per sesso
- Sono frequentemente coinvolte le articolazioni interfalangee distali
- A volte l'artrite è distruttiva
- Le artriti hanno tendenza all'asimmetria, anche se talvolta vi sono forme che non sono distinguibili dall'artrite reumatoide
- E' assente il fattore reumatoide
- E' associata spesso con l'HLA-B27
- Presenza di caratteristiche simili alle spondialoartropatie

Spondiloartriti - Quadri clinici

- Spondilite anchilosante
- Artrite reattiva (s. di Reiter)
- Artropatia psoriasica
- Artropatia associata a colite ulcerosa o m. di Crohn
- Spondiloartropatie giovanili
- Malattia di Whipple (?)
- Artropatia associata ad acne grave o SAPHO
- Spondiloartropatie indifferenziate
- Forme fruste:
 - entesite, dattilite, uveite anteriore acuta, cardite spondiloartritica,
 - balanite circinnata, spondilite pre-radiografica, psoriasis pustolosa

Genetics of Psoriasis and Psoriatic Arthritis

TWO TYPES OF PSORIASIS

(Henseler and Christophers, 1985)

	<u>Type I</u>	<u>Type II</u>
Age at onset	< 40 yr	> 40 yr
Inherited?	yes	no
HLA association	strong (Cw6, DR7, B13, Bw57)	weak (Cw2,B27)
Severity	increased	decreased

Eziologia

- Infezioni virali o batteriche (Streptococchi)
- Traumi
- Fattori genetici, immunologici, e noxe patogene hanno un ruolo nel perpetuare il processo infiammatorio
- Stress psichici

(Gladman DD et altri, Rheum Dis Clin North Am, 18: 247, 1992)

Patogenesi

- Il profilo citochinico riflette una complessa interazione fra T cellule e monociti macrofagi.
- Rispetto all'artrite reumatoide è la risposta Th1 che sembra essere prevalente nel meccanismo immunopatologico (TNF-alfa, IL 1 –beta e IL-10).

(Kelley's Textbook of Rheumatology, Saunders, sesta edizione, Filadelfia, 2001)

Eziologia

Infezioni da streptococco B-emolitico di gruppo A possono esacerbare o scatenare sia l'artrite sia le lesioni cutanee*, per cross-reattività fra uno o più antigeni batterici ed epitopi dei cheratinociti**

*(Abu-Shakra M, Rheumatol Rev 3:1, 1994)

**(Richard D. Granstein. NEJM 345:284-287, 2001)

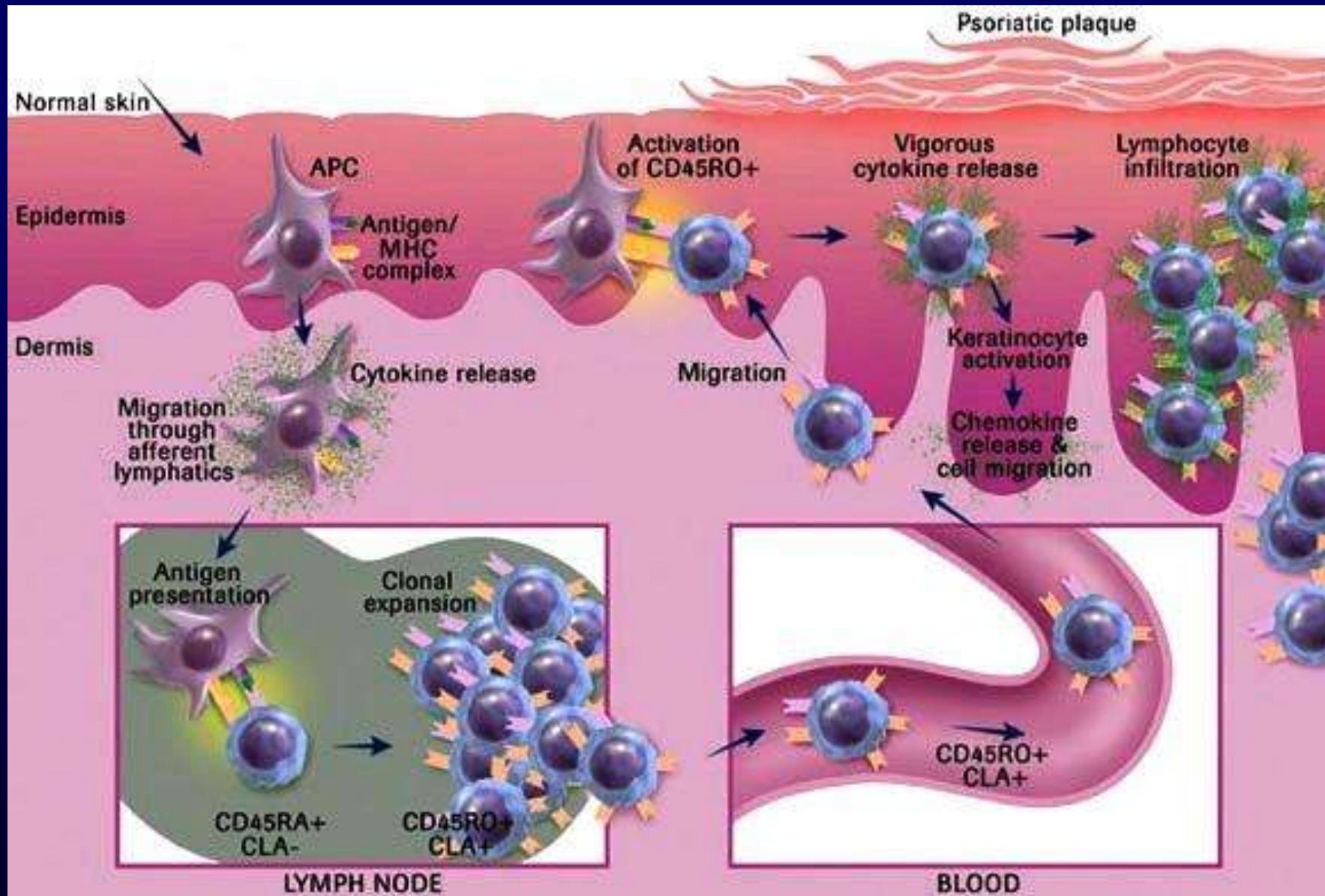
Patogenesi

Numerosi studi hanno dimostrato una significativa riduzione nel numero e nella percentuale di CD4 nel sangue periferico, mentre sono aumentati a livello delle lesioni cutanee e articolari.

Patogenesi

Alla fine le cellule T attivate e altre cellule mononucleate pro-infiammatorie inducono proliferazione e attivazione della sinovia e dei fibroblasti dell'epidermide

Pathogenesis of Psoriasis



Quadri Clinici di A. Psoriasica

- Blanda
- Moderata
- Severa

Diagnosi di PsA

- Nella PRATICA CLINICA QUOTIDIANA la Diagnosi viene formulata con:

Psoriasi o storia familiare of psoriasis

Artropatia periferica +
o assiale (sacroilite/spondilite)

+

Negatività di altre patologie reumatiche

Classification Criteria

Moll and Wright (1973)

All of the following:

- inflammatory arthritis
- psoriasis
- negative for rheumatoid factor (usually)

Gladman (1987)

Both of the following:

- psoriasis
- inflammatory arthritis

In absence of all of:

- rheumatoid nodules
- grade 4 osteoarthritis
- Reiter's syndrome
- enteropathic arthritis
- gout
- SLE

Bennett (1979)

- Swelling and/or limitation of motion in 1 or more joints associated with pain and/or limitation of motion in 1 or more other joints
- Pain and swelling and/or limitation of motion in 1 or more other joints
- Inflammatory arthritis in DIP joint that is not an Heberden's node
- Sausage digit
- An asymmetric distribution of arthritis in the hands and feet
- Absence of subcutaneous nodules
- A negative test for RF
- An inflammatory synovial fluid (in absence of other causes)
- A synovial biopsy showing synovial lining hypertrophy with a predominantly mononuclear cell infiltrate and in absence of granuloma
- Peripheral radiographs showing an erosive arthritis of small joints with a relative lack of osteoporosis, excluding erosive osteoarthritis
- Axial radiographs showing any one of: sacroiliitis, syndesmophytes, paravertebral ossification

Vasey and Espinoza (1984)

Criteria 1 plus one from either criteria 2 or 3

- Criteria 1: current psoriasis, history or nail disease
- Criteria 2: peripheral pattern
 - Pain and soft tissue swelling with or without limitation of movement of the DIP joint for over 4 weeks
 - Pain and soft tissue swelling with or without limitation of motion of the peripheral joints in an asymmetric pattern for over 4 weeks. This includes a sausage digit
 - Asymmetrical arthritis or symmetrical arthritis RF and nodule-negative for over 4 weeks
 - Pencil-in-cup-deformity, whittling of terminal phalanges, fluffy periostitis and bony ankylosis
- Criteria 3: central pattern
 - Spinal pain and stiffness with limitation of motion for over 4 weeks
 - Grade 2 symmetric sacroiliitis (New York criteria)
 - Grade 3 or 4 unilateral sacroiliitis (New York criteria)

McGonagle modificato (1999)

Psoriasi o storia familiare di psoriasis

Più una di

- Enthesite infiammatoria Clinicamente evidente
- Entesite visibile in Ecografia o Radiografia
- Erosioni delle IFD
- Sacroiliitis/spondilite
- Artropatie non comuni
- Dattilite (dito a salsicciotto)
- Monoartrite
- Oligoartrite

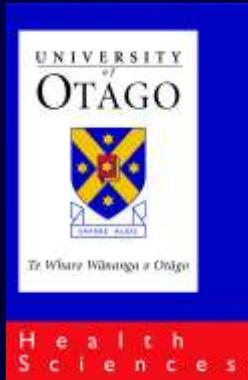
Classification criteria for the diagnosis of Psoriatic ARthritis: The CASPAR Study



Taylor W⁴, Helliwell P¹, Gladman D³, Mease P⁵, Mielants H⁶, Marchesoni A², for the CASPAR investigators .

¹Academic Unit of Musculoskeletal Medicine,
University of Leeds, UK; ²Istituto Ortopedico G. Pini,
Milan, Italy; ³University of Toronto, Canada;

⁴University of Otago, Wellington, New Zealand;
⁵Seattle Rheumatology Associates, USA; ⁶University
of Ghent, Belgium.



CASPAR criteria

Malattia Articolare Infiammatoria (artrite periferic, Rachide, entesi)

Con Tre o più dei seguenti criteri

1. Psoriasis Manifesta	Psoriatic skin or scalp disease present today as judged by a rheumatologist
2. Storia personale di psoriasis se pso non è presente	A history of psoriasis that may be obtained from patient, family doctor, dermatologist or rheumatologist
3. Storia familiare di Pso se Pso no presente	A history of psoriasis in a first or second degree relative according to patient report
4. Distrofia Psoriasica delle unghie	Typical psoriatic nail dystrophy including onycholysis, pitting and hyperkeratosis observed on current physical examination
5. Ratest negativo	By any method except latex but preferably by ELISA or nephlemetry, according to the local laboratory reference range
6. Dattilite	Swelling of an entire digit
7. Storia Di dattilite se la dattilite non è presente	A history of dactylitis recorded by a rheumatologist
8. Evidenza Radiologica di neoformazione ossea iuxtraarticolare	Ill-defined ossification near joint margins (but excluding osteophyte formation) on plain xrays of hand or foot

Sottogruppi Clinici di APs



Poliarticolare Simmetrica



Oligoartrite



Spinal disease
Assiale?



Entesite

Caratteristiche del coinvolgimento assiale

- Asintomatico per molti anni
- Sacro-ileite
- Non-marginal syndesmophythes
- Asymmetrical syndesmophythes



Caratteristiche Cliniche della APs

Coinvolgimento distale



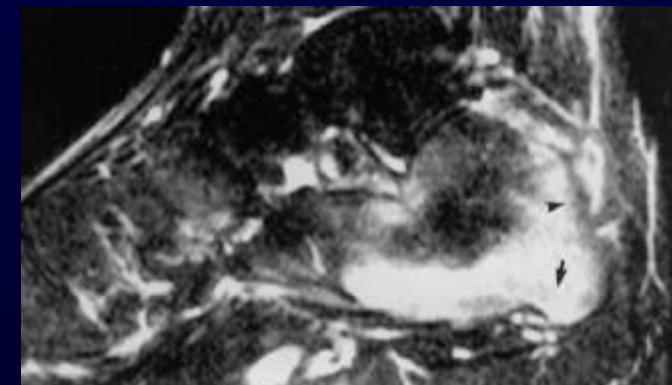
Dattilite



Artrite Mutilante



Entesopatia



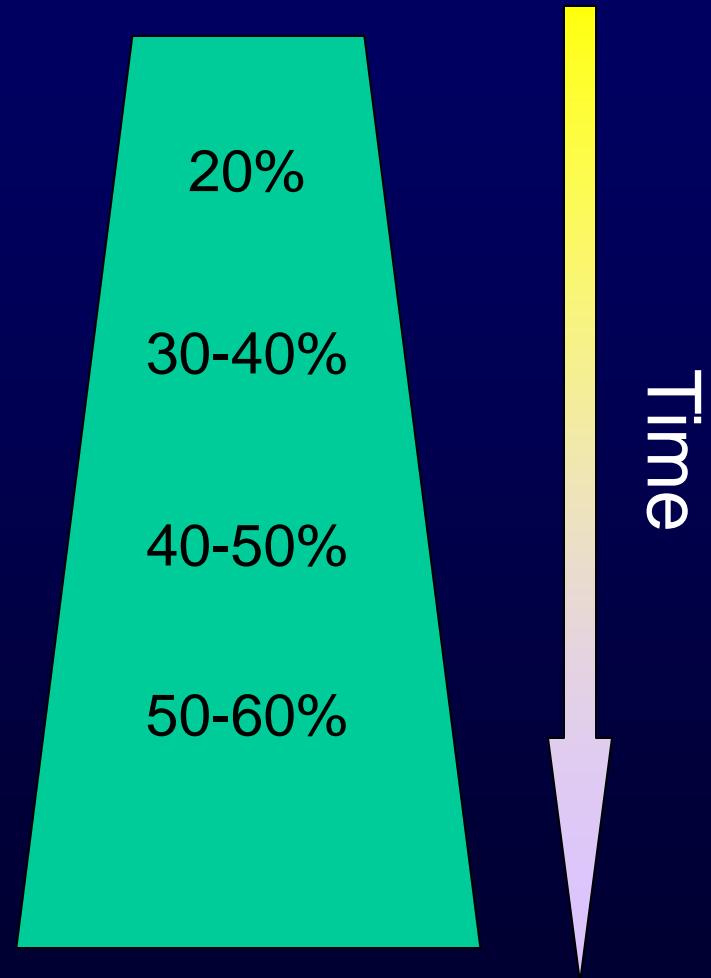
Dolore Infiammatorio del Rachide

Presenza o anamnesi positiva di dolore spinale (lombare, dorsale o cervicale) con almeno quattro delle seguenti caratteristiche:

- durata di almeno tre mesi
- esordio prima di 45 anni
- esordio insidioso
- migliora con esercizio
- associato a rigidità mattutina

Diagnosis of axial involvement

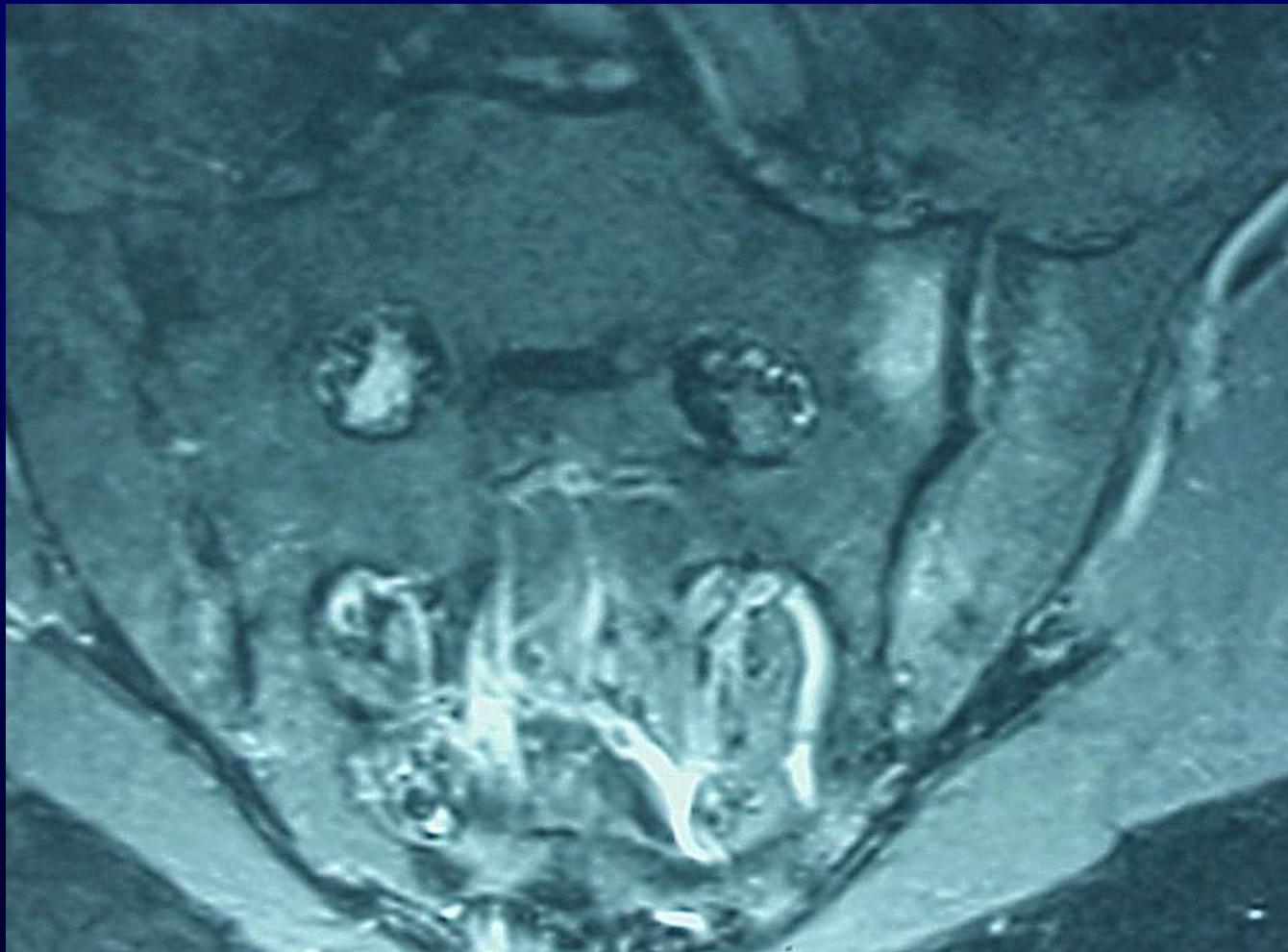
- Sintomi
 - Dolore infiammatorio della colonna
 - dolore sacro-iliaco
- Posit. Rx Pelvi e Colonna
- Posit. TC Sacro-iliache
 - erosioni ossee e sclerosi osso
- Posit. RM Pelvi e Colonna
 - erosioni ossee e sclerosi
 - edema Midollare



Psoriatic Spondyloarthropathy



Psoriatic Spondyloarthropathy



Coinvolgimento Distale

- Tipico ma non esclusivo (OA, RA) (Radiologia può aiutare)
- Spesso associato con Lesioni Ungueali
- Frequenza: 30-50% delle PsA



Coinvolgimento Distale

Pencil in cup



Riassorbimento Cotonoso



Dattilite

- Strettamente associata alla Tenosinovite in RM (Olivieri, J Rheumatol 1997)
- 2 sottotipi :
 - acuta: tumefazione dei tessuti molli, dolore severo, talvolta con arrossamento
 - cronica: tumefazione rigida, dolore lieve o moderato



6 of P



Entesite

- E' il marker delle spondiloartropatie
- Frequenza di entesite sintomatica of : 30% di PsA
- Il coinvolgimento Entesitico è Predominante nel quadro clinico solo in pochi casi.



Enthesitis



Artrite Mutilante

- Prevalenza : <5% of PsA
- Associata con Malattia di Vecchia data, aggressiva



Manifestazioni Extra-Articolari

Involvement

- Lesioni Cutanee (psoriasi)
- Lesioni Ungueali (psoriasi)
- Occhio : irite nel 7% dei pz. con PsA (++ in HLA-B27⁺)
- Ulceration orali, uretrite, Insufficienza aortica (rara)



Diagnosi di Artrite Psoriasica

- Psoriasi**
 - interessamento cute o unghie (attuale o precedente)
 - nella famiglia
- Interessamento muscolo-scheletrico infiammatorio**
 - artrite
 - spondilite
 - entesite
 - manifestazioni cliniche di APs senza psoriasis (APs sine psoriasis)
- Ragionevole esclusione di altre condizioni reumatiche**

Diagnosi Difficoltosa

□ La Psoriasi può:

- Essere nascosta o molto lieve
- Esserci stata in passato
- Esserci nella famiglia
- Non essere diagnosticata
- Non essere ancora comparsa (~15% dopo l'artrite!!)
- Non comparire mai (APs sine psoriasis)

Skin disease

Peripheral joint dis.

Nail disease

Axial disease

PsA

Treatment

Uveitis

Dactylitis

Mutilans type

Enthesitis

FANS

□ Malattia articolare periferica

- nimesulide superiore a placebo (Evidence 1b, Grade A) (Sarzi Puttini P et al, C.E.R. 2001;Supp22:S17)
- indometacina vs azapropazone, vs acemetacin, vs diclofenac: clinical outcomes migliore per tutti i farmaci di confronto (Evidence 1b, Grade A)
- no RCT sui Coxib in PsA

□ Malattia assiale

- Nella Spondilite efficaci sulla rigidità mattutina e sul dolore (Evidence 1b, Grade A)
- L'uso Continuativo può ridurre la Progressione Radiografica (Evidence 1b, Grade A) (Wanders A et al, A&R 2005;52:1756)

□ Enthesitis

- no studi ma efficace dal punto di vista clinico (Level 4, Grade D)

Corticosteroidi

- Peripheral joint disease
 - systemici: no RCT, expert opinion (Evidence 4, Grade D)
 - Intra-articolari: no RCT expert opinion (Evidence 4, Grade D)
- Malattia Assiale
 - intraarticolare S Iliche sotto guida TC : evidence 1b
- Dattilite ed entesite
 - no RCT, expert opinion (Evidence 4, Grade D)
- Corte
 - Riacutizzazione della psoriasis dopo sospensione
 - rischio di eritroderma ad alte dosi.

Non-Biological Therapies for the Treatment of Psoriatic Arthritis

Non Biological DMARDs for PsA

Comunemente usati

- Methotrexate
- Sulphasalazine
Cyclosporine A
- Leflunomide

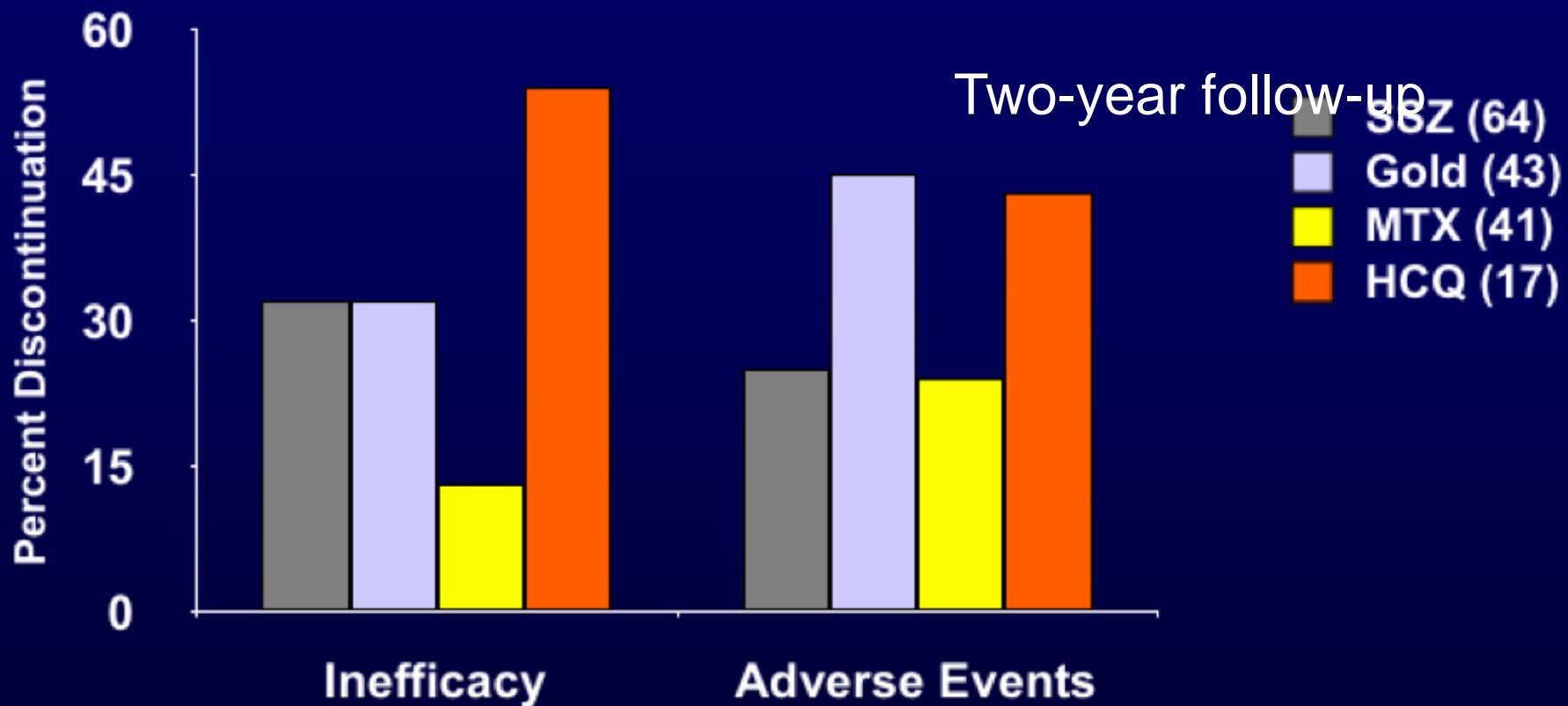
Raramente usati

- sali d'oro
- Anti-malarici
- Azathioprine
- Altri
 - thalidomide
 - etetritate
 - mofetil mycophenolate
 - vitamin d3
 - somatostatin
 - fumaric acid

Role of Methotrexate

- Rheumatologi pensano che il MTX sia sicuro per l'uso a lungo termine (Ampia esperienza in A. reumatoide)
- Dermatologi pensano che il MTX non sia sicuro per l'uso a lungo termine (tossicità) e richiede uno stretto monitoraggio
- How can we work together to make evidence-based recommendations for PsA and PSO on use of MTX?

Discontinuation of DMARDs in Patients With PsA

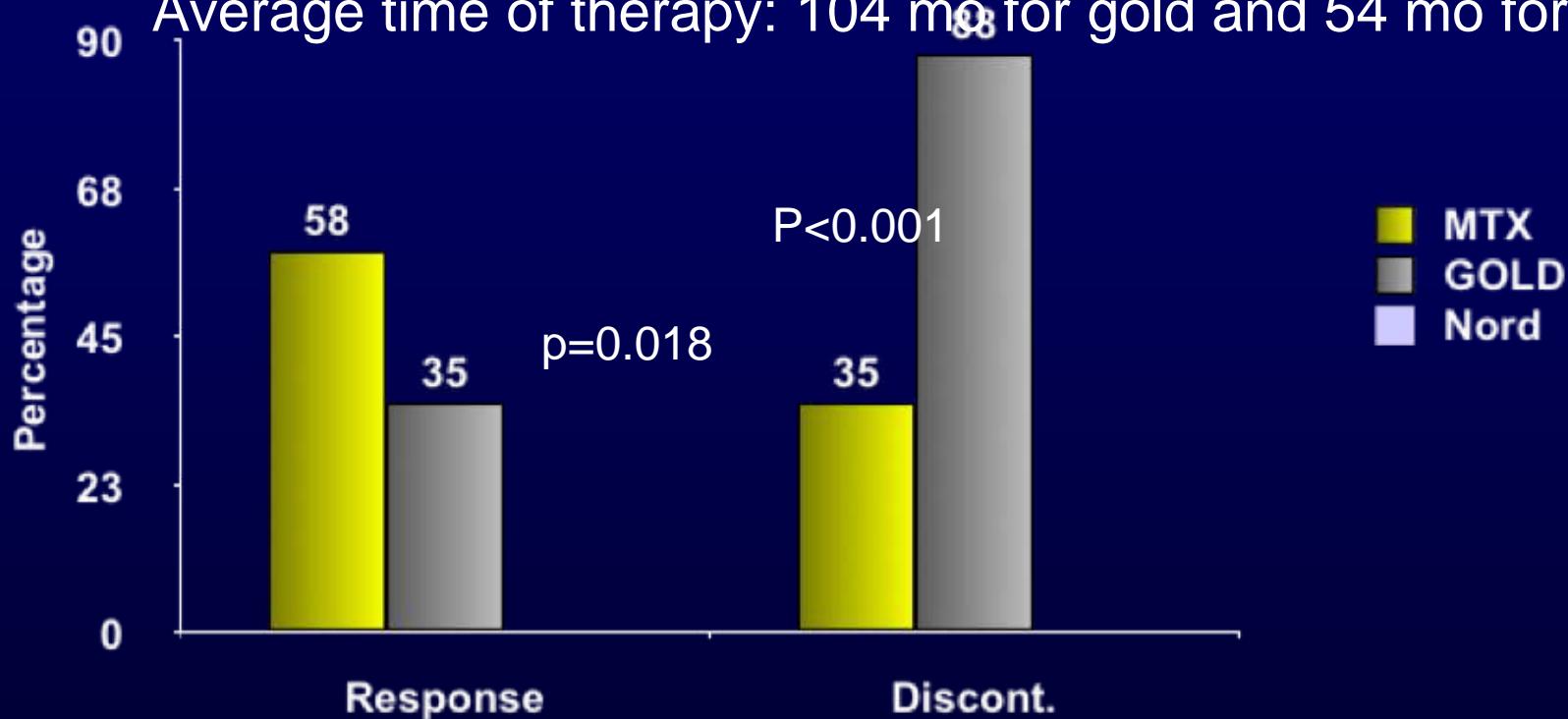


Marguerie L, et al. Joint Bone Spine 2002;69:275

Longterm Therapy of PsA: Intramuscular Gold or MTX

Eighty-seven patients and 111 treatment courses.

Average time of therapy: 104 mo for gold and 54 mo for MTX



Clinical response: at least 50% reduction in tender or swollen joints from baseline to last visit or for at least 6 months

Sulphasalazina

- Efficace nel ridurre i sintomi dell'artrite

Clegg DO et al, Arthritis Rheum 1996;39:2013

Combe et al, Br J Rheumatol 1996;35:664

Jones G et al, Cochrane Library, Issue 3, 2001;1-18

Dougados M et al, Arthritis Rheum 1995;36:618

- Non inibisce la progressione radiografica

Clegg DO et al, Arthritis Rheum 1999;42:2325

Rahaman P et al, J Rheumatol 1998;25:1957

- Risultati contraddittori sulla malattia Cutanea

- Gupta AK et al, J Rheumatol 1995;22:894

Dougados M et al, Arthritis Rheum 1995;36:618

Tossicità della SSZ nei pz con PSA PsA Patients

Discontinuatione in oltre 50% per ev. avversi

- Intolleranza gastrointestinale
- Malessero
- tossicità epatica
- lesioni cutanee
- inibizione midolare

rari eventi avversi severi

Cyclosporine

- Molto efficace sulla malattia Cutanea

Ellis CN et al, N Engl J Med 1991;324:277

- Efficace sulla malattia articolare

Doyle DV et al, Br J Rheumatol 1989;28(Suppl. 1):53

Spadaro A et al, Clin Exp Rheumatol 1995;13:589

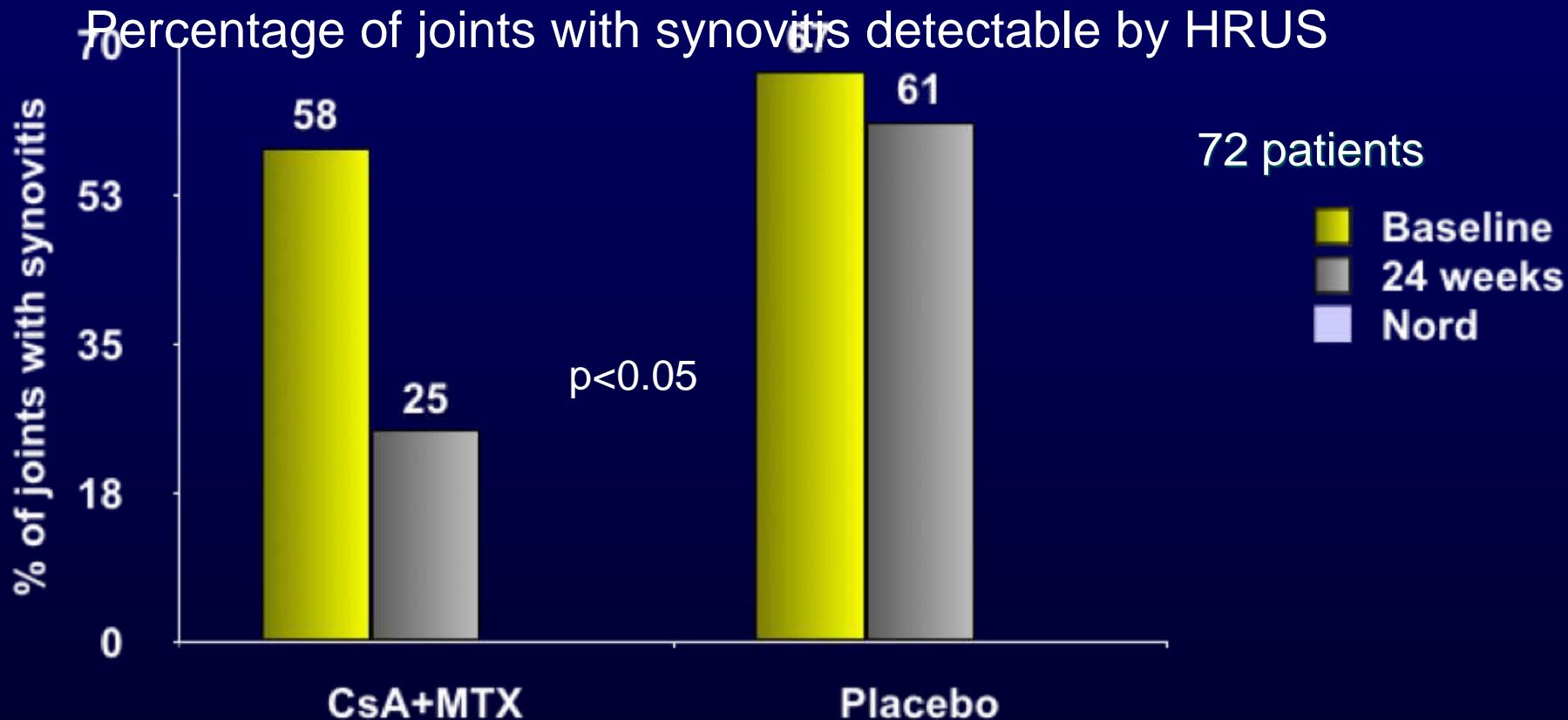
Salvarani C et al, J Rheumatol 2001;28:2274

- Può ridurre la progressione Rx

Macchioni P et al, Rheumatology Int 1998;18:27

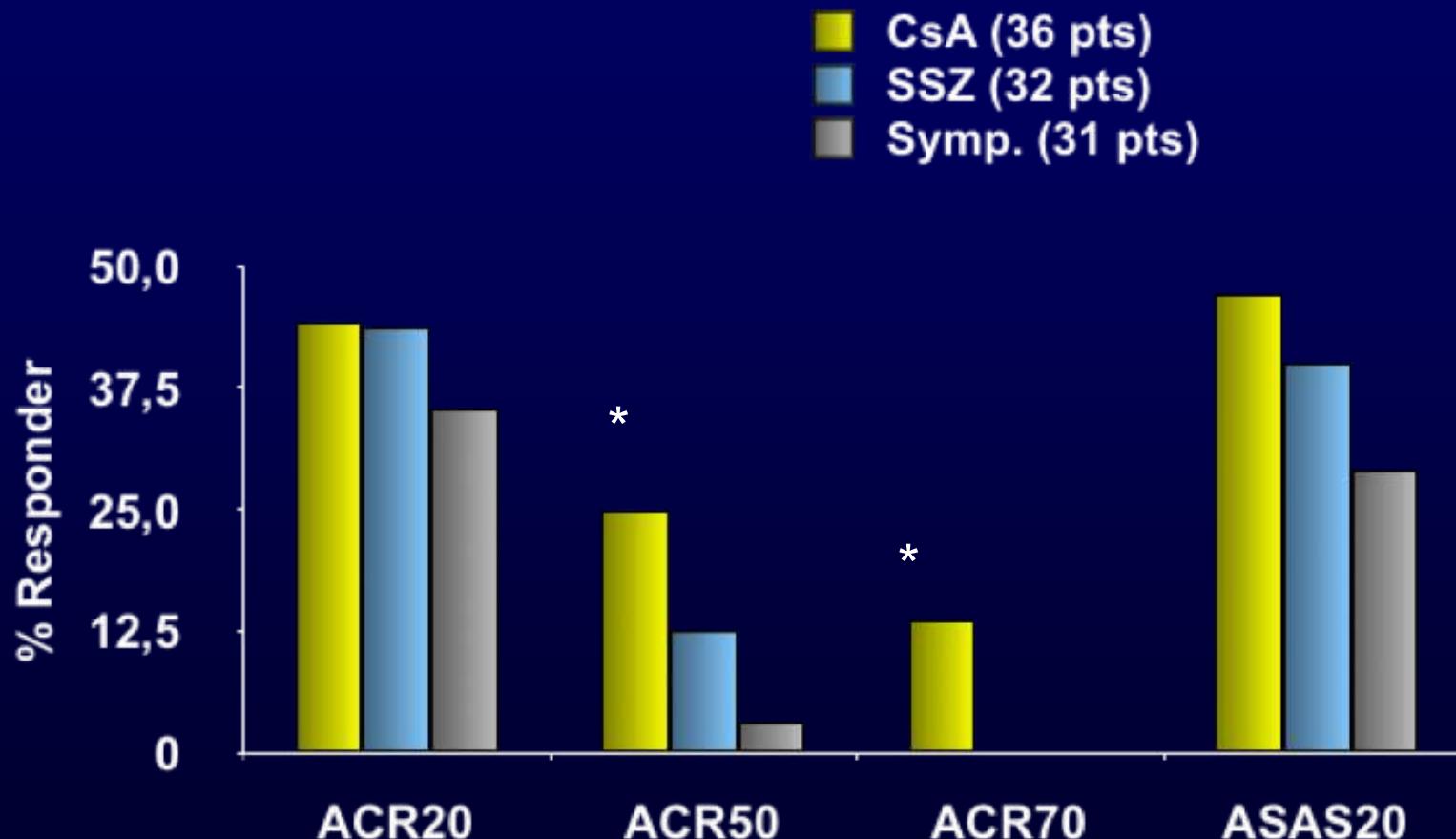
MTX+CsA in Patients with Active PsA:

Randomised, Double-blind, Placebo Controlled
Multicentre Trial



A Comparison of CsA, SSZ and Symptomatic Therapy in the Treatment of PsA

Results at week 24; CsA 3 mg/kg/day, SSZ 2 g/day



CsA Toxicity in PsA Patients

Sospensione per eventi avversi nel 50-60%

- tossicità renale (aumento creatinina, insuff renale)
- ipertensione
- ipertrichosi
- iperplasia gengivale

Leflunomide

- Effective in reducing symptoms of joint inflammation

Kaltwasser JP et al, Arthritis Rheum 2004;50:1939

- Effective in improving skin disease

Kaltwasser JP et al, Arthritis Rheum 2004;50:1939

- No data on radiographic progression

- Need of comparison with other DMARDs

Miscellaneous Agents for PsA

- d-Penicillamine: effective (anecdotal reports)
- Etetrinate: effective in a pilot study
- Mofetil mycophenolate: effective in a small study
- Vitamin D3: effective in a small pilot trial
- Somatostatin: effective on PsA and skin
- Thalidomide: spondylitis and enthesitis?
- Pamidronate: spondylitis and enthesitis?
- Colchicine: SAPHO syndrome?

Current Role of Non Biological Therapies in PsA

- Guidelines for anti-TNF therapy in PsA: “patients should have active disease and have had adequate therapeutic trials of at least two of the standard DMARDs individually or in combination”
- Which DMARDs first for peripheral arthritis?
 - MTX, SSZ or LFN
 - CsA if skin disease worse than joint disease
- Failure to respond to the first DMARDs
 - switch or step-up?

Current Role of Non Biological Treatment in PsA

- Local corticosteroids
 - little or no evidence but effective in dactylitis, enthesitis and synovitis (oligoarthritis)
- Physiotherapy
 - always in axial involvement (cervical spine!!)
- NSAIDs
 - useful in oligoarthritis, enthesitis and spondylitis
- Systemic corticosteroids
 - low dose corticosteroids are not detrimental to skin
 - helpful in controlling synovitis

Arthritis & Rheumatism

VOLUME 60, NUMBER 10 (SUPPLEMENT)

OCTOBER 2009

ABSTRACT SUPPLEMENT

2009 ANNUAL SCIENTIFIC MEETING

October 16–21, 2009
Philadelphia, Pennsylvania

LIEFORD, None, C. J. ROSS, None, S. FEUERBACH, None, M. FLECK, None.

523

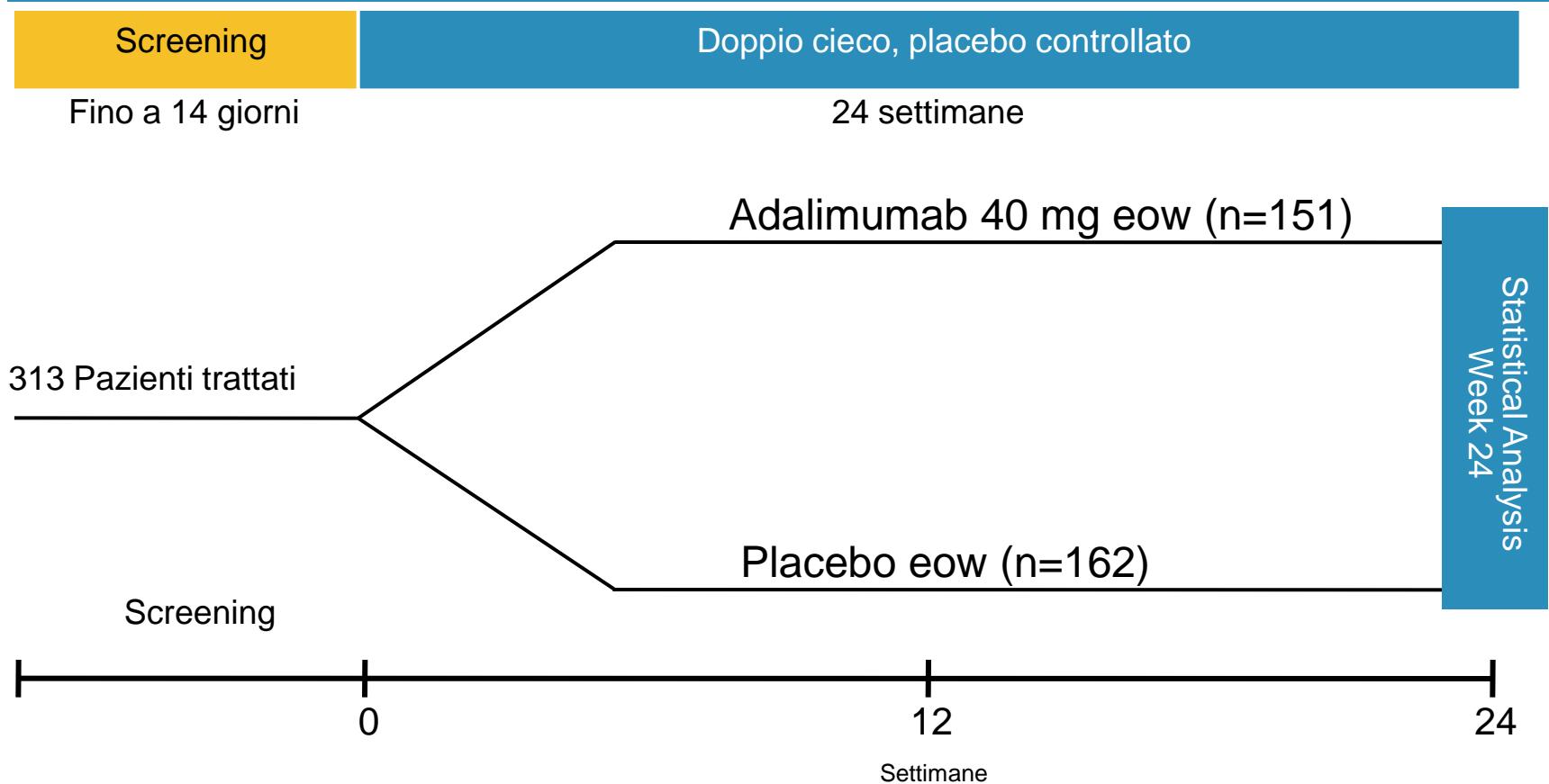
Etanercept Benefits Skin, Joint, and Enthesal Symptoms in Patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The PRESTA Trial. Bruce W. Kirkham¹, W. Sterry², A. Ormerod³, Stefan Schewe⁴, Debbie H. Robertson⁵, Arthur Zbrozek⁶, Charles T. Molta⁷ and Bruce Freundlich⁷. ¹4th Fl Thomas Guy House, London, England, ²Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Berlin, Germany, ³University of Aberdeen, Aberdeen, United Kingdom, ⁴Ludwig-Maximilian Universitaet, Munchen, Germany, ⁵Wyeth Pharmaceuticals, Collegeville, PA, ⁶Wyeth Pharmaceuticals, Philadelphia, PA, ⁷Wyeth Research, Collegeville, PA

Purpose: Etanercept (ETN) has been approved for the treatment of both psoriatic arthritis (PsA) and moderate-to-severe plaque psoriasis (PsO) based on its efficacy in treating both joint and skin symptoms. ETN can be used at 50mg twice weekly (BIW) in PsO v 50mg once weekly (QW) in PsA. Efficacy of 50 mg BIW for joint symptoms in PsA has not been previously investigated. The objective of this study was to determine the efficacy of 2 ETN regimens on skin, joint, and enthesal manifestations in subjects with

Etanercept Benefits Skin, Joint and Enthesal Symptoms in Patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis

Nei pazienti studiati etanercept 50mg/settimana h determinato una rapida risoluzione delle lesioni cutanee ma soprattutto delle entesiti e delle artriti con persistenza fino a 24 settimane dalla somministrazione

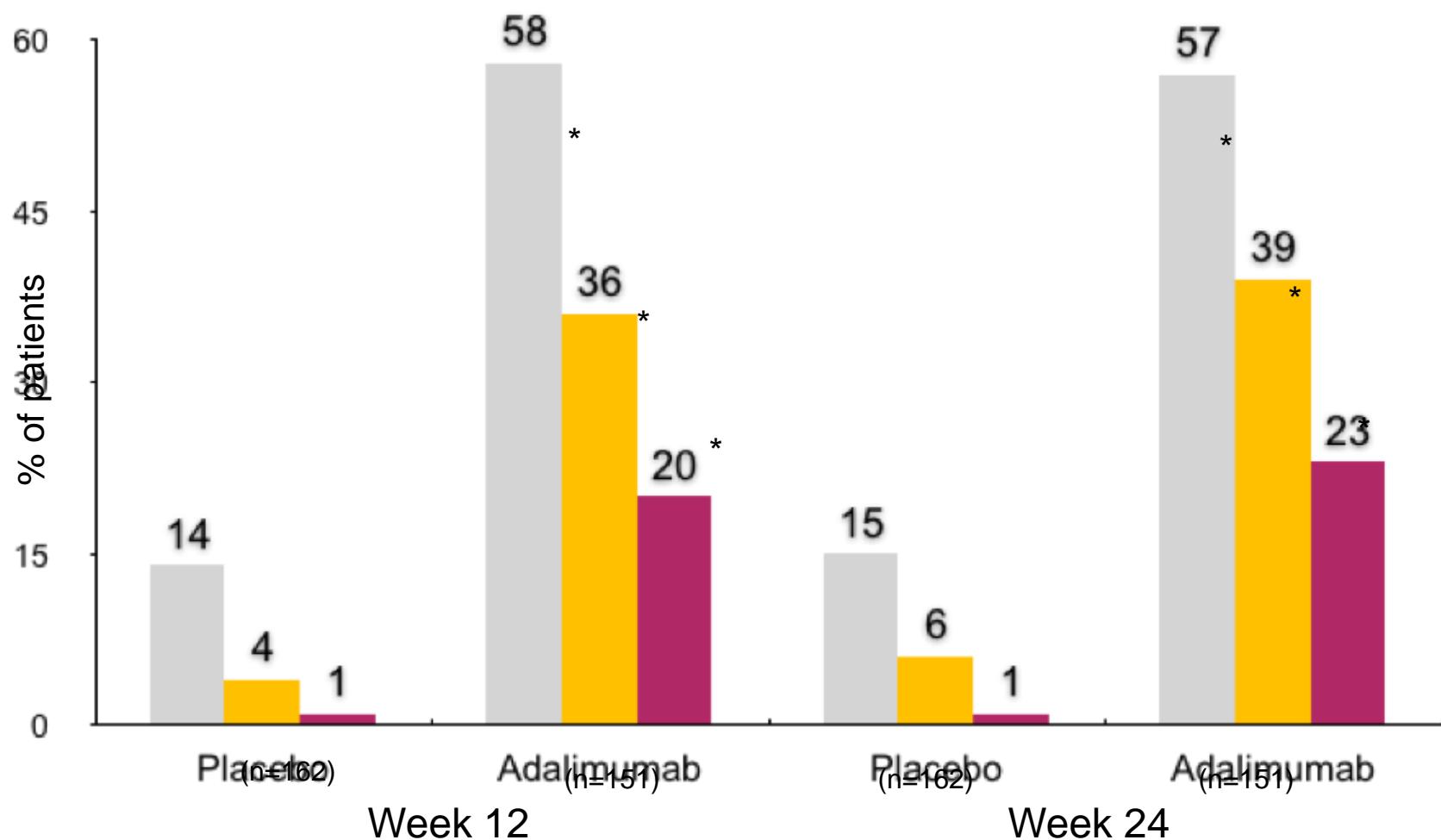
ADEPT: disegno dello studio



I pazienti che completavano le 24 settimane dello studio erano elegibili per continuare il trattamento nella fase di estensione in aperto.

Mease PJ, et al. Arthritis Rheum. 2005;52(10):3279-3289..

ADEPT: risposte ACR alle settimane 12 e 24



Mease P, et al. Arthritis Rheum. 2005;52:3279-3289

*p<0.001 vs placebo

ADEPT: inibizione della progressione radiografica

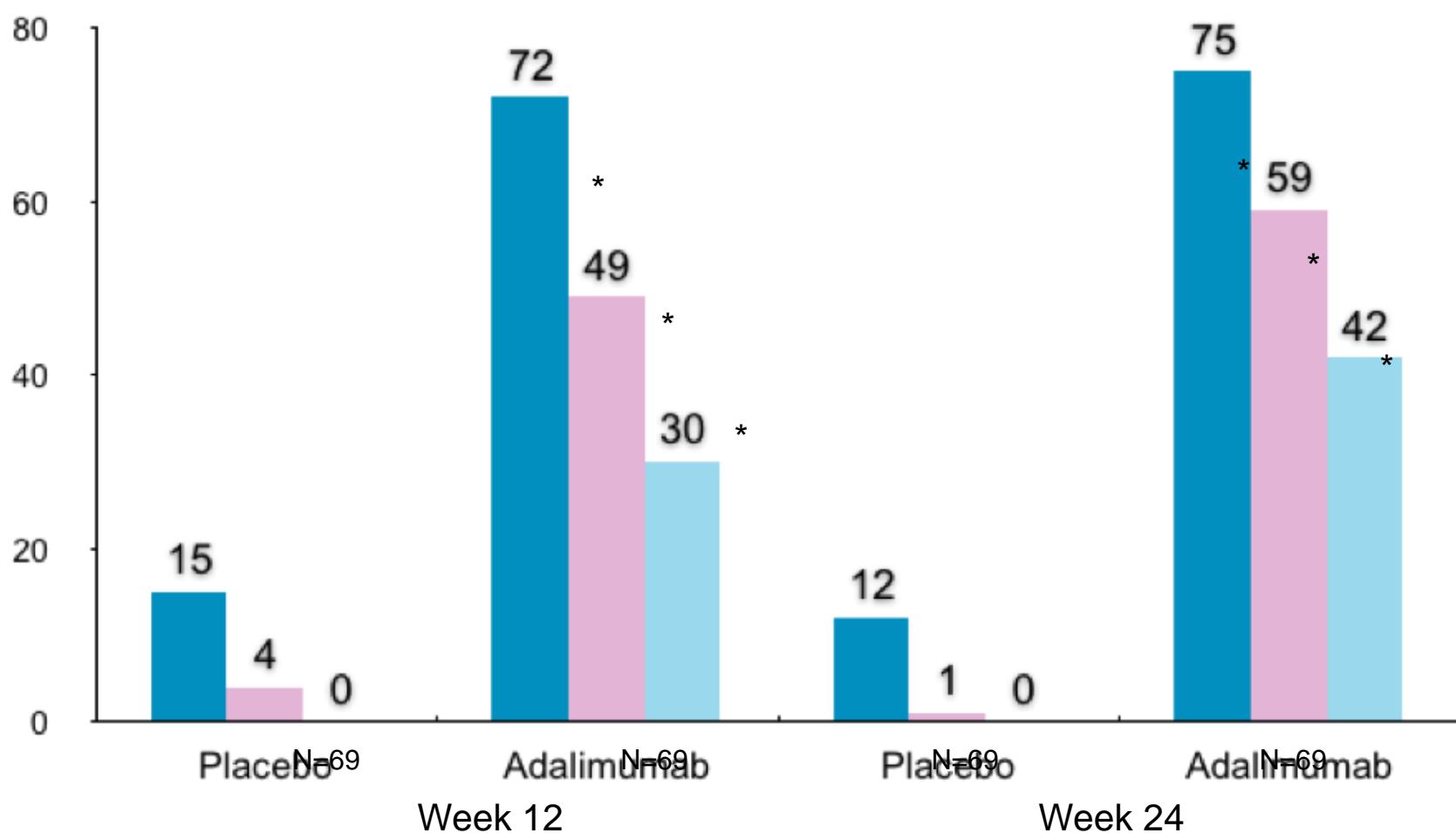
Mean change in modified TSS from baseline to week 24



*p < 0.001 vs placebo for ranked analysis of covariance.

	n	Baseline	Mean mTSS Change
Placebo	152	20.0	1.0
Adalimumab	144	22.3	-0.2*

ADEPT: risposte PASI alla settimana 12 e 24



Mease P, et al. Arthritis Rheum, 2005;52:3279-3289

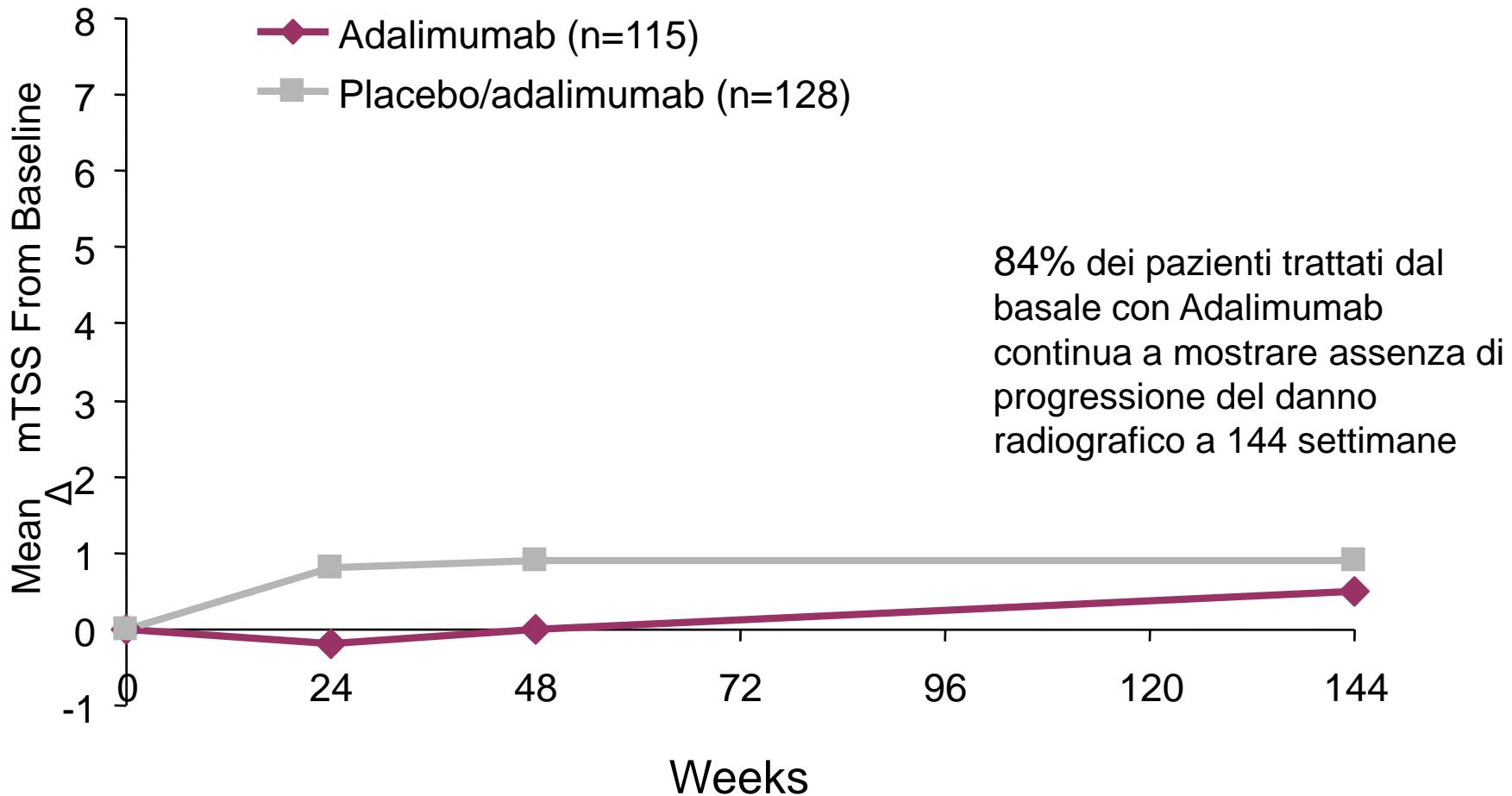
*p<0.001 vs placebo

Eventi avversi con frequenza $\geq 5\%$

	Double-blind Week 0–24	
	Placebo eow N=162 n (%)	Adalimumab 40 mg eow N=151 n (%)
Ogni SAE	7 (4.3)	5 (3.3)
Infezioni del tratto respiratorio superiore NOS*	24 (14.8)	19 (12.6)
Nasofaringite	15 (9.3)	15 (9.9)
Reazioni al sito di iniezione NOS*	5 (3.1)	10 (6.6)
Cefalea NOS*	14 (8.6)	9 (6.0)
Ipertensione NOS*	5 (3.1)	8 (5.3)
Aggravamento PsA	11 (6.8)	5 (3.3)
Aggravamento Ps	10 (6.2)	3 (2.0)
Diarrea NOS*	9 (5.6)	3 (2.0)
Artralgia	9 (5.6)	3 (2.0)

Nessuna differenza significativa nel profilo di sicurezza osservato fra i pazienti trattati con placebo e quelli trattati con Adalimumab

Mantenimento dell'inibizione della progressione radiografica a 144 settimane di trattamento



Mease P, et al. EULAR 2008; OP-0163

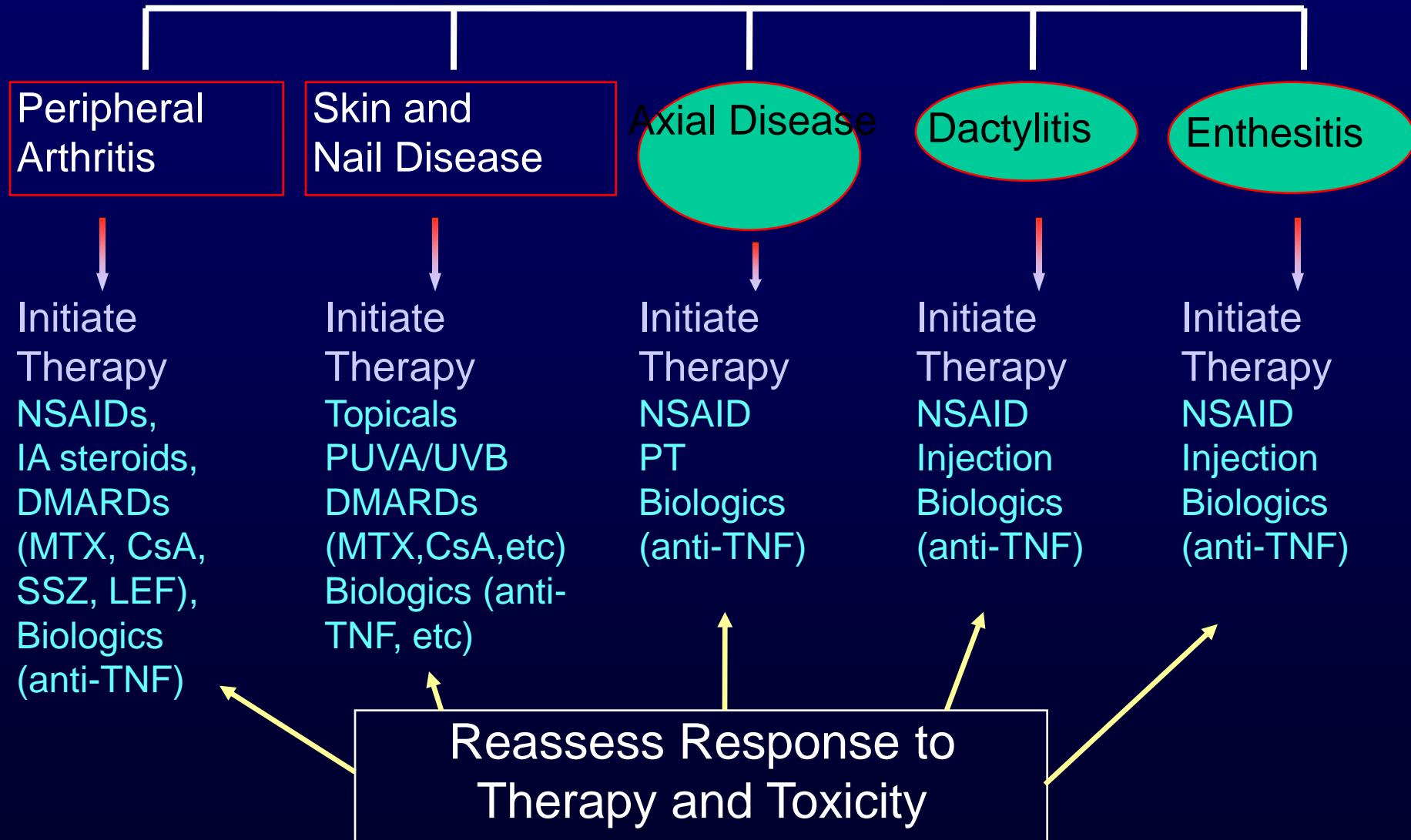
Adalimumab in PsA: conclusioni

- Il trattamento a 2 anni con Adalimumab dimostra un'efficacia significativa nel miglioramento dei sintomi articolari sostenuta nel tempo
- In quasi 3 anni di trattamento continuativo con Adalimumab, oltre l'80% dei pazienti mantiene una significativa inibizione del danno strutturale
- Il profilo di sicurezza di Adalimumab nel trattamento a lungo termine dei pazienti con PsA si è dimostrato sovrapponibile a quello del trattamento a breve termine con placebo
- Il profilo di sicurezza di Adalimumab in pazienti con PsA esposti a 2 anni di trattamento è risultato sovrapponibile a quello riportato da >10.000 pazienti trattati nei trial clinici sull'Artrite Reumatoide

Psoriatic Axial Disease

- Physiotherapy (Evidence 1a, Grade A)
 - in AS supervised group physiotherapy improved GH, pain and stiffness compared with home based individual exercise
(Dagfinrud H et al, Cochrane 2004)
 - in AS home-based exercise and disease education package showed benefit for spinal mobility and function
(Hidding A et al, Arthritis Care Res 1994;7:90)
- Simple analgesia
 - no evidence in axial disease of AS and PsA

GRAPPA Tentative Guidelines



Conclusioni

L'A. Psoriasica è una malattia estremamente eterogenea, progressiva ed erosiva.

Pertanto su tali pazienti deve essere posta tutta la nostra attenzione, cercando di personalizzare la terapia , quanto più possibile, sulla base delle caratteristiche di ciascun paziente.

La diagnosi precoce permette di ridurre il danno, attraverso l'uso di farmaci di fondo e , nei non responder, dei biologici.

Fra gli obiettivi delle nuove terapie con agenti biologici vi e' una maggiore selettivita' del bersaglio immunopatogenetico, quindi maggiore efficacia in termini di risposta clinica, con minori effetti collaterali .

I numerosi ed ampi studi controllati eseguti fino ad ora hanno ampiamente dimostrato come questi obiettivi siano stati raggiunti .

Certamente restano dei quesiti aperti:

- *Per quanto tempo i pazienti affetti da artropatia psoriasica debbono o possono eseguire la terapia con agenti biologici?
- *E' ipotizzabile una sospensione e quando?
- *E' necessario proseguire con altri agenti e quali?
- *Quale risultato dara' e con quale safety, l'associazione fra nuovi farmaci tradizionali e nuovi biologici nell'artrite psoriasica?

A queste domande attualmente non vi e' ancora risposta certa.

La cooperazione stretta tra dermatologi e reumatologi, particolarmente nell'Area dell'artrite psoriasica , migliorerà le conoscenze e potra' rispondere con maggior precisione a queste considerazioni.

