



## ***INDICE***

<b>1. INTRODUZIONE .....</b>	<b>4</b>
<b>2. ARTRITE PSORIASICA .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1 Definizione ed epidemiologia.....</b>	<b>4</b>
<b>2.2 Fattori di rischio.....</b>	<b>6</b>
<b>2.3 Fisiopatologia.....</b>	<b>7</b>
<b>2.4 Quadri clinici.....</b>	<b>16</b>
<b>2.5 Comorbidità.....</b>	<b>31</b>
<b>2.6 Diagnosi.....</b>	<b>34</b>
<b>2.7 Terapia.....</b>	<b>36</b>
<b>3. STUDIO CLINICO.....</b>	<b>44</b>
<b>3.1 Introduzione.....</b>	<b>44</b>
<b>4. MATERIALI E METODI.....</b>	<b>45</b>
<b>5. RISULTATI.....</b>	<b>45</b>
<b>6. DISCUSSIONE.....</b>	<b>49</b>
<b>7. CONCLUSIONE.....</b>	<b>51</b>

**8. BIBLIOGRAFIA.....51**

**9. RINGRAZIAMENTI.....71**

## Introduzione

### Artrite psoriasica

#### Definizione

L'artrite psoriasica (AP) è una forma di spondiloartrite caratterizzata dalla presenza di manifestazioni articolari infiammatorie che possono interessare sia le articolazioni periferiche sia quelle assiali, in associazione con la psoriasi cutanea [1]. L'AP fa parte della famiglia delle spondiloentesoartriti (o spondiloartriti) sieronegative, un gruppo eterogeneo di malattie infiammatorie articolari che condividono caratteristiche cliniche, radiologiche e anatomopatologiche [2].

Le caratteristiche cliniche comuni alle spondiloartriti sieronegative includono la rachialgia infiammatoria (dolore spinale infiammatorio), l'entesite (infiammazione nei punti di inserzione dei tendini e dei legamenti), l'artrite periferica, l'uveite anteriore (infiammazione dell'uvea anteriore dell'occhio) e le malattie infiammatorie intestinali [3].

Le caratteristiche radiologiche tipiche possono comprendere l'erosione e la neoapposizione ossea nelle articolazioni colpite [4], mentre dal punto di vista anatomopatologico, si osserva un'infiammazione sinoviale e periarticolare [5].

Le spondiloartriti sieronegative comprendono diverse condizioni cliniche, tra cui:

- **Spondilite anchilosante:** una malattia infiammatoria che colpisce principalmente la colonna vertebrale e le articolazioni sacroiliache [6].
- **Artrite psoriasica:** caratterizzata dall'associazione tra psoriasi cutanea e infiammazione articolare periferica e/o assiale [1].

- **Artriti reattive:** sviluppate in risposta a un'infezione in un'altra parte del corpo, solitamente l'intestino, i genitali o le vie urinarie [7].
- **Artriti associate a malattie infiammatorie croniche intestinali:** come la malattia di Crohn e la colite ulcerosa, dove l'infiammazione intestinale è associata a infiammazione articolare [8].
- **Spondiloartriti indifferenziate:** un gruppo di artriti che non soddisfano i criteri specifici per le altre categorie di spondiloartriti ma che presentano caratteristiche cliniche comuni a queste condizioni [9].

Questa classificazione riflette la natura multifattoriale e complessa delle spondiloartriti sieronegative, sottolineando l'importanza di un approccio diagnostico e terapeutico personalizzato per ciascun paziente.

## **Epidemiologia**

L'artrite psoriasica (AP) colpisce tra lo 0,1% e l'1% della popolazione generale e circa il 20% dei pazienti affetti da psoriasi [10]. La malattia può insorgere in qualsiasi momento della vita, ma si manifesta più frequentemente tra i 30 e i 50 anni, colpendo uomini e donne in egual misura [11]. La psoriasi volgare, o "a placche", è la forma di psoriasi più comunemente associata all'AP, mentre una minoranza (circa il 4-5%) dei pazienti presenta forme di psoriasi pustolosa o guttata [12]. Nel 60-70% dei casi, la psoriasi precede l'insorgenza delle manifestazioni articolari [13]. Tuttavia, nel 15-20% dei pazienti, l'artrite rappresenta la prima manifestazione clinica della malattia [14]. In questi casi, l'oligoartrite asimmetrica è la presentazione articolare più comune all'esordio [15]. Un ulteriore 15-20% dei pazienti sviluppa simultaneamente sia la patologia cutanea sia quella articolare entro un anno [16].

## Fattori di rischio

La stragrande maggioranza dei pazienti affetti da artrite psoriasica (AP) soffre di psoriasi per diversi anni prima dello sviluppo dell'artrite [17]. Pertanto, l'identificazione dei fattori di rischio per AP nei pazienti con psoriasi è fondamentale per una diagnosi precoce, che può migliorare significativamente la prognosi a lungo termine [18]. La diagnosi precoce e il trattamento tempestivo hanno dimostrato di migliorare i risultati clinici nei pazienti con AP [19].

I principali fattori di rischio per lo sviluppo dell'artrite psoriasica includono:

1. **Psoriasi:** La presenza di psoriasi è il fattore di rischio primario per lo sviluppo dell'AP [20].
2. **Genetica:** Una storia familiare di psoriasi o AP aumenta significativamente il rischio di sviluppare la malattia. Geni associati all'infiammazione e alla risposta immunitaria, come HLA-B27, HLA-Cw6, IL12B, IL23R e TNFAIP3, sono stati implicati nella suscettibilità all'AP [21].
3. **Patologie Autoimmunitarie:** La presenza di altri disordini del sistema immunitario può aumentare il rischio di sviluppare AP [22].
4. **Obesità:** L'obesità è un fattore di rischio significativo per lo sviluppo di AP. Studi hanno dimostrato una correlazione tra l'indice di massa corporea elevato e l'incidenza di AP [23].

5. **Fumo:** Il fumo di sigaretta è stato associato a un aumento del rischio di sviluppare AP e può aggravare i sintomi della malattia [24].
6. **Stress:** Lo stress è un fattore che può contribuire all'insorgenza e alla gravità dell'AP [25].
7. **Alcool:** Il consumo eccessivo di alcool è stato collegato a un aumento del rischio di AP [26].
8. **Infezioni:** Alcune infezioni, in particolare quelle che attivano una risposta immunitaria, possono essere un fattore scatenante per lo sviluppo dell'AP. Agenti infettivi come lo *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus* sono stati implicati nell'attivazione dell'artrite psoriasica [27].

## **Fisiopatologia**

L'ereditarietà svolge un ruolo particolarmente importante nell'insorgenza dell'artrite psoriasica; si stima infatti che la PsA si sviluppi nel 15% dei parenti dei soggetti affetti e che inoltre un numero compreso tra il 30% e il 45% di essi svilupperà psoriasi [28]. Dunque, il rischio dei parenti di primo grado degli individui affetti di sviluppare PsA è 30-40 volte superiore rispetto alla popolazione generale [29]. Il pattern di ereditarietà della PsA rispecchia quello di una patologia multigenica complessa e può variare da una modalità di trasmissione autosomica dominante a una autosomica recessiva[30]. Tra i vari geni identificati, quelli HLA del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) sono di primaria importanza nello sviluppo della patologia [31].

La PsA è caratterizzata dall'associazione con una delle varie forme di psoriasi e una delle distinte espressioni cliniche di artrite; il substrato genetico di ciascuna di queste componenti può essere estremamente vario, e questo spiega la difficoltà nel comprendere

un profilo genetico così complesso. Possibili fattori di confondimento nella sua determinazione possono essere:

1. **Linkage Disequilibrium (LD):** Determinato dalla co-selezione, nella stessa regione cromosomica, di geni che svolgono ruoli differenti nella suscettibilità alla malattia [32].
2. **Difficoltà nel reperire casi non associati alla componente cutanea:** Questo limita l'analisi del background genetico della sola patologia articolare [33].
3. **Varietà della localizzazione topografica e delle manifestazioni cliniche della PsA:** Questa varietà sembra correlata a un elevato numero di geni [34].

A differenza di molte altre patologie autoimmuni in cui la suscettibilità è determinata da geni del complesso MHC di classe II, nella PsA sono i geni di classe I, e precisamente i loci HLA-B e HLA-C, a essere coinvolti. Questi comprendono l'allele HLA-Cw0602 (*anche chiamato PSORS 1*) che rappresenta il principale fattore di suscettibilità alla psoriasi, e gli alleli HLA-B27 e B-39 [35]. È stato riscontrato che l'allele HLA-B27 è associato a una forma assiale (spondilite) [36]. Un confronto effettuato tra pazienti con casi sporadici e pazienti con casi familiari di PsA ha dimostrato che il coinvolgimento del locus HLA-Cw6 è più comune tra i primi, mentre altri loci, come HLA-B7, -B27, -B39, -DR4, -DR7 e -DQ3, sono coinvolti egualmente nei due gruppi di pazienti [37]. Più precisamente, Ho et al. hanno constatato come HLA-Cw06 e HLA-DRB1\*07 fossero presenti nei pazienti con PsA portatori di una psoriasi di tipo 1 (cioè, con esordio prima dei 40 anni di età), piuttosto che una psoriasi di tipo 2 (con esordio dopo i 40 anni) [38]. L'associazione con il gene PSORS 8 è stata riscontrata quando la patologia era presente anche nel padre [39]. Inoltre, alcuni geni del locus HLA-B sono in Linkage Disequilibrium con altri polimorfismi primariamente correlati alla PsA. È il caso, ad



esempio, del locus B16 con i suoi splits B38 e B39 che sono in LD con il gene MICA-A9, strettamente associato a una presentazione della PsA come poliartrite simmetrica; tale gene MICA-A9 codifica per una glicoproteina di membrana espressa sulla sinovia infiammata, che si comporta come ligando per l'NKG2D, espresso sui linfociti TCD8+ e NK [40].

L'allele TNF-857T determina una predisposizione alla PsA indipendentemente dalla suscettibilità alla psoriasi determinata da PSORS 1, mentre una significativa correlazione sia con la Psoriasi di tipo 1, sia con la patologia articolare, è stata accertata per i geni codificanti per IL-12B e IL-23R, le quali citochine sono coinvolte nell'asse IL-17 – IL-23 da cui dipende la patogenesi della malattia [41]. Inoltre, un polimorfismo del promotore del gene codificante per il TNF è stato associato alla PsA e a un'insorgenza precoce della psoriasi, mentre i polimorfismi TNF $\alpha$ -308 e TNF $\alpha$ +252 sono stati correlati a una patologia articolare con una più rapida progressione delle erosioni ossee [42]. In sintesi, possiamo affermare che l'artrite psoriasica è una patologia immuno-mediata molto complessa che colpisce soggetti che abbiano una predisposizione genetica di base, in seguito all'esposizione ad un agente ambientale che svolga il ruolo di “trigger” [43]. La sola presenza della suscettibilità genetica indica uno stadio preclinico nel decorso della PsA, in quanto il repertorio di citochine e cellule T che il soggetto presenta, predispone all'autoimmunità ma rimane quiescente sino all'intervento del trigger ambientale [44]. I più rilevanti triggers sono rappresentati dalle infezioni microbiche: è stato dimostrato, ad esempio, che nei soggetti con psoriasi la concentrazione di *Candida albicans* nelle ghiandole salivari, nel tubo digerente e nelle feci, è nettamente maggiore rispetto ai controlli sani; gli antigeni di questo micete possono indurre la produzione di Th17 innescando l'attivazione dell'asse Th17 – IL-23 [45]. Inoltre, gli antigeni dello Streptococco  $\beta$ -emolitico di gruppo A, che sono in mimetismo molecolare con

autoantigeni epidermici, potrebbero essere responsabili sia della psoriasi che della patologia articolare [46]. Il processo autoimmune è infatti innescato dalla cross-reattività tra epitopi streptococcici e cutanei, ad esempio tra la proteina M streptococcica e la cheratina, ed inoltre il peptidoglicano, principale costituente della parete del germe, agisce come importante attivatore delle cellule T nella psoriasi [47]; negli stadi iniziali della malattia, una più alta prevalenza di colture streptococciche positive si reperta nei pazienti con psoriasi guttata e con espressione del locus HLA-Cw\*0602 [48]. Un recente studio caso-controllo che ha considerato 98 pazienti con psoriasi confrontati con 163 controlli sani, ha riscontrato come l'esposizione alla vaccinazione anti-rubeolica aumentasse nettamente il rischio di comparsa della PsA, mentre altre malattie richiedenti il consulto medico, come ulcere orali ricorrenti, fossero associate ad un moderato aumento del rischio [49]. Un altro importante trigger alla base dello sviluppo sia della psoriasi che della PsA, è il trauma: è stato ipotizzato che la stimolazione traumatica delle entesi attivi la risposta immunitaria innata tramite i Toll Like Receptors (TLRs), innescando la comparsa delle lesioni cutanee ed articolari: è questo il cosiddetto Fenomeno di Koebner, il cui meccanismo è ancora poco conosciuto, ma si ritiene sia conseguente alla stimolazione delle terminazioni nervose sensitive e al rilascio di neuropeptidi infiammatori che attivano la risposta immune; a supporto di ciò, c'è la constatazione che è stata osservata, sia nelle lesioni psoriasiche, sia nel tessuto sinoviale dei pazienti con PsA, un'aumentata espressione di neuropeptidi come sostanza P e peptide intestinale vasoattivo [50,51]. Due case reports hanno inoltre dimostrato come il rilascio di sostanza P dalla membrana sinoviale venga interrotto in seguito ad un danno nervoso, e come la denervazione a livello digitale prevenga la comparsa di artrite nelle articolazioni interfalangee: dunque lo stimolo nervoso viene convertito nella risposta immune che è alla base della patologia [52]. Oltre a ciò, la produzione di mediatori immunitari indotta

da microtraumi ripetuti, determina un'alterata vascolarizzazione delle entesi ed un'importante infiammazione articolare: questo potrebbe spiegare la stretta associazione epidemiologica esistente tra la PsA e l'obesità [53]. Tale associazione comporta un forte stress meccanico sulle strutture entesitiche ed articolari causato dall'elevato peso corporeo [54].

Una esacerbazione della patologia psoriasica è determinata anche dalla somministrazione dell'IFN- $\alpha$  nei pazienti in trattamento per epatite C; è stato inoltre dimostrato che l'Imiquimod, un farmaco immunomodulatore in crema, favorisce la comparsa di lesioni psoriasiche nei siti di applicazione: esso agisce sul TLR 7 espresso sui macrofagi e sulle cellule dendritiche plasmocitoidi del derma, la cui attivazione determina la produzione di grandi quantità di citochine infiammatorie come IL-12, TNF- $\alpha$  e IFN- $\alpha$  [55]. Queste, agendo sulle cellule dendritiche mieloidi, attivano le cellule Th17 e Th1 responsabili dell'insorgenza delle lesioni cutanee [56]. Con un meccanismo simile, agisce la catelicidina LL-37, un peptide cutaneo antimicrobico sintetizzato dalle cellule epiteliali cutanee [57]. Mentre nella cute sana, l'espressione dell'LL-37 da parte dei cheratinociti è estremamente scarsa, in presenza di lesioni o infezioni la sua produzione aumenta nettamente; oltre alla sua azione antimicrobica questa catelicidina svolge anche un ruolo importante nel controllo della risposta immune in quanto incrementa il rilascio di citochine e chemochine da parte di leucociti, cheratinociti e mastociti [58]. Dunque, nella cute psoriasica i livelli del peptide LL-37 sono molto aumentati, ed esso forma dei complessi con il DNA autogeno, i quali stimolano le cellule dendritiche plasmocitoidi dermiche mediante l'interazione con il TLR 9; le cellule dendritiche attivate producono così una grande quantità di IFN- $\alpha$ , dando il via alla comparsa delle lesioni [59]. Si ritiene che due ipotesi possano spiegare la patogenesi della PsA: la prima considera l'artrite psoriasica una classica patologia autoimmune, mentre la seconda prevede che le entesi

siano il primario sito di infiammazione da cui origina tutto il quadro patologico [60]. Studi anatomici dimostrano come le entesi, originariamente descritte come siti di inserzione di tendini, capsule e legamenti sull'osso, siano in realtà strutture molto più complesse che possono essere definite "organi entesitici": questa denominazione include anche i tessuti circostanti come le borse, la fibrocartilagine periostale e i cuscinetti sinoviali ricoperti da tessuto adiposo [61]. Data la stretta prossimità anatomica esistente tra la sinovia e le entesi, è stato recentemente introdotto il concetto di "complesso sinovio-entesitico" e si ritiene perciò che nel contesto delle spondiloartropatie, la sinovite potrebbe essere secondaria al massiccio rilascio di citochine infiammatorie e fattori di crescita dagli organi entesitici [62]. A supporto invece della prima ipotesi, c'è l'osservazione della persistenza o dell'insorgenza de novo della PsA anche nei pazienti con infezione da virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV), il quale determina una progressiva deplezione dei linfociti T CD4+; ciò suggerisce che la patologia articolare non dipenda da questo sottogruppo di cellule T ma soprattutto dai T CD8+, ed inoltre permette di distinguere la PsA da altre malattie reumatiche come il lupus eritematoso sistemico e l'artrite reumatoide, il cui decorso è invece migliorato dalla riduzione dei T CD4+ [63]. Il ruolo centrale svolto dai CD8+ nella patogenesi è sottolineato anche dalla suscettibilità genetica associata ai loci MHC di classe I, come descritto sopra, e dal riscontro istologico di una rilevante infiltrazione del tessuto sinoviale da parte di un'espansione clonale di linfociti T CD8+ [64]. Analizzando con tecniche di immunofluorescenza la popolazione di cellule T infiltranti la sinovia e il liquido infiammatorio articolare, sono stati riscontrati tre aspetti: il primo consiste nella presenza di cloni linfocitari CD8+ che non condividono epitopi strutturali comuni: dunque sono presenti differenti cloni di cellule T, in differenti articolazioni, in differenti momenti e questo implica che la risposta immunitaria adattativa possa essere attivata da una serie di diversi eventi specifici che agiscono come triggers

[65]. Questa prima popolazione linfocitaria viene drasticamente ridotta dalla terapia con methotrexate [66]. Il secondo aspetto consiste nel riscontro di una modesta espansione clonale di cellule appartenenti sia alla linea CD4+ che CD8+, che presentano un basso grado di omologia strutturale [67]; infine, il terzo consiste nella presenza di un'espansione monoclonale di T CD8+, attivati perciò da un singolo peptide antigenico; quest'ultima popolazione persiste anche durante la terapia con methotrexate diventando il reperto istologico più cospicuo durante il decorso della patologia [68]. Oltre alla risposta immunitaria adattativa, svolge un ruolo importantissimo anche la risposta innata; infatti, data la capacità degli agenti virali di eludere la reazione immune tramite l'inibizione dell'espressione dell'MHC di classe I sulla superficie cellulare, il compito delle cellule Natural Killer (NK) diventa essenziale: esse, infatti grazie ai loro recettori KIR riconoscono la ridotta espressione dell'MHC indotta dai virus ("missing self") [69]. Questi recettori sono espressi sia sulla superficie delle cellule NK che sulle cellule effettrici CD8+ e sono responsabili dell'attivazione della risposta immune da parte dei triggers ambientali [70]. Questo suggerisce che, attraverso la complessa interazione tra la risposta immunitaria adattativa e quella innata, venga nettamente aumentata l'affinità dei cloni linfocitari verso targets ambientali e peptidi self e quindi alimentata la reazione autoimmune [71].

In questo scenario immunitario così variegato, il fattore che svolge una funzione chiave nella fisiopatologia della PsA è il Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Si tratta di una citochina infiammatoria sintetizzata primariamente dai macrofagi in risposta a danni tissutali o infezioni, che, come visto sopra, rappresentano i possibili triggers per l'insorgenza della PsA [72]. La trasmissione del segnale del TNF- $\alpha$  è mediata dall'interazione con due recettori presenti su quasi tutte le cellule dell'organismo,

chiamati TNFR1 e TNFR2, due glicoproteine transmembrana che, in seguito al legame con il loro ligando, vanno incontro a trimerizzazione, consentendo la trasduzione del segnale all'interno della cellula [73]. Il TNF- $\alpha$  svolge il ruolo di protagonista in molti aspetti patogenetici alla base della patologia: a livello cellulare, stimola infatti l'adesione di linfociti e macrofagi, l'attivazione delle collagenasi e la produzione di numerose altre citochine; a livello tissutale partecipa attivamente al riassorbimento osseo determinando le erosioni riscontrate nelle articolazioni affette [74]. Secondo un modello recentemente emergente infatti, elevati livelli di TNF- $\alpha$  stimolerebbero un'aumentata produzione midollare di precursori osteoclastici, i quali migrano alle articolazioni psoriasiche dove incontrano un'elevata espressione del RANK-L, che favorisce la loro differenziazione in osteoclasti maturi e la loro attivazione [75]. Gli eventi molecolari che sottostanno al processo di rimodellamento osseo coinvolgono il RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor kB), il RANK-L, suo rispettivo ligando e l'OPG (osteoprotegerina): l'analisi dell'osso subcondrale e dei tessuti sinoviali dei pazienti con PsA ha dimostrato l'espressione di RANK sugli osteoclasti e sulle cellule mononucleate perivascolari, del RANK-L sulle cellule di rivestimento sinoviali, sugli osteoblasti e sui linfociti T infiltranti le articolazioni infiammate e dell'OPG sull'endotelio vascolare [76]; dunque l'interazione del RANK-L con il suo recettore RANK in presenza dell'M-CSF (macrophage-colony stimulating factor), che interagisce con il suo recettore CD115 (c-fms), è il processo necessario e sufficiente per indurre l'osteoclastogenesi, l'attivazione osteoclastica e il riassorbimento osseo [77]. L'OPG, invece, proteina prodotta dalle cellule osteoblastiche attivate, agisce come recettore esca solubile per il RANK-L e perciò compete con il RANK per il legame con il suo ligando: essa impedisce in questo modo la maturazione e l'attivazione degli osteoclasti, prevenendo l'osteolisi [78]: in condizioni fisiologiche l'equilibrio tra il segnale RANK – RANK-L e i livelli di OPG biologicamente

attiva, regola il metabolismo osseo in modo che non ci sia mai una prevalenza del riassorbimento o della neoapposizione ossea; tuttavia, nelle articolazioni dei pazienti affetti da PsA, le analisi immunohistochimiche evidenziano che gli osteoclasti nelle lacune di riassorbimento iperesprimono RANK ed essi sono localizzati a livello dell'osso subcondrale e dell'interfaccia osso-panno sinoviale [79]; inoltre, sono state riscontrate numerose cellule mononucleate RANK-positive adiacenti ai vasi sanguigni che attraversano la sinovia e a quelli situati nell'osso subcondrale; un'intensa immunoreattività per RANK-L è presente lungo tutto lo strato di rivestimento sinoviale, mentre quella per l'OPG è limitata alle sole cellule endoteliali distanti dai siti di erosione attiva [80]. Un altro fattore che gioca un ruolo critico nella patogenesi di psoriasi e PsA è l'interleuchina 17. La famiglia delle citochine IL-17 comprende diverse isoforme, tra cui IL-17A, IL-17F e IL-17C, con IL-17A considerata la più attiva biologicamente [81]. Le principali fonti di IL-17A nei pazienti con malattie psoriasiche sono le cellule T helper 17 (Th17) che producono IL-17A in risposta a citochine come IL-23, che promuove la loro sopravvivenza [82], le cellule T  $\gamma\delta$  potente fonte di IL-17A, indipendente da IL-6 [83], le cellule  $\alpha\beta$  T ovvero cellule CD4/CD8 double-negative che producono IL-17A in risposta a IL-23 [84], i mastociti che rilasciano IL-17 in risposta a traumi o infezioni e possono anche esprimere mRNA per IL-17A [85] e infine i neutrofili [86]. IL-17A agisce su diverse cellule bersaglio nella pelle e nelle articolazioni per stimolare la produzione di peptidi antimicrobici, chemochine e citochine proinfiammatorie, promuovendo così l'infiammazione e il rimodellamento osseo [87]. Nella pelle IL-17A stimola i cheratinociti a produrre peptidi antimicrobici, chemochine (CXCL1, CXCL3, CXCL5, CXCL8) e citochine proinfiammatorie (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6) [88]. Nelle articolazioni IL-17A contribuisce all'infiammazione sinoviale e al danno osseo attraverso l'attivazione di fibroblasti sinoviali, osteoclasti e condrociti [89]. IL-17A è una citochina effettrice

centrale nella patogenesi della psoriasi e della PsA, agendo sia sull'immunità innata che su quella adattativa [90]. IL-23 stimola la differenziazione e la sopravvivenza delle cellule Th17, che producono IL-17A e altre citochine proinfiammatorie come IL-22 [91]. L'iniezione di IL-23 nei topi produce una malattia simile alla psoriasi, bloccabile con anticorpi anti-IL-17A [92]. Le terapie biologiche mirate a IL-17A e al suo recettore hanno mostrato un miglioramento significativo dei sintomi cutanei e articolari nei pazienti con psoriasi e PsA [93]. Farmaci come secukinumab e ixekizumab, inibitori di IL-17A, hanno dimostrato efficacia clinica superiore rispetto ad altri agenti biologici, normalizzando l'espressione genica e riducendo l'infiammazione cutanea e articolare [94].

## **Quadri clinici**

L'inquadramento di un paziente all'interno di un determinato tipo di Spondiloartrite (SpA) è molto spesso complicato; infatti, esiste attualmente un ritardo di almeno 5-6 anni tra la comparsa dei sintomi e la diagnosi della patologia, specialmente per i pazienti di sesso femminile, quelli HLA-B27 negativi e quelli con patologia ad esordio giovanile [95]. È per questo necessario adottare delle strategie per la diagnosi precoce. I criteri classificativi ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) propongono di classificare le SpA sulla base delle principali manifestazioni cliniche: predominante interessamento assiale o predominante interessamento periferico, presenza o meno di psoriasi associata, IBD o pregresse infezioni [96].

La classificazione delle Spondiloartriti in generale venne inizialmente proposta da Amor nel 1990; i criteri di Amor erano una lista di segni basati su aspetti clinici, laboratoristici e radiologici, e non si avvalevano di nessun criterio d'ingresso [97]. Ciascuno dei segni



poteva avere un punteggio di 1, 2 o 3 punti: uno score superiore o uguale a 6 indicava la presenza di SpA [98].

*Tabella 1: criteri di Amor per la classificazione delle Spondiloartropatie [97].*

Sebbene la sacroileite non sia un criterio obbligatorio per la diagnosi, essa è altamente specifica di SpA e infatti aveva

<b>Amor criteria</b>	
Clinical symptoms or history of scoring	Points
Lumbar or dorsal pain at night or morning stiffness of lumbar or dorsal pain	1
Asymmetrical oligoarthritis	2
Buttock pain	1
If alternate buttock pain	2
Sausage like toe or digit	2
Heel pain or other well-defined enthesopathy	2
Iritis	1
Nongonococcal urethritis or cervicitis within 1 mo before the onset of arthritis	1
Acute diarrhea within one month before the 1 mo onset of arthritis	1
Psoriasis, balanitis, or inflammatory bowel disease (ulcerative colitis or Crohn's disease)	2
<b>Radiological findings</b>	
Sacroiliitis (bilateral grade 2 or unilateral grade 3)	3
<b>Genetic background</b>	
Presence of HLA-B27 and/or family history of ankylosing spondylitis, reactive arthritis, uveitis, psoriasis, or inflammatory bowel disease	2
<b>Response to treatment</b>	
Clear-cut improvement within 48 h after NSAIDs intake or rapid relapse of the pain after their discontinuation	2
A patient is considered as suffering from a podyloarthropathy if the sum is $\geq 6$	

NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drug; HLA: Human leukocyte antigen.

un punteggio pari a 3 [99]. Vennero proposti inoltre nel 1991 i criteri ESSG (European Spondyloarthropathy Study Group), che prevedevano due criteri d'ingresso: la presenza di lombalgia infiammatoria e/o la presenza di artrite periferica; i pazienti che avevano almeno un criterio d'ingresso e un criterio minore erano affetti da SpA [100].

L'obiettivo di questi criteri era di comprendere le SpA indifferenziate, che non erano state incluse nei criteri di Amor. I criteri ESSG e quelli di Amor sono comparabili in termini di sensibilità e specificità [101]. Nel 2009, l'ASAS propose due sistemi classificativi, uno per le SpA a prevalente coinvolgimento periferico e uno per le SpA a maggior coinvolgimento assiale.

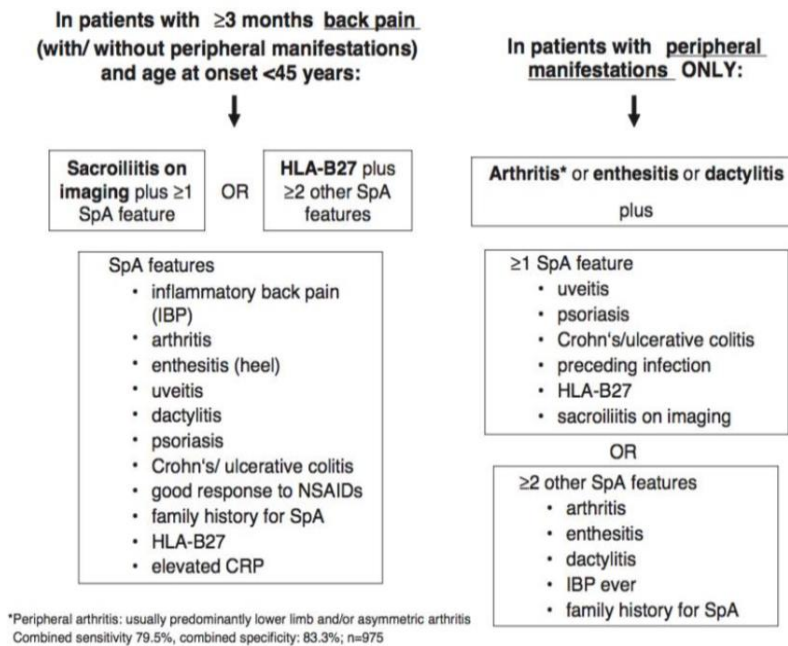


Tabella 2: criteri ASAS (Assessment of Spondyloarthritis international Society) utilizzati per le SpA assiali e per le SpA periferiche [96].

Essi si dimostrarono capaci di identificare anche i pazienti con manifestazioni cliniche scarse ma tipiche, rivelandosi perciò di analoga sensibilità, ma di specificità superiore rispetto ai criteri ESSG e a quelli di Amor [102]. Uno dei principali sintomi delle SpA è la rachialgia infiammatoria, che rispecchia l'infiammazione delle articolazioni sacroiliache e delle entesi spinali; le sue sensibilità e specificità per la diagnosi di SpA assiali sono di circa l'80% [103]. Anche per l'identificazione della rachialgia infiammatoria, sono richiesti dei criteri: quelli proposti da Calin raggiungono una specificità del 95% e una sensibilità del 76% [104]. Essi sono stati ricavati esaminando 44 pazienti con diversi aspetti della rachialgia: 1) insorgenza subdola; 2) comparsa ad un'età inferiore ai 40 anni; 3) durata del dolore maggiore o uguale a 3 mesi; 4) associazione con rigidità mattutina; 5) miglioramento con l'esercizio fisico. La diagnosi di rachialgia infiammatoria si pone in presenza di almeno 4 dei suddetti aspetti [105].

Sono presenti, inoltre, i criteri di Berlino che permettono la diagnosi di SpA assiale raggiungendo una sensibilità del 70% e una specificità dell'81% [106].

Dal punto di vista clinico, la rachialgia infiammatoria si presenta come un dolore sordo e continuo, localizzato nella regione lombare, alle natiche e alle anche, che insorge in modo insidioso e persiste per almeno tre mesi, e che causa spesso il risveglio nella seconda metà del riposo notturno [107]. Si associa alla comparsa di una rigidità mattutina della durata maggiore o uguale a 30 minuti, che è alleviata dall'attività fisica e si accentua con il riposo; la rigidità, tuttavia di solito risponde prontamente ai FANS (Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei) [108]. Con la progressione della patologia, i pazienti vanno incontro ad una limitazione sempre crescente della mobilità spinale, con sviluppo di ipercifosi dorsale e perdita della fisiologica lordosi cervicale e lombare [109]. Il deficit della motilità del rachide è inizialmente dovuto all'infiammazione assiale e allo spasmo muscolare, ma diventa successivamente conseguente all'ossificazione delle strutture legamentose e delle fibre esterne dell'anello fibroso dei dischi intervertebrali ed inoltre all'anchilosi delle articolazioni sacroiliache ed interapofisarie [110]. La mobilità spinale può essere valutata attraverso una serie di manovre cliniche. La capacità di flessione anteriore viene esaminata con il test di Schober, che si esegue ponendo due segni sul corpo del paziente mentre egli mantiene la posizione eretta, uno a livello della cresta iliaca e l'altro 10 cm cranialmente al primo; gli si chiede poi di flettersi sulla vita il massimo possibile, per tentare di toccare le dita dei piedi, mantenendo le ginocchia ferme [111]. Viene quindi rimisurata la distanza tra i due segni posti all'inizio: se essa è maggiore di 5 cm, la mobilità spinale è ben conservata [112]. L'espansione della gabbia toracica può essere invece valutata posizionando un metro a nastro intorno al torace, a livello della giunzione xifo-sternale, mentre il paziente mantiene le braccia alzate sopra la testa, ed esegue un'inspirazione ed un'espirazione massimali; se la differenza tra la circonferenza

toracica alla massima inspirazione e quella alla massima espirazione, è maggiore di 2,5 cm, l'espansione toracica è normale [113]. L'estensione del rachide viene valutata, invece, con la distanza occipite-muro; si chiede al paziente di porre i talloni e la schiena contro un muro, ed appoggiarvi la testa mantenendo una posizione eretta del mento; se l'estensione spinale è conservata, la distanza occipite-muro in questa posizione è pari a zero [114]. Infine, può essere osservata la capacità di flessione laterale: partendo dalla posizione eretta con le braccia lungo i fianchi, il paziente fa scivolare una mano sulla gamba flettendo il tronco da un lato, senza piegare le ginocchia. Si misura la distanza dal terzo dito della mano al pavimento, nella posizione iniziale e in quella finale: la flessione laterale è conservata se la differenza tra le due misure è maggiore di 10 cm [115].

Il coinvolgimento infiammatorio spinale presente nella PsA è molto simile a quello riscontrato nella Spondilite Anchilosante (AS), ma possono essere individuati i seguenti aspetti specifici della PsA:

- Sindesmofiti asimmetrici, non-marginali ovvero i “parasindesmofiti”
- Sacroileite asimmetrica
- Ossificazione paravertebrale
- Più frequente coinvolgimento del rachide spinale.

La comparsa dei parasindesmofiti, non-marginali, cosiddetti “bulky” associati alla PsA, è spiegata dal fatto che la morfologia del sindesmofita è legata all'entità del movimento nel segmento spinale adiacente: se persiste una certa mobilità nelle articolazioni interapofisarie, è più probabile che si formi un sindesmofita “ingombrante”. Perciò la completa fusione delle articolazioni interapofisarie si associa ai classici sindesmofiti marginali, mentre se la fusione non si verifica ancora, compaiono i caratteristici sindesmofiti “bulky” [116, 117]. La sacroileite, ovvero l'infiammazione delle

articolazioni sacroiliache, nella maggior parte dei casi asimmetrica, è un altro aspetto clinico importante nella SpA. È stato riscontrato nel 78% dei pazienti con patologia articolare, contro il 23% dei pazienti con psoriasi, ma senza coinvolgimento delle articolazioni [118]. L'infiammazione della regione è conseguente alla stimolazione, da parte di fattori infiammatori come la sostanza P, dei nocicettori situati sullo strato di rivestimento della cartilagine sacrale e sui legamenti sacroiliaci ed interossei, la cui espressione è aumentata dalla progressiva degenerazione della struttura articolare [119]. L'entesopatia asimmetrica propria della PsA è caratterizzata dallo sviluppo di tensione nei legamenti e di danno della capsula articolare, e, assieme al sovraccarico e ai microtraumi ripetuti sulle strutture tendinee, costituisce la base dell'infiammazione del fluido e della membrana sinoviali e dunque dell'articolazione sacroiliaca [120]. In particolare, è stato osservato che la tensione impropria sul legamento ilio-lombare comporta limitata mobilità dell'articolazione sacroiliaca; ciò dipende soprattutto dalla posizione della quinta vertebra lombare, poiché la sua torsione e flessione su un lato, incrementano la tensione legamentosa [121]. Il dolore si manifesta nella regione trocanterica, all'inguine e nella parte mediale della coscia dello stesso lato, a causa della comune innervazione sensitiva afferente di queste regioni e del legamento ilio-lombare [122]. Si stima inoltre, che la sintomatologia dolorosa e la rigidità determinate dalla sacroileite, compaiano nel 94% dei casi a livello delle natiche, nel 72% dei casi nella parte più bassa della colonna lombare, nel 14% dei casi a carico dell'inguine, e nel 50% dei casi con irradiazione agli arti inferiori, sino al ginocchio ma senza raggiungere i piedi (definita a "sciatica mozza") [123]. L'area con massima intensificazione del dolore è chiamata Area di Fortin, ha un'estensione di circa 3 cm x 10 cm ed è localizzata subito al di sotto della spina iliaca postero-superiore; la sua presenza è correlata all'irritazione del nervo pudendo interno e all'infiammazione dei legamenti sacroiliaci [124]. La

sintomatologia si accentua con il sovraccarico dell'articolazione, dunque con la stazione eretta o la posizione seduta prolungate, e soprattutto durante il passaggio dalla posizione seduta a quella eretta o con il cambiamento della posizione supina nel letto [125].

Un'altra componente clinica della PsA è la patologia articolare periferica. I pazienti possono presentarsi con una monoartrite, un'oligoartrite o una poliartrite, che possono avere una distribuzione simmetrica come l'AR o, più frequentemente, asimmetrica [126].

Nel 1973, Moll e Wright descrissero per la prima volta i cinque possibili pattern di coinvolgimento articolare della PsA:

1. Oligoartrite asimmetrica
2. Poliartrite simmetrica
3. Artrite con predominante interessamento delle articolazioni interfalangee distali (IFD)
4. Spondilite
5. Artrite mutilante

Sebbene la prima pubblicazione sulla frequenza dei diversi pattern identificasse l'oligoartrite asimmetrica come presentazione più frequente, successivamente si chiarì che l'interessamento articolare può modificarsi nel corso del tempo; infatti, alcuni pazienti che presentano all'esordio un'oligoartrite, possono evolvere con gli anni in poliartrite, mentre altri possono regredire da una iniziale poliartrite in oligoartrite a seguito dei trattamenti [127]. Si definisce poliartrite simmetrica la patologia caratterizzata dalla presenza di più di 4 articolazioni coinvolte; di solito si tratta delle piccole articolazioni delle mani e dei piedi. Essa si riscontra nel 60% dei soggetti all'esordio, e si ritiene sia associata a un decorso più aggressivo e a una prognosi più severa [128]. Spesso

è difficile distinguere questo pattern dall'AR, ma diversi elementi possono aiutare nella diagnosi differenziale: la presenza dell'importante interessamento assiale suddetto, le alterazioni distrofiche ungueali, la dattilite e l'entesite, la negatività del fattore reumatoide (FR) e degli anticorpi anti-peptide ciclico citrullinato (anti-CCP) sono tutti fattori che orientano verso la PsA. Il FR si può in realtà riscontrare positivo anche in quest'ultima, ma solo in un 13% dei casi, rispetto all'80% dei casi dell'AR [129].

L'artrite psoriasica, inoltre, presenta un tipico coinvolgimento articolare "radiale", nel senso che è molto più probabile che vengano coinvolte tutte le articolazioni di un singolo dito, o anche di una mano, piuttosto che le stesse articolazioni di entrambi i lati, come è proprio dell'AR [130]. L'oligoartrite asimmetrica è invece caratterizzata dall'interessamento di un numero di articolazioni minore o uguale a 4, e riguarda prevalentemente le IFD, con progressive erosioni ossee associate. Questo è un altro elemento distintivo della PsA, dato che poche altre artriti infiammatorie coinvolgono le IFD; queste articolazioni sono interessate nel 20-30% dei pazienti all'esordio [131]. Al contrario della poliartrite, che colpisce per lo più le donne, l'oligoartrite è di pertinenza più frequentemente maschile [132]. L'artrite mutilante (AM) è il pattern più grave e distruttivo della PsA, e si riscontra nell'1-5% dei casi; è caratterizzata da accorciamento digitale dovuto all'osteolisi, visibile all'imaging, gravi deformità e perdita di funzione [133]. Il gruppo di ricerca GRAPPA (Group of Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) afferma che anche l'interessamento di una singola articolazione da parte della forma mutilante, è sufficiente per far rientrare la PsA in questo pattern [134]. L'AM è associata a un'età d'insorgenza più precoce della PsA e a un più frequente coinvolgimento ungueale: precisamente, i pazienti con AM presentano la psoriasi prima della comparsa dell'artrite, ovvero ad un'età media di 25 anni, mentre la PsA compare all'età media di 30 anni [135].

La dattilite è considerata un marker molto importante per la diagnosi di PsA e compare in circa il 30-50% dei pazienti affetti; essa si manifesta con evidente tumefazione e arrossamento di un dito della mano o del piede, che per il suo aspetto viene definito “dito a salsicciotto” [136]. Si riscontra più frequentemente a livello dei piedi (78% dei casi) rispetto alle mani (42% dei casi) [137]. La base fisiopatologica è rappresentata dalla combinazione della tenosinovite del tendine flessore, della sinovite e dell’entesite, con versamento articolare ed edema sottocutaneo [138]. La dattilite può essere acuta, se compare improvvisamente una tumefazione dolorosa digitale, o cronica, se persiste gonfiore in assenza di dolore [139]. Nella maggior parte dei casi, essa è asimmetrica, ma può talvolta essere simmetrica, rendendo più complessa la diagnosi [140]. Quest’ultima viene eseguita usando uno specifico strumento, il dattilometro di Leeds, che misura la circonferenza del dito comparandola a quella del dito controlaterale. La misura della circonferenza del dito affetto deve essere maggiore di almeno il 10% rispetto al dito sano, per poter porre diagnosi [141].

Un altro aspetto clinico peculiare della PsA è l’entesite. Il termine entesi si riferisce ai siti di inserzione di tendini, legamenti e fibre della capsula articolare sull’osso [142]. Le entesi possono essere di tipo fibroso o fibrocartilagineo e in loro corrispondenza l’osso corticale è molto sottile o del tutto assente, così che i tendini e i legamenti si inseriscono direttamente sull’osso trabecolare [143]. È stato recentemente introdotto un concetto nuovo: l’entesi non è soltanto costituita dal focale punto di attacco tendineo all’osso, ma è una struttura più estesa che prende il nome di “complesso sinovio-entesitico” [144]. A livello del tendine d’Achille, per esempio, l’intera struttura comprende il sito d’inserzione (entesi in senso stretto), le fibrocartilagini periostale e sesamoide, la borsa retrocalcaneale e i cuscinetti di tessuto adiposo [145]; l’entesi è inoltre in stretta continuità con la sinovia, dato che la membrana sinoviale ricopre gli apici dei cuscinetti adiposi. L’inflammazione



cronica delle entesi causa progressive lesioni ossee erosive, seguite da reazione periostale, formazione di speroni ossei e neoapposizione ossea sub-periostale [146]. I siti di più frequente interessamento entesitico sono il tendine d'Achille e la fascia plantare, seguiti da: grande trocantere del femore, condilo mediale del femore, epicondilo dell'olecrano, entesi patellari prossimale e distale [147]. L'entesite può essere asintomatica o può causare dolore, che è particolarmente invalidante nelle regioni della fascia plantare e del tendine d'Achille; il dolore è percepito soprattutto quando l'entesi viene sottoposta al carico dopo un periodo di prolungato riposo [148]. Sono associati inoltre, gonfiore dei tessuti molli e dolorabilità alla pressione sul sito infiammato [149]. Per questo motivo, è necessario differenziare l'entesite dalla fibromialgia; il riscontro di più di 8 tender points positivi e più di 6 sintomi tipici della fibromialgia, fa propendere per quest'ultima [150]. All'esame obiettivo, l'entesite viene riconosciuta per la presenza di dolorabilità in seguito all'applicazione sull'entesi di una pressione di circa 4 kg/cm<sup>2</sup> con il polpastrello del pollice dell'esaminatore [151]. Per differenziare questa effettiva dolorabilità dall'iperalgia, all'inizio dell'esame clinico viene applicata una pressione su un sito di controllo, ovvero sulla porzione antero-superiore del terzo medio della clavicola, in modo tale che il paziente possa comparare e distinguere la sensazione percepita in questo punto da quella determinata dalla palpazione dell'entesi [152].

Sono stati sviluppati diversi metodi clinici per misurare l'entesite; tra questi, il primo indice ad essere introdotto è stato il MEI (Mander/Newcastle Enthesitis Index), che utilizza ben 66 siti entesitici, sui quali l'esaminatore applica una pressione e il paziente classifica il dolore percepito secondo la seguente scala: 0: nessun dolore; 1: lieve dolorabilità; 2: moderata dolorabilità; 3: intensa dolorabilità [153]. I limiti di questo indice sono tuttavia la sovrapposizione di alcuni siti entesitici con quelli per l'individuazione della fibromialgia e la necessità di molto tempo per applicarlo [154]. Più

spesso, oggi viene usato lo SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) che valuta 16 entesi, e il LEI (Leeds Enthesitis Index) che valuta l'entesite attraverso la palpazione di sei specifici siti anatomici per dolore e sensibilità [155]. Ogni sito viene valutato con un punteggio binario, permettendo una rapida e semplice valutazione clinica dell'entesite nei pazienti con PsA [156]. Al solo esame clinico, tuttavia, l'entesite potrebbe non essere riconosciuta, a causa della localizzazione profonda delle entesi e della loro stretta prossimità alla sinovia; i siti in cui il riconoscimento clinico è più semplice sono la sola fascia plantare e l'entesi della tuberosità tibiale [157]. In questo senso l'imaging svolge un ruolo fondamentale [158].

Il 30% dei pazienti colpiti da psoriasi è affetto anche da PsA, mentre la prevalenza dei pazienti con PsA che presentano anche psoriasi varia tra il 6% e il 42%, come descritto sopra [159]. Questi dati dimostrano come l'interessamento cutaneo sia un altro elemento clinico importante. La psoriasi è una patologia che può avere un decorso variabile, da cronico e stabile ad acuto a rapida progressione [160]. Un terzo dei pazienti affetti ha un quadro grave (cioè con più del 20% della superficie corporea affetta) o moderato (interessamento dal 10 al 20% della superficie corporea); i restanti due terzi hanno un quadro lieve (meno del 10% della superficie corporea coinvolto) [161].

La psoriasi ha un largo spettro di manifestazioni cliniche:

- **Psoriasi volgare o a placche:** è la forma più comune e rappresenta l'80% dei casi; le lesioni si presentano come placche discoidi, rotondeggianti o irregolarmente ovali, ricoperte da squame argentee, con cute sottostante eritematosa; la rimozione delle squame causa sanguinamento (segno di Auspitz) [162]. Le dimensioni possono variare da circa 0,5 cm di diametro fino ad ampie chiazze confluenti; sebbene possano apparire in qualsiasi regione corporea, i siti maggiormente

coinvolti sono lo scalpo, le superfici estensorie di gomiti e ginocchia e l'area lombare. Le placche possono assumere diverse configurazioni, come un aspetto ricurvo e circonvoluto (psoriasis gyrata), un aspetto ad anello con schiarimento della regione centrale (annular psoriasis), oppure le papule possono insorgere in corrispondenza dei follicoli pilosebacei (psoriasis follicularis). Le lesioni sono spesso sintomatiche, causando prurito o bruciore.



*Figura 1: estesa psoriasi volgare dei gomiti [163].*

- **Psoriasi inversa:** è così chiamata poiché insorge in sedi non coinvolte dalla forma classica a placche, cioè nelle pieghe cutanee (regione ascellare, pieghe sottomammaria e interglutea). In questo caso le squame argentee sono assenti e la cute lesa si presenta fortemente eritematosa, rossa e lucida, con margini della lesione ben demarcati [164].
- **Psoriasi guttata:** si manifesta con l'insorgenza improvvisa di piccole lesioni di diametro compreso tra 2 e 10 mm, che compaiono per lo più sulla parte superiore del tronco e alle estremità prossimali degli arti e il cui numero può andare da una decina sino a centinaia. Questa forma compare di solito 2-4 settimane dopo

un'infezione acuta virale o batterica (frequentemente da Streptococco  $\beta$ -emolitico) e colpisce spesso bambini e adolescenti [165].

- **Psoriasi pustolosa:** è una variante rara e molto severa, che può insorgere de novo oppure come evoluzione di una precedente psoriasi a placche; anch'essa può far seguito a infezioni del tratto respiratorio, o all'azione di agenti irritanti locali. Si manifesta con la comparsa di molte piccole pustole di 2-3 mm di diametro che insorgono su una base eritematosa e che, nelle forme più gravi, possono andare incontro a coalescenza formando laghi di pus [166]. Questa forma spesso si associa a febbre, perdita di peso e debolezza, ed è frequente la coesistenza di interessamento ungueale. Si caratterizza inoltre per la resistenza ai trattamenti [167].
- **Psoriasi eritrodermica:** è una forma generalizzata di psoriasi che coinvolge l'intera superficie corporea; la cute è rossa e lucente ed è coperta da squame superficiali, differenti da quelle spesse e aderenti che si osservano nella psoriasi volgare [168]. L'eritema generalizzato è conseguente alla diffusa vasodilatazione, che determina anche un'eccessiva perdita di calore con possibile ipotermia; coesistono di frequente mialgia, febbre e affaticamento [169].
- **Psoriasi acrale o palmoplantare:** sono coinvolte le palme delle mani e le piante dei piedi, con la comparsa di lesioni pustolose che svanendo lasciano aree di colorazione marrone-giallastra. Di frequente riscontro sono l'ipercheratosi, che è particolarmente rilevante sui talloni, e l'interessamento ungueale.



*Figura 2: psoriasi del palmo con marcata ipercheratosi [170].*

- **Psoriasi seborroica:** tende ad interessare le medesime aree della dermatite seborroica dalla quale, perciò, la differenziazione è talvolta difficile; tali aree sono il naso, le palpebre, la piega naso-labiale, le zone intertriginose e lo scalpo, su cui si presenta con desquamazione simil-furfuracea [171].
- **Psoriasi ungueale:** colpisce più spesso le unghie delle mani (50%) rispetto a quelle dei piedi (35%); le alterazioni coinvolgono la piega, la matrice e il letto ungueali e l'iponichio, e possono presentarsi con diversi aspetti: il pitting ungueale (aspetto a ditale), risultante dalla formazione difettosa dell'unghia dalla parte prossimale della matrice ungueale, l'oil spot (aspetto a macchia d'olio), ovvero la decolorazione marrone-giallastra della lamina ungueale, l'ipercheratosi subungueale (del letto ungueale), l'onicolisi, cioè la separazione della parte distale della lamina dal letto ungueale.



*Figura 3: onicopatìa psoriasica delle dita dei piedi con ipercheratosi subungueale [172].*

Quanto più severa è la patologia cutanea, tanto maggiore è il rischio che ad essa si associ PsA; diversi studi hanno dimostrato che i fattori correlati al più alto rischio sono l'età precoce d'insorgenza della psoriasi e la presenza di più di tre sedi corporee affette [173]. Inoltre, le lesioni del cuoio capelluto e quelle della piega interglutea sono associate a un maggiore rischio di insorgenza della patologia articolare, probabilmente perché l'incremento della flora microbica in queste sedi può fungere da trigger per l'innescò della reazione immunitaria patologica [174]. Altra forma di psoriasi che correla con un alto rischio di PsA è quella ungueale: una ragione potrebbe essere la stretta vicinanza della matrice ungueale al punto d'inserzione del tendine estensore sulla falange distale, così che l'alterazione della matrice possa comportare anche un successivo coinvolgimento entesitico [175].

## Comorbidità

La PsA si associa a frequenti comorbidità tra cui la sindrome metabolica, i disordini psicologici e psichiatrici, la steatosi epatica non alcolica, l'aumentato rischio neoplastico, la fibromialgia, l'osteoporosi e soprattutto le malattie infiammatorie intestinali e l'uveite.

1. **Sindrome metabolica (SM):** è definita dalla presenza di obesità centrale, dislipidemia, ipertensione ed insulino-resistenza. La PsA, come anche la psoriasi, costituiscono dei fattori di rischio per tale sindrome, e di conseguenza determinano anche un aumento del rischio cardiovascolare, cui la SM è notoriamente correlata. Ciò è legato al fatto che nella PsA, la costante produzione delle citochine di tipo Th1 e Th17 determina uno stato di infiammazione cronica sistemica: il TNF- $\alpha$  e l'IL-6 attivano l'asse ipotalamo-ipofisario, favorendo le disregolazioni ormonali che sottendono l'insorgenza dell'insulino-resistenza e dell'obesità, e causano inoltre un danno endoteliale sistemico, che favorisce la comparsa di aterosclerosi [176]. A sua volta, la presenza della sindrome metabolica, che comporta alti livelli sierici di IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e PAI-1, e di alcune adipochine come leptina e resistina, prodotte dal tessuto adiposo viscerale, induce un'infiammazione sistemica che può causare l'insorgenza o il peggioramento della psoriasi e della PsA [177]. Il rischio di SM aumenta nei pazienti con PsA di lunga durata; precisamente è stato dimostrato che coloro che hanno un'artrite psoriasica associata a psoriasi da più di 8 anni hanno un maggiore rischio di patologia coronarica [178].
2. **Disordini psicologici e psichiatrici:** la PsA e la psoriasi presentano un forte impatto fisico, psicologico e sociale. Nei pazienti con psoriasi la prevalenza dei disturbi d'ansia raggiunge il 30%, mentre quella della depressione è del 60%

[179]. Sia depressione che ansia sono tuttavia significativamente più frequenti nella PsA rispetto alla psoriasi, e sono direttamente proporzionali a fattori legati alla patologia come la conta delle articolazioni infiammate, il dolore, l'affaticabilità e la disabilità [180].

3. **Steatosi epatica non alcolica:** si presenta nel 17-60% dei pazienti con psoriasi, e in una percentuale ancora più alta dei pazienti con PsA. L'ipertrigliceridemia, l'ipercolesterolemia e l'obesità viscerale riscontrate nella sindrome metabolica, infatti, inducono la comparsa del danno epatico: dunque l'aumento del rischio della SM nei pazienti con PsA e psoriasi correla con un aumento del rischio anche della steatosi epatica [181]. Quest'ultima, a sua volta, può contribuire al peggioramento della psoriasi e della PsA a causa del rilascio di mediatori infiammatori da parte del fegato, come interleuchine e specie reattive dell'ossigeno [182].
4. **Aumento del rischio neoplastico:** uno studio ha dimostrato che i pazienti con psoriasi di età superiore ai 65 anni hanno un rischio tre volte superiore di sviluppare linfoma [183]. Gli istotipi di linfoma a maggior rischio sono il linfoma di Hodgkin e i linfomi a cellule T [184]. Inoltre, la psoriasi e la PsA determinano un'aumentata possibilità di comparsa delle neoplasie del sistema emopoietico in generale, e del tumore del pancreas, probabilmente a causa dei meccanismi immunologici che sottendono la patologia psoriasica [185].
5. **Fibromialgia:** la sua prevalenza è stata riportata nel 53% dei pazienti con PsA ed essa è correlata ad un peggioramento dell'outcome clinico del paziente [186]. La frequenza è maggiore nel sesso femminile [187].



6. **Osteoporosi:** nonostante i risultati degli studi siano contrastanti, si può affermare che esiste un'augmentata prevalenza nei pazienti con PsA, mentre in coloro che hanno la sola psoriasi la frequenza dell'osteoporosi è minore [188]. La perdita della massa ossea nella patologia articolare è correlata alla durata della malattia, alla sua severità e al numero di articolazioni coinvolte; gli alti livelli sierici di TNF- $\alpha$  ed IL-6 riscontrati nella PsA sono i principali responsabili dell'augmentato riassorbimento osseo [189].
  
7. **Malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD):** è stata evidenziata un'associazione maggiore con la Malattia di Crohn (MC) che con la Rettocolite Ulcerosa (RCU); i pazienti con MC hanno un rischio 7 volte maggiore di sviluppare psoriasi, e i pazienti con psoriasi hanno a loro volta un rischio 3 volte maggiore di sviluppare la MC [190]. La patogenesi delle IBD si fonda sull'interazione tra una predisposizione genetica e fattori precipitanti ambientali: questa interazione determina la presenza, a livello della mucosa intestinale, di una risposta infiammatoria anomala e disregolata nei confronti degli agenti microbici [191]. Mutazioni nei geni codificanti per l'IL-12B e l'IL-23R, con conseguente alterazione del pathway Th17/IL-23, potrebbero rappresentare la comune base patogenetica della PsA e delle IBD, che spiega la loro frequente associazione [192].
  
8. **Uveite:** l'infiammazione intraoculare a livello dell'uvea è un reperto comune nelle spondiloartriti sieronegative [193]. Diversi studi hanno dimostrato che l'uveite è più frequente e più severa nei pazienti con positività per l'allele HLA-B27, ed inoltre la maggior parte dei pazienti con PsA che sviluppa uveite ha un coinvolgimento assiale. Si stima che la diagnosi di uveite venga fatta, in media, 10 anni dopo l'insorgenza della PsA, e di solito più precocemente in coloro con

predominante patologia assiale. In tali pazienti, la patologia oculare è di solito bilaterale, molto insidiosa e conduce facilmente, se non trattata, a complicanze come l'ipopion, le sinechie posteriori e la vasculite retinica [194].

## Diagnosi

Attualmente, i criteri più comunemente utilizzati per la diagnosi di PsA sono i criteri CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) [195].

### Classification of Psoriatic-Arthritis: CASPAR Criteria

To meet the CASPAR criteria for PsA, a patient must have inflammatory articular disease (joint, spine, or enthesal) and score $\geq 3$ points based on these categories.	
	POINTS
1. Evidence of psoriasis	
Current psoriasis	2 or
Personal history of psoriasis	1 or
Family history of psoriasis	1
2. Psoriatic nail dystrophy	
Pitting, onycholysis, hyperkeratosis	1
3. Negative test result for rheumatoid factor	1
4. Dactylitis	
Current swelling of an entire digit	1 or
History of dactylitis	1
5. Radiologic evidence of juxta-articular new bone formation	
Ill-defined ossification near joint margins on plain x-rays of hand and foot	1

CASPAR, **C**IASsification Criteria for **P**soriatic **A**Rthritis  
Taylor W. et al. Arthritis Rheum 2006;54:2665-2673

Mentre per quanto riguarda l'attività della malattia uno dei criteri più utilizzati è il DAPSA score (Disease Activity index for Psoriatic Arthritis) [196]. Gli elementi considerati nel calcolo del punteggio DAPSA includono:

1. **Conteggio delle articolazioni dolenti (TJC):** il numero di articolazioni doloranti su 68 possibili.
2. **Conteggio delle articolazioni gonfie (SJC):** il numero di articolazioni gonfie su 66 possibili.
3. **Valutazione globale del dolore da parte del paziente:** misurata su una scala visuo-analogica (VAS) da 0 a 10 cm, dove 0 indica nessun dolore e 10 il massimo dolore immaginabile.
4. **Valutazione globale dell'attività della malattia da parte del paziente:** misurata su una scala VAS da 0 a 10 cm, dove 0 indica nessuna attività di malattia e 10 la massima attività di malattia.
5. **Proteina C-reattiva (CRP):** una misura di laboratorio dell'infiammazione sistemica, espressa in mg/dL [197].

#### **Interpretazione del punteggio DAPSA:**

- **Remissione (REM):**  $DAPSA \leq 4$
- **Bassa attività della malattia (LDA):**  $4 < DAPSA \leq 14$
- **Moderata attività della malattia (MDA):**  $14 < DAPSA \leq 28$
- **Alta attività della malattia (HDA):**  $DAPSA > 28$

Questa scala aiuta a monitorare l'andamento della malattia nei pazienti con artrite psoriasica e a prendere decisioni terapeutiche basate sull'attività della malattia [198].

## **Terapia**

La gestione terapeutica dell'artrite psoriasica è complessa e varia in base alla gravità della malattia, alla risposta individuale ai trattamenti e alla presenza di comorbidità.

Di seguito le linee guida aggiornate dell'EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) per la gestione dell'artrite psoriasica con terapie farmacologiche, datato 2023.

### **Principi Generali**

- 1. PsA è una malattia eterogenea e potenzialmente grave che può richiedere un trattamento multidisciplinare.**
- 2. Il trattamento della PsA deve mirare alla miglior cura possibile e deve essere basato su una decisione condivisa tra il paziente e il reumatologo, considerando efficacia, sicurezza, preferenze del paziente e costi.**
- 3. I reumatologi sono gli specialisti che dovrebbero principalmente prendersi cura delle manifestazioni muscoloscheletriche della PsA; in caso di coinvolgimento cutaneo rilevante, dovrebbe esserci collaborazione tra reumatologo e dermatologo.**
- 4. L'obiettivo primario del trattamento della PsA è massimizzare la qualità della vita correlata alla salute attraverso il controllo dei sintomi, la prevenzione dei danni strutturali, la normalizzazione della funzione e la partecipazione sociale.**
- 5. Nel gestire la PsA, deve essere data considerazione a ciascuna manifestazione muscoloscheletrica e le decisioni terapeutiche devono essere prese di conseguenza.**

6. **Quando si gestisce la PsA, devono essere considerati anche le manifestazioni non muscoloscheletriche (particolarmente pelle, occhi e tratto gastrointestinale) e le comorbidità come obesità, sindrome metabolica, malattie cardiovascolari o depressione.**
7. **La scelta del trattamento deve considerare le questioni di sicurezza relative alle singole modalità d'azione per ottimizzare il profilo beneficio-rischio.**

### **Raccomandazioni Specifiche**

1. **Obiettivo del trattamento:** Raggiungere la remissione o, alternativamente, una bassa attività della malattia attraverso valutazioni regolari e aggiustamenti appropriati della terapia.
2. **Uso di FANS e glucocorticoidi locali:** I FANS possono essere utilizzati per alleviare i segni e i sintomi muscoloscheletrici; le iniezioni locali di glucocorticoidi possono essere considerate come terapia aggiuntiva.
3. **Trattamento iniziale con csDMARD:** Nei pazienti con poliarticolari o con mono/oligoarticolari e fattori prognostici sfavorevoli (es. danno strutturale, elevati marker infiammatori, dattilite o coinvolgimento delle unghie), un csDMARD dovrebbe essere iniziato rapidamente, con preferenza per il metotrexato in caso di coinvolgimento cutaneo rilevante.
4. **bDMARD per artrite periferica:** Nei pazienti con artrite periferica e una risposta inadeguata ad almeno un csDMARD, dovrebbe essere iniziata una terapia con un bDMARD.
5. **JAKi per artrite periferica:** Nei pazienti con artrite periferica e una risposta inadeguata ad almeno un bDMARD, o quando un bDMARD non è appropriato,

- può essere considerato un JAKi, tenendo in considerazione le considerazioni di sicurezza.
6. **PDE4i per malattia lieve:** Nei pazienti con malattia lieve e una risposta inadeguata ad almeno un csDMARD, in cui né un bDMARD né un JAKi sono appropriati, può essere considerato un inibitore della PDE4.
  7. **bDMARD per entesite inequivocabile:** Nei pazienti con entesite inequivocabile e una risposta insufficiente ai FANS o alle iniezioni locali di glucocorticoidi, dovrebbe essere considerata la terapia con un bDMARD.
  8. **Trattamento per malattia assiale:** Nei pazienti con malattia assiale clinicamente rilevante con una risposta insufficiente ai FANS, dovrebbe essere considerata la terapia con un inibitore di IL-17A, un inibitore di TNF, un inibitore di IL-17A/F o un JAKi.
  9. **Scelta del trattamento basata su manifestazioni non muscoloscheletriche:** La scelta della modalità d'azione dovrebbe riflettere le manifestazioni non muscoloscheletriche correlate alla PsA; con coinvolgimento cutaneo rilevante, dovrebbe essere data preferenza a un inibitore di IL-17A o IL-17A/F o IL-23 o IL-12/23; con uveite a un anticorpo monoclonale anti-TNF; e con IBD a un anticorpo monoclonale anti-TNF o a un inibitore di IL-23 o IL-12/23 o un JAKi.
  10. **Cambio di farmaco per risposta inadeguata:** Nei pazienti con una risposta inadeguata o intolleranza a un bDMARD o un JAKi, dovrebbe essere considerato il passaggio a un altro bDMARD o JAKi, incluso un cambio all'interno di una classe.
  11. **Riduzione del trattamento in remissione sostenuta:** Nei pazienti in remissione sostenuta, può essere considerata la riduzione dei DMARD.

## **Schema Terapeutico**

- 1. Sintomi lievi (oligoartrite senza fattori prognostici sfavorevoli):**
  - FANS (per breve periodo, max 4 settimane)
  - Considerare csDMARD se sintomi persistono
  
- 2. Artrite periferica con fattori prognostici sfavorevoli o poliarticolare:**
  - Inizio rapido di csDMARD (preferenza per metotrexato)
  - Se risposta inadeguata, passare a bDMARD
  
- 3. Artrite periferica con risposta inadeguata a bDMARD:**
  - Considerare JAKi
  
- 4. Malattia lieve con risposta inadeguata a csDMARD:**
  - PDE4i
  
- 5. Entesite inequivocabile con risposta insufficiente a FANS/iniezioni locali:**
  - bDMARD
  
- 6. Malattia assiale con risposta insufficiente a FANS:**
  - IL-17A, TNFi, IL-17A/F o JAKi
  
- 7. Coinvolgimento cutaneo rilevante:**
  - Preferenza per IL-17A, IL-17A/F, IL-23 o IL-12/23
  
- 8. Uveite:**
  - Anticorpo monoclonale anti-TNF
  
- 9. Malattia infiammatoria intestinale:**

- Anticorpo monoclonale anti-TNF, IL-23, IL-12/23 o JAKi

#### **10. Cambio di farmaco:**

- Passaggio a un altro bDMARD o JAKi se risposta inadeguata

#### **11. Remissione sostenuta:**

- Considerare riduzione dei DMARD [199].

## **Approfondimento su Adalimumab e Ixekizumab**

### **Adalimumab**

#### **Farmacodinamica**

Adalimumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega specificamente al fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ). Il TNF- $\alpha$  è una citochina pro-infiammatoria implicata in numerose malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante, la psoriasi e il morbo di Crohn. L'inibizione del TNF- $\alpha$  riduce l'infiammazione e l'attività della malattia in queste condizioni. Adalimumab neutralizza l'attività del TNF- $\alpha$  bloccando la sua interazione con i recettori TNF di tipo 1 e 2 (TNFR1 e TNFR2), presenti sulla superficie delle cellule [200].

#### **Farmacocinetica**

Adalimumab viene somministrato per via sottocutanea e presenta una biodisponibilità di circa il 64%. Dopo l'iniezione, il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto in 131 ore (circa 5,5 giorni). La distribuzione di adalimumab è limitata al compartimento extracellulare. La sua emivita terminale è di circa 2 settimane, il che consente un regime di dosaggio ogni due settimane. L'eliminazione di adalimumab



avviene principalmente attraverso il sistema reticolo-endoteliale e la degradazione intracellulare in piccoli peptidi e amminoacidi [201].

### **Dosaggio e Modalità di Somministrazione**

Il dosaggio di adalimumab varia a seconda della patologia trattata. Per l'artrite psoriasica, la dose è di 40 mg ogni 2 settimane. È importante seguire le linee guida specifiche per ciascuna indicazione e monitorare la risposta del paziente per eventuali aggiustamenti del dosaggio.

### **Indicazioni**

Adalimumab è indicato per il trattamento di numerose malattie infiammatorie croniche tra cui:

- Artrite reumatoide
- Spondilite anchilosante
- Artrite psoriasica
- Psoriasi a placche
- Malattia di Crohn
- Colite ulcerosa
- Uveite

### **Eventi Avversi**

Gli eventi avversi più comuni associati all'uso di adalimumab includono reazioni al sito di iniezione, infezioni delle vie respiratorie superiori, cefalea, rash, e nausea. Eventi avversi gravi possono includere infezioni gravi (tubercolosi, infezioni fungine invasive),

reazioni allergiche, e neoplasie maligne. È essenziale monitorare attentamente i pazienti per identificare e gestire prontamente eventuali effetti collaterali.

### **Interazioni Farmacologiche**

Adalimumab può interagire con altri farmaci immunosoppressori aumentando il rischio di infezioni gravi. È stato dimostrato che l'uso concomitante di adalimumab e anakinra o abatacept non è raccomandato a causa di un aumento del rischio di infezioni. Anche l'uso di adalimumab in combinazione con metotressato è comune e spesso consigliato per aumentare l'efficacia terapeutica nel trattamento dell'artrite reumatoide.

### **Vantaggi della Terapia con Adalimumab**

I principali vantaggi della terapia con adalimumab includono la sua efficacia nel ridurre l'infiammazione e i sintomi delle malattie autoimmuni, migliorando la qualità della vita dei pazienti. Inoltre, la somministrazione sottocutanea ogni due settimane offre una maggiore comodità rispetto a trattamenti endovenosi più frequenti. Adalimumab ha dimostrato di essere efficace anche nei pazienti che non rispondono ad altre terapie anti-TNF, offrendo un'opzione terapeutica aggiuntiva per questi individui [202].

## **Ixekizumab**

### **Farmacodinamica**

Ixekizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega specificamente all'interleuchina 17A (IL-17A), una citochina pro-infiammatoria implicata nella patogenesi di malattie autoimmuni come la psoriasi e l'artrite psoriasica. Bloccando IL-17A, ixekizumab riduce l'infiammazione e l'attività della malattia, portando a un miglioramento dei sintomi clinici e della qualità della vita dei pazienti [203].

## **Farmacocinetica**

Ixekizumab è somministrato per via sottocutanea. La biodisponibilità di ixekizumab è di circa il 54%. Dopo la somministrazione, il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto in media entro 4-7 giorni. La distribuzione di ixekizumab è principalmente limitata al compartimento extracellulare. L'emivita terminale di ixekizumab è di circa 13 giorni. L'eliminazione avviene principalmente attraverso il sistema reticolo-endoteliale e la degradazione intracellulare in piccoli peptidi e amminoacidi.

## **Dosaggio e Modalità di Somministrazione**

Il dosaggio iniziale raccomandato di ixekizumab per la psoriasi a placche è di 160 mg, somministrato come due iniezioni da 80 mg ciascuna. Successivamente, la dose raccomandata è di 80 mg ogni due settimane per 12 settimane, seguita da una dose di mantenimento di 80 mg ogni quattro settimane. Per l'artrite psoriasica, ixekizumab viene somministrato inizialmente con 160 mg, seguiti da 80 mg ogni quattro settimane.

## **Indicazioni**

Ixekizumab è indicato per il trattamento di:

- Psoriasi a placche moderata-severa
- Artrite psoriasica attiva
- Spondilite anchilosante

## **Eventi Avversi**

Gli eventi avversi più comuni associati all'uso di ixekizumab includono reazioni al sito di iniezione, infezioni delle vie respiratorie superiori, nausea, e infezioni fungine. Eventi

avversi gravi possono includere infezioni gravi, reazioni allergiche e, in rari casi, malattie infiammatorie intestinali. È importante monitorare attentamente i pazienti per identificare e gestire prontamente eventuali effetti collaterali.

### **Interazioni Farmacologiche**

Ixekizumab non ha mostrato interazioni significative con altri farmaci nei pazienti con psoriasi o artrite psoriasica. Tuttavia, l'uso concomitante di altri immunosoppressori potrebbe aumentare il rischio di infezioni. Non sono state osservate interazioni significative tra ixekizumab e il metotressato.

### **Vantaggi della Terapia con Ixekizumab**

I principali vantaggi della terapia con ixekizumab includono la sua rapida efficacia nel ridurre i sintomi della psoriasi e dell'artrite psoriasica, migliorando significativamente la qualità della vita dei pazienti. La somministrazione sottocutanea offre una maggiore comodità rispetto ai trattamenti endovenosi. Inoltre, ixekizumab ha dimostrato di essere efficace anche nei pazienti che non rispondono ad altre terapie biologiche, offrendo un'opzione terapeutica aggiuntiva [204, 205].

## **Studio Clinico**

### **Introduzione**

Adalimumab (ADA) e Ixekizumab (IXE) sono risultati efficaci nel trattamento di diversi domini dell'Artrite Psoriasica (AP) sia in studi controllati randomizzati (RCT) che in setting “real-world”. Le evidenze “real-world” (RWE) in particolare sono di grande interesse nella comunità scientifica negli ultimi anni perché, grazie all'utilizzo di database

e registri clinici informatizzati, riescono a raccogliere una grande quantità di dati su campioni molto numerosi di pazienti riguardo attività clinica e risposta alle terapie. Inoltre, le RWE utilizzano dati provenienti dalla vera pratica clinica quotidiana (“real-life” data) e non da studi randomizzati controllati (RCT) dove i pazienti vengono accuratamente selezionati mediante specifici criteri di inclusione ed esclusione. Tuttavia, il problema principale degli studi “real-life” è la difficoltà nel creare coorti di studio omogenee a causa dell’assenza di un processo di randomizzazione dei pazienti. Per tale motivo, confrontare due gruppi di trattamento differenti nella “real-life” è tutt’ora una sfida, in quanto le due coorti presenteranno caratteristiche al basale completamente differenti che potrebbero influenzare la risposta ai farmaci e l’interpretazione dei risultati. In questo studio osservazionale multicentrico, abbiamo utilizzato una tecnica statistica di matching al fine di equilibrare le caratteristiche cliniche al basale tra le due coorti, eliminando i fattori confondenti in grado di influenzare gli outcomes.

L'obiettivo principale è stato confrontare l'efficacia “real-world” di ADA vs. IXE, utilizzando un propensity score-matching.

## **Materiali e metodi**

I dati dei pazienti (caratteristiche cliniche, comorbidità, punteggi di attività della malattia ed eventi avversi) sono stati raccolti retrospettivamente e analizzati a baseline, 3, 6 e 12 mesi. Il “Propensity Score Matching” (PSM) è stato utilizzato come tecnica statistica per equilibrare le coorti eliminando l’influenza sugli outcomes dei fattori confondenti al basale.

Il “Propensity Score” rappresenta la probabilità calcolata per ogni individuo di essere assegnato a un gruppo di trattamento sulla base delle sue caratteristiche cliniche osservabili. Mediante il PSM ogni paziente nel gruppo di un trattamento viene abbinato

ad un paziente nel gruppo di controllo che abbia un Propensity Score simile. Questo abbinamento crea coppie di individui simili in termini di caratteristiche di base, ma che differiscono solo per il fatto di aver ricevuto il trattamento o meno. Mediante regressione logistica è stata successivamente valutata la probabilità di ogni gruppo sottoposto a “matching” di sviluppare una risposta al trattamento.

I principali outcomes erano: 1. la proporzione di pazienti che raggiungevano MDA, VLDA, remissione DAPSA (REM) e bassa attività della malattia (LDA) per ciascun farmaco; 2. l'effetto medio del trattamento (ATE) sull'intera coorte stimato con analisi di regressione secondaria a Propensity Score Matching.

## Risultati

Sono stati arruolati un totale di 278 pazienti (68,3% ADA, 31,7% IXE). Al basale, i gruppi di pazienti ADA e IXE differivano significativamente (Tab. 1), soprattutto nelle comorbidità (più rappresentate nel gruppo IXE), nel precedente utilizzo di bDMARD (39,2% vs 56,7% rispettivamente), nell'attività di malattia secondo DAPSA ( $24,2 \pm 8,1$  vs  $30,0 \pm 11,5$  rispettivamente), ASDAS-CRP ( $2,75 \pm 0,91$  vs  $3,01 \pm 0,49$  rispettivamente) e PCR elevata (33,5% vs 67,5% rispettivamente).

<b>Pazienti con PsA; n(%)</b>	<b>Total</b>	<b>ADA</b>	<b>IXE</b>	<b>p</b>
	<b>278 (100)</b>	<b>158 (68.3)</b>	<b>120 (31.7)</b>	
<b>Sesso, femmine; n(%)</b>	197 (70.9)	111 (70.2)	86 (71.7)	0.797
<b>Sesso, maschi; n(%)</b>	81 (29.1)	47 (29.8)	34 (28.3)	0.797
<b>Età, anni <math>\pm</math> SD</b>	58.4 $\pm$ 13.9	57.4 $\pm$ 14.4	59.7 $\pm$ 11.5	0.179
<b>Fumo, in attività; n(%)</b>	42 (15.1)	28 (17.7)	14 (11.7)	0.377

<b>Fumo, in passato; n(%)</b>	58 (20.9)	32 (20.2)	26 (21.7)	0.377
<b>Fumo, mai; n(%)</b>	178 (64.0)	98 (62.0)	80 (66.7)	0.377
<b>BMI, ± SD</b>	28.2±5.9	28.0±5.9	28.3±5.9	0.655
<b>Malattie cardiovascolari; n(%)</b>	117 (42.1)	63 (39.9)	54 (45.0)	0.391
<b>Iperensione; n(%)</b>	108 (38.8)	50 (31.6)	58 (48.3)	<b><u>0.007</u></b>
<b>Malattie metaboliche; n(%)</b>	116 (41.7)	61 (38.6)	55 (45.8)	0.226
<b>Obesità; n(%)</b>	57 (20.5)	22 (13.9)	35 (29.2)	<b><u>0.003</u></b>
<b>Diabete tipo II; n(%)</b>	35 (12.6)	16 (10.1)	19 (15.8)	0.216
<b>Depressione/Ansia; n(%)</b>	39 (14.0)	11 (7.0)	28 (23.3)	<b><u>&lt;0.001</u></b>
<b>Infective Diseases (chronic); n(%)</b>	21 (7.5)	5 (3.2)	16 (13.3)	<b><u>0.001</u></b>
<b>Neoplasie (storie di neoplasie); n(%)</b>	20 (7.2)	9 (5.7)	11 (9.2)	0.765
<b>Fibromialgia; n(%)</b>	32 (11.5)	12 (7.6)	20 (16.7)	<b><u>0.031</u></b>
<b>PsA periferica; n(%)</b>	256 (92.1)	142 (89.9)	114 (95.0)	0.179
<b>PsA assiale; n(%)</b>	161 (57.9)	96 (60.8)	65 (54.2)	0.327
<b>Entesiti; n(%)</b>	121 (43.5)	62 (39.2)	59 (49.2)	0.127
<b>Dattiliti; n(%)</b>	45 (16.2)	24 (15.2)	21 (17.5)	0.724
<b>Cute; n(%)</b>	163 (58.6)	87 (55.1)	76 (63.3)	0.206
<b>Ungchie; n(%)</b>	114 (41.0)	72 (45.6)	42 (35.0)	0.099
<b>Uveite (storia di uveite); n(%)</b>	13 (4.7)	6 (3.8)	7 (5.8)	0.610

<b>MICI (storia di mici); n(%)</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
<b>Bio-Naive; n(%)</b>	148 (53.2)	96 (60.8)	52 (43.3)	<b><u>0.006</u></b>
<b>Bio-Experienced: 1 bio; n(%)</b>	80 (28.8)	44 (27.8)	36 (30.0)	0.695
<b>Bio-Experienced: ≥ 2 bio; n(%)</b>	50 (18.0)	18 (11.4)	32 (26.7)	<b><u>0.001</u></b>
<b>RCP, mean ± SD</b>	1.02±1.65	0.87±1.60	1.23±1.70	0.069
<b>RCP &gt; 0.5 mg/dl; n(%)</b>	134 (48.2)	53 (33.5)	81 (67.5)	<b><u>&lt;0.001</u></b>
<b>PASI, mean ± SD</b>	1.09±2.22	0.85±1.94	1.35±2.52	0.059
<b>DAPSA, mean ± SD</b>	26.7±10.1	24.2±8.1	30.0±11.5	<b><u>&lt;0.001</u></b>
<b>ASDAS-CRP (for axial domain), mean ± SD</b>	2.86±0.78	2.75±0.91	3.01±0.49	<b><u>0.036</u></b>
<b>HAQ, mean ± SD</b>	0.94±0.48	0.85±0.49	1.06±0.44	0.195
<b>Durata Sintomi, months median (IQR)</b>	95 (47-158)	95 (47-146)	96 (42-164)	0.984
<b>Durata Psoriasi, months median (IQR)</b>	131 (30-297)	119 (23-290)	153 (44-300)	0.384
<b>csDMARD ; n(%)</b>	56 (20.1)	30 (19.0)	26 (21.7)	0.689

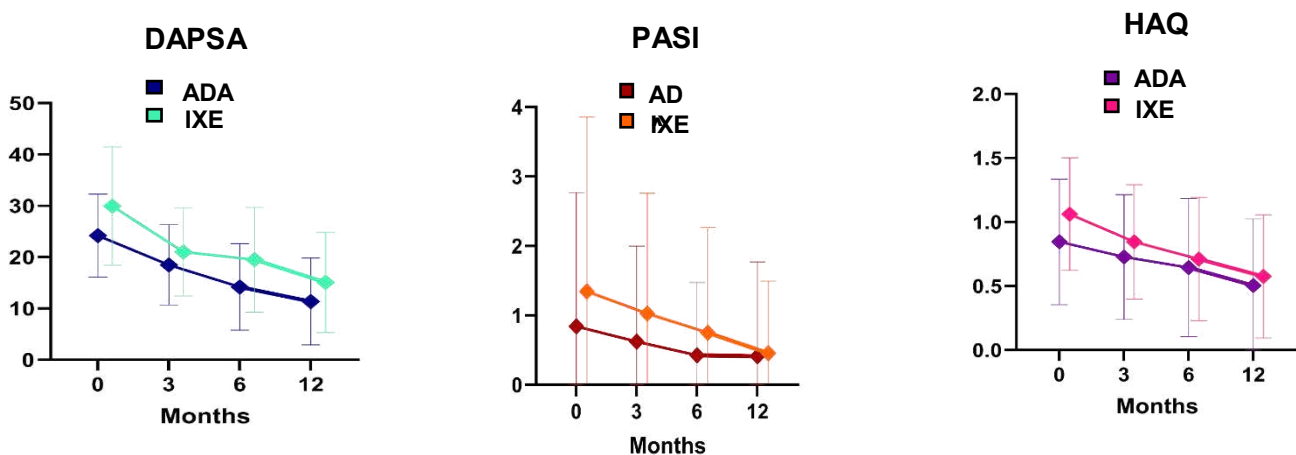
**Table 1. Caratteristiche delle coorti di studio al basale.**

Sia ADA che IXE sono risultati efficaci nel migliorare l'attività di malattia a livello articolare, cutaneo e funzionale ad 1 anno ( $\Delta$  DAPSA: -12,8 e -14,9 rispettivamente  $p < 0,0001$ ;  $\Delta$  PASI: -0,43 e -0,89 rispettivamente  $p < 0,01$ ;  $\Delta$  HAQ: -0,34 e -0,49 rispettivamente  $p < 0,0001$ ).



La MDA è stata raggiunta nel 46% e 22% dei pazienti nei gruppi ADA e IXE, la VLDA nel 10% e 6%, la DAPSA LDA nel 53% e 44%, e la DAPSA REM nel 20% e 10% rispettivamente. Le retention-rates di entrambi i farmaci sono risultate simili.

Quando aggiustato in base alle caratteristiche basali dei pazienti, l'ATE stimato per IXE ha mostrato un rischio relativo per il raggiungimento di MDA a 1 anno di 0,577 ( $p < 0,001$ ) indicando che i pazienti IXE avevano una minore probabilità di raggiungere MDA rispetto a ADA. Tuttavia, nessuna differenza tra i due trattamenti è stata osservata per quanto riguarda l'efficacia clinica valutata da DAPSA e PASI.



**Fig. 1B.** Andamento degli score DAPSA, PASI and HAQ (DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis; PASI: Psoriasis Area Severity Index; HAQ: Health Assessment Questionnaire.) da basale a 12 mesi per ADA e IXE in comparazione grafica (not adjusted and not statistically relevant).

## Discussione

Questo studio riporta dati clinici molto interessanti riguardo il confronto dell'efficacia clinica di ADA vs. IXE nel trattamento dell'Artrite Psoriasica (AP) nella real-life.

Nonostante le due coorti di trattamento differissero significativamente al baseline, l'utilizzo della tecnica del Propensity Score Matching (PSM) ha permesso di bilanciare le caratteristiche basali dei pazienti tra le due coorti.

In particolare, i pazienti sottoposti al trattamento con IXE erano più frequentemente bio-experienced, ovviamente a causa delle regolamentazioni prescritzionali Italiane nella pratica clinica quotidiana, che obbligano all'utilizzo di un farmaco biosimilare anti-TNF $\alpha$  come prima linea terapeutica biologica nella AP refrattaria a bDMARD convenzionali. Tuttavia, è noto in letteratura che i pazienti già refrattari ad una o più linee di terapia biologica presentano solitamente un'attività di malattia più elevata ed un'inferiore probabilità di risposta terapeutica (pazienti "Difficult to Treat"). Nonostante questo, il nostro studio dimostra che, anche prima di bilanciamento mediante PSM, IXE ha dimostrato una significativa riduzione dell'attività di malattia del tutto paragonabile ad ADA, nonostante il maggior numero di pazienti bio-experienced e l'attività di malattia più elevata al basale. Tuttavia, prima del bilanciamento statistico, ADA mostrava una percentuale di raggiungimento della remissione di malattia, calcolata mediante MDA e DAPSA REM, superiore rispetto ad IXE. In questo senso l'uso del PSM ha permesso di ridurre il bias dovuto alle differenze iniziali tra i gruppi. La regressione logistica eseguita in seguito a bilanciamento con PSM ha difatti dimostrato che non ci sono differenze statisticamente significative tra due farmaci nella possibilità di raggiungere una remissione cutanea (calcolata mediante PASI) o articolare (calcolata mediante DAPSA). Tuttavia, anche dopo bilanciamento con PSM, ADA ha dimostrato una probabilità maggiore rispetto ad IXE nel raggiungere la MDA. Non abbiamo invece osservato significative differenze nelle retention rates tra i due farmaci, suggerendo che i pazienti sono ugualmente propensi a continuare il trattamento con ADA o IXE nel corso di un anno.

Questo studio presenta delle limitazioni. In primis, la numerosità campionaria potrebbe essere aumentata, al fine di rendere più affidabile il metodo statistico di matching. In secondo luogo, seppur non possibile in ambito “real-life”, la randomizzazione resta probabilmente il metodo migliore per stabilire la causalità dei trattamenti eliminando i fattori confondenti al basale. Tuttavia restiamo convinti che studi di “real-life” di confronto tra farmaci siano assolutamente necessari data l’attuale disponibilità di strategie terapeutiche differenti, mentre il notevole costo degli RCT rende particolarmente complesso ottenere dati di confronto tra farmaci da questi ultimi.

## **Conclusioni**

Questo è il primo RWS che confronta l'efficacia di due farmaci biologici con meccanismi di azione differenti nella PsA.

Sia ADA che IXE hanno dimostrato un’efficacia simile nel migliorare attività di malattia e stato funzionale dei pazienti affetti da AP. ADA è risultato più efficace nel raggiungimento dell’MDA, ma è necessaria una più ampia numerosità campionaria per rendere maggiormente affidabile il metodo statistico di matching ed ottenere una valutazione comparata più bilanciata nella composizione dei gruppi di trattamento.

## **Bibliografia**

[1]: Gladman, D. D., Antoni, C., Mease, P., Clegg, D. O., & Nash, P. (2005). Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(suppl 2), ii14-ii17.

[2]: Dougados, M., & Baeten, D. (2011). Spondyloarthritis. *The Lancet*, 377(9783), 2127-2137.

- [3]: Sieper, J., Braun, J., Rudwaleit, M., Boonen, A., & Zink, A. (2002). Ankylosing spondylitis: an overview. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 61(Suppl 3), iii8-iii18.
- [4]: Hermann, K. G., & Althoff, C. E. (2005). Imaging in spondyloarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, 17(4), 428-435.
- [5]: Kruithof, E., Baeten, D., De Rycke, L., Vandooren, B., Foell, D., Roth, J., ... & De Keyser, F. (2005). Synovial histopathology of psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, and reactive arthritis: a comparative analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(3), 376-380.
- [6]: Van Der Heijde, D., Ramiro, S., Landewe, R., Baraliakos, X., Van Den Bosch, F., Sepriano, A., ... & Dougados, M. (2017). 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(6), 978-991.
- [7]: Dougados, M., & Baeten, D. (2011). Spondyloarthritis. *The Lancet*, 377(9783), 2127-2137.
- [8]: Van Der Heijde, D., Ramiro, S., Landewe, R., Baraliakos, X., Van Den Bosch, F., Sepriano, A., ... & Dougados, M. (2017). 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(6), 978-991.
- [9]: Dougados, M., & Baeten, D. (2011). Spondyloarthritis. *The Lancet*, 377(9783), 2127-2137.
- [10]: Helmick, C. G., Lee-Han, H., Hirsch, S. C., Baird, T. L., & Bartlett, C. L. (2014). Prevalence of psoriasis among adults in the U.S. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(7), 1490-1495.
- [11]: Wilson, F. C., Icen, M., Crowson, C. S., McEvoy, M. T., Gabriel, S. E., & Kremers, H. M. (2009). Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis & Rheumatism*, 61(2), 233-239.
- [12]: Zachariae, H. (2003). Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *American Journal of Clinical Dermatology*, 4(7), 441-447.
- [13]: Christophers, E. (2001). Psoriasis—epidemiology and clinical spectrum. *Clinical and Experimental Dermatology: Clinical dermatology*, 26(4), 314-320.
- [14]: Gladman, D. D., & Chandran, V. (2011). Observations on the natural history of psoriatic arthritis. *Clinics in Dermatology*, 29(4), 438-444.

- [15]: Scarpa, R., Oriente, P., Pucino, A., Torella, M., Vignone, L., & Biondi Oriente, C. (1984). Psoriatic arthritis in psoriatic patients. *British Journal of Rheumatology*, 23(4), 246-250.
- [16]: Jones, S. M., Armas, J. B., Cohen, M. G., Lovell, C. R., & Macfarlane, D. G. (1994). Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *British Journal of Rheumatology*, 33(9), 834-839.
- [17]: Ogdie, A., Weiss, P. (2015). The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 41(4), 545-568.
- [18]: Mease, P. J., & Armstrong, A. W. (2014). Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*, 74(4), 423-441.
- [19]: Coates, L. C., & Helliwell, P. S. (2017). Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clinical Medicine*, 17(1), 65.
- [20]: Tillet, W., & Costa, L. (2012). The classification and diagnosis of psoriatic arthritis. *Reumatismo*, 64(4), 168-174.
- [21]: Stuart, P. E., Nair, R. P., & Elder, J. T. (2010). Genome-wide association studies for psoriasis and psoriatic arthritis: immunobiology shines new light. *Current Opinion in Rheumatology*, 22(2), 132-143.
- [22]: Wilson, F. C., Icen, M., Crowson, C. S., McEvoy, M. T., Gabriel, S. E., & Kremers, H. M. (2009). Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis & Rheumatism*, 61(2), 233-239.
- [23]: Eder, L., Jayakar, J., Pollock, R., Pellett, F., Thavaneswaran, A., Chandran, V., & Gladman, D. D. (2011). Serum adipokines in patients with psoriatic arthritis and psoriasis alone and their correlation with disease activity. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(12), 1956-1961.
- [24]: Eder, L., Shanmugarajah, S., & Thavaneswaran, A. (2013). The association between smoking and the development of psoriatic arthritis among psoriasis patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(8), 1391-1394.
- [25]: Costa, L., Caso, F., Ramonda, R., Del Puente, A., Olivieri, I., & Scarpa, R. (2013). Psoriatic arthritis and stress: a narrative review. *Reumatismo*, 65(2), 73-77.

- [26]: Pattison, E. J., Harrison, B. J., Griffiths, C. E., & Silman, A. J. (2008). Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 67(5), 672-676.
- [27]: Lambert, J., Dowlatshahi, E. A., de la Brassinne, M., Nijsten, T., & Trakatelli, M. (2014). Infections and psoriasis. *European Journal of Dermatology*, 24(1), 2-11.
- [28]: Chandran, V., & Raychaudhuri, S. P. (2010). Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of Autoimmunity*, 34(3), J314-J321.
- [29]: Chandran, V., Schentag, C. T., Brockbank, J. E., Pellett, F. J., Shanmugarajah, S., & Toloza, S. M. (2009). Familial aggregation of psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(5), 664-667.
- [30]: Rahman, P., & Elder, J. T. (2005). Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(suppl 2), ii37-ii39.
- [31]: FitzGerald, O., Haroon, M., Giles, J. T., & Winchester, R. (2015). Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Research & Therapy*, 17(1), 1-16.
- [32]: Winchester, R., Minevich, G., Steshenko, V., Kirby, B., Kane, D., Greenberg, D. A., & FitzGerald, O. (2012). HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. *Arthritis & Rheumatism*, 64(4), 1134-1144.
- [33]: Chandran, V., & Raychaudhuri, S. P. (2010). Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of Autoimmunity*, 34(3), J314-J321.
- [34]: FitzGerald, O., & Winchester, R. (2009). Genetic and molecular aspects of psoriatic arthritis. *Medicine*, 37(6), 355-362.
- [35]: Rahman, P., & Elder, J. T. (2005). Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(suppl 2), ii37-ii39.
- [36]: Chandran, V., & Raychaudhuri, S. P. (2010). Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of Autoimmunity*, 34(3), J314-J321.
- [37]: Winchester, R., Minevich, G., Steshenko, V., Kirby, B., Kane, D., Greenberg, D. A., & FitzGerald, O. (2012). HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. *Arthritis & Rheumatism*, 64(4), 1134-1144.

- [38]: Ho, P. Y., Barton, A., Worthington, J., & Silman, A. J. (2008). Investigating the role of the HLA-Cw\*06 and HLA-DRB1 genes in susceptibility to psoriatic arthritis: comparison with psoriasis and undifferentiated inflammatory arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 67(5), 677-682.
- [39]: Rahman, P., & Elder, J. T. (2005). Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(suppl 2), ii37-ii39.
- [40]: FitzGerald, O., Haroon, M., Giles, J. T., & Winchester, R. (2015). Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Research & Therapy*, 17(1), 1-16.
- [41]: Rahman, P., & Elder, J. T. (2005). Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(suppl 2), ii37-ii39.
- [42]: Chandran, V., Schentag, C. T., Brockbank, J. E., Pellett, F. J., Shanmugarajah, S., & Toloza, S. M. (2009). Familial aggregation of psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(5), 664-667.
- [43]: FitzGerald, O., Haroon, M., Giles, J. T., & Winchester, R. (2015). Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Research & Therapy*, 17(1), 1-16.
- [44]: Winchester, R., Minevich, G., Steshenko, V., Kirby, B., Kane, D., Greenberg, D. A., & FitzGerald, O. (2012). HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. *Arthritis & Rheumatism*, 64(4), 1134-1144.
- [45]: Rahman, P., & Elder, J. T. (2005). Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(suppl 2), ii37-ii39.
- [46]: Ho, P. Y., Barton, A., Worthington, J., & Silman, A. J. (2008). Investigating the role of the HLA-Cw\*06 and HLA-DRB1 genes in susceptibility to psoriatic arthritis: comparison with psoriasis and undifferentiated inflammatory arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 67(5), 677-682.
- [47]: Chandran, V., & Raychaudhuri, S. P. (2010). Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of Autoimmunity*, 34(3), J314-J321.
- [48]: Rahman, P., & Elder, J. T. (2005). Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(suppl 2), ii37-ii39.

- [49]: Mallbris, L., Wolk, K., Sánchez, F. & Ståhle, M. HLA-Cw \* 0602 associates with a twofold higher prevalence of positive streptococcal throat swab at the onset of psoriasis : a case control study. 3, 1–5 (2009).
- [50]: Maeda, S., Hayami, Y., Naniwa, T. & Ueda, R. The Th17/IL-23 axis and natural immunity in psoriatic arthritis. *Int. J. Rheumatol.* 2012, (2012).
- [51]: Veale, D. J. Psoriatic arthritis: recent progress in pathophysiology and drug development. (2013).
- [52]: Sarzi-Puttini, P., Atzeni, F., & Fiorini, T. (2006). Neuroendocrine mechanisms in chronic inflammatory diseases. *Reumatismo*, 58(1), 2-12.
- [53]: Skapenko, A., Leipe, J., Lipsky, P. E., & Schulze-Koops, H. (2005). The role of the T cell in autoimmune inflammation. *Arthritis Research & Therapy*, 7(2), S4.
- [54]: Soltész, P., Kerekes, G., Szűcs, G., Der, H., Veres, K., Szegedi, G., & Csiba, L. (2007). Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment. *Autoimmunity Reviews*, 6(2), 76-80.
- [55]: van der Fits, L., Mourits, S., Voerman, J. S., Kant, M., Boon, L., Laman, J. D., ... & Lubberts, E. (2009). Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *The Journal of Immunology*, 182(9), 5836-5845.
- [56]: Skapenko, A., Leipe, J., Lipsky, P. E., & Schulze-Koops, H. (2005). The role of the T cell in autoimmune inflammation. *Arthritis Research & Therapy*, 7(2), S4.
- [57]: Chimenti, M. S., Perricone, R., Graceffa, D., Tripodi, L., Conigliaro, P., Sunzini, F., ... & Perricone, C. (2018). Immunomodulation in psoriatic arthritis: focus on cellular and molecular pathways. *Autoimmunity Reviews*, 17(3), 305-314.
- [58]: Soltész, P., Kerekes, G., Szűcs, G., Der, H., Veres, K., Szegedi, G., & Csiba, L. (2007). Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment. *Autoimmunity Reviews*, 6(2), 76-80.
- [59]: Skapenko, A., Leipe, J., Lipsky, P. E., & Schulze-Koops, H. (2005). The role of the T cell in autoimmune inflammation. *Arthritis Research & Therapy*, 7(2), S4.



- [60]: Schett, G., & Firestein, G. S. (2010). Mr outside and Mr inside: classic and alternative views on the pathogenesis of psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(7), 1127-1129.
- [61]: Benjamin, M., & McGonagle, D. (2001). The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 490, 9-17.
- [62]: [60].
- [63]: Husni, M. E., & Mease, P. J. (2010). Managing comorbid disease in patients with psoriatic arthritis. *Current Rheumatology Reports*, 12(4), 281-287.
- [64]: Rahman, P., & Elder, J. T. (2005). Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(suppl 2), ii37-ii39.
- [65]: FitzGerald, O., Haroon, M., Giles, J. T., & Winchester, R. (2015). Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Research & Therapy*, 17(1), 1-16.
- [66]: Taylor, W. J., & Helliwell, P. S. (2010). Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis & Rheumatism*, 54(8), 2665-2673.
- [67]: Ritchlin, C. T., Haas-Smith, S. A., Li, P., Hicks, D., & Schwarz, E. M. (2003). Mechanisms of TNF- $\alpha$ - and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *The Journal of Clinical Investigation*, 111(6), 821-831.
- [68]: FitzGerald, O., Haroon, M., Giles, J. T., & Winchester, R. (2015). Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Research & Therapy*, 17(1), 1-16.
- [69]: Rahman, P., & Elder, J. T. (2005). Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(suppl 2), ii37-ii39.
- [70]: McGonagle, D., Aydin, S. Z., Gül, A., Mahr, A., & Direskeneli, H. (2015). 'MHC-I-opathy'-unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease. *Nature Reviews Rheumatology*, 11(12), 731-740.
- [71]: Smith, J. A., & Colbert, R. A. (2014). The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis & Rheumatology*, 66(2), 231-241.

- [72]: Tracey, D., Klareskog, L., Sasso, E. H., Salfeld, J. G., & Tak, P. P. (2008). Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacology & Therapeutics*, 117(2), 244-279.
- [73]: Locksley, R. M., Killeen, N., & Lenardo, M. J. (2001). The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*, 104(4), 487-501.
- [74]: Feldmann, M., Brennan, F. M., & Maini, R. N. (1996). Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annual Review of Immunology*, 14(1), 397-440.
- [75]: Ritchlin, C. T., Haas-Smith, S. A., Li, P., Hicks, D., & Schwarz, E. M. (2003). Mechanisms of TNF- $\alpha$ - and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *The Journal of Clinical Investigation*, 111(6), 821-831.
- [76]: Lories, R. J., & Luyten, F. P. (2011). Bone morphogenetic proteins in destructive and remodeling arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 13(6), 1-8.
- [77]: Teitelbaum, S. L. (2000). Bone resorption by osteoclasts. *Science*, 289(5484), 1504-1508.
- [78]: Boyce, B. F., & Xing, L. (2008). Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 473(2), 139-146.
- [79]: Lories, R. J., & Luyten, F. P. (2011). Bone morphogenetic proteins in destructive and remodeling arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 13(6), 1-8.
- [80]: Danks, L., & Takayanagi, H. (2013). Immunology and bone. *Journal of Biochemistry*, 154(1), 29-39.
- [81]: Blauvelt, A., & Chiricozzi, A. (2018). The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 55(3), 379-390.
- [82]: Iwakura, Y., & Ishigame, H. (2006). The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(5), 1218-1222.
- [83]: Papotto, P. H., Ribot, J. C., & Silva-Santos, B. (2017). IL-17+  $\gamma\delta$  T cells as kick-starters of inflammation. *Nature Immunology*, 18(4), 373-382.
- [84]: Cua, D. J., & Tato, C. M. (2010). Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 10(7), 479-489.

- [85]: Hueber, A. J., & McInnes, I. B. (2009). Immune regulation in psoriasis and psoriatic arthritis—recent developments. *Immunology Letters*, 114(2), 59-65.
- [86]: Reich, K. (2009). The concept of early intervention in psoriasis and potential impact on the ‘window of opportunity’. *Archives of Dermatological Research*, 301(1), 1-9.
- [87]: Gaffen, S. L. (2009). Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nature Reviews Immunology*, 9(8), 556-567.
- [88]: Iwakura, Y., & Ishigame, H. (2006). The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(5), 1218-1222.
- [89]: Papotto, P. H., Ribot, J. C., & Silva-Santos, B. (2017). IL-17+  $\gamma\delta$  T cells as kick-starters of inflammation. *Nature Immunology*, 18(4), 373-382.
- [90]: Cua, D. J., & Tato, C. M. (2010). Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 10(7), 479-489.
- [91]: Hueber, A. J., & McInnes, I. B. (2009). Immune regulation in psoriasis and psoriatic arthritis—recent developments. *Immunology Letters*, 114(2), 59-65.
- [92]: Reich, K. (2009). The concept of early intervention in psoriasis and potential impact on the ‘window of opportunity’. *Archives of Dermatological Research*, 301(1), 1-9.
- [93]: Langley, R. G., Elewski, B. E., Lebwohl, M., Reich, K., Griffiths, C. E., Papp, K., ... & Sigurgeirsson, B. (2014). Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *New England Journal of Medicine*, 371(4), 326-338.
- [94]: Mease, P. J., & Armstrong, A. W. (2014). Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*, 74(4), 423-441.
- [95]: Rudwaleit, M., van der Heijde, D., Landewé, R., Listing, J., Akkoc, N., Brandt, J., ... & Sieper, J. (2009). The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(6), 777-783.

- [96]: Sieper, J., Rudwaleit, M., Baraliakos, X., Brandt, J., Braun, J., Burgos-Vargas, R., ... & van der Heijde, D. (2009). The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(Suppl 2), ii1-ii44.
- [97]: Amor, B., Dougados, M., Mijiyawa, M. (1990). Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Revue du Rhumatisme et des Maladies Osteo-Articulaires*, 57(2), 85-89.
- [98]: van der Linden, S., Valkenburg, H. A., Cats, A. (1984). Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis & Rheumatism*, 27(4), 361-368.
- [99]: van der Linden, S., Valkenburg, H. A., Cats, A. (1984). Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis & Rheumatism*, 27(4), 361-368.
- [100]: Dougados, M., van der Linden, S., Juhlin, R., Huitfeldt, B., Amor, B., Calin, A., ... & Cats, A. (1991). The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis & Rheumatism*, 34(10), 1218-1227.
- [101]: Amor, B., Dougados, M., & Mijiyawa, M. (1990). Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Revue du Rhumatisme et des Maladies Osteo-Articulaires*, 57(2), 85-89.
- [102]: Rudwaleit, M., van der Heijde, D., Landewé, R., Listing, J., Akkoc, N., Brandt, J., ... & Sieper, J. (2009). The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(6), 777-783.
- [103]: Sieper, J., Rudwaleit, M., Baraliakos, X., Brandt, J., Braun, J., Burgos-Vargas, R., ... & van der Heijde, D. (2009). The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(Suppl 2), ii1-ii44.
- [104]: Calin, A., Porta, J., Fries, J. F., & Schurman, D. J. (1977). Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *The Journal of the American Medical Association*, 237(24), 2613-2614.
- [105]: Rudwaleit, M., van der Heijde, D., Landewé, R., Listing, J., Akkoc, N., Brandt, J., ... & Sieper, J. (2009). The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(6), 777-783.

- [106]: Rudwaleit, M., van der Heijde, D., Landewé, R., Listing, J., Akkoc, N., Brandt, J., ... & Sieper, J. (2009). The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(6), 777-783.
- [107]: Sieper, J., Rudwaleit, M., Baraliakos, X., Brandt, J., Braun, J., Burgos-Vargas, R., ... & van der Heijde, D. (2009). The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(Suppl 2), ii1-ii44.
- [108]: van der Linden, S., Valkenburg, H. A., & Cats, A. (1984). Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis & Rheumatism*, 27(4), 361-368.
- [109]: Dougados, M., van der Linden, S., Juhlin, R., Huitfeldt, B., Amor, B., Calin, A., ... & Cats, A. (1991). The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis & Rheumatism*, 34(10), 1218-1227.
- [110]: van der Linden, S., Valkenburg, H. A., & Cats, A. (1984). Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis & Rheumatism*, 27(4), 361-368.
- [111]: Dougados, M., van der Linden, S., Juhlin, R., Huitfeldt, B., Amor, B., Calin, A., ... & Cats, A. (1991). The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis & Rheumatism*, 34(10), 1218-1227.
- [112]: van der Linden, S., Valkenburg, H. A., & Cats, A. (1984). Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis & Rheumatism*, 27(4), 361-368.
- [113]: Dougados, M., van der Linden, S., Juhlin, R., Huitfeldt, B., Amor, B., Calin, A., ... & Cats, A. (1991). The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis & Rheumatism*, 34(10), 1218-1227.
- [114]: van der Linden, S., Valkenburg, H. A., & Cats, A. (1984). Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis & Rheumatism*, 27(4), 361-368.

- [115]: Dougados, M., van der Linden, S., Juhlin, R., Huitfeldt, B., Amor, B., Calin, A., ... & Cats, A. (1991). The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis & Rheumatism*, 34(10), 1218-1227.
- [116]: Dougados, M., van der Linden, S., Juhlin, R., Huitfeldt, B., Amor, B., Calin, A., ... & Cats, A. (1991). The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis & Rheumatism*, 34(10), 1218-1227.
- [117]: Braun, J., & Sieper, J. (2007). Ankylosing spondylitis. *The Lancet*, 369(9570), 1379-1390.
- [118]: Sieper, J., Rudwaleit, M., Baraliakos, X., Brandt, J., Braun, J., Burgos-Vargas, R., ... & van der Heijde, D. (2009). The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(Suppl 2), ii1-ii44.
- [119]: Braun, J., & Sieper, J. (2007). Ankylosing spondylitis. *The Lancet*, 369(9570), 1379-1390.
- [120]: Dougados, M., van der Linden, S., Juhlin, R., Huitfeldt, B., Amor, B., Calin, A., ... & Cats, A. (1991). The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis & Rheumatism*, 34(10), 1218-1227.
- [121]: van der Linden, S., Valkenburg, H. A., & Cats, A. (1984). Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis & Rheumatism*, 27(4), 361-368.
- [122]: Amor, B., Dougados, M., & Mijiyawa, M. (1990). Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Revue du Rhumatisme et des Maladies Osteo-Articulaires*, 57(2), 85-89.
- [123]: Rudwaleit, M., van der Heijde, D., Landewé, R., Listing, J., Akkoc, N., Brandt, J., ... & Sieper, J. (2009). The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(6), 777-783.
- [124]: van der Heijde, D., Ramiro, S., Landewé, R., Baraliakos, X., van den Bosch, F., Sepriano, A., ... & Dougados, M. (2017). 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(6), 978-991.
- [125]: Braun, J., & Sieper, J. (2007). Ankylosing spondylitis. *The Lancet*, 369(9570), 1379-1390.

- [126]: Moll, J. M., & Wright, V. (1973). Psoriatic arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 3(1), 55-78.
- [127]: Gladman, D. D., Shuckett, R., Russell, M. L., Thorne, J. C., & Schachter, R. K. (1987). Psoriatic arthritis (PSA)—an analysis of 220 patients. *Quarterly Journal of Medicine*, 62(238), 127-141.
- [128]: Gladman, D. D., Shuckett, R., Russell, M. L., Thorne, J. C., & Schachter, R. K. (1987). Psoriatic arthritis (PSA)—an analysis of 220 patients. *Quarterly Journal of Medicine*, 62(238), 127-141.
- [129]: Taylor, W. J., & Helliwell, P. S. (2010). Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis & Rheumatism*, 54(8), 2665-2673.
- [130]: Gladman, D. D., Shuckett, R., Russell, M. L., Thorne, J. C., & Schachter, R. K. (1987). Psoriatic arthritis (PSA)—an analysis of 220 patients. *Quarterly Journal of Medicine*, 62(238), 127-141.
- [131]: Moll, J. M., & Wright, V. (1973). Psoriatic arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 3(1), 55-78.
- [132]: Taylor, W. J., & Helliwell, P. S. (2010). Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis & Rheumatism*, 54(8), 2665-2673.
- [133]: Mease, P. J., & Armstrong, A. W. (2014). Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*, 74(4), 423-441.
- [134]: Gladman, D. D., & Chandran, V. (2011). Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto psoriatic arthritis program. *Rheumatology*, 50(1), 25-31.
- [135]: Gladman, D. D., & Chandran, V. (2011). Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto psoriatic arthritis program. *Rheumatology*, 50(1), 25-31.
- [136]: Taylor, W. J., & Helliwell, P. S. (2010). Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis & Rheumatism*, 54(8), 2665-2673.
- [137]: Mease, P. J., & Armstrong, A. W. (2014). Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*, 74(4), 423-441.
- [138]: Gladman, D. D., & Chandran, V. (2011). Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto psoriatic arthritis program. *Rheumatology*, 50(1), 25-31.

- [139]: Taylor, W. J., & Helliwell, P. S. (2010). Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis & Rheumatism*, 54(8), 2665-2673.
- [140]: Mease, P. J., & Armstrong, A. W. (2014). Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*, 74(4), 423-441.
- [141]: Gladman, D. D., & Chandran, V. (2011). Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto psoriatic arthritis program. *Rheumatology*, 50(1), 25-31.
- [142]: Taylor, W. J., & Helliwell, P. S. (2010). Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis & Rheumatism*, 54(8), 2665-2673.
- [143]: Mease, P. J., & Armstrong, A. W. (2014). Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*, 74(4), 423-441.
- [144]: McGonagle, D., & Tan, A. L. (2008). The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 649, 57-70.
- [145]: Benjamin, M., & McGonagle, D. (2001). The anatomical basis for disease localization in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *The Journal of Anatomy*, 199(5), 503-526.
- [146]: McGonagle, D., Tan, A. L., Carey, J., & Benjamin, M. (2010). The anatomical basis for disease localization in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *The Journal of Anatomy*, 199(5), 503-526.
- [147]: Benjamin, M., & McGonagle, D. (2007). The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 649, 57-70.
- [148]: McGonagle, D., Tan, A. L., & Benjamin, M. (2009). The enthesis organ concept: why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis & Rheumatism*, 61(2), 284-291.
- [149]: McGonagle, D., & Tan, A. L. (2008). The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 649, 57-70.
- [150]: McGonagle, D., & Tan, A. L. (2008). The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 649, 57-70.



- [151]: McGonagle, D., & Tan, A. L. (2008). The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 649, 57-70.
- [152]: McGonagle, D., & Tan, A. L. (2008). The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 649, 57-70.
- [153]: Mease, P. J., & Armstrong, A. W. (2014). Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*, 74(4), 423-441.
- [154]: McGonagle, D., & Tan, A. L. (2008). The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 649, 57-70.
- [155]: Benjamin, M., & McGonagle, D. (2001). The anatomical basis for disease localization in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *The Journal of Anatomy*, 199(5), 503-526.
- [156]: McGonagle, D., Tan, A. L., Carey, J., & Benjamin, M. (2010). The anatomical basis for disease localization in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *The Journal of Anatomy*, 199(5), 503-526.
- [157]: Benjamin, M., & McGonagle, D. (2007). The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 649, 57-70.
- [158]: McGonagle, D., Tan, A. L., & Benjamin, M. (2009). The enthesis organ concept: why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis & Rheumatism*, 61(2), 284-291.
- [159]: Taylor, W. J., & Helliwell, P. S. (2010). Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis & Rheumatism*, 54(8), 2665-2673.
- [160]: Mease, P. J., & Armstrong, A. W. (2014). Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*, 74(4), 423-441.
- [161]: Gladman, D. D., & Chandran, V. (2011). Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto psoriatic arthritis program. *Rheumatology*, 50(1), 25-31.
- [162]: Griffiths, C. E. M., & Barker, J. N. W. N. (2007). Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet*, 370(9583), 263-271.

- [163]: Lowes, M. A., Bowcock, A. M., & Krueger, J. G. (2007). Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*, 445(7130), 866-873.
- [164]: Lowes, M. A., Bowcock, A. M., & Krueger, J. G. (2007). Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*, 445(7130), 866-873.
- [165]: Griffiths, C. E. M., & Barker, J. N. W. N. (2007). Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet*, 370(9583), 263-271.
- [166]: Lowes, M. A., Bowcock, A. M., & Krueger, J. G. (2007). Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*, 445(7130), 866-873.
- [167]: Lowes, M. A., Bowcock, A. M., & Krueger, J. G. (2007). Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*, 445(7130), 866-873.
- [168]: Griffiths, C. E. M., & Barker, J. N. W. N. (2007). Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet*, 370(9583), 263-271.
- [169]: Lowes, M. A., Bowcock, A. M., & Krueger, J. G. (2007). Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*, 445(7130), 866-873.
- [170]: Griffiths, C. E. M., & Barker, J. N. W. N. (2007). Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet*, 370(9583), 263-271.
- [171]: Lowes, M. A., Bowcock, A. M., & Krueger, J. G. (2007). Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*, 445(7130), 866-873.
- [172]: Griffiths, C. E. M., & Barker, J. N. W. N. (2007). Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet*, 370(9583), 263-271.
- [173]: Chandran, V., & Raychaudhuri, S. P. (2010). Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of Autoimmunity*, 34(3), J314-J321.
- [174]: Lowes, M. A., Bowcock, A. M., & Krueger, J. G. (2007). Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*, 445(7130), 866-873.
- [175]: Gladman, D. D., & Chandran, V. (2011). Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto psoriatic arthritis program. *Rheumatology*, 50(1), 25-31.

- [176]: Ogdie, A., & Gelfand, J. M. (2015). Clinical risk factors for the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis: a review of available evidence. *Current Rheumatology Reports*, 17(10), 64.
- [177]: Armstrong, A. W., & Harskamp, C. T. (2013). Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 68(4), 654-662.
- [178]: Rosen, C. F., Mussani, F., Chandran, V., Pellett, F. J., Ayearst, R., & Gladman, D. D. (2011). Patients with psoriatic arthritis have higher body mass index than those with psoriasis alone. *Rheumatology International*, 33(10), 2551-2556.
- [179]: Kurd, S. K., Troxel, A. B., Crits-Christoph, P., & Gelfand, J. M. (2010). The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Archives of Dermatology*, 146(8), 891-895.
- [180]: Schmitt, J. M., & Ford, D. E. (2007). Role of depression in quality of life for patients with psoriasis. *Dermatology*, 215(1), 17-27.
- [181]: Gisondi, P., Targher, G., Zoppini, G., & Girolomoni, G. (2009). Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *Journal of Hepatology*, 51(4), 745-752.
- [182]: Candia, R., Ruiz, A., Torres-Robles, R., Chávez-Tapia, N., Méndez-Sánchez, N., & Uribe, M. (2015). Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29(5), 656-662
- [183]: Gelfand, J. M., Shin, D. B., Neimann, A. L., Wang, X., Margolis, D. J., & Troxel, A. B. (2006). The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*, 126(10), 2194-2201.
- [184]: Gelfand, J. M., Shin, D. B., Neimann, A. L., Wang, X., Margolis, D. J., & Troxel, A. B. (2006). The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*, 126(10), 2194-2201.
- [185]: Ni, C., Chiu, M. W. (2014). Psoriasis and comorbidities: links and risks. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 7, 119-132.
- [186]: Gokhale, S., Chandran, V., & Schentag, C. T. (2009). Increased prevalence of fibromyalgia in patients with psoriatic arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 36(8), 1849-1851.

- [187]: Gokhale, S., Chandran, V., & Schentag, C. T. (2009). Increased prevalence of fibromyalgia in patients with psoriatic arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 36(8), 1849-1851.
- [188]: Anandarajah, A. P., & Schwarz, E. M. (2009). Bone remodeling in psoriatic arthritis: role of osteoclasts. *The Journal of Rheumatology*, 36(8), 1872-1879.
- [189]: Anandarajah, A. P., & Schwarz, E. M. (2009). Bone remodeling in psoriatic arthritis: role of osteoclasts. *The Journal of Rheumatology*, 36(8), 1872-1879.
- [190]: Cohen, A. D., Dreiher, J., & Birkenfeld, S. (2009). Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 23(5), 561-565.
- [191]: Cohen, A. D., Dreiher, J., & Birkenfeld, S. (2009). Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 23(5), 561-565.
- [192]: Cargill, M., Schrodi, S. J., Chang, M., Garcia, V. E., Brandon, R., Callis, K. P., ... & Begovich, A. B. (2007). A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *The American Journal of Human Genetics*, 80(2), 273-290.
- [193]: Rosenbaum, J. T., & Pasadhika, S. (2010). Uveitis: overview and new directions. *The Ocular Immunology and Inflammation Journal*, 18(6), 424-426.
- [194]: Rosenbaum, J. T., & Pasadhika, S. (2010). Uveitis: overview and new directions. *The Ocular Immunology and Inflammation Journal*, 18(6), 424-426.
- [195]: Taylor, W. J., & Helliwell, P. S. (2006). Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis & Rheumatism*, 54(8), 2665-2673.
- [196]: Schoels, M. M., Aletaha, D., Alasti, F., & Smolen, J. S. (2016). Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA) is a valid tool for disease activity measurement in psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(4), 746-751.
- [197]: Schoels, M. M., Aletaha, D., Alasti, F., & Smolen, J. S. (2016). Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA) is a valid tool for disease activity measurement in psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(4), 746-751.

- [198]: Schoels, M. M., Aletaha, D., Alasti, F., & Smolen, J. S. (2016). Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA) is a valid tool for disease activity measurement in psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(4), 746-751.
- [199]: Smolen, J. S., Schöls, M., Braun, J., Dougados, M., FitzGerald, O., Gladman, D. D., ... & Landewé, R. (2023). Treating axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: EULAR recommendations for a core set of domains to be measured in clinical practice in patients receiving biological treatments. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(2), 227-232.
- [200]: Mease, P. J., Gladman, D. D., Ritchlin, C. T., Ruderman, E. M., Steinfeld, S. D., Choy, E. H., ... & Kavanaugh, A. (2005). Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*, 52(10), 3279-3289.
- [201]: Zhang, W., Lee, S., & Salonen, D. (2009). Pharmacokinetics of adalimumab in rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Pharmacology*, 49(12), 1426-1434.
- [202]: Genovese, M. C., Breedveld, F. C., Emery, P., Keystone, E., Kremer, J., Leon, M., ... & Schiff, M. (2005). Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with rheumatoid arthritis who had failed disease-modifying antirheumatic drug therapy: results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis & Rheumatism*, 52(8), 2096-2104.
- [203]: Mease, P. J., Van der Heijde, D., Ritchlin, C. T., Okada, M., Cuchacovich, R. S., Shuler, C. L., ... & Gladman, D. D. (2017). Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of patients with active psoriatic arthritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled phase III trial (SPIRIT-P1). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(1), 79-87.
- [204]: Armstrong, A. W., Papp, K., Lebwohl, M., Blauvelt, A., Iversen, L., Kircik, L., ... & Tying, S. (2016). Efficacy and safety of ixekizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 3-year results from UNCOVER-1, a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74(3), 440-449.

[205]: Miller J, Puravath AP, Orbai AM. Ixekizumab for Psoriatic Arthritis: Safety, Efficacy, and Patient Selection. *J Inflamm Res.* 2021 Dec 17;14:6975-6991. doi: 10.2147/JIR.S229752. PMID: 34949934; PMCID: PMC8691193.

## **Ringraziamenti**

Ci tengo a ringraziare tutti i membri del reparto di Clinica Medica di Torrette che ho avuto il piacere di conoscere durante il mio internato. Una menzione speciale per chi mi aiutato nella realizzazione di questa tesi di Laurea va al Professore e Relatore Michele Maria Luchetti Gentiloni, e ai Dott. Valentino Paci e Raissa Di Zio. Grazie mille.