



Università Degli Studi di Firenze

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Dottorato di ricerca in

Scienze cliniche

XXVII ciclo

**“Valutazione clinica ed ecografica
in pazienti con
early psoriatic arthritis (ePsA)”**

*Coordinatore:
Prof. Giacomo Laffi*

*Candidata:
Dr.ssa Francesca Bandinelli*

*Tutor:
Prof. Marco Matucci Cerinic*

Anno accademico 2012-2014

<u>INTRODUZIONE:</u>	3
1. ARTRITE PSORIASICA	3
2. EPIDEMIOLOGIA	4
3. CLASSIFICAZIONE E CRITERI DIAGNOSTICI DELL'ARTRITE PSORIASICA	6
4. L'EARLY PSORIATIC ARTHRITIS (ePsA)	8
4.1 DEFINIZIONE E CRITERI CLASSIFICATIVI	8
4.2 IL RUOLO DELL'ENTESI	14
4.3 IL RUOLO DELL' IMMUNITA'	22
5. L'ECOGRAFIA NELL'ARTRITE PSORIASICA	24
5.1 IL RUOLO DELL'ECOGRAFIA NELLA DIAGNOSI E NELLA TERAPIA	24
5.2 IL CONCETTO DI SPONDILOARTRITE OCCULTA	36
<u>SCOPO DELLO STUDIO</u>	39
<u>MATERIALI E METODI</u>	40
1. CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI	40
2. VALUTAZIONE CLINICA E LABORATORISTICA	42
3. VALUTAZIONE ECOGRAFICA	46
4. ANALISI STATISTICHE	50
<u>RISULTATI</u>	52
1. DATI ECOGRAFICI DELLE ENTESI DEI PAZIENTI CON EPSA E CONFRONTO CON I CONTROLLI SANI	52
2. CORRELAZIONE DELLE ALTERAZIONI ECOGRAFICHE DELLE ENTESI CON LA VALUTAZIONE CLINICA	57
3. ASSOCIAZIONE DI RISCHIO DELLE ALTERAZIONI ECOGRAFICHE CON FATTORI PREDISPONENTI CLINICI, UMORALI E GENETICI	62
<u>DISCUSSIONE</u>	64
<u>CONCLUSIONI</u>	74
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	75
<u>RINGRAZIAMENTI</u>	83

INTRODUZIONE

1. L'ARTRITE PSORIASICA

Le **Spondiloartriti (SpA) sieronegative** costituiscono un ampio gruppo di artropatie caratterizzato dalla frequente negatività del fattore reumatoide (da cui il termine "sieronegative"), da aspetti epidemiologici e genetici comuni, e dal processo infiammatorio cronico a carico della porzione inserzionale fibrocartilaginea dei tendini (entesi) e della sinovia articolare.

In particolare, **l'interessamento dell'entesi** rappresenta un tratto distintivo della patologia ed è ritenuto, da alcuni anni, il *primum movens* che accomuna l'ampio spettro clinico con coinvolgimento dei tendini (in particolare a livello degli arti inferiori), delle articolazioni periferiche e del rachide.

Oltre a questi segni distintivi, si possono anche trovare cambiamenti patologici a livello extra-articolare, soprattutto oculari, cutanei e delle mucose.

Le principali entità cliniche incluse nella famiglia delle SpA sono l'Artrite Psoriasica (PsA), la Spondilite Anchilosante, le artriti reattive, le artriti associate a malattie infiammatorie croniche intestinali, le SpA indifferenziate e le SpA ad esordio giovanile.

2. EPIDEMIOLOGIA

L'**artrite psoriasica** (PsA) è stata definita come un'artrite infiammatoria frequentemente associata alla psoriasi cutanea o ad una familiarità per la psoriasi. L'incidenza, probabilmente sottostimata, è **riportata tra 3.4 e 8 casi / 100.000 abitanti, massima fra 30-50 anni**, anche se sono riportati casi ad insorgenza giovanile (con prevalente poliartrite asimmetrica spesso precedente la psoriasi) e nella razza caucasica e presenta un'uguale distribuzione tra maschi e femmine (Gladman DD, 2000).

In Italia, si stima che la prevalenza sia di circa il **25-35 % nei soggetti portatori di psoriasi** (Salvarani C, 2006)

Nel 75% dei soggetti, la psoriasi può precedere la comparsa dell'artrite; nel 15% dei casi, le due malattie esordiscono contemporaneamente e solo nel 10% dei pazienti l'artrite precede la comparsa della psoriasi (Gladman DD, 2005)

Negli anni passati, tuttavia, pur essendo una malattia reumatica molto diffusa, la PsA ha stentato ad essere riconosciuta come

entità nosologica a sé stante rispetto ad altre patologie reumatiche più ampiamente conosciute come l'artrite reumatoide e ad essere inquadrata nell'ambito della famiglia delle SpA.

Per anni, la PsA è stata ritenuta una patologia molto meno grave dell'artrite reumatoide e dunque trattata come il "fanalino di coda" dell'interesse del mondo scientifico reumatologico.

Tuttavia, si tratta di una malattia più severa di quanto è stato ritenuto in passato. Infatti, l'influsso negativo della malattia sulla qualità di vita è notevole e sovrapponibile a quello prodotto dall'artrite reumatoide (Sokoll KB, 2001).

Inoltre, in pazienti con PsA, la **percentuale di almeno cinque articolazioni con danni permanenti è aumentata dal 20% al 40% dei pazienti durante sette anni di follow up**, con una progressione della severità di malattia e del danno radiologico (Gladman DD, 1990).

L'impatto della malattia in termini di costi diretti e indiretti incide molto negativamente già nei primi mesi di malattia e può determinare radicali cambiamenti nel modo di vivere (Soderlin MK, 2004). **Negli USA, il costo diretto totale per pazienti con**

psoriasi e PsA (costi di ospedalizzazione, visite mediche, terapie farmacologiche e non) **è stato stimato intorno ai 650 milioni di dollari annui nell'intera nazione** (Javitz HS, 2002). Uno studio **multicentrico tedesco ha indicato un costo medio totale a paziente pari a 6.700 euro annui**, in riferimento alla sola psoriasi (Sohn S, 2006)

3. CLASSIFICAZIONE E CRITERI DIAGNOSTICI DELL'ARTRITE PSORIASICA

La difficoltà del riconoscimento dell'entità nosologica della PsA deriva dalla grande varietà di espressioni cliniche e di severità di malattia e dalla conseguente difficoltà di introdurre e diffondere dei criteri classificativi utili per la pratica clinica.

I criteri classificativi che si sono succeduti dal 1973 ad oggi, sono molti: Moll and Wright nel 1973, Bennett nel 1979, Vasey and Espinoza nel 1984, Gladman nel 1987, McGonagle nel 1999, Fournié nel 1999, CASPAR nel 2006.

La classificazione del 1973 di Moll and Wright (Moll JM, 1973) continua ad essere comunemente utilizzata (Kane D, 2003) (artrite

di almeno un'articolazione periferica e/o sacroileite o spondilite associata a psoriasi, con fattore reumatoide solitamente negativo) ma è anche opinione comune che tali criteri siano troppo ristretti e che non vadano ad inquadrare la patologia nella sua complessità e nella sua natura tendenzialmente multisistemica e di ampio spettro.

I successivi tentativi classificativi fino all'introduzione dei criteri CASPAR, pur dimostrando di avere una maggiore sensibilità (Vasey and Espinoza, McGonagle *et al*, and Gladman *et al* hanno una sensibilità del 99%) (Helliwell PS, 2005) non sono tuttavia entrati nella pratica clinica, per la complessità del loro utilizzo nel regime routinario.

Moll and Wright (Moll JMH, 1973) nel 1973 hanno descritto cinque subset clinici che rappresentano più o meno compiutamente lo spettro clinico della malattia: oligoarticolare asimmetrico, poliarticolare simil-reumatoide, distale prevalente, artritico mutilante e spondilitico.

Attualmente, si ritiene che, per la loro omogeneità diagnostica e terapeutica, si possa parlare dei seguenti subset: **artritico**

prevalente (oligo e poliarticolare), spondilitico prevalente e entesitico prevalente.

4. L'EARLY PSORIATIC ARTHRITIS (ePsA)

4.1 DEFINIZIONE E CRITERI CLASSIFICATIVI

La PsA è inoltre inquadrabile in tre diverse forme: quella **definita**, che colpisce pazienti con psoriasi cutanea e/o ungueale clinicamente evidente o in fase clinica di remissione; la cosiddetta **artrite psoriasica sine psoriasi** che coinvolge i pazienti che non hanno mai sofferto di psoriasi, ma che presentano all'anamnesi la familiarità psoriasica; ed infine la **early Psoriatic Arthritis (ePsA)**, ossia un'enteso-artrite, di recente insorgenza, che può essere associata o meno con la psoriasi e che mostra una tendenza di evoluzione verso una forma conclamata di PsA.

Grazie all'introduzione dei **criteri CASPAR** (Taylor W, 2006) nel **2006** (Figura 1), il riconoscimento delle forme precoci è diventato più semplice, anche se sul loro ruolo nella diagnosi precoce ci sono tuttora delle lievi difformità in letteratura con una sensibilità che oscilla tra il 99% secondo Chandran *et al.* (Chandran V, 2007) e il 77% circa secondo D'Angelo *et al.* (D'Angelo S, 2009). In

entrambi gli studi sulle ePsA, è emersa la carenza del criterio radiologico nelle forme precoci, così come viene illustrato nelle due immagini tratte dagli articoli corrispondenti (Figura 2). L'evidenza radiologica della neoformazione ossea tipica delle SpA infatti rappresenta un elemento tardivo nella diagnosi di queste malattie (Figura 3).

Da questo dato, si è dedotta l'esigenza di utilizzare le nuove tecniche di imaging (in particolare, l'ecografia) come ausilio alla valutazione clinica per la diagnosi precoce.

L'altra novità molto importante di questi nuovi criteri rispetto ai criteri del 1973 è stata quella di introdurre l'infiammazione dell'entesi insieme all'artrite e alla spondilite come espressione di patologia.

Infatti, anche lo studio di D'Angelo *et al.* sottolineava che nel subset della PsA a prevalente impegno entesitico, la sensibilità dei criteri CASPAR raggiunge l'84% nella loro casistica (D'Angelo S, 2009).

Analogamente a quanto avviene per l'Artrite reumatoide (Emery P, 2002) , si riteneva che una diagnosi e un trattamento precoce

con farmaci DMARDs (farmaci antireumatici di fondo tradizionali) e antiTNFalpha (Mease PJ, 2004), fosse in grado di modificare il corso naturale, di prevenire la progressione del danno articolare e la disabilità della PsA .

In generale, la comunità scientifica è stata concorde nel considerare la ePsA una sindrome gravata da un consistente rischio di progressione clinica e radiologica (Kane D, 2005).

Tuttavia, la definizione cronologica della “ePsA” non è univoca in letteratura con un range variabile tra 3 e 24 mesi (Olivieri I, 2008): per Scarpa *et al.* inferiore ai 3 mesi (Scarpa R, 2007) e per il registro nazionale svedese inferiore ai 2 anni (Lindquist UR, 2008).

Secondo Scarpa (Scarpa R, 2007), le articolazioni più spesso interessate risultavano essere le piccole articolazioni delle mani quali le interfalangee prossimali (IFP) e le distali (IFD), seguite dalle ginocchia. Gli altri siti articolari, quali le sacroiliache, le caviglie e le metatarso-falangee, sembravano avere una più bassa prevalenza come interessamento clinico.

Tuttavia, il coinvolgimento entesitico che è l'aspetto più frequente e distintivo nelle forme iniziali della malattia (McGonagle D, 2011) (Bandinelli F, 2012) è finora stato poco studiato.

Inoltre, attualmente, gli indici clinici ed ematologici usati nella PsA per quantificare e valutare l'attività di malattia della cute e delle articolazioni non si sono dimostrati completamente appropriati nel misurare l'outcome di questi pazienti (Scarpa R, 2007).

Sia il Psoriasis Activity and Severity Index (PASI) sia la VES o la proteina C reattiva (PCR) risultavano nella norma o non significativi in circa la metà dei casi osservati.

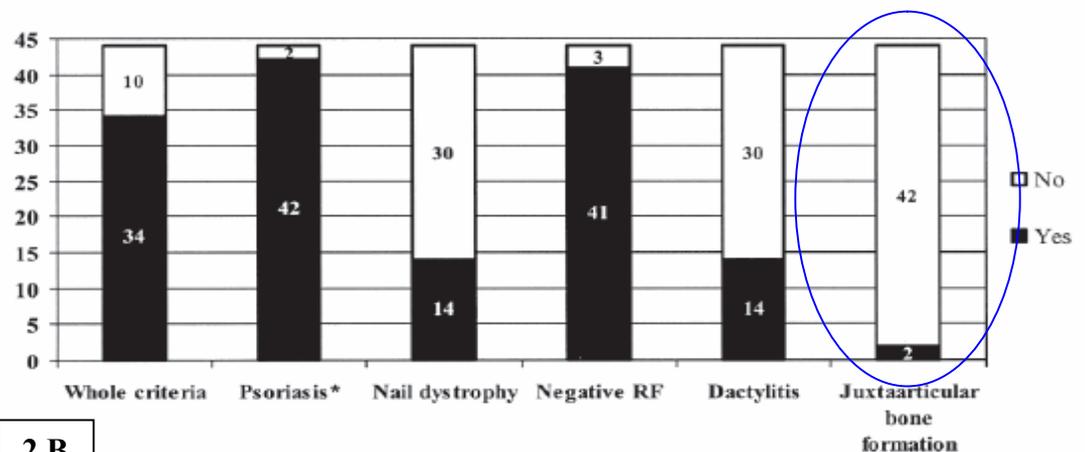
CASPAR criteria (Specificity 0.987, sensitivity 0.914)

Inflammatory articular disease (joint, spine, or enthesal)	
With 3 or more points from the following:	
1. Current psoriasis (scores 2 points)	<i>Psoriatic skin or scalp disease present today as judged by a rheumatologist</i>
2. Personal history of psoriasis (if current psoriasis not present)	<i>A history of psoriasis that may be obtained from patient, family doctor, dermatologist or rheumatologist</i>
3. Family history of psoriasis (if personal history of psoriasis or current psoriasis is not present)	<i>A history of psoriasis in a first or second degree relative according to patient report</i>
4. Psoriatic nail dystrophy	<i>Typical psoriatic nail dystrophy including onycholysis, pitting and hyperkeratosis observed on current physical examination</i>
5. A negative test for rheumatoid factor	<i>By any method except latex but preferably by ELISA or nephelometry, according to the local laboratory reference range</i>
6. Current dactylitis	<i>Swelling of an entire digit</i>
7. History of dactylitis (if current dactylitis is not present)	<i>A history of dactylitis recorded by a rheumatologist</i>
8. Radiological evidence of juxta-articular new bone formation	<i>Ill-defined ossification near joint margins (but excluding osteophyte formation) on plain xrays of hand or foot</i>

FIGURA 1. Criteri CASPAR

2 A 2. Number of patients satisfying individual items on the CLASSification of Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria*		
Item	Early PsA (n = 107)	Late PsA (n = 181)
Evidence of psoriasis	107 (100)	181 (100)
Current psoriasis	102 (95)	167 (92)
History of psoriasis	5 (5)	14 (8)
Psoriatic nail dystrophy	82 (77)	133 (74)
Negative test for RF	105 (98)	177 (98)
Evidence of dactylitis	42 (39)	71 (39)
Current dactylitis	40 (95)	55 (78)
History of dactylitis	2 (5)	16 (22)
Juxtaarticular new bone formation	22 (21)	72 (40)

* Values are the number (percentage). PsA = psoriatic arthritis; RF = rheumatoid factor.



2 B

Proportions of patients satisfying the CASPAR criteria as a whole (score ≥ 3) and the individual items included in the criteria set. Patients with current psoriasis (n = 28) and patients with a family history of psoriasis (n = 14) are included. *Any psoriatic feature.

FIGURA 2. Il minor numero di pazienti che soddisfa i criteri CASPAR nella ePsA rispetto alla PsA definita, secondo gli studi di Chandran *et al.* (Chandran V, 2007) (2 A) e di D'Angelo *et al.* (D'Angelo S, 2009) (2 B), dipendeva prevalentemente dal criterio radiologico

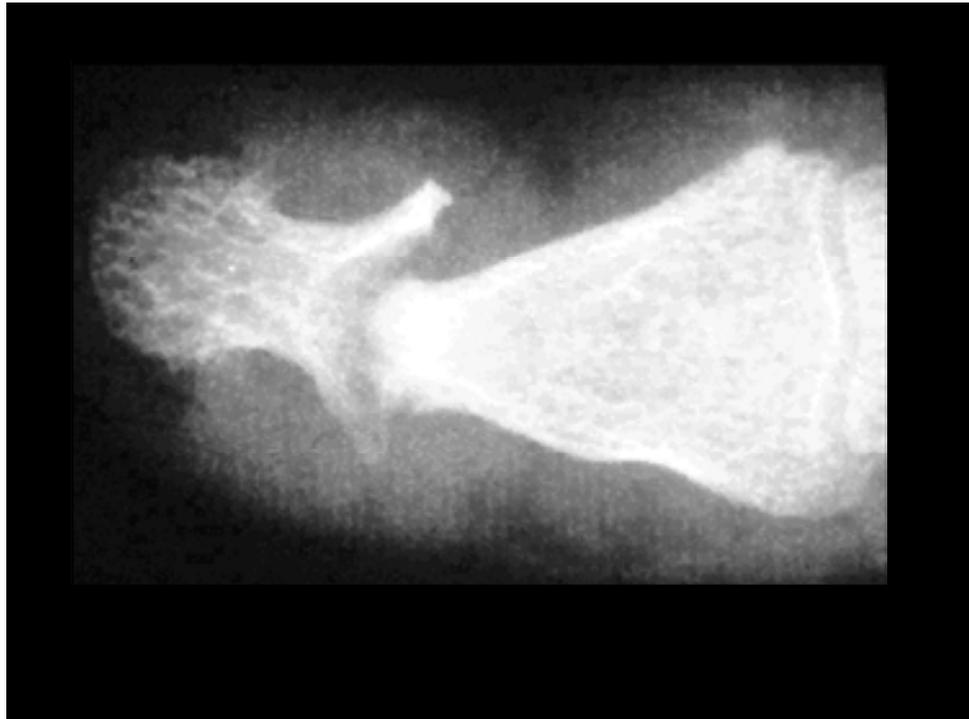


FIGURA 3. Quadro radiologico di “pencil in cup” in una forma tardiva di PsA con erosioni nella parte centrale dell’ultima falange del dito e neoapposizione ossea iuxta-articolare

4.2 IL RUOLO DELL’ENTESI

Secondo McGonagle (McGonagle D, 2011), il *primum movens* dell’PsA precoce sarebbe da ricercarsi in un processo infiammatorio a livello dell’entesi ossia a livello del punto di inserzione dei tendini, legamenti, capsule articolari o fasce all'osso, scatenato da un fattore traumatico (anche in senso lato), in modo analogo al noto fenomeno di Koebner presente nella cute lesa di pazienti psoriasici, e che, data la localizzazione entesitica, prenderebbe il nome di “fenomeno di Koebner profondo”.

La sinovite e l'interessamento delle altre strutture quali la capsula, i tendini, le borse rappresenterebbe un secondo fenomeno dovuto al rilascio di citochine pro infiammatorie provenienti dall'entesi infiammata (Mc Gonagle D, 2007).

Le entesi sono numerose e presenti ovunque, sia nello scheletro assiale sia in quello appendicolare, in due possibili forme: fibrosa e fibrocartilaginea.

Le **entesi fibrocartilaginee** degli arti inferiori sono le più colpite nelle SpA e sono suddivise in 4 regioni: tendine (con caratteristici fibroblasti sparsi, orientati longitudinalmente), regione fibrocartilaginea (dove la morfologia cellulare si modifica verso i condrociti), regione di transizione (dove si passa da fibrocartilagine pura a fibrocartilagine calcificata) e infine osso subcondrale (Figura 4 A e 4 B).

La "regione di transizione" è quella maggiormente interessata da fenomeni di "**entesopatia**" (edema, entesofitosi ed erosioni) e da "**entesite**" (proliferazione vascolare) (Mc Gonagle D, 2003, Mc Gonagle D, 2002).

Studi anatomici infatti hanno evidenziato che le entesi all'interno della struttura ossea, penetrando con fibrille di collagene tra le

varie trabecole, formano una zona mista non delineata da un preciso confine tra entesi e osso subcondrale. Inoltre, microscopicamente, un sicuro ancoraggio è promosso da un irraggiamento dei tendini e dei legamenti sull'osso per aver così la più grande superficie di contatto possibile, aumentando quella delle strutture di partenza.

Data la centralità dell'entesi in alcune articolazioni, secondo certi studiosi si può parlare di **“organo entesi”**, quando esiste un'unità funzionale più ampia della semplice inserzione tendinea che comprende anche le strutture annesse che hanno il ruolo di assorbire le sollecitazioni a cui l'articolazione è esposta di continuo come: cuscinetti adiposi, fibrocartilagine periostale e sesamoide e le borse sinoviali.

Il migliore esempio è il tendine di Achille, in questa localizzazione l'organo entesico comprende: l'entesi all'inserzione del tendine, la fibrocartilagine sesamoide sulla superficie anteriore del tendine, la fibrocartilagine periostale sulla tuberosità superiore del calcagno, la borsa retrocalcaneale -tra il tendine e l'osso- e la sinovia associata al grasso retromalleolare.

Addirittura, gli studi di McGonagle (McGonagle D, 2009) e Guero (Guero S, 1994) hanno dimostrato che le unghie possono essere

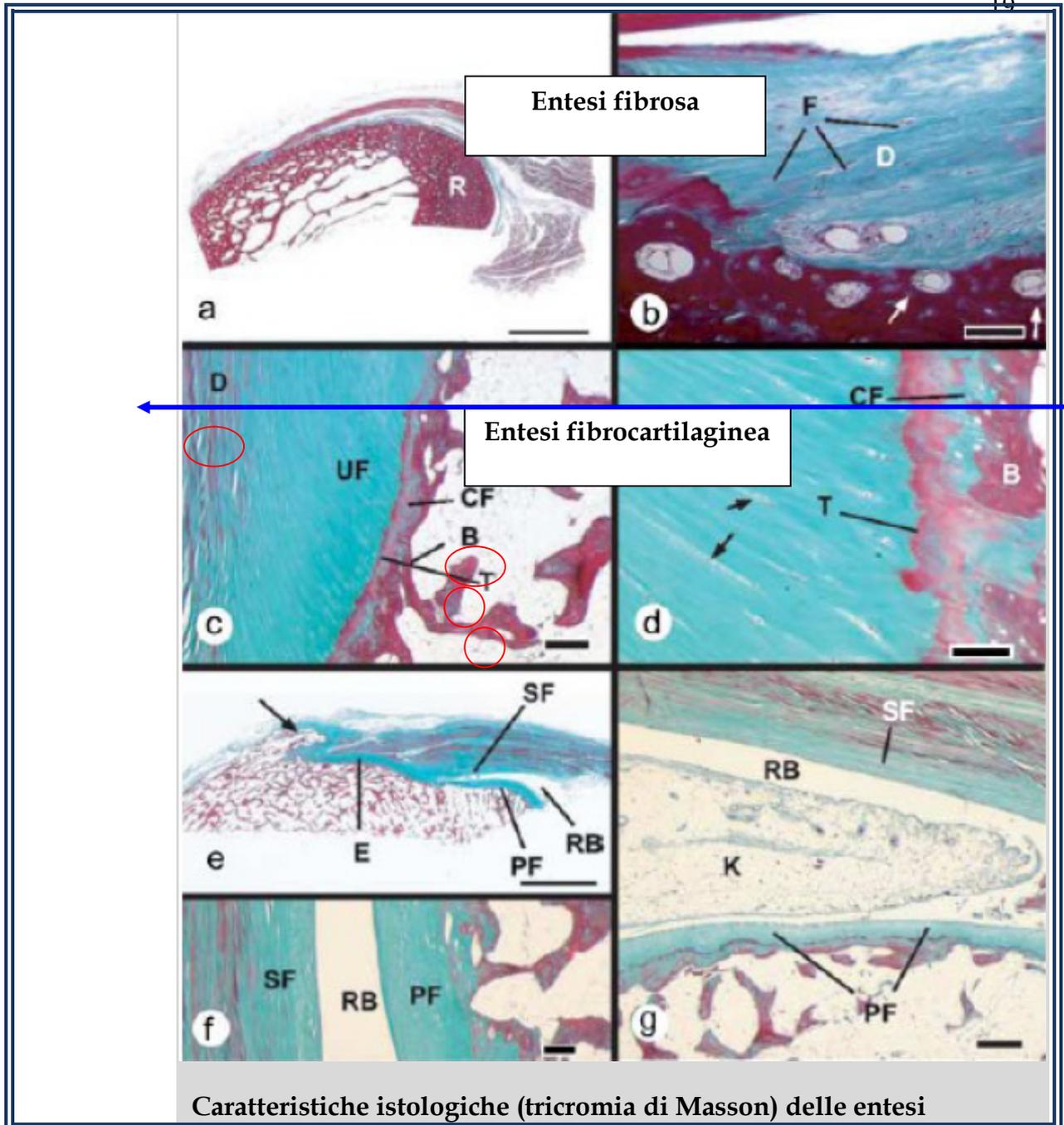
considerate funzionalmente e anatomicamente delle entesi, in quanto connesse con le fibre del tendine estensore del dito a livello dell'articolazione interfalangea distale, attraverso un continuum di tessuto connettivo localizzato sulla falange distale, costituito da una lamina superficiale che forma direttamente la radice dell'unghia e una lamina profonda che si fonde con il periostio, a sua volta connesso al letto ungueale attraverso fasci di collagene .

Secondo McGonagle, l'infiammazione dell'entesi è caratterizzata da una fase precoce contraddistinta da edema, infiltrato infiammatorio e microlesioni fibrocartilaginee, seguita da un'aberrante, rapida e disorganizzata neoangiogenesi dell'entesi, secondaria a un processo riparativo, che potrebbe avere un ruolo determinante nell'insorgenza e progressione della malattia, con formazione di erosioni a livello della corticale nel punto di inserzione e endocondrossificazione delle entesi (entesofitosi) (Mc Gonagle D, 2008) (Figura 5).

L'entesi fibrocartilaginea è avascolare in linea con le generali caratteristiche dei tessuti fibrocartilaginei del resto del corpo, come i dischi intervertebrali. L'avascolarizzazione spiega

l'apparenza istologica distintiva della posizione delle entesi fibrocartilaginee: sono lisce ben delineate e prive di *foramina* vascolari. Questo riflette la mancanza di qualsiasi comunicazione diretta tra i vasi del midollo osseo e legamenti e tendini a livello di una sana entesi fibrocartilaginea.

Il concetto cambia nel momento in cui si presenta una infiammazione. Infatti, se l'infiammazione interessa il midollo osseo questa può trasferirsi alle strutture molli contigue, ed anche la fibrocartilagine si può degradare. In condizioni di continue sollecitazioni e microdanneggiamenti, la fibrocartilagine si vascolarizza in modo irregolare e inizia a liberare una serie di "fattori auto-infiammatori" endogeni, tra cui frammenti di fibronectina, DNA e RNA, glicoproteina 96, Hsp60, Hsp70 e acido urico capaci di attivare i macrofagi sinoviali che determinano una cronicizzazione del processo infiammatorio. La giustapposizione dell'entesi con il tessuto sinoviale, che è invece incline ad infiammarsi per la forte vascolarizzazione, facilita l'estensione di processi infiammatori da un tessuto all'altro con la comparsa di sinovite e di fenomeni erosivi ossei (Mc Gonagle D, 2007).



Caratteristiche istologiche (tricromia di Masson) delle entesi

FIGURA 4 A. Le caratteristiche istologiche delle entesi:

(a, b) Entesi fibrosa (pronatore teres del radio) con presenza di tessuto connettivo fibroso (D) (fibroblasti [F]) (azzurro) all'unione del tendine con la corticale ossea (rossa) [osteoni(frecce)].

(c, d) Entesi fibrocartilaginea (tendine di Achille)

con 5 zone: **tessuto fibroso denso(D)**, **fibrocartilagine non calcificata (UF)**, **fibrocartilagine calcificata (CF)**, **osso (B)**, **cartilagine (T)**.

(e) visione macroscopica di entesi fibrocartilaginea (E) a livello della tuberosità calcaneale superiore; fibrocartilagine sesamoide (SF); borsa (RB); fibrocartilagine periostiale (PF); (f, g) maggiore ingrandimento di (e) (grasso di Kager [K])

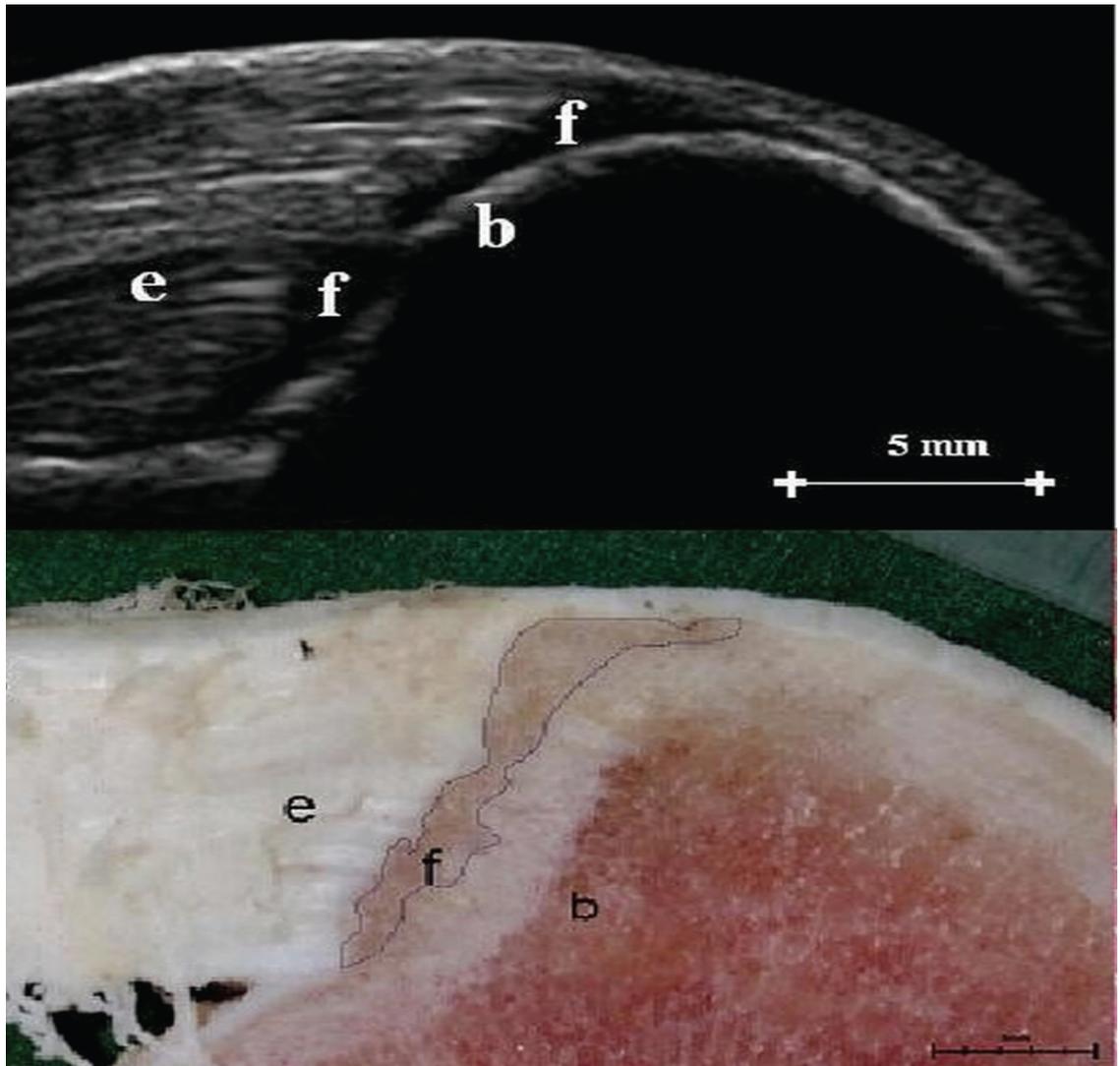
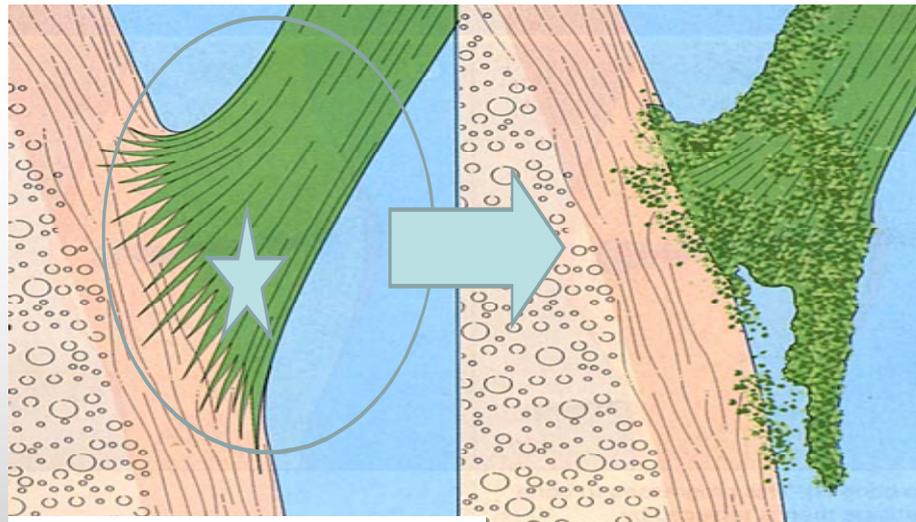


FIGURA 4 B. Le caratteristiche istologiche delle entesi fibrocartilaginea (*infra*) comparate all'immagine ecografica (*supra*) (e: entesi; f: fibrocartilagine; b: osso)



Fase precoce

- edema
- Infiltrato infiammatorio
- Microlesioni della fibrocartilagine

Fase tardiva:

- Proliferazione vascolare
- Erosioni ossee
- entesofitosi

Distinct Topography of Erosion and New Bone Formation in Achilles Tendon Enthesitis

Implications for Understanding the Link Between Inflammation and Bone Formation in Spondylarthritis

Dennis McGonagle,¹ Richard J. Wakefield,¹ Ai Lyn Tan,¹ Maria Antonietta D'Agostino,² Hechmi Toumi,³ Koji Hayashi,⁴ Paul Emery,¹ and Michael Benjamin³

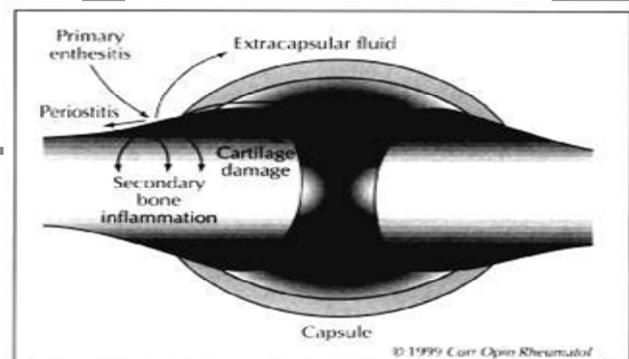


FIGURA 5. Il coinvolgimento infiammatorio dell'entesi secondo

McGonagle et al. (Mc Gonagle D, 2008)

4.3 *IL RUOLO DELL'IMMUNITA'*

In passato, nei pazienti affetti da psoriasi è stata già dimostrata l'associazione con gli antigeni del Complesso Maggiore di Istocompatibilità (HLA) B27 (forma spondilitica), B35, B38, B39 (forma periferica), DR4 (forma similreumatoide) e CW06 (psoriasi isolata) (Burden AD, 1998) (Gladman DD, 1986). Recentemente, nella early PsA, è stata evidenziata una forte associazione con l'aplotipo della psoriasi e cioè con l'HLA Cw0602 (McGonagle D, 2011) (Figura 6).

Questo dimostra che l'immunità innata riveste un ruolo cardine nella patogenesi dell'artrite sin dalle prime fasi della PsA (McGonagle D, 2011). A questo, vanno aggiunti i fattori scatenanti presenti nell'ambiente, come i microtraumi, che favorirebbero l'attivazione di macrofagi e linfociti T CD8+ diretti contro la cute o contro l'entesi con lo stesso meccanismo d'azione, spiegando così le possibili associazioni dell'artrite con la psoriasi.

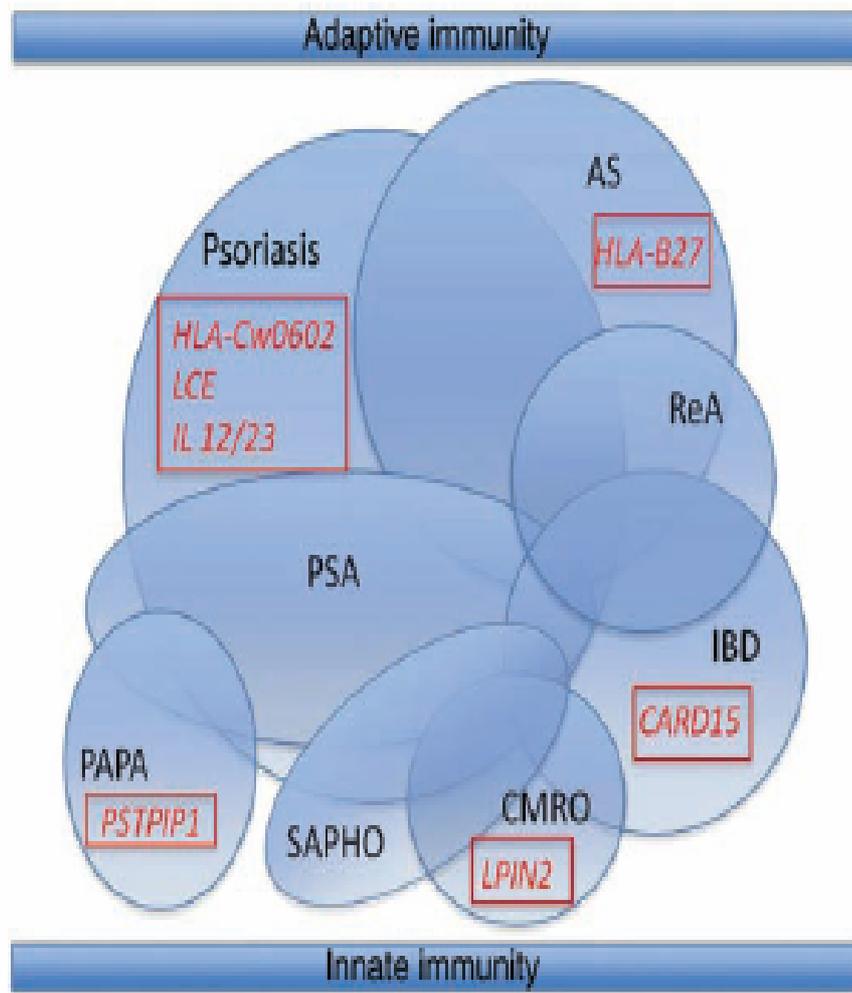


Figura 6. Il ruolo dell'HLA-B27 e Cw06 nella early PsA

5. L'ECOGRAFIA NELL'ARTRITE PSORIASICA

5.1 IL RUOLO DELL'ECOGRAFIA NELLA DIAGNOSI E NELLA TERAPIA

Sebbene la radiologia convenzionale resti a tutt'oggi la metodica di prima istanza, l'ecografia riveste un ruolo di sempre maggior rilievo, non solo nella diagnosi precoce, ma anche nel monitoraggio del processo infiammatorio, del danno strutturale e della risposta alla terapia (Kane D, 2004). Lo sviluppo tecnologico e la disponibilità di sonde ad alta frequenza, capaci di documentare alterazioni anatomiche nell'ambito del decimo di millimetro, la non invasività ed i bassi costi operativi, hanno reso l'ecografia una tecnica fondamentale nell'iter diagnostico dell'artrite reumatoide, psoriasica e nelle altre malattie infiammatorie reumatologiche soprattutto nella fase precoce (Grassi W, 2003).

L'integrazione della tecnica Power Doppler (PD) ha consentito di tracciare un pattern vascolare dettagliato dell'entesite e sinovite articolare (Grassi W, 2003), ottenendo informazioni di tipo funzionale sul processo infiammatorio.

Tali proprietà ne giustificano un impiego razionale nella pratica clinica per l'individuazione e la caratterizzazione del processo flogistico a livello delle articolazioni e dei tendini (entesopatia, entesite, sinovite, tenosinovite e peritendinite), dei tessuti molli periarticolari e peritendinei (dattilite e cute) e del danno strutturale (rilievo del danno cartilagineo, alterazioni strutturali dei tendini ed erosioni ossee) (Gutierrez M, 2012).

Per la diagnosi e il trattamento, sono stati definiti come target principali di malattia: la sinovite, la dattilite e l'entesite (Gutierrez M, 2012) (Figura 7).

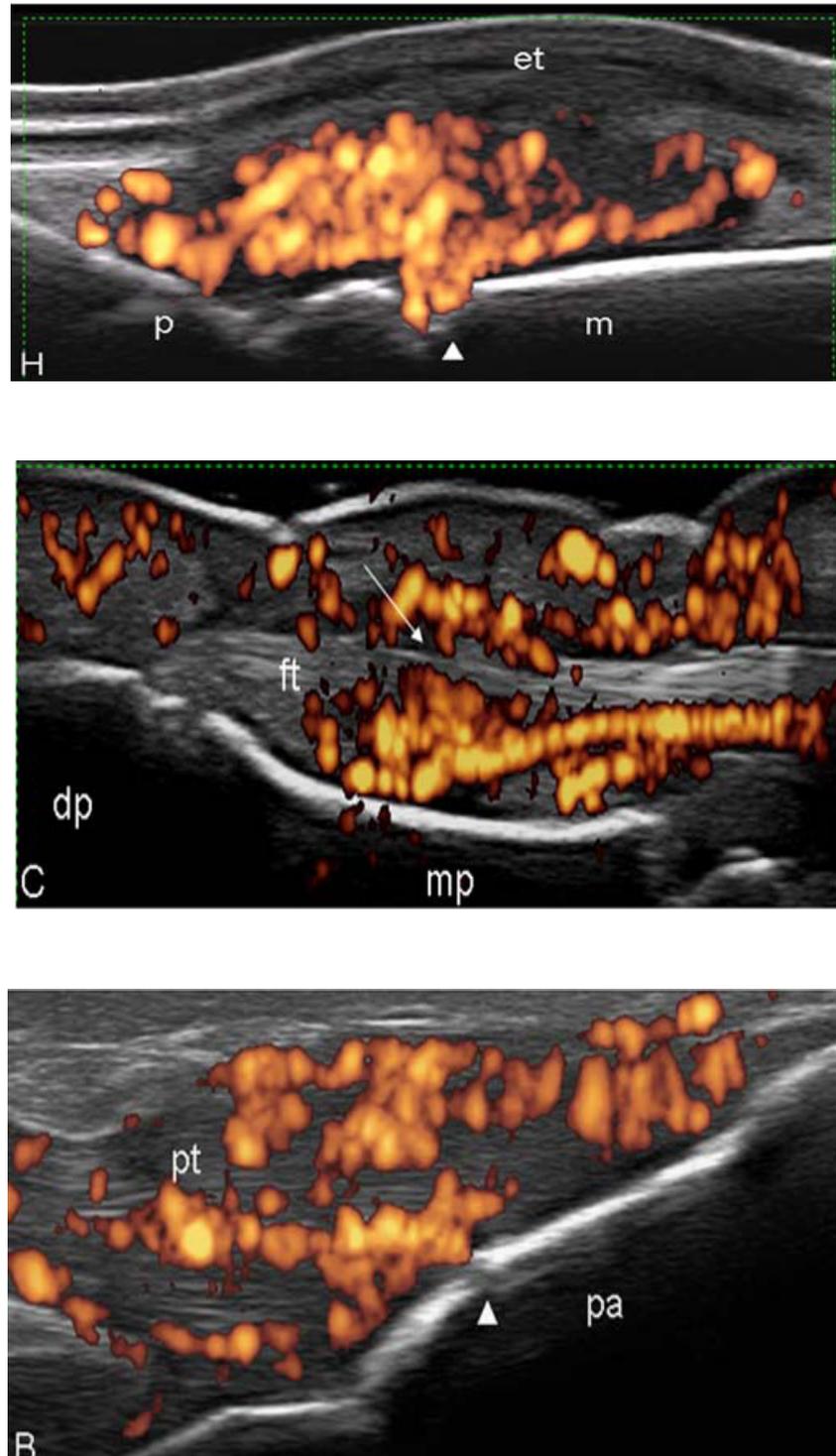


Figura 7. I tre target ecografici della PsA: artrite, dattilite, entesite (Gutierrez M, 2012)

È stata ormai ampiamente dimostrata la **maggiore sensibilità dell'ecografia rispetto alla radiologia convenzionale**, nell'individuazione delle sinoviti, delle erosioni ossee e delle entesiti, in pazienti con patologie artritiche all'esordio (Szkudlarek M, 2006) (Bandinelli F, 2013).

Inoltre, in letteratura, sono stati condotti studi in cui **i risultati dell'ecografia delle entesi sono stati paragonati con quelli dell'esame obiettivo**, in pazienti affetti da Spa.

Nel 2002, Balint *et al.* hanno esaminato clinicamente 350 siti di entesi, che sono risultati positivi all'esame obiettivo solo nel 22% ed all'indagine ecografica nel 56% (Balint PV, 2002). Ciò suggeriva che, rispetto all'ecografia, l'esame obiettivo avesse una ridotta sensibilità (22,6%) e specificità (79,7%) nell'identificare la presenza di entesiti a livello degli arti inferiori. Infine è stato osservato come non vi fosse correlazione alcuna tra GUESS e i valori di VES e PCR.

In questo studio, per quantificare le anomalie in B mode delle entesi degli arti inferiori (entesopatia), è stato proposto un sistema di punteggio GUESS (Glasgow ultrasound enthesitis scoring system), con una scala che va da 0 a 36, che valutava

l'ispessimento dell'entesi e la presenza di borsiti, entesofiti ed erosioni. Il valore di GUESS medio calcolato nelle SpA nello studio di Balint era 6.9 e comprendeva un valore di 5 dovuto alle alterazioni dei tessuti molli e di 1.9 dovuto alle modificazioni ossee.

In questo studio, per ridurre la soggettività dell'operatore, i dati ecografici sono stati standardizzati tramite il confronto verso soggetti sani.

L'aumento di spessore dell'entesi era la più comune "alterazione dei tessuti molli" (dal 20 al 57% delle entesi analizzate), con una soglia di spessore anormale di 0,1 mm superiore al valore massimo dei soggetti sani, secondo diversi cut off per le entesi esaminate.

La formazione di entesofiti era invece la più comune "anormalità ossea" rilevata all'ecografia, essendo presente dal 3 al 30% dei casi, in confronto alle erosioni rilevato solo nel 1-13% delle entesi.

Le erosioni nel punto di inserzione erano le alterazioni meno frequenti. Nonostante si potesse ipotizzare che le erosioni fossero oscurate dal sovrapposto processo di neo-ossificazione, studi di confronto tra la SpA cronica e la SpA precoce hanno dimostrato una indipendenza sia anatomica che temporale tra formazione

degli speroni e la presenza di erosioni ossee (soprattutto se poniamo come pseudofisiologiche le neo-ossificazioni di piccola dimensione) (Mc Gonagle D, 2008).

L'utilizzo della scala GUESS non includeva l'ipoecogenicità come criterio ecografico, per ridurre i bias di indagine al minimo, dato che l'ipoecogenicità poteva essere rilevata anche per un malposizionamento della sonda (anisotropia) (Mc Gonagle D, 2008). Infatti, dei molti score presenti in letteratura è tra quelli che hanno dimostrato un'alta riproducibilità intra-operatore (Figura 7) (Bandinelli F, 2012).

Score	B Mode Parameters and Setting	Power Doppler Scoring and Setting	Sites	Percentage of Abnormal Enteses on Ultrasound in Spondyloarthritis	Reliability Method	Intra-reader	Inter-reader
BalInt 2002 GUESS ²⁴	Thickness, bursitis, enthesophytes and erosions 7–15 MHz	NA	Knee patella and heel enteses	56 % (no controls)	Intra-reader (rheumatologist) after three months on recorded Images of all patients	K +0.9 (bursitis[+1] >erosions[+0.97] >enthesophytes [+0.83])	NA
D'Agostino 2003 ²⁵	Thickness, bursitis, calcification, hypoechogenicity, calcifications or periosteal changes 13 MHz	Binary (absence 0 or presence 1) PRF 0.75 kHz, gain 50–53 dB (constant temperature of the room)	Knee patella and heel, medial and great trochanter, pubis, tibials anterior, medial and lateral elbow epicondyles	38 % versus 10 % for mechanical back pain and 14 % for rheumatoid arthritis patients	Intra- (rheumatologist) and Inter-reader (radiologist) after almost six months on recorded Images of selected patients and controls	K +0.97	+0.83
Kiris 2006 ²¹	Bursitis, calcification, hypoechogenicity, cortical reactive changes 7–14 MHz	Semi-quantitative (0–3) and final sum of each tendon examined PRF 0.5–1 kHz, gain 50–55 dB, low wall filter (constant temperature of the room)	I and VII costochondral, V lumbar spinous process, Achilles tendon, anterior and superior iliac spine, iliac crest	44.8 % (no controls)	Intra-reader (radiologist) after two months on recorded Images of selected patients	K +0.82 (only for PD)	NA
Alcalde 2007 SEI ²²	Acute: thickness, bursitis, hypoechogenicity, peritendinous oedema. Chronic: calcification, tendon tears, loss of thickness, erosions 7.5 MHz	NA	Knee patella and heel enteses	25 % (versus 0 % healthy controls matched for age)	Inter-observer between two different examiners (rheumatologists)	NA	ICC 0.72
De Miguel 2009 MASEI ²³	Thickness, bursitis, calcification, erosions 7–12 MHz	Semi-quantitative (0–3) PRF 0.4 kHz, gain 20 dB, low wall filter	Knee patella and heel enteses, distal brachial biceps tendon	NA	Inter-observer between two different examiners and Inter-reader (six rheumatologists) on recorded Images of selected patients	NA	ICC 0.86 (Inter-observer) and 0.25–0.84 (range Inter-reader)
D'Agostino 2008 ²⁴	Thickness, calcification, enthesophytes, bone erosions 13 MHz	Binary (0–1) and semi-quantitative (0–3) PRF 0.5 kHz, gain 113 dB, medium wall filter	Knee patella and heel, lateral elbow epicondyles	NA	Intra- (rheumatologist) and Inter-observer (one radiologist and four rheumatologists); Inter-reader after one month on recorded Images of selected patients	K +0.21–1	K +0.09–0.87 (Inter-reader) K +0.24–0.57 (Inter-observer)
Filippucci 2009 ²⁶	Calcification and loss of fibrillar structure (tendon and enteses), tendon thickness (0–2), bursitis (0–2), erosions (0–2) 6–18 MHz	Semi-quantitative (0–2) PRF 0.75 kHz, low wall filter	Achilles tendon	NA	Intra- (rheumatologist) and Inter-reader (rheumatologist) after almost one week on recorded Images of selected patients	K +0.3 (hypo) +0.7–1	K +0.6

GUESS = Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System; ICC = Intra-class correlation coefficient (maximal agreement + 1); K = K test (maximal agreement + 1); MASEI = Madrid Sonographic Enthesis Index; NA = not applicable; PD = power Doppler; PRF = pulse repetition frequency; SEI = Sonographic Enthesitic Index.

Figura 8. Parametri esaminati e riproducibilità degli score sulle entesi presenti in letteratura (Bandinelli F, 2012)

Lo studio ecografico può essere sostenuto anche da metodiche che valutano la vascolarizzazione dell'entesi mediante l'utilizzo del Power Doppler (PD) (entesite attiva).

Nello studio di D'Agostino del 2003, sono stati analizzati 164 pazienti con SpA e nel 98% dei casi, è stata individuato almeno un'entesi anormale (D'Agostino MA, 2003).

Nello stesso studio inoltre è stato osservato come l'81% delle entesi dei pazienti con SpA, presentava una alterazione della vascolarizzazione, mentre i pazienti con artrite reumatoide o lombalgia meccanica esaminati ecograficamente non presentavano in nessun caso questo tipo di anomalia, dimostrando l'elevata specificità dell'esame PD.

Inoltre in un recente studio di Morel *et al.*, è stato dimostrato sia su cadavere (dopo l'iniezione di una soluzione di gelatina rossa) sia su soggetti sani (tramite iniezione di mezzo di contrasto) che l'apporto sanguigno è presente solamente attorno all'entesi e all'interno nell'osso ma non nell'inserzione corticale senza nessuna evidenza della vascolarizzazione delle entesi (Morel M, 2005).

Anche un ulteriore studio effettuato da Kiris nel 2006 riferiva come i rilevamenti PD fossero di importanza centrale nello studio delle SpA (Kiris A, 2006).

Infine, nel 2011, De Miguel *et al.* hanno confermato l'alta sensibilità (53.1%) e specificità (83.3%) dell'ecografia dell'entesi (su 113 pazienti) nelle forme precoci di SpA (eSpA), comparandoli con soggetti affetti da altre patologie reumatiche e meccaniche (De Miguel E, 2011).

Nello stesso anno, D'Agostino *et al.* hanno dimostrato in uno studio prospettico su 118 pazienti affetti eSpA che il PD aveva un alto valore predittivo positivo (sensibilità 76.5% e specificità 81.3%) per la diagnosi definitiva di SpA (D'Agostino MA, 2011).

Inoltre, nei pazienti trattati con infliximab, erano presenti drammatiche diminuzioni nell'estensione e nella severità della entesite parallelamente al miglioramento dello stato clinico e biologico. Questi risultati hanno dimostrato la sensibilità e l'utilità del PD (D'Agostino MA, 2011), oltre che per la diagnosi precoce, anche per il **follow up della terapia**.

Si è dedotto infatti che quando il segnale PD si riduce, fino a scomparire la terapia con farmaci di fondo comincia a fare effetto (D'Agostino MA, 2003).

Le **raccomandazioni internazionali del 2011** (con un'intervista di 1246 reumatologi di 18 paesi) hanno suggerito l'uso di **DMARDs e anti-TNF- α nelle SpA in fase iniziale** (con un expert agreement del 86%) (Van der Heijde D, 2011).

Tuttavia, fino ad oggi, non vi è una chiara definizione del momento giusto per iniziare il farmaco di fondo nella malattia precoce.

Nel 2008, Scarpa ha condotto uno studio sull'effetto del metotrexate a basso dosaggio (10 mg settimanali) sulle early PsA (ePsA): 35 pazienti trattati per sei mesi sono stati valutati con parametri clinici e di laboratorio (Scarpa R, 2008), ma l'uso di altri DMARDs (come la salazopirina e la leflunomide) non è mai stato valutato.

Solo gli anti-TNF sono stati studiati in clinical trials e hanno dimostrato di essere capaci di determinare sia la remissione clinica sia strumentale, con rilevanti effetti sull'edema osseo e sull'osteite alla RMN nella fase precoce della malattia (Rudwaleit M, 2005) (Barkham N, 2009).

Sicuramente l'elevata sensibilità dell'ecografia, rispetto alla valutazione clinica tradizionale, permette, oltre che di

perfezionare la diagnosi, di stimare l'entità dell'infiammazione e di monitorare l'evoluzione della malattia, documentando le variazioni nel corso del trattamento farmacologico (Grassi W, 2003).

Infatti secondo lo studio di Naredo *et al.*, le anomalie ecografiche delle entesi (in particolare del segnale PD) sono significativamente ridotte in corso di terapia antiTNF (Naredo E, 2010). Successivamente, un nostro studio ha dimostrato, con il tight control ecografico, la remissione in un paziente trattato con anti-TNF- α , sia della sinovite sia delle microerosioni delle articolazioni delle mani (Bandinelli F, 2013) (figura 9).

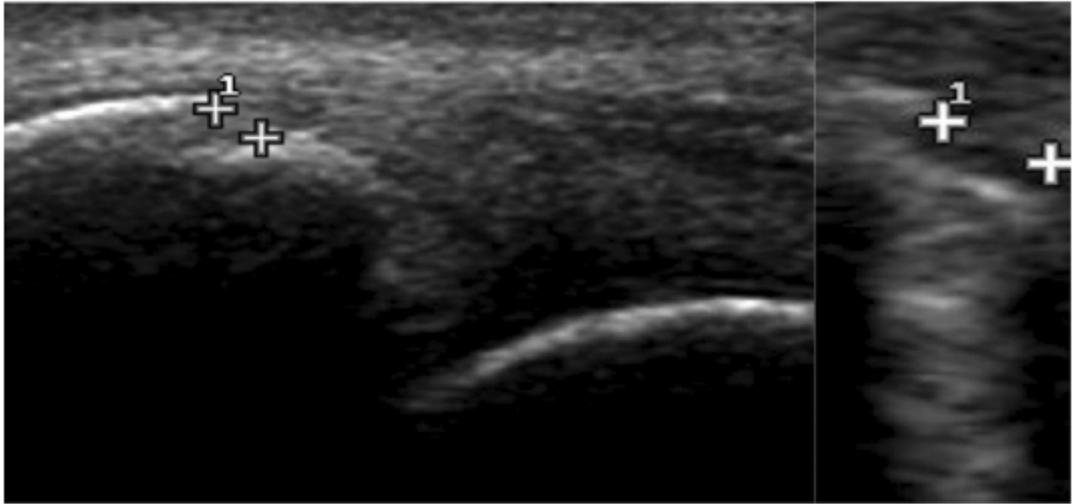


Fig. 1. Micro-erosion at the second right MCP joint (dorsal longitudinal scan) after withdrawal of ADA, in an early PsA patient (22.02.2010).

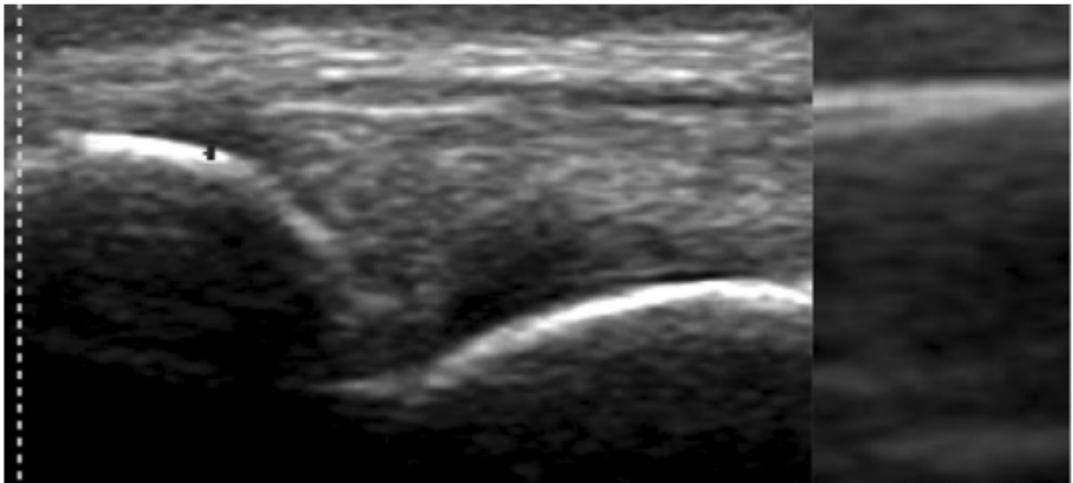


Fig. 2. Healing of the erosion of the second right, in the same patient, after three months of reintroduction of ADA treatment (25.05.2010).

Figura 9. remissione di una microerosione della II metacarpofalangea in un paziente con ePsA trattato con antiTNF (Bandinelli F, 2013)

5.2 IL CONCETTO DI "SPONDILOARTRITE OCCULTA"

Lehtinen *et al.* (Lehtinen A, 1994) e Balint *et al.* (Balint PV, 2002) sono stati i primi a descrivere in maniera estensiva gli aspetti ecografici con modalità B-mode delle entesi degli arti inferiori nelle SpA, rivelando l'alta frequenza di soggetti asintomatici con rilevamenti ecografici anormali.

Nel B-mode, la presenza di anomalie dell'entesi negli asintomatici può essere caratterizzata dalla perdita della normale ecogenicità fibrillare, dall'incremento dello spessore, da cambiamenti intralesionali focali dell'inserzione tendinea, da depositi calcifici in questa localizzazione e alterazioni del periostio (erosioni o neoformazione ossea) (Bandinelli F, 2012).

Inoltre, l'entesite può essere sottodiagnosticata frequentemente ed è rivelata dall'esame obiettivo nelle fasi precoci solamente in una piccola percentuale, come Bandinelli *et al.* hanno dimostrato su pazienti affetti da ePsA (Bandinelli F, 2012).

Altri studi recenti hanno illustrato la presenza di anomalie enteseali occulte nei portatori di psoriasi (Gisondi P, 2008) (Gutierrez M, 2011) (Naredo E, 2011) e di malattie infiammatorie croniche intestinali (Bandinelli F, 2011), senza segni e sintomi di

SpA e senza correlazione con gli indici di attività di malattia sia della psoriasi sia dell'intestino (Figura 10).

Attualmente, non c'è una chiara definizione della malattia ad "iceberg" e non c'è sicurezza che esista un continuum di malattia con la forma precoce e se queste anomalie occulte possano avere un ruolo nella scelta dei farmaci disease-modifying per le malattie associate come la psoriasi e le malattie croniche intestinali. Per le malattie infiammatorie croniche intestinali, è stato ipotizzato un ruolo delle terapie precedenti, in particolare quelle steroidee (Bandinelli F, 2011), sull'espressione clinica della malattia ma, per la psoriasi, non abbiamo un analogo riscontro, in quanto la terapia con cortisone non viene praticata generalmente per via sistemica ed in modo cronico.

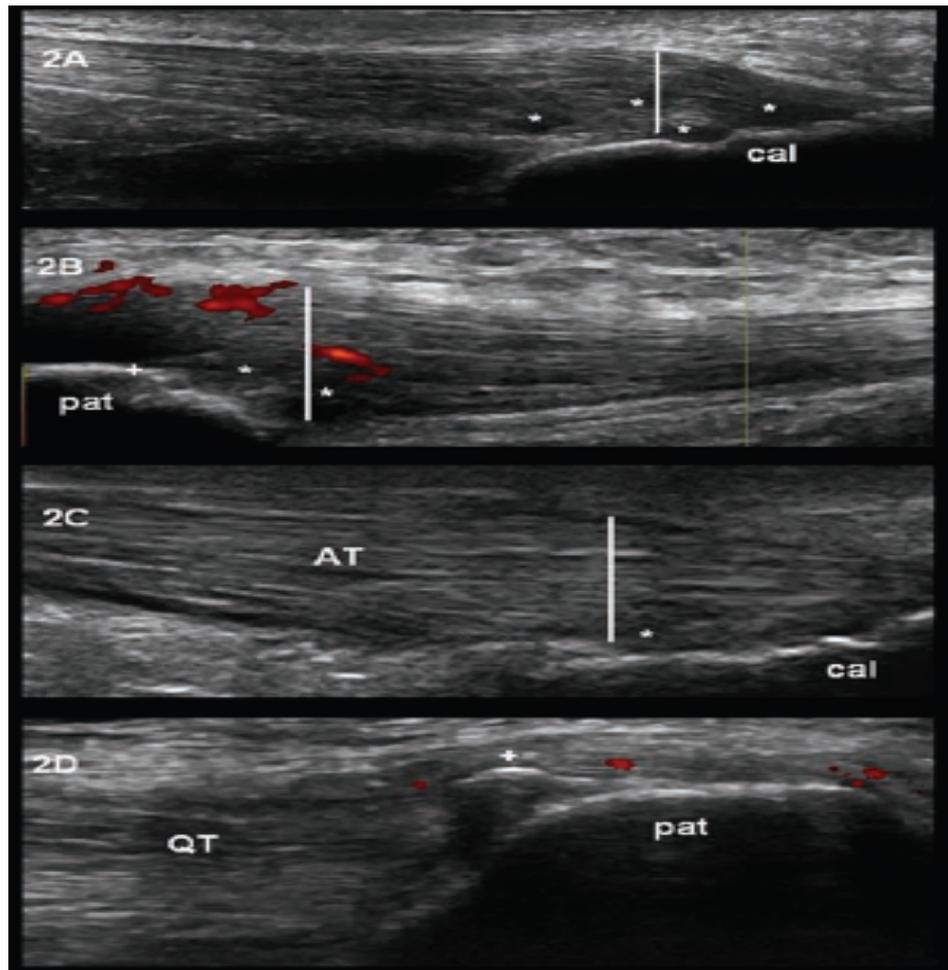


Figure 2 In patients with psoriatic arthritis there is evidence of enthesopathy at clinically asymptomatic sites (A–D). Likewise, similar

Table 1 Musculoskeletal imaging in patients with psoriasis patients shows a high prevalence of subclinical enthesopathy and related osteitis

Reference	Modality	No of patients with psoriasis	Control group	Findings
Emad et al ⁶⁹	MRI	6	20 Healthy controls	Psoriasis—83.3% showed enthesitis at patellar tendon insertion Controls—no enthesial changes, bone erosions or bone marrow oedema
Erdem et al ⁶⁵	MRI	26	10 Healthy controls	92% Patients with psoriasis had abnormal MRI of the foot. No abnormalities in control group
Gisondi et al ⁶⁴	USS and x-ray	30	30 Controls: other dermatology diagnoses	Mean GUESS score significantly higher in patients with psoriasis than controls (<0.0001)
Namey and Rosenthal ⁶⁵	Bone scintigraphy ^{99m} TcDP	12	12 Controls: other hospitalised dermatology patients	Psoriasis—86% of 168 joints scanned were abnormal Controls—12% of 168 joints scanned were abnormal
Offidani et al ⁶⁷	MRI and x-ray	25	12 Healthy controls	MRI abnormal in 68% patients with psoriasis and x-ray in 32%. Subchondral changes in 36% patients on MRI Controls—one joint cyst only
Ozçakar et al ⁶⁶	USS	30	20 Healthy controls	USS demonstrated enthesopathy in 53% of the patients with psoriasis but in no controls
Raza et al ⁶⁰	Bone scintigraphy	50	25 Controls: referred for bone scan for unrelated problem	35/50 Patients (70%) with no clinical evidence for arthritis had a positive bone scan 16% Controls had a positive bone scan

GUESS, Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System; USS, ultrasound scan.

Figura 10. Entesite occulta nei pazienti con psoriasi: immagini e principali dati di letteratura (McGonagle D, 2011)

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo del lavoro è stato la valutazione:

1. della frequenza delle alterazioni ecografiche delle entesi degli arti inferiori in confronto con la valutazione clinica, nell'artrite psoriasica in fase precoce (ossia con durata di malattia inferiore ai 12 mesi) e nei controlli sani
2. della correlazione delle alterazioni ecografiche delle entesi con la valutazione clinica (MASES, entesi dolorabili all'esame clinico, durata dei sintomi, severità e estensione dell'impegno cutaneo, indici di flogosi, questionari su attività di malattia, disabilità, ansia e depressione)
3. dell'associazione con fattori predisponenti clinici (indici di flogosi elevati, psoriasi degli arti inferiori, psoriasi palmoplantare, onicopatia) e genetici (HLA)

MATERIALI E METODI

1. CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

Criteri di inclusione: Sono stati inizialmente esaminati 162 pazienti affetti da artrite psoriasica diagnosticata secondo i criteri CASPAR (Taylor W, 2006), con esordio dei sintomi e segni infiammatori articolari (articolari, tendinei, assiali) non superiore ai 12 mesi (Bandinelli F, 2012), in regime ambulatoriale ospedaliero, afferenti all'ambulatorio delle SpA (ambulatorio delle ePsA) della sezione di Reumatologia dell'Università di Firenze.

Criteri di esclusione: Sono stati definiti come criteri di esclusione: età sotto i 18 aa, BMI superiore a 30, sospetto sintomo isolato entesitico o artritico o dattilico riferito prima dell'insorgenza della malattia (>1 anno), precedente attività sportiva agonistica, storia di trauma severo, di chirurgia o di infiltrazioni steroidee nelle sedi esaminate, sindrome dismetabolica (aumento del colesterolo, diabete, iperuricemia), altre diagnosi di disordini reumatici associate (fibromialgia, malattie del connettivo e

patologie micro-cristalline -gotta e condrocalcinosi-), cancro, infezioni concomitanti, precedente trattamento con retinoidi.

Secondo questo principio, 47 pazienti che rientravano nei criteri iniziali di inclusione sono stati esclusi dallo studio: 4 per precedenti sintomi enteseali isolati riferiti negli anni precedenti, 5 per precedente attività sportiva agonistica, 9 per sindrome dismetabolica (aumento del colesterolo, diabete, aumento dell'acido urico), 1 per precedente intervento chirurgico alle entesi esaminate, 1 per trauma recente, 13 per altre patologie reumatiche concomitanti (3 condrocalcinosi, 6 fibromialgia, 3 malattie del connettivo), 4 per infezioni genito-urinarie concomitanti e 2 per precedente diagnosi di cancro (intestino e linfoma).

Alla fine, sono stati inclusi nello studio 115 pazienti (41 maschi e 74 femmine con età media di 52,63 con deviazione standard [DS] di 15,06 anni, BMI media di 21,9 con DS di 2,67) che sono stati messi a confronto con 40 controlli sani selezionati da 60 soggetti iniziali di cui 20 sono stati esclusi per sindrome dismetabolica (10) e sport agonistico (10), compatibili per età, sesso e BMI (49.6±11.1 aa, 22 F: 18 M, BMI 24±2), senza sintomi articolari (BASDAI 0/100) o extra-articolari connessi alla SpA (es. uveite) né psoriasi

né malattie infiammatorie croniche intestinali né familiarità per queste.

2. VALUTAZIONE CLINICA E LABORATORISTICA

I dati anamnestici sono stati raccolti da un reumatologo e comprendevano l'anamnesi generale, il BMI, lo svolgimento di attività sportiva, eventuale interventi chirurgici a livello articolare e enteseale, presenza di comorbilità dismetaboliche e reumatologiche.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti alla compilazione di questionari per la valutazione di:

- attività di malattia, BASDAI (0-100) (Bath Ankylosis Spondylitis Disease Activity Index) (Garrett S, 1994)
- invalidità, SHAQ (0-3)
- umore, HADS (0-21) che è un test di screening usato come guida per la successiva valutazione psichiatrica, diviso in due scale per ansia (HADS-A) e depressione (HAD-D) rispettivamente (cut off di >8 per un “possibile” e >11 per un “probabile” stress) (Zigmond AS, 1983)

All'esame obiettivo, è stata ricercata la dolorabilità alla palpazione delle sedi esaminate all'ecografia (tendine quadrici pitale, rotuleo

prossimale e distale, achilleo, fascia plantare) ed è stato eseguito il Mases index che richiede la palpazione dei 13 siti entesitici più rilevanti per le SpA. Il punteggio così attribuito è 0, assenza di dolore; 1, dolore (Heuft-Dorenbosch L, 2004).

Con l'indice **MASES**, abbiamo valutato: le prime articolazioni costosternali; le settime articolazioni costosternali; le spine iliache anterio-superiori; le creste iliache; le spine iliache posteriori; il processo spinoso di L5; l'inserzione del tendine di Achille (figura 11 a).

Inoltre, è stata esaminata a parte, la **dolorabilità alla palpazione delle entesi degli arti inferiori** (le stesse valutate all'ecografia): quadricipite femorale, rotuleo prossimale e distale, fascia plantare, tendine achilleo.

La **valutazione dermatologica** è stata eseguita da un dermatologo esperto (Dipartimento di Dermatologia, Università di Firenze) e comprendeva: la valutazione della sede (arti inferiori, palmo-plantare, tronco, pieghe, gomiti, cuoio capelluto), l'eventuale presenza di onicopatia e lo score PASI (0-72) che valuta sia l'estensione sia la severità dell'impegno cutaneo (Figura 11 b).

FIG.11.A Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score 0-13 (MASES)		
Numero entesi dolenti	Destra	Sinistra
1°costocondrale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7°costocondrale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spina iliaca anteriore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spina iliaca posteriore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cresta iliaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Processo spinoso 5° vertebra lombare	<input type="checkbox"/>	
Tendine d'Achille (inserzione prossimale)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASES TOTALE...../13		

FIG. 11. B PSORIATIC AREA SEVERITY INDEX (PASI)					
	AREA	ERITEMA	INFILTRAZION E	DESQUAMAZIO NE	Score
<input type="checkbox"/> TESTA <input type="checkbox"/> Viso	<input type="checkbox"/> NESSUNA <input type="checkbox"/> 1-9% <input type="checkbox"/> 10-30% <input type="checkbox"/> 30-50% <input type="checkbox"/> 50-70% <input type="checkbox"/> 70-90% <input type="checkbox"/> 90-100%	<input type="checkbox"/> Nessun <input type="checkbox"/> Lieve <input type="checkbox"/> Moderata <input type="checkbox"/> Marcata <input type="checkbox"/> Grave	<input type="checkbox"/> Nessun <input type="checkbox"/> Lieve <input type="checkbox"/> Moderata <input type="checkbox"/> Marcata <input type="checkbox"/> Grave	<input type="checkbox"/> Nessun <input type="checkbox"/> Lieve <input type="checkbox"/> Moderata <input type="checkbox"/> Marcata <input type="checkbox"/> Grave
<input type="checkbox"/> TRONCO <input type="checkbox"/> Genitali	<input type="checkbox"/> NESSUNA <input type="checkbox"/> 1-9% <input type="checkbox"/> 10-30% <input type="checkbox"/> 30-50% <input type="checkbox"/> 50-70% <input type="checkbox"/> 70-90% <input type="checkbox"/> 90-100%	<input type="checkbox"/> Nessun <input type="checkbox"/> Lieve <input type="checkbox"/> Moderata <input type="checkbox"/> Marcata <input type="checkbox"/> Grave	<input type="checkbox"/> Nessun <input type="checkbox"/> Lieve <input type="checkbox"/> Moderata <input type="checkbox"/> Marcata <input type="checkbox"/> Grave	<input type="checkbox"/> Nessun <input type="checkbox"/> Lieve <input type="checkbox"/> Moderata <input type="checkbox"/> Marcata <input type="checkbox"/> Grave
<input type="checkbox"/> ARTI SUPERIORI <input type="checkbox"/> Mani	<input type="checkbox"/> NESSUNA <input type="checkbox"/> 1-9% <input type="checkbox"/> 10-30% <input type="checkbox"/> 30-50% <input type="checkbox"/> 50-70% <input type="checkbox"/> 70-90% <input type="checkbox"/> 90-100%	<input type="checkbox"/> Nessun <input type="checkbox"/> Lieve <input type="checkbox"/> Moderata <input type="checkbox"/> Marcata <input type="checkbox"/> Grave	<input type="checkbox"/> Nessun <input type="checkbox"/> Lieve <input type="checkbox"/> Moderata <input type="checkbox"/> Marcata <input type="checkbox"/> Grave	<input type="checkbox"/> Nessun <input type="checkbox"/> Lieve <input type="checkbox"/> Moderata <input type="checkbox"/> Marcata <input type="checkbox"/> Grave
<input type="checkbox"/> ARTI INFERIORI <input type="checkbox"/> Interungheale o plantare	<input type="checkbox"/> NESSUNA <input type="checkbox"/> 1-9% <input type="checkbox"/> 10-30% <input type="checkbox"/> 30-50% <input type="checkbox"/> 50-70% <input type="checkbox"/> 70-90% <input type="checkbox"/> 90-100%	<input type="checkbox"/> Nessun <input type="checkbox"/> Lieve <input type="checkbox"/> Moderata <input type="checkbox"/> Marcata <input type="checkbox"/> Grave	<input type="checkbox"/> Nessun <input type="checkbox"/> Lieve <input type="checkbox"/> Moderata <input type="checkbox"/> Marcata <input type="checkbox"/> Grave	<input type="checkbox"/> Nessun <input type="checkbox"/> Lieve <input type="checkbox"/> Moderata <input type="checkbox"/> Marcata <input type="checkbox"/> Grave
				Totale
FORMULA PASI: TESTA: 0.1 x A x (E+I+D); TRONCO: 0.3 x A x (E+I+D); ARTI SUPERIORI: 0.2 x A x (E+I+D); ARTI INFERIORI: 0.4 x A x (E+I+D)					
LEGENDA SCORE	Area NESSUNA: 0; 1-9%: 1; 10-30%: 2; 30-50%:3; 50-70%: 4; 70-90%: 5; 90-100%: 6			Eritema-infiltrazione-desquamazione Nessuno: 0; Lieve:1; Moderato:2; Marcato:3; Grave:4	

Figura 11. (A) Valutazione clinica delle entesi (MASES) e (B) della psoriasi (PASI)

Sono stati inoltre ricercati alcuni parametri di laboratorio: la VES, la Proteina C Reattiva (PCR) e gli anticorpi anticitrullina (antiCCP).

La VES e la PCR sono state considerate normali per valori inferiori a 20mm/h e 0,5 mg/dl (dosaggio con metodi cromatografici [HPLC, gascromatografo]), rispettivamente. Sebbene entrambe possano essere alterate nella PsA, la PCR è considerata più sensibile e specifica ed un miglior marcatore della patologia articolare, in quanto alcuni studi hanno dimostrato una sua correlazione con il BASDAI (Akdeniz O, 2008).

E' stato dosato anche il titolo degli anti-CCP con enzyme-linked immunosorbent assay (valore normale inferiore a 5 U/mL) perché, sebbene più rari nella PsA rispetto all'artrite reumatoide, secondo un recente studio, possono essere trovati nel 15% circa dei casi ed essere correlati ad un aumento del rischio erosivo (valutato con RX tradizionale) e all'impegno di più di 10 articolazioni all'esame obiettivo (Bogliolo L, 2005).

Abbiamo inoltre ricercato, con la tecnica PCR (protein chain reaction) affiancata dall'elettroforesi, gli aplotipi dell'HLA associati all'artrite psoriasica e alla psoriasi: B27, B35, B38, B39, CW6, CW7, DR4.

4. VALUTAZIONE ECOGRAFICA

Secondo la classificazione GUESS (Balint PV, 2002), tutte le 1150 entesi degli arti inferiori (quadricipitale, rotuleo prossimale e distale, fascia plantare, tendine achilleo) dei 115 pazienti inclusi nello studio sono state esaminate da un reumatologo esperto ecografista, con ecografo My Lab 70 XVG US Esaote dotato di sonda lineare LA523 con banda di frequenza 10-15 MHz (Esaote biomedica, Genoa-Italy), contestualmente alla visita eseguita presso l'ambulatorio specialistico per le SpA della sezione di Reumatologia del Dipartimento di Scienze Cliniche e Medicina Sperimentale.

La valutazione ecografica è stata eseguita secondo le indicazioni di Balint, con paziente: in posizione supina e ginocchio flesso a 30° e in posizione prona con piede pendente dal lettino e flesso a 90°, rispettivamente per il ginocchio e per il tallone. L'esatta posizione è stata confermata con un goniometro da esame obiettivo.

Le anomalie ecografiche in B mode sono state definite secondo la medesima classificazione nel modo seguente: ispessimento, punto di massimo spessore prossimale all'inserzione ossea; entesofitosi, ossificazione dell'entesi; erosione, irregolarità della

corticale ossea con interruzione e avvallamento del contorno osseo (visibile sia nella scansione longitudinale sia in quella trasversale); bursite, una ben circoscritta, localizzata, area anecogena o ipoecogena a livello della bursa anatomica, comprimibile, con asse breve >2 mm.

L'ispessimento tendineo è espresso in mm e considerato patologico, secondo i cut-off definiti da Balint: quadricipite ≥ 6.1 mm, rotuleo prossimale e distale ≥ 4 mm, Achilleo ≥ 5.29 mm e fascia plantare ≥ 4.4 mm.

Il PD è stato standardizzato con un pulse repetition frequency (PRF) di 750 Hz e un guadagno di 53 dB e una temperatura della stanza fissa a 20°C (D'Agostino MA, 2003). La vascolarizzazione, studiata all'inserzione dell'entesi all'osso corticale, è stata valutata con metodo binario (positivo se il segnale era presente e negativo se assente) e con metodo semiquantitativo: nessun flusso (grado 0); solo uno spot riconosciuto (lieve o grado 1); 2 spot (moderato o grado 2); >3 spot (severo o grado 3), così come è stato validato da D'Agostino *et al.* (D'Agostino MA, 2011).

Infine, uno score PD totale (tPD) è stato calcolato, sommando gli score PD semiquantitativi di ciascun tendine (Kiris A, 2006).

L'affidabilità intra-reader è stata stabilita, conservando le immagini ecografiche in un archivio digitale e rimisurando due mesi dopo le immagini dei pazienti e confrontando le immagini con 40 soggetti sani compatibili per età, sesso e BMI.

Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System (GUESS) 0-36

Polo superiore della patella- entesi del tendine del quadricipite femorale

- Spessore del tendine del quadricipite femorale maggiore di 6,1 mm
- Borsite sovrapatellare
- Erosione polo superiore della patella
- Entesofita al polo superiore della patella

Polo inferiore della patella-entesi del legamento patellare prossimale

- Spessore del legamento patellare maggiore di 4 mm
- Erosioni al polo inferiore patella
- Entesofita al polo inferiore della patella

Tuberosità tibiale- entesi del legamento patellare distale

- Spessore del legamento patellare maggiore di 4 mm
- Borsite infrapatellare
- Erosione della tuberosità tibiale
- Entesofita della tuberosità tibiale

Polo superiore del calcagno- entesi del tendine di Achille

- Spessore del tendine di Achille maggiore di 5,29 mm
- Borsite retrocalcaneale
- Erosione del polo posteriore del calcagno
- Entesofita del polo posteriore del calcagno

Polo inferiore del calcagno- entesi della fascia plantare

- Spessore della fascia plantare maggiore di 4,4 mm
- Erosioni al polo inferiore del calcagno
- Entesofita al polo inferiore del calcagno

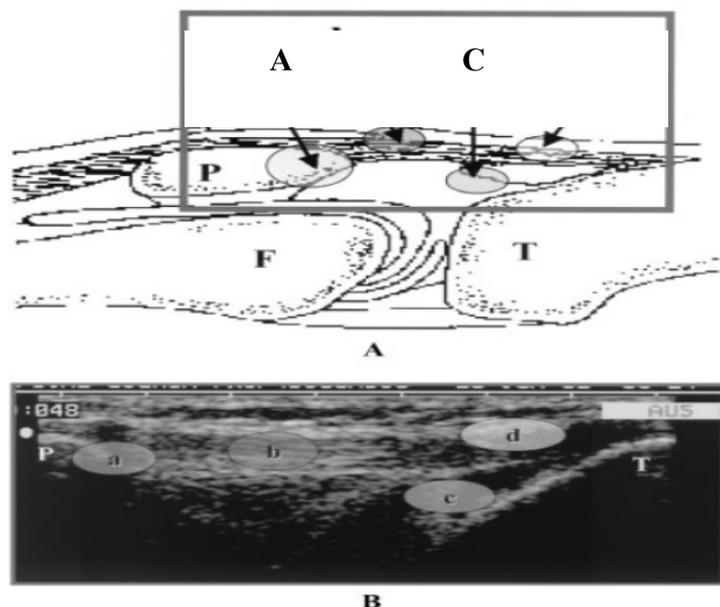


FIGURA 12. GUESS score e diagramma dell'entesi del tendine rotuleo: A=entesi o inserzione del tendine alla corticale ossea; b: tendine; C=borsa; d=passaggio tra entesi e tendine; P=patella; F=femore; T=tibia.

5. ANALISI STATISTICHE

Tutti i valori continui sono stati espressi come media, deviazione standard (DS), standard error mean (SEM), range (valore minimo e massimo) e 95% di intervallo di confidenza (valore minimo e massimo) (95% CI) e i valori discontinui come percentuale.

La normalità della distribuzione statistica è stata verificata con Kolmogorov-Smirnov, D'Agostino & Pearson omnibus e ShapiroWilk normality test.

La correlazione tra GUESS e tPD e parametri continui (MASES, BASDAI, SHAQ, PASI, VES, PCR) è stata valutata con non parametric Spearman test dopo valutazione della normalità della distribuzione statistica. Inoltre, è stata valutata la correlazione tra la conta dei parametri ecografici (numero di ispessimenti, entesofitosi, bursiti, entesiti attive al PD) e conta delle entesi corrispondenti dolenti alla palpazione per paziente con le stesse metodiche.

L'associazione fra la presenza/assenza di parametri ecografici per paziente (ispessimento, entesofitosi, bursite, entesite attiva al PD) e parametri discontinui (presenza di psoriasi dell'arto inferiore, psoriasi palmo palmare, onicopatia, aplotipi HLA positivi, VES e PCR elevata, antiCCP positivi) è stata valutata con l'exact test di

Fisher e con il relative risk (espresso in RR e intervallo di confidenza al 95%).

La variabilità intra-observer delle rilevazioni ecografiche tra i pazienti e i controlli è stata valutata con l'uso del Coefficiente di Correlazione Intraclasse (ICC) per le misure di spessore delle entesi.

La differenza statistica degli spessori delle entesi tra malati e sani è stata valutata con Mann-Whitney U test per dati non parametrici.

RISULTATI

La reliability è risultata alta sia per la valutazione intra-reader sia per quella inter-reader (ICC 0.99, 0.98-1 per il GUESS e ICC 0.97, 0.90-1 per il PD binario, rispettivamente)

I dati clinici ed ecografici relativi alle entesi esaminate nei pazienti affetti da ePsA sono illustrati nella tabella 1.

1. Dati ecografici delle entesi degli arti inferiori dei pazienti con ePsA, in confronto con controlli sani

L'ecografia, nei pazienti affetti ePsA, rivelava la presenza di almeno una alterazione ecografica delle entesi in altissima percentuale (al B mode nel 100% dei casi e al PD nel 46,95%) (Figura 13) (tabella 1).

Nei pazienti, all'ecografia, l'ispessimento dell'entesi era il parametro più frequentemente riscontrato (113/115; 98,26%).

Le entesofitosi, le erosioni e le borsiti erano presenti rispettivamente, in 94/115 (81,73%), 9/115 (7,82%), 31/115 (26,95%).

Le entesiti PD positive sono state rilevate in 54/115 (46,95%) pazienti: in 29/115 (25,21%), score 1 (lieve); in 15/115 (13,04%), score 2 (moderato); in 10/115 (8,69%), score 3 (severo).

Le alterazioni ecografiche erano più frequenti nelle entesi dei seguenti tendini: ispessimento enteseale nel tendine rotuleo prossimale sinistro (72,17%), l'entesofitosi nel tendine achilleo destro (60%), la bursite nel tendine rotuleo distale sinistro (13,04%), l'erosione inserzionale nelle fasce plantari e nell'achilleo destro (1,73%), il segnale PD nel tendine quadricipite femorale destro (16,52%), come è illustrato in tabella 1.

Nei controlli sani, all'ecografia, era presente solo in 2/40 (5%) una lieve entesofitosi del tendine achilleo destro mentre erano assenti tutti gli altri parametri ricercati (ispessimento, bursite, erosioni, segnale PD).

Inoltre, lo spessore dei tendini nei pazienti affetti da ePsA era superiore a quello dei controlli sani, in modo molto significativo ($p < 0,001$) (Tabella 2)

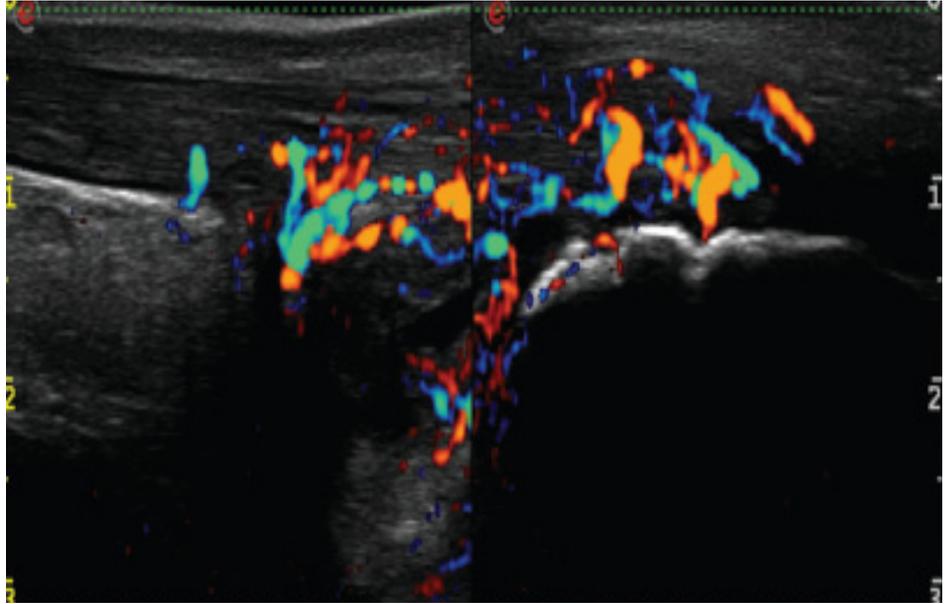


FIGURA 13. Entesite attiva al Power Doppler (PD) di grado 3 (severo) del tendine achilleo in paziente con ePsA (3 settimane) con ispessimento enteseale, bursite retroachilleana e erosioni inserzionali

Percentuali di alterazioni cliniche (dolorabilità alla palpazione) ed ecografiche (componenti del GUESS e Power Doppler [PD]) nei pazienti ePsA											
Dolorabilità		Ispessimento		Entesofitosi		Bursite		Erosioni		PD binario:	
37/115 (32,17%)		113/115 (98,26%)		94/115 (81,73%)		31/115 (26,95%)		9/115 (7,82%)		54/115 (46,95%) Semiquantitativo: 10/115 (8,6%), grado 3; 15/115 (13%), grado 2; 29/115 (25,2%), grado 1	
Dx	Sn	Dx	Sn	Dx	Sn	Dx	Sn	Dx	Sn	Dx	Sn
Quadricipite femorale											
6/115 (5,2%)	5/115 (4,3%)	47/115 (40,86%)	51/115 (44,34%)	18/115 (15,65%)	49/115 (42,6%)	0%	0%	2/115 (1,73%)	1/115 (0,8%)	19/115 (16,52%)	12/115 (10,43%)
Rotuleo prossimale											
3/115 (2,6%)	4/115 (3,4%)	83/115 (72,17%)	77/115 (66,95%)	3/115 (2,6%)	1/115 (0,8%)	0%	0%	0%	0%	10/115 (8,69%)	7/115 (6,08%)
Rotuleo distale											
9/115 (7,8%)	3/115 (2,6%)	62/115 (53,91%)	69/115 (60%)	7/115 (6,08%)	8/115 (6,95%)	13/115 (11,3%)	15/115 (13,04%)	0%	0%	9/115 (7,82%)	7/115 (6,08%)
Achilleo											
16/115 (13,9%)	22/115 (19,1%)	39/115 (33,91%)	33/115 (28,69%)	69/115 (60%)	63/115 (54,78%)	11/115 (9,56%)	7/115 (6,08%)	2/115 (1,73%)	1/115 (0,8%)	10/115 (8,69%)	12/115 (10,43%)
Fascia plantare											
4/115 (3,47%)	3/115 (2,6%)	18/115 (15,65%)	20/115 (17,39%)	7/115 (6%)	9/115 (7,82%)	0%	0%	2/115 (1,73%)	2/115 (1,73%)	2/115 (1,73%)	12/115 (10,43%)

TABELLA 1. Alterazioni cliniche (dolorabilità alla palpazione) ed ecografiche (ispessimento dell'entesi, entesofitosi, bursite, erosioni inserzionali e Power Doppler [PD] binario [presenza/assenza] e semiquantitativo) nei pazienti con ePsA, espresse in percentuali

Differenza di spessore (espresso in mm) delle entesi dei tendini esaminati tra pazienti affetti da ePsA (P) e controlli sani (C) (p<0.001 per tutti i parametri esaminati)										
	Dx	Sn	Dx	Sn	Dx	Sn	Dx	Sn	Dx	Sn
	Quadricipite femorale P vs C		Rotuleo prossimale P vs C		Rotuleo distale P vs C		Achilleo P vs C		Fascia plantare P vs C	
Media	6,286	6,211	4,7	4,576	4,570	4,637	5,06	4,96	4	3,763
	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs
	5,03	4,848	3,465	3,473	3,315	3,263	3,85	3,963	3,293	2,998
DS	1,295	1,244	0,9395	0,9257	1,008	0,99	1,13	1,05	0,85	0,8726
	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs
	0,4874	0,5373	0,3424	0,4051	0,4111	0,4192	0,4782	0,4672	0,6734	0,548
SEM (Standard error mean)	0,135	0,1297	0,09795	0,09652	0,1051	0,1	0,11	0,1	0,08	0,09
	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs
	0,077	0,084	0,05413	0,064	0,065	0,066	0,07562	0,0738	0,1	0,08
Lower 95% CI of mean	6,018	5,953	4,505	4,384	4,361	4,43	4,83	4,74	3,62	3,58
	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs
	4,874	4,676	3,356	3,343	3,184	3,128	3,697	3,813	3,077	2,822
Upper 95% CI of mean	6,554	6,468	4,895	4,768	4,778	4,84	5,3	5,18	3,9	3,94
	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs
	5,186	5,019	3,574	3,602	3,446	3,39	4,003	4,11	3,508	3,17
Minimo	4	3,8	2,7	2,8	2,3	2,9	3,2	3,2	5,3	2
	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs
	4,200	3,5	2,800	2,3	2,5	2,4	3	3	2	1,6
Massimo	11,1	10,2	7,5	8,2	7,8	8,6	10	10,1	6,40	7,1
	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs
	5,8	6,1	4	4	4	4	4,7	4,8	4,4	4

Legenda: P: pazienti; C: controlli; DS: deviazione standard; dx: destro, sn: sinistro

TABELLA 2. Differenza di spessore (espresso in mm) delle entesi dei tendini esaminati tra pazienti affetti da ePsA (P) e controlli sani (C)

2. Correlazione delle alterazioni ecografiche delle entesi con la valutazione clinica e umorale e la durata di malattia

Come viene illustrato nella tabella 1, l'ecografia nei pazienti con ePsA sia per il B mode sia per il PD (100% e 46,95% di anormalità, rispettivamente) era molto più sensibile rispetto all'esame obiettivo (32,17%).

Inoltre, mentre la dolorabilità era più frequente a livello del tendine achilleo destro (19,1%), l'ecografia dimostrava un maggiore impegno del tendine rotuleo prossimale destro al B mode e del tendine quadricipitale destro al PD.

Nei soggetti sani esaminati, non vi era alcuna dolorabilità alla palpazione mentre l'ecografia mostrava solo entesofitosi in una minima percentuale (5%).

Dal confronto della conta per ciascun paziente delle entesi di ginocchia e talloni positive (dolenti) all'esame obiettivo e all'ecografia (presenza/assenza di ispessimento, entesofitosi, bursite, erosioni ossee all'inserzione tendinea, PD) non vi era nessuna correlazione significativa (Spearman r test) (Tabella 3).

Gli indici ecografici composti totali (GUESS -somma di tutti i parametri del B mode- e total PD -somma della valutazione semiquantitativa del PD-) non correlavano con gli altri indici clinici e umorali (Tabella 4).

Inoltre, se si andava a confrontare la conta delle singole anormalità ecografiche (ispessimento, entesofitosi, bursite, erosione, PD) e gli score reumatologici (MASES, SHAQ, BASDAI), dermatologici (PASI), psichiatrici (HADS-A, HADS-D) e gli indici umorali (VES, PCR), non vi era nessuna correlazione

statisticamente significativa, tranne le erosioni che presentavano una debole correlazione con PASI (p 0,0335 e Spearman r 0,1984) e SHAQ (p 0,0231 e Spearman r -0,2117) (Figura 14).

Infine, nessun parametro ecografico correlava con la durata di malattia.

CORRELAZIONE TRA CONTA dei punti ENTESITICI positivi ALL'ESAME OBIETTIVO E ALL'ECOGRAFIA

	DOLORE all'E.O.	ISPESSIME NTO	ENTESOFITOSI	EROSIONI	BORSITI	PD
Correlazione dell'EO con ecografia	/	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Media	0,5913	4,365	2,383	0,08696	0,3739	0,8
SEM	0,08725	0,2133	0,1550	0,03165	0,06704	0,09741
Lower 95% CI of mean	0,4185	3,943	2,075	0,02426	0,2727	0,6070
Upper 95% CI of mean	0,7641	4,788	2,690	0,1496	0,5447	0,9930
Minimo	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Massimo	3,00	10,00	7,000	2,000	4,000	5,000

EO: esame obiettivo; N.S.: correlazione non significativa; PD: Power Doppler

CONFRONTO TRA ESAME OBIETTIVO E DATI ECOGRAFICI

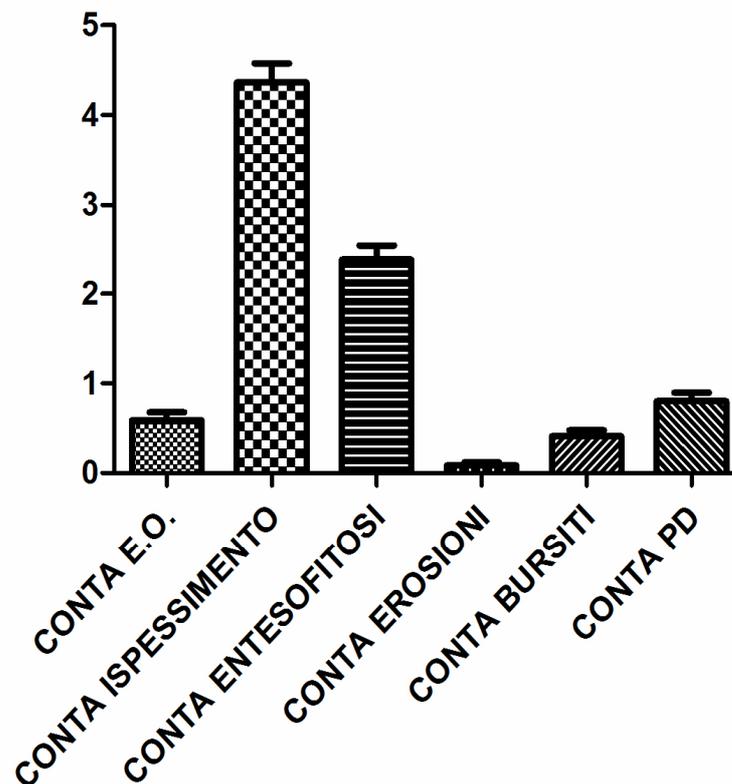
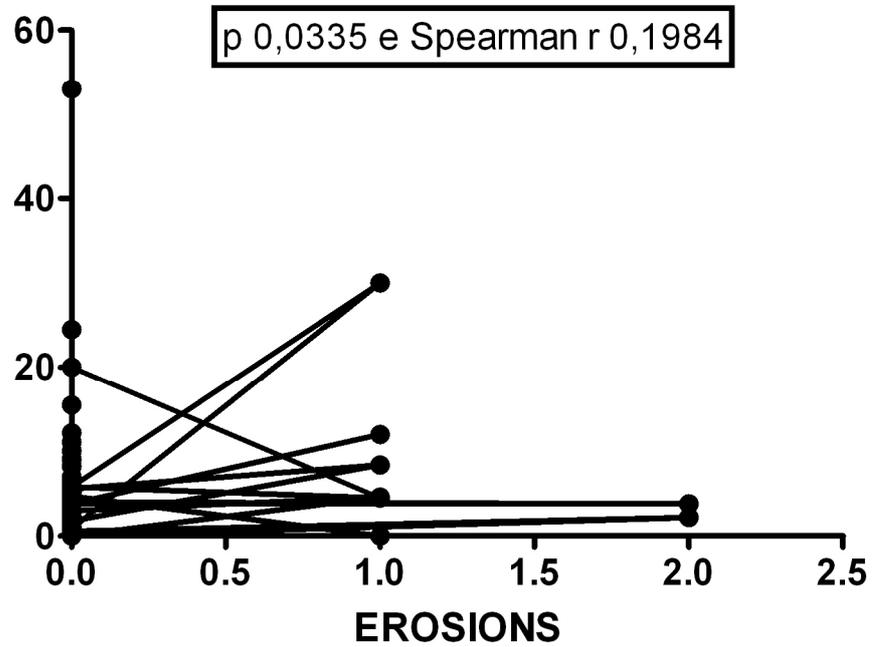


TABELLA 3. CORRELAZIONE TRA LA CONTA dei punti ENTESITICI positivi (quadricipitale, rotuleo, achilleo, fascia plantare) ALL'ESAME OBIETTIVO (dolorabilità) E ALL'ECOGRAFIA (ispessimento, entesofitosi, erosioni, borsiti, Power Doppler), con relativa significatività statistica (Speaman test) riportata nella tabella e relativo istogramma dei dati

CONFRONTO TRA INDICI ECOGRAFICI (GUESS e total Power Doppler [tPD]) ed INDICI CLINICI E UMORALI con relativa correlazione											
	INDICI ECOGRAFICI		INDICI CLINICI							INDICI UMORALI	
	GUESS	tPD	MASES (0-13)	BASDAI	SHA Q	HADS AS	HADS DS	PASI	Durata malattia (mesi)	VES MM/H	PCR MG/DL
Correlazione con GUESS e tPD	/	/	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Media	7,235	1,096	1,965	3,779	0,6159	6,487	5,47	3,708	8,13	23,54	0,9924
SEM	0,3219	0,1487	0,22	0,2542	0,058	0,3875	0,3949	0,6223	0,3706	1,524	0,3026
Lower 95% CI of mean	6,597	0,80	1,518	3,275	0,5	5,719	4,687	2,475	7,396	20,52	0,3930
Upper 95% CI of mean	7,873	1,39	2,412	4,282	0,7311	7,255	6,252	4,941	8,865	26,56	1,592
Minimo	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1	2,000	0,0200
Massimo	16,00	6,000	10	10,00	3,125	19,00	21,00	53,00	12	77,00	31,00

TABELLA 4. CONFRONTO TRA INDICI ECOGRAFICI (GUESS e total Power Doppler) ED INDICI CLINICI E UMORALI, con relativa significatività statistica (Spearman test)

EROSIONS-PASI CORRELATION



EROSIONS-SHAQ CORRELATION

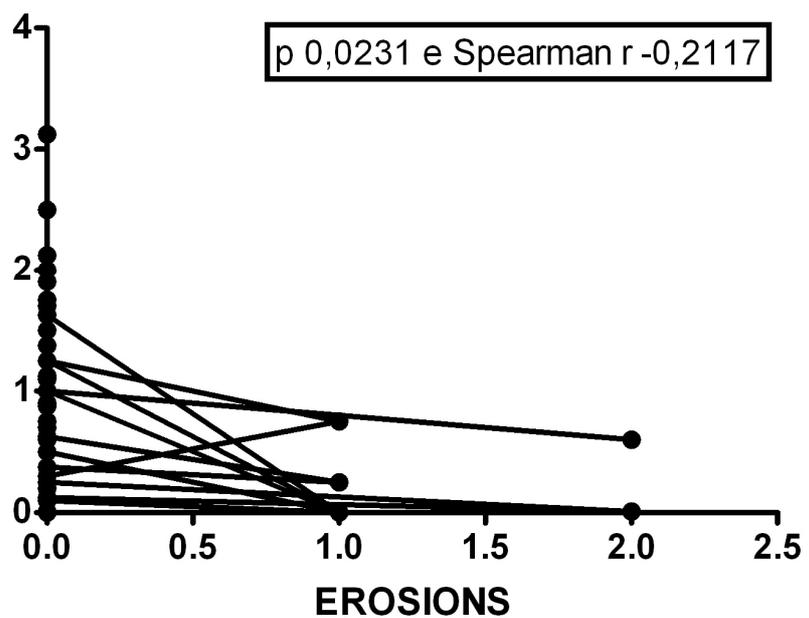


Figura 14. Correlazione della conta delle erosioni con PASI e SHAQ

3. Associazione di rischio delle alterazioni ecografiche con fattori predisponenti clinici, umorali e genetici

Nella tabella 4, sono illustrati i risultati delle analisi di contingenza relativa all'associazione di rischio fra presenza/assenza di anomalie ecografiche e fattori predisponenti clinici (psoriasi degli arti inferiori, psoriasi palmoplantare, onicopatia), umorali (VES e PCR elevati e antiCCP positivi) e genetici (alplotipi HLA B27, B35, B38, B39, CW6, CW7, DR4).

I fattori di rischio dermatologici (psoriasi arti inferiori, onicopatia, psoriasi palmoplantare) erano tutti associati a entesofitosi e ispessimento; l'onicopatia a bursite e PD; la psoriasi degli arti inferiori all'erosione; la psoriasi palmoplantare a bursite e erosione.

L'elevazione della VES e della PCR era associata a tutti i parametri ecografici, tranne il PD e tranne la bursite, rispettivamente.

Gli alplotipi HLA-B esaminati (B27-B35-B38-B39), l'HLACW6, il HLA DR4 e gli antiCCP avevano un rischio aumentato di tutti i parametri ecografici, escluso le erosioni.

Solo l'HLACW7 era associato alle erosioni, oltre che agli altri parametri, esclusa la bursite.

TABELLA 4. ASSOCIAZIONE (CONTINGENZA) DI RISCHIO DI CARATTERISTICHE DERMATOLOGICHE, UMORALI E GENETICHE CON ANORMALITA' ECOGRAFICHE (PRESENZA /ASSENZA), analizzata con TEST DI FISHER con significatività statistica p<0,05 e Rischio relativo (RR) con 95% IC						
S	Positivi	ISPESSIMENTO	ENTESOFITOSI	BURSITE	EROSIONE	PD
PSORIASI DEGLI ARTI INFERIORI	48/115 (41,7%)	P<0,0001 RR 2,354 (1,89-2,92)	P 0,0019 RR 1,3 (1,1-1,54)	N.S.	P<0,0001 RR 0,18 (0,09-0,36)	N.S.
ONICOPATIA PSORIASICA	15/115 (13,04%)	P<0,0001 RR 7,53 (4,69-12,09)	P<0,0001 RR 6,267 (3,87-10,13)	P 0,0035 RR 2,26 (1,3-3,9)	N.S.	P<0,0001 RR 3,6 (2,1-5,9)
PSORIASI PALMO PLANTARE	72/115 (62,6%)	P<0,0001 RR1,569 (1,36-1,81)	P 0,0019 RR 1,3 (1,1-1,54)	P<0,0001 RR 0,47 (0,34-0,64)	P<0,0001 RR 0,1250 (0,06571-0,2378)	N.S.
VES>20 mm/H	56/115 (48,69%)	P<0,0001 RR 2,01 (1,67-2,43)	P<0,0001 RR 1,67 (1,36-2,064)	P 0,0034 RR 0,6 (0,43-0,85)	P<0,0001 RR 0,1607 (0,08349-0,3094)	N.S.
PCR >0,5 mg/dl	35/115 (30,43%)	P<0,0001 RR 3,22 (2,44-4,26)	P<0,0001 RR 2,689 (2-3,5)	N.S.	P<0,0001 RR 0,2571 (0,1295-0,5104)	P 0,0101 RR 1,543 (1,1-2,1)
HLAB27	7/115 (6,08%)	P<0,0001 RR 16,14 (7,86-33,1)	P<0,0001 RR 13,43 (6,5-27,68)	P<0,0001 RR 6,47 (2,7-15,35)	N.S.	P <0,0001 RR 7,7 (3,6-16,23)
HLAB35	16/115 (13,91%)	P<0,0001 RR 7,063 (4,479-11,14)	P<0,0001 RR 5,875 (3,69-9,33)	P 0,0062 RR 2,1 (1,2-3,6)	N.S.	P <0,0001 RR 3,375 (2,058-5,534)
HLAB38	16/115 (13,91%)	P<0,0001 RR 7,063 (4,479-11,14)	P<0,0001 RR 5,8 (3,69-9,33)	P 0,0062 RR 2,1 (1,24-3,629)	N.S.	P<0,0001 RR3,375 (2,058-5,534)
HLAB39	3/115 (2,6%)	P<0,0001 RR 37,67 (12,32 -115,1)	P<0,0001 RR 31,33 (10,22- 96,06)	P<0,0001 RR 11,33 (3,581-35,87)	N.S.	P<0,0001 RR 18,00 (5,793-55,93)
HLACW6	17/115 (14,78%)	P<0,0001 RR 6,647 (4,28-10,32)	P<0,0001 RR 5,529 (3,535-8,649)	P 0,0106 RR 2 (1,187-3,37)	N.S.	P<0,0001 RR 3,176 (2,7212-9,601)
HLACW7	23/115 (20%)	P<0,0001 RR 4,913 (3,4-7,08)	P<0,0001 RR 4,087 (2,8-5,9)	N.S.	P<0,0123 RR 0,39 (0,18-0,8)	P<0,0001 RR 2,348 (1,971-6,361)
HLADR4	2/115 (1,73%)	P<0,0001 RR 56,5 (14,29-223,3)	P<0,0001 RR 47 (11,86-186,2)	P<0,0001 RR 17 (4,1-69,13)	N.S.	P<0,0001 RR 27 (6,74-108,2)
ANTICCP	2/115 (1,73%)	P<0,0001 RR 56,5 (14,29-223,3)	P<0,0001 RR 47 (11,86-186,2)	P<0,0001 RR 17 (4,1-69,13)	N.S.	P<0,0001 RR 27 (6,74-108,2)

AntiCCP: Anticitrullinated antibody; IC: intervallo di confidenza; PD: Power Doppler; RR: rischio relativo

DISCUSSIONE

Nel nostro studio, abbiamo rilevato la presenza di entesopatia (B mode) e di entesite PD positiva in alta percentuale nei pazienti affetti da PsA precoce.

Anche se non esistono studi in letteratura in cui sia stata eseguita una diretta comparazione tra l'esame ecografico e i dati istologici ("concurrent validity") sugli umani e abbiamo a disposizione una valutazione analoga solo su modelli animali (Aydin SZ, 2010), i nostri dati sembrano concordare con quanto precedentemente rilevato da Mc Gonagle in studi istologici sulla SpA precoce (Mc Gonagle D, 2002).

Infatti, l'alterazione più rilevante da noi riscontrata era l'ispessimento delle entesi che è probabilmente una conseguenza dell'edema e dell'infiltrato cellulare, descritti da Mc Gonagle come *primum movens* dell'entesite nella fase iniziale delle SpA (Mc Gonagle D, 2002).

L'entesi più frequentemente coinvolta era quella del tendine rotuleo nella sede prossimale (72,17%), a differenza dello studio di Balint che dimostrava una maggiore frequenza di ispessimento nel tendine rotuleo distale (56.5%) nelle SpA ed in accordo con

altri studi condotti su pazienti affetti da psoriasi (Gisoni P, 2008) (Gutierrez M, 2011) e da malattie infiammatorie croniche intestinali (Bandinelli F, 2011) senza espressioni cliniche di malattia.

Inoltre in letteratura, oltre all'ispessimento dell'entesi, la entesofitosi, la borsite (Gisoni P, 2008) (Gutierrez M, 2011), la erosione inserzionale (Gutierrez M, 2011) e il segnale PD (Naredo E, 2011) delle entesi sono stati precedentemente dimostrati nei pazienti con psoriasi senza sintomi articolari.

Tuttavia, i nostri dati su pazienti affetti da ePsA mostravano la presenza di alterazioni sia al B mode sia al PD, in una percentuale molto più significativa di quanto in precedenza è stato riportato per la psoriasi.

In particolare, i due studi più recenti e più simili alla nostra metodologia (Naredo E, 2011) (Gutierrez M, 2011) hanno riportato un'incidenza molto più bassa rispetto ai nostri dati, rispettivamente: entesopatia al B mode nel 11,6% e nel 32,9% e di segnale PD nel 7,4% e nel 0,9% delle entesi esaminate, rispettivamente.

Nel 2011, Tinazzi *et al.*, hanno studiato ecograficamente (solo in B mode con GUESS) in modo prospettico un piccolo numero di

pazienti affetti da psoriasi isolata e hanno visto che circa il 23% presentava a 3 anni di follow up una PsA (diagnosticata secondo i criteri CASPAR). Lo studio ha dimostrato che tra pazienti affetti da psoriasi e ePsA, il GUESS era significativamente più elevato nei pazienti affetti da ePsA e che l'ispessimento del quadricipite femorale era predittivo per lo sviluppo della PsA (Tinazzi I, 2011). Inoltre, nei nostri pazienti affetti da ePsA, anche se in minore percentuale rispetto all'ispessimento e all'entesofitosi, è stata evidenziata raramente anche la presenza di erosioni, in accordo con gli studi istologici di McGonagle *et al.* che hanno dimostrato anomalie della fibrocartilagine del tendine d'Achille nei pazienti con early SpA (Mc Gonagle D, 2002) e con dati analoghi nella psoriasi dimostrati solo nello studio di Gutierrez *et al.* (Gutierrez M, 2011).

Altri studi di confronto tra psoriasi e ePsA dovrebbero essere condotti in futuro per comprendere il ruolo delle alterazioni subcliniche nello sviluppo della malattia, in particolare per quanto riguarda il segnale PD.

Infatti, l'alta incidenza di segnale PD rilevato nel nostro studio nelle ePsA rispetto a quella riportata in letteratura nei pazienti con psoriasi isolate, ha avvalorato il ruolo distintivo del segnale

PD nell'entesite attiva, così come viene dimostrato negli studi istologici di Mc Gonagle *et al.* che ha definito l'aumento dei vasi e dell'infiltrazione cellulare come la principale anomalia della fase precoce della PsA (Mc Gonagle D, 2002).

La discordanza dai nostri dati tra i parametri clinici e quelli ecografici si è dimostrata notevole sia in termini di localizzazione sia di quantificazione del danno.

Infatti, mentre all'esame obiettivo, il tendine d'Achille era quello più dolente alla palpazione (19,1%), in accordo con altri studi clinici precedenti su pazienti affetti da SpA (24), il tendine rotuleo per il B mode (72,17%) e il tendine quadricipitale per il PD (16,52%) rispettivamente, erano le entesi più frequentemente colpite da alterazioni ecografiche ed erano spesso asintomatiche.

Inoltre, non vi era correlazione tra la conta delle sedi positive all'esame obiettivo e all'ecografia per ogni parametro esaminato, sia per il B mode sia per il PD.

Gli score ecografici complessi GUESS (somma di ispessimento, entesofitosi, bursiti e erosioni) e tPD (somma degli score semiquantitativi del PD) non correlavano con gli indici clinici di malattia (MASES, BASDAI, SHAQ, HADS, durata di malattia, VES, PCR).

La presenza di un impegno entesitico subclinico nei pazienti affetti da ePsA è stato descritto ad oggi solo da McGonagle *et al.* (McGonagle D, 2011), anche se la sotto-diagnosi di entesopatia nei pazienti affetti da SpA è stata già illustrata da Balint *et al.* con uno studio che rilevava una sensibilità dell'ecografia (57%) molto più elevata di quella dell'esame obiettivo (22.6%) delle entesi (Balint PV, 2002).

La discrepanza tra PD e evidenza clinica è risultata tuttavia sorprendente, in quanto in contrasto con dati in precedenza pubblicati da Kiris *et al.* sulle SpA (Kiris A, 2006) e Delle Sedie *et al.* (Delle Sedie A, 2010) sulle PsA, in pazienti con una più lunga durata di malattia e con una correlazione tra dolore alla palpazione e PD.

Potremmo ipotizzare che nelle fasi più tardive di malattia influiscano altri fattori legati ai tessuti molli (es edema perimalleolare frequente nelle PsA) che possano modificare la dolorabilità nelle sedi di palpazione, più frequenti nelle fasi tardive di malattia.

Questa ipotesi è supportata dalle evidenze di Delle Sedie *et al.* (Delle Sedie A, 2010) e Spadaro *et al.* (Spadaro A, 2011) che hanno dimostrato anche la presenza in una percentuale di pazienti di

falsa positività dell'esame obiettivo in pazienti con entesi negative al PD nella malattia conclamata.

Probabilmente, una comparazione tra forme precoci e tardive e la creazione di uno score per le entesi più specifico per gli arti inferiori, potrebbe in futuro chiarire meglio questo dato.

Nel nostro studio, inoltre, gli indici compositi ecografici (GUESS e tPD) non correlavano con l'estensione e la severità della psoriasi (PASI) come già dimostrato da altri studi precedenti sulla psoriasi isolata (Gisoni P, 2008) (Gutierrez M, 2011).

Tuttavia, dai nostri dati non confermati da studi analoghi in letteratura, la conta delle erosioni correlava con il PASI, anche se con una bassa significatività e con un numero limitato di pazienti affetti da eventi erosivi.

Inoltre, dai nostri dati risultava che la presenza di alcuni fattori di rischio dermatologici (psoriasi arti inferiori, onicopatia, psoriasi palmoplantare) fosse associata ai singoli parametri ecografici (entesofitosi e ispessimento con tutte le condizioni dermatologiche; le erosioni con la psoriasi degli arti inferiori e palmoplantare; la bursite solo con onicopatia e psoriasi palmo plantare e il PD solo con l'onicopatia).

In particolare, i nostri risultati sono in accordo con l'ipotesi dello stretto legame tra malattia delle unghie e artrite precoce, confermata da uno studio che ha dimostrato un aumentato rischio di entesopatia subclinica nei pazienti con psoriasi affetti da onicopatia (Ash ZR, 2012).

Nella ePsA, inoltre, Bandinelli *et al.* hanno dimostrato un'associazione dell'onicopatia con la sinovite attiva al PD e le erosioni, per quanto riguarda l'ecografia della mano, in accordo con l'associazione da noi rilevata tra malattia dell'unghia e segnale PD nelle entesi (anche se non con le erosioni) (Bandinelli F, 2014). Dunque, la PsA e la psoriasi risultavano associate anche se solo in alcuni aspetti della malattia dermatologica e in modo indipendente dalla severità e dall'estensione della psoriasi. La correlazione tra erosioni e PASI può essere considerata solo un dato esplorativo interessante che andrà confermato in futuri altri studi su una casistica più ampia.

Diversamente da quanto riscontrato da Scarpa *et al.* (VES 47% e PCR 89%) (Scarpa R, 2007), oltre alla VES (48%), la PCR nel nostro studio era positiva solo in una bassa percentuale di pazienti (30%) e entrambe non correlavano con la severità del quadro ecografico.

Tuttavia, dai nostri dati, la positività della VES e della PCR risultava associata ai parametri ecografici (tranne il PD con la VES e la bursite con la PCR), rispettivamente, contrariamente a quanto riscontrato da Naredo *et al.* nei pazienti affetti da psoriasi isolata (Naredo E, 2011).

Infine, dal nostro studio, è emerso, in modo interessante, l'aumento del rischio di anomalie dell'entesi nella ePsA legato alla predisposizione genetica, non indagata in precedenza in letteratura: gli allotipi HLA-B (B27-B35-B38-B39), l'HLACW6 e il HLA DR4 erano associati a tutti i parametri ecografici escluso le erosioni e solo l'HLACW7 era associato alle erosioni, oltre che agli altri parametri, esclusa la bursite.

Recentemente, Schneeberger *et al.* hanno dimostrato l'associazione di PsA periferica e assiale (mentre la PsA entesitica non è stata analizzata) con HLA-B38 e Cw6, in Argentina, ma non con HLA-B27, B35, B39 e HLA-DR4, senza differenza tra diversi gruppi di esordio di malattia (assiale, poliartritico e oligoartritico) (Schneeberger EE, 2014).

Invece, un nostro recente studio, ha evidenziato nelle ePsA l'associazione di HLA-B27, B38 e DR4 con la sinovite attiva al segnale PD della mano e del polso, con la tenosinovite e

pseudotenosinovite della mano, HLA B35 (polso e mano) e HLA CW6 (polso) con la sinovite attiva (Bandinelli F, 2014).

In particolar modo, la correlazione tra le anomalie ecografiche e l'HLA-Cw6 è interessante in quanto, mentre la sua relazione con la psoriasi di tipo 1 è stata ben dimostrata (Queiro R, 2003), il suo ruolo nella PsA non è stato definitivamente confermato in letteratura.

Anche se McGonagle ha ipotizzato un suo ruolo determinante nelle fasi precoci della malattia (McGonagle D, 2011), la sua relazione con l'impegno articolare è ancora controverso.

Mentre alcuni studi dimostravano una comune predisposizione genetica legata all'HLA CW6 per PsA e la psoriasi di tipo 1 (Ho PYPC, 2008) (Cibulova A, 2013), altri recenti evidenze hanno ipotizzato un suo possibile ruolo protettivo su alcune manifestazioni di patologia in particolare nell'impegno artritico e tenosinovitico della mano nelle ePsA (Bandinelli F, 2014), supportato anche dalla sua correlazione inversa con l'onicopatia che è un predittore dell'artrite (Wilson FC, 2009).

Per quanto riguarda la valutazione ecografica delle entesi, l'unico studio presente in letteratura (Naredo E, 2011) ha indagato

solamente l'associazione tra entesopatia e HLA B27, non trovando alcuna correlazione di rischio.

Futuri altri studi su più ampie coorti che approfondiscano l'associazione tra genetica e patologia dell'entesi potranno chiarire questo aspetto.

CONCLUSIONI

1. L'ecografia ha dimostrato la presenza di entesopatia ed entesite in pazienti affetti da ePsA in alta percentuale
2. L'ecografia ha rilevato alterazioni in sedi diverse e con maggiore sensibilità rispetto all'esame obiettivo. Le singole anormalità ecografiche non correlavano con la conta della dolorabilità alla palpazione delle entesi. Gli indici ecografici non erano correlati con gli indici clinici reumatologici né dermatologici
3. Solo le erosioni, seppur in piccolo numero e con bassa significatività, correlavano con PASI e SHAQ
4. Le singole anormalità ecografiche erano associate a fattori di rischio dermatologici, umorali e genetici

BIBLIOGRAFIA (IN ORDINE ALFABETICO per primo autore)

- Akdeniz O Alayli G, Tosun FC, Diren B, Cengiz K, Selçuk MB, Sünter T, Cantürk F. Early spondyloarthropathy: scintigraphic, biological, and clinical findings in MRI-positive patients. Clin Rheumatol [Rivista]. - 2008 . - Vol. 27:469-74.
- Ash ZR Tinazzi I, Castillo-Gallego C, Kwok C, Wilson C, Goodfield M, Gisondi P, Tan AL, Marzo-Ortega H, Emery P, Wakefield RJ, McGonagle D, Aydin SZ. Psoriasis patients with nail disease have a greater magnitude of underlying systemic subclinical enthesopathy than those with normal nails Ann Rheum Dis [Rivista]. - 2012. - Vol. 71:553-556.
- Aydin SZ Bas E, Basci O, Filippucci E, Wakefield RJ, Çelikel C, Karahan M, Atagunduz P, Benjamin M, Direskeneli H, McGonagle D. Validation of ultrasound imaging for Achilles enthesal fibrocartilage in bovines and description of changes in humans with spondyloarthritis Ann Rheum Dis [Rivista]. - 2010. - Vol. 69:2165-2168.
- Balint PV Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. Ann Rheum Dis [Rivista]. - 2002. - Vol. 61:905-10.
- Bandinelli F Bonacci E, Matucci Cerinic M. Ultrasound-integrated tight control of erosion repair in early psoriatic arthritis after adalimumab treatment. Clin Exp Rheumatol [Rivista]. - 2013. - Vol. 31: 440-442.
- Bandinelli F Denaro V, Prignano F, Collaku L, Ciancio G, Matucci Cerinic M Ultrasonographic wrist and hand abnormalities in Early Psoriatic Arthritis patients: correlation with clinical, dermatological, serological and genetic indices. Clin Exp Rheumatol [Rivista]. - 2014.
- Bandinelli F Matucci Cerinic M. The role of ultrasound of entheses in Spondiloarthritis. The new perspectives in diagnosis and the importance of the "occult enthesitis". European Musculoskeletal Review [Rivista]. - 2012. - Vol. 7:116-120.
- Bandinelli F Milla M, Genise S, Giovannini L, Bagnoli S, Candelieri A, Genise S, Biagini S, Bagnoli S, Matucci Cerinic M Ultrasound discloses enthesal involvement

- in inactive and low active inflammatory bowel disease (IBD) without clinical signs. *Rheumatology (Oxford) [Rivista]*. - 2011. - Vol. 50:1275-9.
- Bandinelli F Prignano F, Bonciani D, Bartoli F, Collaku L, Candelieri A, Lotti T, Matucci-Cerinic M. Ultrasound detects occult enthesal involvement in early psoriatic arthritis independently of clinical features and psoriasis severity *Clin Exp Rheumatol [Rivista]*. - 2012. - Vol. 30: 219-224.
 - Bandinelli F Terenzi R, Matucci Cerinic M. The early spondyloarthritis (eSpA): concept, role of new imaging techniques, therapeutic opportunities and research agenda. *OA arthritis [Rivista]*. - 2013. - Vol. 1-5.
 - Barkham N Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum [Rivista]*. - 2009. - Vol. 60:946-54.
 - Bogliolo L Alpini C, Caporali R, Sciré CA, Moratti R, Montecucco C. Antibodies to Cyclic Citrullinated Peptides in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol [Rivista]*. - 2005. - Vol. 32:511-5.
 - Burden AD Javed S, Bailey M, Hodgins M, Connor M, Tilman D. Genetics of psoriasis: paternal inheritance and a locus on chromosome 6p. *J Investig Dermatol [Rivista]*. - 1998. - Vol. 110: 958-960.
 - Chandran V Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum [Rivista]*. - 2007. - Vol. 57:1560-3.
 - Cibulova A Zajacova M, Fojtikova M, Stolfa J, Sedova L, Cejkova P, Lippert J, Arenberger P, Cerna M. The HLA-Cw*06 allele and 21149 G/T polymorphism of extrapituitary promoter of PRL gene as a possible common genetic predisposing factors to psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis in Czech population *Rheumatol Int [Rivista]*. - 2013. - Vol. 33:913-919.
 - D'Agostino MA Aegerten P, Bechara K, Salliot C, Judet O, Chimenti MS. How to diagnose spondyloarthritis early? Accuracy of peripheral enthesitis detection by power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Di [Rivista]*. - 2011. - Vol. 70:1433-40.
 - D'Agostino MA Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of Peripheral Enthesitis in the Spondylarthropathies by

- Ultrasonography Combined With Power Doppler: A Cross-Sectional Study. *Arthritis Rheum [Rivista]*. - 2003. - Vol. 48: 523-533.
- D'Angelo S Mennillo GA, Cutro MS, Leccese P, Nigro A, Padula A, Olivieri I. Sensitivity of the Classification of Psoriatic Arthritis Criteria in Early Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol [Rivista]*. - 2009. - Vol. 36:368-70.
 - De Miguel E Muñoz-Fernández S, Castillo C, Cobo-Ibáñez T, Martín-Mola E. Diagnostic accuracy of entheses ultrasound in the diagnosis of early spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis [Rivista]*. - 2011. - Vol. 70:434-9.
 - Delle Sedie A Riente L, Filippucci E, Scirè CA, Iagnocco A, Gutierrez M, Valesini G, Montecucco C, Grassi W, Bombardieri S Ultrasound imaging for the rheumatologist XXVI. Sonographic assessment of the knee in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol [Rivista]*. - 2010. - Vol. 28: 147-52.
 - Emery P Evidence supporting the benefit of early intervention in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol [Rivista]*. - 2002. - Vol. 66:s3-s8.
 - Garrett S Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol [Rivista]*. - 1994. - Vol. 21:2286-91..
 - Gisondi P Tinazzi I, El-Dalati G, Gallo M, Biasi D, Barbara LM, Girolomoni G. Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy: a hospital based case-control study. *Ann Rheum Dis [Rivista]*. - 2008. - Vol. 67:26-30.
 - Gladman DD Anhorn KA, Schachter R, Mervat H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol [Rivista]*. - 1986. - Vol. 13:586-59.
 - Gladman DD Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis [Rivista]*. - 2005. - Vol. 64:14-17.
 - Gladman DD Brockbank J. Psoriatic arthritis. *Expert Opin Investig Drugs [Rivista]*. - 2000. - Vol. 9:1511-22.
 - Gladman DD Stafford-Brady F, Chang CH, Lewandowski K, Russell ML. Longitudinal study of clinical and radiological progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol [Rivista]*. - 1990. - Vol. 17: 809-12.

- Grassi W Filippucci E. Is Power Doppler sonography the new frontier in therapy monitoring? *Clin Exp Rheumatol [Rivista]*. - 2003. - Vol. 21:424-28.
- Guero S Guichard S, Fraitag SR. Ligamentary structure of the base of the nail. *Surg Radiol Anat [Rivista]*. - 1994. - Vol. 16: 47-52.
- Gutierrez M Di Geso L, Salaffi F, Bertolazzi C, Tardella M, Filosa G, Filippucci E, Grassi W. Development of a preliminary US power Doppler composite score for monitoring treatment in PsA. *Rheumatology (Oxford) [Rivista]*. - 2012. - Vol. 51: 1261-8.
- Gutierrez M Filippucci E, De Angelis R, Salaffi F, Filosa G, Ruta S, Bertolazzi, C, Grassi W. Subclinical enthesal involvement in patients with psoriasis: an ultrasound study. *Semin Arthritis Rheum. [Rivista]*. - 2011. - Vol. 40:407-12.
- Helliwell PS Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis 2005 [Rivista]*. - 2005. - Vol. 64 (s2): ii3-8.
- Heuft-Dorenbosch L Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, van der Ten H, Mielants H. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis [Rivista]*. - 2004. - Vol. 62:127-32.
- Ho PYPC Barton A, Worthington J, Plant D, Griffiths CEM, Young HS, Bradburn P, Thomson W, Silman A J, Bruce IN. Investigating the role of the HLA-Cw*06 and HLA-DRB1 genes in susceptibility to psoriatic arthritis: comparison with psoriasis and undifferentiated inflammatory arthritis *Ann Rheum Dis [Rivista]*. - 2008. - Vol. 67:677-682.
- Javitz HS Ward MM, Farber E, Nail L, Vallow SG. The direct cost of care for psoriasis and psoriatic arthritis in the United States. *J Am Acad Dermatol [Rivista]*. - 2002. - Vol. 46: 850-60 .
- Kane D Grassi W, Sturrock R, Balint PV. Musculoskeletal ultrasound-a state of the art review in rheumatology. Part 2: Clinical indication for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Rheumatology (Oxford) [Rivista]*. - 2004. - Vol. 43: 829-38.
- Kane D Pathare S. Early psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am [Rivista]*. - 2005. - Vol. 31:641-57.

- Kane D Stafford L, Bresnihan B, Fitzgerald O. A classification study of clinical subsets in an inception cohort of early psoriatic peripheral arthritis-“DIP or not DIP revisited” *Rheumatology [Rivista]*. - 2003. - Vol. 42: 1469-76.
- Kiris A Kaya A, Ozgocmen S, Kocakoc E. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis by power Doppler ultrasonography. *Skeletal Radiol [Rivista]*. - 2006 . - Vol. 35: 522-528.
- Lehtinen A Taavitsainen M, Leirisalo-repo M. Sonographic analysis of enthesopathy in the lower extremities of patients with spondylarthropathies. *Clin Exp Rheumatol [Rivista]*. - 1994. - Vol. 12:143-8.
- Lindquist UR Alenius GM, Husmark T, Theander H, Holmstrom G, Larsson PT, for the Psoriatic Arthritis Group of the Society for Rheumatology. The Swedish Early Psoriatic Arthritis Register-2-years Follow up: A comparison with Early Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol [Rivista]*. - 2008. - Vol. 35: 668-73.
- Mc Gonagle D Lories RJ, Tan AL, Benjamin M. The concept of a “synovio-entheseal complex” and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum [Rivista]*. - 2007. - Vol. 56:2482-91.
- Mc Gonagle D Marzo-ortega H, Benjamin M, Emery P. Report on the second international enthesitis workshop. *Arthritis Rheum [Rivista]*. - 2003. - Vol. 4:896-905.
- Mc Gonagle D Marzo-ortega H, O’connor P, Gibbon W, Hawkey P, Henshaw K, Emery P. Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis [Rivista]*. - 2002. - Vol. 61: 534-7.
- Mc Gonagle D Wakefield RJ, Tan AL, D’Agostino MA, Toumi H, Hayashi K, Emery P, Benjamin M. Distinct topography of erosion and new bone formation in Achilles tendon enthesitis. *Arthritis Rheum [Rivista]*. - 2008. - Vol. 58: 2694-2699.
- McGonagle D Ash Z, Dickie L, McDermott M, Aydin SZ. The early phase of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis [Rivista]*. - 2011. - Vol. 70:i71-i76.
- McGonagle D TanAL, Benjamin M. The nail as a musculoskeletal appendage-implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis. *Dermatology [Rivista]*. - 2009. - Vol. 218:97-102.

- Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, Salonen D, Rubinstein J, Sharp JT, Tsuji W. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.* [Rivista]. - 2004. - Vol. 50:2264-72.
- Moll JM, Wright V. Psoriatic Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* [Rivista]. - 1973. - Vol. 3:55-78.
- Morel M, Boutry N, Demondion X, Legroux-Gerot I, Cotten H, Cotten A. Normal anatomy of the heel entheses: anatomical and ultrasonographic study of their blood supply. *Surg Radiol Anat* [Rivista]. - 2005. - Vol. 27: 176-183.
- Naredo E, Battle-Gualda E, García-Vivar ML, García-Aparicio AM, Fernán-dez-Sueiro JL, Fernández-Prada M, Giner E, Rodríguez-Gomez M, Pina MF, Medina-Luezas JA, Toyos FJ, Campos C, Gutiérrez-Polo R, Ferrer MA, and Ultrasound Group of Spanish Society. Power Doppler ultrasonography assessment of entheses in spondyloarthropathies: response to therapy of enthesal abnormalities. *J Rheumatol* [Rivista]. - 2010. - Vol. 37:2110-7.
- Naredo E, Moller I, De Miguel E, Battle-Gualda E, Acebes C, Brito E, Mayordomo L, Moragues C, Uson J, de Agustín JJ, Martínez A, Rejon E, Rodríguez A, Daude E. High prevalence of ultrasonographic synovitis and enthesopathy in patients with psoriasis without psoriatic arthritis: a prospective case-control study. *Rheumatology (Oxford)* [Rivista]. - 2011. - Vol. 50:1838-48.
- Olivieri I, D'Angelo S, Padula A, Palazzi C. The Challenge of Early Diagnosis of Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* [Rivista]. - 2008. - Vol. 31:3-5.
- Queiro R, Torre JC, Gonzalez S, Lopez-Larrea C, Tinture T, Lopez-Lagunas I. HLA Antigens May Influence the Age of Onset of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* [Rivista]. - 2003. - Vol. 30: 505-507.
- Rudwaleit M, Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Sieper J, Braun J. Magnetic resonance imaging of the spine and the sacroiliac joints in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis during treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis* [Rivista]. - 2005. - Vol. 64:1305-10.
- Salvarani C, Olivieri I, Pipitone N, Cantini F, Marchesoni A, Punzi L, Scarpa R, Matucci-Cerinic M. Recommendations of the Italian Society for Rheumatology for the use of biologic agents in the treatment of psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* [Rivista]. - 2006. - Vol. 24:S72-78.

- Scarpa R Cuocolo A, Peluso R, Attenuo M, Gisonni P, Iervolino S, Di Minno MND, Nicolai E, Salvatore M, Del Puente A. Early Psoriatic Arthritis: The clinical Spectrum. *J Rheumatol [Rivista]*. - 2007. - Vol. 35: 137-141.
- Scarpa R Peluso R, Attenuo M, Manguso F, Spanò A, Iervolino S, Di Minno MND, Nicolai E, Salvatore M, Del Puente A The effectiveness of a traditional therapeutical approach in early psoriatic arthritis: results of a pilot randomised 6 month trial with methotrexate. *Clin Rheumatol [Rivista]*. - 2008. - Vol. 27:823-6..
- Schneeberger EE Gustavo C, Rodríguez G, Granel A, Arturi A, Rosemffet GM, Cocco JAM, Berman A, Spindler A, Morales VH, Clinical and immunogenetic characterization in psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol [Rivista]*. - 2014. - Vol. DOI 10.1007.
- Soderlin MK Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. Quality of life end economic burden of illness in very early arthritis. A population based study in Southern Sweden. *J Rheumatol [Rivista]*. - 2004. - Vol. 31:1717-22.
- Sohn S Schoeffski O, Prinz J, Reich K, Schubert E, Waldorf K, Augustin M. Cost of moderate to sever claque psoriasis in Germany: a multicenter cost of illness study, *Dermatology [Rivista]*. - 2006. - Vol. 21: 137-144.
- Sokoll KB Helliwell PS. Comparison disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthrtis, *J Rheumatol [Rivista]*. - 2001. - Vol. 28: 1842-6.
- Spadaro A Iagnocco A, Perrotta FM, Modesti M, Scarno A, Valesini G. Clinical and ultrasonography assessment of peripheral enthesitis in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford) [Rivista]*. - 2011. - Vol. 50: 2080-6.
- Szkudlarek M Klarlund M, Narvestad E, Court-Payen M, Strandberg C, Jensen KE, Thomsen HS, Ostergaard M. Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Res Ther [Rivista]*. - 2006. - Vol. 8: R52.
- Taylor W Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H and CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum [Rivista]*. - 2006. - Vol. 54:2665-73.

- Tinazzi I, McGonagle D, Biasi D, Confente S, Caimmi C, Girolomoni G, Gisoni P. Preliminary Evidence That Subclinical Enthesopathy May Predict Psoriatic Arthritis in Patients with Psoriasis. *J Rheumatol [Rivista]*. - 2011. - Vol. 38: 2691-2.
- Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, Rudwaleit M, Braun J and ASAS. 2010 update of the international ASAS for the Assessment of SpondyloArthritis international Society recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis [Rivista]*. - 2011. - Vol. 70(6):905-8.
- Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum [Rivista]*. - 2009. - Vol. 61 : 233 - 9; erratum in 2010, 62: 574.
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand [Rivista]*. - 1983. - Vol. 67: 361-70.

Ringraziamenti

Ringrazio il Prof. Marco Matucci Cerinic per le opportunità di collaborazioni scientifiche con altre specialità (Dermatologia dell'Università di Firenze e Gastroenterologia dell'Azienda Ospedaliera Careggi) e con altri Dipartimenti e Società Scientifiche di Reumatologia sia a livello nazionale (Società Italiana di Reumatologia) sia internazionale (Emeunet –associazione di giovani ricercatori europei nell'ambito dell'EULAR- e ASAS –gruppo di studio internazionale sulle SpA-), durante il periodo del dottorato di ricerca.

Ringrazio la Dott.ssa Francesca Prignano (Dipartimento di Dermatologia dell'Università di Firenze) per la collaborazione clinica e scientifica, per la sua stima e la sua amicizia.

Ringrazio il Dott. Roberto Moretti per il suo sostegno negli anni della mia formazione come specialista, per i suoi consigli e per la sua amicizia.

Ringrazio l'ingegner Luciano Ghezzi per la revisione e l'assistenza informatica.

Ringrazio la mia famiglia e le persone vicine al mio cuore che mi hanno sostenuto nella passione per la ricerca e spronato a guardare sempre avanti.