

# **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**SCUOLA DI MEDICINA E CHIURURGIA  
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**DIPARTIMENTO DI MEDICINA**

Direttore: Ch.mo Prof. Paolo Simioni

**U.O.C. CLINICA DERMATOLOGICA**

Direttore: Ch.mo Prof. Mauro Salvatore Alessandro Alaibac

## **TESI DI LAUREA**

**Studio del microcircolo coronarico nei pazienti con psoriasi:  
ruolo del Myocardial Perfusion Reserve Index**

Relatore: Ch.mo Prof. Stefano Piaserico

Correlatrice: Dott.ssa Annagrazia Cecere

Laureando: Giovanni Scalabrin

Anno Accademico 2023/2024



# INDICE

<b>RIASSUNTO</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>2</b>
<b>1. INTRODUZIONE</b>	<b>3</b>
1.1 LA PSORIASI	3
1.1.1 DEFINIZIONE E CARATTERISTICHE GENERALI	3
1.1.2 EPIDEMIOLOGIA	4
1.1.3 EZIOPATOGENESI	5
1.1.3.1 FISIOPATOLOGIA DELL'INFIAMMAZIONE NELLA PSORIASI	6
1.1.3.2 FATTORI GENETICI ED EPIGENETICI	9
1.1.3.3 MICROBIOTA	12
1.1.3.4 FATTORI DI RISCHIO INTRINSECI	12
1.1.3.5 FATTORI DI RISCHIO ESTRINSECI	14
1.1.4 CLINICA	17
1.1.5 DIAGNOSI	20
1.1.6 VALUTAZIONE DELLA SEVERITÀ DELLA MALATTIA	21
1.1.7 COMORBIDITÀ CARDIOVASCOLARI	23
1.1.7.1 OBESITÀ	24
1.1.7.2 DIABETE MELLITO DI TIPO 2	26
1.1.7.3 IPERTENSIONE	27
1.1.7.4 DISLIPIDEMIA	28
1.1.7.5 ATEROSCLEROSI	29
1.1.8 COMORBIDITÀ NON CARDIOVASCOLARI	32
1.1.8.1 ARTRITE PSORIASICA	32
1.1.8.2 NAFLD – NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE	32
1.1.8.3 MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI	33
1.1.8.4 CELIACHIA	33
1.1.8.5 NEOPLASIE	34
1.1.8.6 BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA	34
1.1.8.7 SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NOTTURNE	34
1.1.8.8 UVEITE	35
1.1.8.9 OSTEOPENIA E OSTEOPOROSI	35

1.1.8.10 DEPRESSIONE	36
1.1.9 TRATTAMENTO	36
1.1.9.1 FARMACI TOPICI	38
1.1.9.2 FARMACI SISTEMICI	41
1.1.9.3 FOTOTERAPIA	43
1.1.9.4 FARMACI BIOLOGICI	44
1.2 LA RISONANZA MAGNETICA CARDIACA	48
1.2.1 PRINCIPI DI FUNZIONAMENTO DELLA RISONANZA MAGNETICA	48
1.2.2 IMPIEGO DEL MEZZO DI CONTRASTO NELLA RM CARDIACA	51
1.2.3 RISONANZA MAGNETICA CARDIACA DA STRESS	52
1.2.4 STUDIO MORFOLOGICO E FUNZIONALE DEL CUORE IN RM	56
1.2.5 CARATTERIZZAZIONE TISSUTALE	58
1.2.5.1 T1-MAPPING	58
1.2.5.2 T2-MAPPING	62
1.2.5.3 T2*-MAPPING	64
1.2.5.4 LATE GADOLINIUM ENHANCEMENT	64
1.2.6 VALUTAZIONE DELLA DISFUNZIONE DEL MICROCIRCOLO CORONARICO ATTRAVERSO IL MYOCARDIAL PERFUSION RESERVE INDEX	68
<b>2. SCOPO DELLO STUDIO</b>	<b>71</b>
<b>3. MATERIALI E METODI</b>	<b>72</b>
3.1 POPOLAZIONE DELLO STUDIO E DATABASE	72
3.2 RISONANZA MAGNETICA CARDIACA	72
3.3 ANALISI DEI DATI	73
<b>4. RISULTATI</b>	<b>74</b>
4.1 CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI	74
4.2 T-TEST PER LE DIFFERENZE TRA LE MEDIE DEI VALORI DI MPRI IN FUNZIONE DI DIVERSE VARIABILI	75
4.3 REGRESSIONE LINEARE MULTIVARIATA	83
4.4 TEST DI CORRELAZIONE PER VALORI DI MPRI AD ALTO RISCHIO	88
<b>5. DISCUSSIONE</b>	<b>89</b>
<b>6. CONCLUSIONI</b>	<b>94</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>95</b>

## RIASSUNTO

**Presupposti dello studio.** La psoriasi è associata ad uno stato infiammatorio sistemico e a numerose comorbidità, tra cui spiccano per severità quelle cardiovascolari. Vi sono evidenze in letteratura di un'associazione tra la psoriasi e la disfunzione del microcircolo coronarico, un'entità patologica che costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di eventi cardiovascolari maggiori.

**Scopo dello studio.** L'obiettivo dello studio è di stabilire se la psoriasi sia associata alla disfunzione del microcircolo, valutata in risonanza magnetica cardiaca con il parametro MPRI (*Myocardial Perfusion Reserve Index*). Si vuole inoltre verificare se tale associazione rimanga significativa in un modello multivariato che includa altre variabili associate a rischio o protezione cardiovascolare.

**Materiali e metodi.** In questo studio è stato valutato il parametro MPRI in 15 soggetti con psoriasi e 9 controlli. Per ogni paziente, sono stati raccolti i dati relativi ai principali fattori di rischio cardiovascolare e alle farmacoterapie in atto. L'analisi dei dati è stata condotta con il software IBM SPSS Statistics.

**Risultati.** I pazienti affetti da psoriasi hanno presentato valori di MPRI globale significativamente ridotti rispetto ai controlli (1,41 vs 1,88;  $p=0,023$ ). All'analisi multivariata, la psoriasi è risultata significativamente associata a valori più bassi di MPRI ( $\beta=-0,843$ ;  $p=0,010$ ).

**Conclusioni.** La psoriasi è associata alla disfunzione del microcircolo e i pazienti che ne sono affetti hanno valori di MPRI significativamente più bassi. Secondo i dati dell'analisi multivariata, la psoriasi è indipendentemente associata alla disfunzione del microcircolo.

## ABSTRACT

**Background.** Psoriasis is associated with systemic inflammation and several comorbidities, cardiovascular disease being the most severe among them. Scientific literature has provided evidence of a correlation between psoriasis and coronary microvascular dysfunction, which is a risk factor for major adverse cardiovascular events.

**Aim of the study.** The aim of this study is to ascertain whether psoriasis is associated with microvascular dysfunction, assessed by the cardiac MRI-derived Myocardial Perfusion Reserve Index (MPRI). Additionally, the study seeks to determine whether this association remains significant in a multivariate model that includes other variables associated with cardiovascular risk or protection.

**Materials and methods.** This study assessed the MPRI of 15 patients with psoriasis and 9 control subjects. For every patient, information regarding the main cardiovascular risk factors and drug treatments was collected. Data analysis was conducted using the IBM SPSS Statistics software.

**Results.** Patients with psoriasis had lower mean values of global MPRI, a difference which was proved to be statistically significant (1,41 vs 1,88;  $p=0,023$ ). According to our multivariate linear regression model, psoriasis was significantly associated with lower MPRI values ( $\beta=-0,843$ ;  $p=0,010$ ).

**Conclusions.** Psoriasis is associated with microvascular dysfunction and affected patients have significantly lower MPRI values. According to our multivariate analysis, psoriasis is indeed independently associated with microvascular dysfunction.

# INTRODUZIONE

## 1.1 LA PSORIASI

### 1.1.1 DEFINIZIONE E CARATTERISTICHE GENERALI

La psoriasi è una patologia infiammatoria cronica immunomediata della cute con una prevalenza molto variabile a livello mondiale, compresa tra 0,14% in Asia orientale<sup>1</sup> e il 2-4% in Europa e Nord America<sup>2,3</sup>, che può presentarsi in diverse forme, la più frequente delle quali è la psoriasi a placche<sup>4</sup>. Nell'eziologia multifattoriale di questa patologia ha un ruolo centrale il patrimonio genetico, che predispone il paziente allo sviluppo di placche psoriasiche in seguito all'azione di alcuni trigger ambientali, tra cui l'obesità, il fumo di tabacco, lo stress meccanico a livello della cute, alcuni farmaci ed infezioni, in particolare quelle streptococciche<sup>5,6</sup>. La patogenesi della psoriasi è ascrivibile ad uno stato infiammatorio cronico sistemico, che si manifesta in maniera preponderante a livello cutaneo ma non è circoscritto a tale distretto, sostenuto da molteplici mediatori della flogosi, tra i quali ricoprono un ruolo di spicco il fattore di necrosi tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e le interleuchine IL-17, IL-22 e IL-23<sup>7,8</sup>. Lo spettro di gravità della malattia è molto ampio: da forme di psoriasi a placche localizzate in aree circoscritte (e.g. ginocchia, gomiti, scalpo) si può arrivare, benché di rado, ad un coinvolgimento pressoché completo della superficie cutanea da parte di forme di malattia più severe, come la psoriasi pustolosa generalizzata e quella eritrodermica, potenzialmente responsabili, se non trattate aggressivamente e tempestivamente, di gravi complicanze infettive locali o stati settici sistemici<sup>9</sup> e associate ad un alto rischio di compromissione delle funzioni vitali attraverso l'induzione di danno renale acuto, scompenso cardiaco ad alta gittata ed ipotermia<sup>10</sup>. In ragione del coinvolgimento infiammatorio sistemico che dà vita alle manifestazioni cutanee della psoriasi, i pazienti affetti hanno un rischio aumentato di sviluppare altre patologie con un substrato infiammatorio. Tra queste, la più nota è l'artrite psoriasica, che colpisce fino al 30% dei pazienti affetti da psoriasi<sup>11</sup>, ma è dimostrata anche l'associazione con altre comorbidità maggiori, tra cui ipertensione, diabete di tipo 2, dislipidemia, obesità, malattie

cardiovascolari e MAFLD<sup>5,10,12</sup>. L'impatto della psoriasi sulla mortalità cardiovascolare è molto rilevante, tanto che diversi studi hanno dimostrato un elevato rischio relativo per eventi cardiovascolari maggiori come l'infarto miocardico (RR fino a 3,10 per la psoriasi severa<sup>13</sup>). Nella gestione della psoriasi bisogna, inoltre, tenere in considerazione le importanti implicazioni psicosociali della patologia, che aumenta il rischio dei pazienti di essere soggetti a stress psicologico, ansia e depressione<sup>14,15</sup>, fattori che sono peraltro associati a resistenza al trattamento o ad un peggioramento del quadro dermatologico stesso<sup>6</sup>, con l'innescare un pericoloso circolo vizioso.

Poiché è ben nota in letteratura l'associazione tra le malattie infiammatorie con interessamento sistemico, ad esempio l'artrite reumatoide<sup>16</sup>, la gotta<sup>17</sup> e la psoriasi<sup>18</sup>, e le comorbidità cardiovascolari, è opportuno valutare le diverse strategie per calcolare il rischio dei pazienti affetti dalle predette patologie di essere soggetti ad eventi cardiovascolari maggiori, in modo da poter mettere in atto le misure preventive – siano esse modifiche dello stile di vita, terapie farmacologiche, procedure interventistiche o combinazioni di questi elementi – per minimizzare l'eccesso di rischio conferito dalla presenza della condizione morbosa.

### **1.1.2 EPIDEMIOLOGIA**

La psoriasi è una patologia diffusa a livello globale, ma con un'ampia variabilità nella sua prevalenza ed incidenza in base a regione geografica, età ed etnia.<sup>3,19</sup>

In Europa ed America del Nord, la prevalenza negli adulti è particolarmente elevata ed è stimata intorno al 2-4%<sup>3</sup>, con valori ancora più alti raggiunti in Norvegia (4,82%)<sup>20</sup> ed in Francia (5,1%),<sup>21</sup> In Italia e negli Stati Uniti d'America, il dato si attesta intorno al 3%.<sup>22-24</sup> In altre aree del mondo, la prevalenza della psoriasi è molto più bassa: nell'Asia orientale solo lo 0,14% della popolazione ne è affetto, con Taiwan che conta solo lo 0,05% di prevalenza, risultando il Paese con il dato più basso a livello globale<sup>1</sup>.

Oltre alla geografia, anche l'età è un fattore correlato alla prevalenza della psoriasi, che nelle fasce d'età pediatriche è inferiore a quella riscontrata negli adulti, con un valore, per la popolazione Europea, dello 0,71% tra la nascita ed i

18 anni ed un trend di aumento con l'età (prevalenza dello 0,37% nella fascia 0-9 anni e dell'1,01% nella fascia 10-18 anni).<sup>25</sup> In Asia orientale, la prevalenza nella popolazione pediatrica è dello 0,02%.<sup>1</sup>

L'etnia è un altro fattore in grado di influenzare la prevalenza della psoriasi, che, negli Stati Uniti d'America – e pertanto a parità di localizzazione geografica – risulta, nella popolazione di età pari o superiore ai 20 anni, maggiore nei caucasici (3,6%) che negli individui asiatici (2,5%), ispanici (1,9%) ed africani/afroamericani (1,5%).<sup>24</sup> Al contrario dei tre fattori precedentemente descritti, il sesso non costituisce, secondo le più recenti pubblicazioni scientifiche, un fattore in grado di determinare un aumento della prevalenza della psoriasi.<sup>24,26</sup>

L'incidenza della psoriasi ha un andamento bimodale<sup>27</sup>, con leggere differenze tra sesso femminile e sesso maschile: nelle femmine i due picchi d'incidenza sono tra i 18 e i 29 anni e tra i 50 e i 59 anni, nei maschi il primo picco è tra i 30 e i 39 anni e il secondo tra i 60 e i 79 anni.<sup>1</sup>

Il dato dell'incidenza presenta ampie variazioni a seconda della regione considerata: in Europa il dato più basso è quello della Russia (31,4/100.000 persone-anno)<sup>28</sup> e quello più alto è quello riferito alla Germania (521,1/100.000 persone-anno)<sup>29</sup>. In Italia, l'incidenza è di 321/100.000 persone-anno negli adulti<sup>30</sup>, mentre è di 57/100.000 pazienti-anno nella popolazione al di sotto dei 14 anni, dimostrando la nota minor diffusione della patologia nelle fasce d'età pediatriche.<sup>31</sup>

### 1.1.3 EZIOPATOGENESI

Nella patogenesi della psoriasi è coinvolta una pletora di diversi fattori, tra i quali spetta un ruolo preminente alla genetica individuale e ai fattori ambientali che agiscono da innesco (*trigger*) della patologia in un paziente predisposto. Il processo patologico che porta alle manifestazioni cliniche ha origine da uno stato infiammatorio prodottosi a livello epidermico in conseguenza dei predetti fattori scatenanti, che concorre allo sviluppo dei tratti distintivi della malattia allo studio microscopico della cute affetta da placca psoriasica: proliferazione incontrollata dei cheratinociti che porta ad ispessimento dell'epidermide (acantosi), assottigliamento dello strato granuloso, dilatazione dei capillari ed infiltrato

infiammatorio di cellule T, macrofagi e neutrofili nel derma e nell'epidermide.<sup>5,8,32,33</sup>

### 1.1.3.1 FISIOPATOLOGIA DELL'INFIAMMAZIONE NELLA PSORIASI

All'origine del processo patologico che conduce alla psoriasi vi è l'attivazione aberrante del sistema immunitario, sia nella sua componente innata che in quella adattativa. Sono riconosciute due fasi di malattia psoriasica, una d'innescio dell'infiammazione – da parte delle citochine rilasciate in seguito ad un danno epidermico – e una di automantenimento. Nel decorso e nella progressione della patologia anche alla cessazione dell'azione dell'agente lesivo risulta determinante la coesistenza di uno stato autoinfiammatorio intraepidermico con l'attivazione autoimmune delle cellule T, condizione che è in grado di instaurare un'infiammazione cronica che si autosostiene grazie all'azione dell'asse infiammatorio TNF $\alpha$ -IL23-Th17.<sup>8</sup>

Si ritiene che all'origine del processo infiammatorio psoriasico vi sia l'attivazione delle cellule dendritiche secondo modalità tuttora oggetto d'indagine. Un possibile meccanismo d'attivazione di queste *antigen-presenting cells* sembra essere la secrezione di peptidi antimicrobici (AMPs – antimicrobial peptides) – come la LL-37, la proteina S100 e le  $\beta$ -defensine, AMPs che risultano tutti iperespressi nelle placche psoriasiche<sup>34</sup> – da parte dei cheratinociti danneggiati, teoria che potrebbe giustificare il noto fenomeno di Koebner (cfr. 1.1.2.4 FATTORI DI RISCHIO ESTRINSECI), in base al quale si assiste allo sviluppo di placche psoriasiche in corrispondenza delle zone di cute sottoposte a traumi. I peptidi antimicrobici, e in particolare LL-37, che deriva dalla catelicidina, hanno la capacità di formare complessi con il DNA ed attivare i toll-like receptors delle cellule dendritiche plasmocitoidi, determinando la produzione di IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ , a sua volta responsabili di una stimolazione paracrina che induce le cellule dendritiche mieloidi a maturare ed attivarsi al contatto con i complessi LL-37/RNA, presentando questi antigeni ai linfociti T naïve ed inducendo la loro differenziazione in Th1 e – soprattutto – Th17, attraverso la secrezione di TNF- $\alpha$ , IL-23 e IL-12. I linfociti Th17 sono una popolazione di cellule T CD4+ che producono le citochine IL-17A/F, IL-21, IL-22, IL-26 e IL-29 e TNF- $\alpha$ . Lo stato infiammatorio che si genera è responsabile dell'attivazione dei cheratinociti e

della loro proliferazione, indotta principalmente da IL-17, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  (prodotto dai Th1), ma la stimolazione citochinica è anche alla base dell'autoalimentazione dell'infiammazione locale. I cheratinociti, infatti, producono, sotto lo stimolo dei mediatori Th17 diversi fattori responsabili di un'amplificazione del processo flogistico. Innanzitutto, TNF- $\alpha$  e IL-17 attivano pathway di segnalazione che fanno capo alla sintesi e al rilascio da parte dei cheratinociti di ulteriori peptidi antimicrobici che stimolano le cellule dendritiche.<sup>35</sup> In aggiunta, IL-17, IL-22 e TNF- $\alpha$  sono responsabili dell'up-regulation di numerose chemochine, tra cui CCL20, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5 e CXCL8, che promuovono la chemiotassi di neutrofili, macrofagi e cellule dendritiche.<sup>36,37</sup> I cheratinociti sintetizzano anche IL-17C sotto lo stimolo dell'IL-17A/F prodotta dai Th17: questa citochina è in grado di aumentare ulteriormente l'espressione di diversi geni correlati alla psoriasi che possono indurre le cellule Th17 a produrre ancor più interleuchine, tra cui IL-17A/F. La proliferazione dei cheratinociti dell'epidermide è causata da due diverse vie: dall'infiammazione attraverso i mediatori IL-17, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  e dai complessi LL-37/DNA.<sup>5,8,38-42</sup>

Alla luce di quanto descritto finora, risulta evidente il ruolo dell'IL-17 e del TNF- $\alpha$  come effettori finali nelle vie di segnalazione coinvolte nella patogenesi della psoriasi. Quella dell'interleuchina 17 è una famiglia di citochine di cui fanno parte sei varianti (IL-17A-F<sup>43</sup>). Le principali interleuchine del gruppo coinvolte nella patogenesi della psoriasi sono la IL-17A e la IL-17F, prodotte dai Th17, che sono in grado di esercitare un'azione pleiotropica, tale da giustificare il suo ruolo di spicco nella patologia psoriasica. L'IL-17A/F induce la proliferazione dei cheratinociti, ne riduce il grado di differenziamento, stimola la sintesi da parte di queste cellule di peptidi antimicrobici (LL-37 e  $\beta$ -defensine), citochine pro-infiammatorie (TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6) e chemochine (CXCL8-CXCL11, CCL20). Risulta pertanto evidente che IL-17A/F non è solo responsabile del processo infiammatorio psoriasico, ma è anche il principale effettore del suo processo di autoalimentazione. Il TNF- $\alpha$ , invece, è prodotto dalla maggior parte delle cellule coinvolte nel processo patologico che conduce alla psoriasi e i punti nodali in cui agisce sono due. Innanzitutto, il TNF- $\alpha$  può regolare la produzione di IL-23: la sua secrezione da parte dei cheratinociti e delle cellule che partecipano al processo infiammatorio induce la sintesi da parte delle cellule dendritiche delle interleuchine IL-12 e IL-23, che inducono il differenziamento delle cellule T

naïve rispettivamente in Th1 e Th17. Mentre i linfociti Th17 producono, come effettori, IL-17A/F e le altre interleuchine a cui si è fatto cenno sopra, i Th1 amplificano ulteriormente il signaling mediato da TNF- $\alpha$ , che è il loro principale prodotto insieme all'IFN- $\gamma$  e ha un effetto pro-infiammatorio, oltre a stimolare la proliferazione dei cheratinociti. Inoltre, anche se il principale regolatore della secrezione di IL-17A/F da parte delle cellule Th17 è IL-23, sembra che anche il TNF- $\alpha$  possa contribuire ad un'aumentata sintesi di questa interleuchina. In ragione di tutte queste considerazioni sul TNF- $\alpha$  e sull'IL-17A/F, risulta evidente il razionale terapeutico dell'inibizione di questi target da parte di molti anticorpi monoclonali approvati dalle agenzie regolatorie di tutto il mondo, dei quali si tratterà oltre.<sup>39,41,44,45</sup>

Oltre alle due predette citochine, di indubbia rilevanza nelle fasi finali della patogenesi, è stato approfondito, negli ultimi anni, il ruolo dell'IL-23, mediatore che agisce a monte della pathway patogenetica e la cui inibizione, pertanto, può potenzialmente aggirare i problemi derivanti da un insufficiente blocco esercitato dagli anticorpi monoclonali diretti contro gli effettori finali dell'infiammazione. IL-23 è prodotta, inizialmente, da parte delle cellule dendritiche mieloidi stimulate da quelle plasmocitoidi, e stimola il differenziamento e la proliferazione dei linfociti Th17. Tuttavia, una volta instauratosi il processo infiammatorio, che coinvolge anche la chemiotassi e l'attivazione di cellule della linea monocito-macrofagica, queste ultime possono a loro volta amplificare l'attivazione delle cellule Th17 sintetizzando ulteriore IL-23, contribuendo a sostenere l'infiammazione anche alla cessazione del fattore scatenante (e.g. fenomeno di Koebner o qualsiasi altro trigger descritto in seguito). IL-23, agendo sulle cellule Th17, stimola la sintesi di IL-17A/F, IL-22, IL-26, IFN- $\gamma$ , e GM-CSF.<sup>39,46</sup>

Poiché si è citato, all'apertura dell'attuale capitolo, il coinvolgimento dell'autoimmunità nella psoriasi, è necessario chiarire tale aspetto per completare la descrizione dei processi ad oggi noti che contribuiscono al milieu infiammatorio di questa patologia di elevata complessità. Il predetto LL-37 è il principale autoantigene rilevabile nei pazienti affetti da psoriasi, con cellule T CD4 e/o CD8 specificamente dirette contro di esso rilevabili in due terzi dei soggetti affetti psoriasi moderata o severa. È stato inoltre dimostrato che le cellule T CD4 specifiche per LL-37 producono alcuni dei mediatori più importanti nella patogenesi della psoriasi, tra cui IL-17, IL-21 e IL-22.<sup>47</sup> Un altro target di processi

autoimmuni con un ruolo dimostrato nella psoriasi è ADAMTS-like protein 5 (ADAMTSL5), un antigene melanocitario che viene presentato esclusivamente dall'HLA-C\*06:02.<sup>48</sup>

A corredo di tutte le informazioni presentate, si aggiunge anche che esiste un meccanismo di malattia che sfugge al controllo delle tradizionali terapie contro la psoriasi a causa del coinvolgimento di una pathway di segnalazione completamente diversa da quella descritta finora: è il caso dell'inflammasoma AIM2 (Absent In Melanoma 2) un rilevatore del dsDNA intracellulare che, se attivato, porta alla sintesi e al rilascio nello spazio extracellulare di IL-1 $\beta$  e IL-18.<sup>49</sup>

La figura 1 riassume la patogenesi della psoriasi.

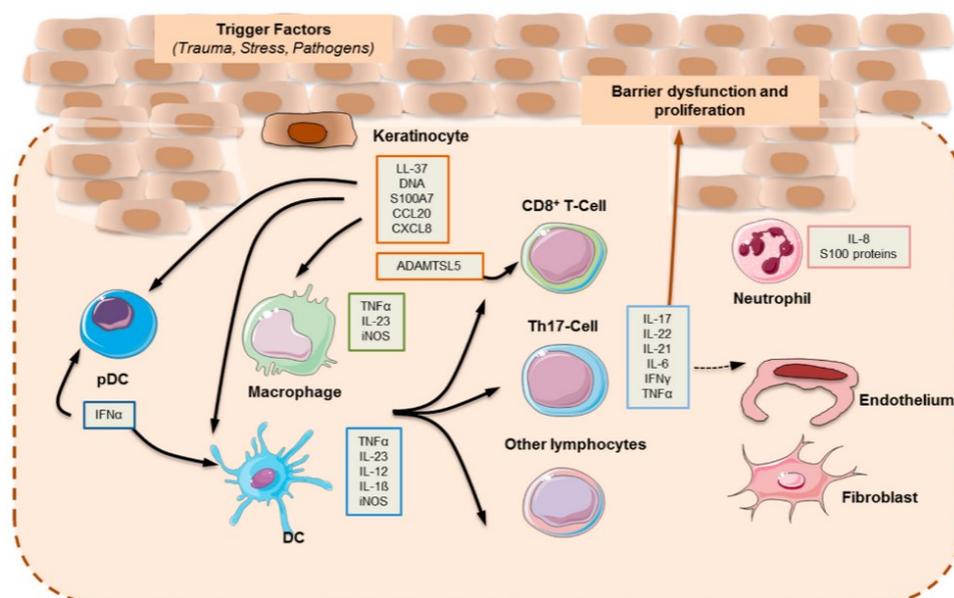


Figura 1 – Schema riassuntivo della patogenesi della psoriasi. (pDC: cellule dendritiche plasmocitoidi; DC: cellule dendritiche classiche/mieloidi).<sup>8</sup>

### 1.1.3.2 FATTORI GENETICI ED EPIGENETICI

Nello sviluppo della psoriasi è molto probabilmente coinvolta una componente genetica, suggerita sia dal fatto che i gemelli monozigoti hanno un tasso di concordanza nello sviluppo della malattia nettamente maggiore (35-73%) rispetto a quelli dizigoti (12-20%), sia dall'aggregazione familiare dei casi, con un rischio aumentato di sviluppare la malattia per i parenti di primo e secondo grado degli affetti da psoriasi. La familiarità per psoriasi nei bambini affetti è presente in una percentuale elevatissima di casi, intorno al 70%.<sup>50-53</sup>

Ad oggi, sono stati identificati oltre ottanta loci di suscettibilità per la psoriasi<sup>5</sup>, nove dei quali sono stati definiti, in ragione della loro frequente associazione con la psoriasi, *psoriasis susceptibility genes*. Si fa riferimento a questi geni con la sigla PSORS1-9 e la loro identificazione è avvenuta grazie a degli studi di linkage, una tipologia d'indagine che mira ad identificare geni di suscettibilità alle patologie studiandone la co-segregazione con i fenotipi clinici oggetto d'indagine.<sup>52,54</sup> Il gene PSORS1 è quello che conferisce il maggior rischio di sviluppare la psoriasi ed è ritenuto responsabile del 35-50% dell'ereditabilità della patologia.<sup>52,54</sup> Esso corrisponde al gene del complesso d'istocompatibilità HLA-Cw6 (HLA-C\*06:02), che è fortemente correlato alla psoriasi ad esordio acuto ed in giovane età, oltre che al fenotipo clinico di psoriasi guttata<sup>55</sup>, è presente in oltre il 60% degli affetti e conferisce un rischio relativo di sviluppare la malattia di 8,9 se è presente in eterozigosi e di 23,1 se in omozigosi. L'omozigosi per HLA-Cw6 è risultata anche associata ad un esordio clinico della malattia anticipato di quasi tre anni rispetto a quello dei pazienti eterozigoti.<sup>56</sup> Il gene PSORS1, benché fortemente rilevante nell'aumentare il rischio della psoriasi early-onset, non è risultato associato ad un incremento dell'incidenza di malattia dopo i cinquant'anni d'età, suggerendo la presenza di altri fattori genetici coinvolti nella patogenesi delle forme ad esordio tardivo.<sup>57</sup> Si ritiene che il meccanismo secondo cui questa variante allelica dell'HLA di classe I predispone alla psoriasi sia la sua capacità di presentare antigeni come LL-37 e ADAMTSL5 ai linfociti T CD8, stimolando la produzione di IL-17 e IFN- $\gamma$ .<sup>58,59</sup>

Tra gli altri geni di suscettibilità alla psoriasi, gli unici studi di linkage che hanno prodotto risultati validati sono stati quelli relativi PSORS2 e PSORS4, codificanti rispettivamente i geni CARD14 e LCE (Late Cornified Envelope). Il prodotto del gene CARD14 fa parte della famiglia delle proteine CARD, che costituiscono un complesso di scaffolding per NF- $\kappa$ B. Sono state riscontrate numerose mutazioni missenso di questo gene, che sono ritenute responsabili di un'attivazione aberrante della via di NF- $\kappa$ B in seguito ad un evento scatenante. Esse sono associate in particolare alla psoriasi pustolosa generalizzata, mentre sembra che non conferiscano un rischio aumentato di psoriasi volgare.<sup>60-62</sup> I geni LCE codificano proteine dello strato corneo coinvolte nel differenziamento terminale dell'epidermide: diversi polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs – Single Nucleotide Polymorphisms) sono associati allo sviluppo della psoriasi.<sup>54</sup> Il

coinvolgimento di questo gene suggerisce la presenza di un contributo alla malattia da parte di un'alterata funzione della barriera cutanea.

La suddetta via di NF- $\kappa$ B ha un ruolo di spicco nel signaling intracellulare che porta alla sintesi dei mediatori infiammatori coinvolti nella genesi del processo infiammatorio responsabile della psoriasi: alla sua attivazione è imputabile la sintesi di IL-17 e TNF- $\alpha$ , il cui ruolo di spicco in questo contesto è stato già illustrato. Tuttavia, non è solo il gene CARD14 che, se mutato, può alimentare l'iperattivazione di questa via di segnalazione intracellulare: è stata riscontrata, attraverso dei genome-wide association studies (GWAS), una correlazione tra la psoriasi e varianti geniche di NFKBIA, TNIP1, and TRAF3IP2, che sono proteine regolatorie della via di NF- $\kappa$ B<sup>8</sup>, elemento che corrobora ulteriormente la tesi che vede in questa pathway il punto nodale dell'infiammazione che porta alla psoriasi.

Anche per la pathway dell'IL-23 sono stati riscontrati alcuni SNPs che si associano ad un rischio aumentato o diminuito di sviluppare la malattia. In particolare, essi riguardano i geni IL23A, IL23R e IL12B. Risulta particolarmente interessante la funzione protettiva della variante genica R381Q di IL23R (recettore dell'IL-23), che, contrariamente a tutti gli SNPs considerati finora, responsabili solo di un rischio aumentato rispetto alla popolazione generale, riduce il rischio di psoriasi, morbo di Crohn e spondilite anchilosante attraverso l'attenuazione dell'attivazione IL-23-mediata dei linfociti Th17.<sup>63,64</sup>

Le evidenze appena esposte non sono, tuttavia, sufficienti a spiegare il motivo per cui non tutti i pazienti con uno o più polimorfismi genici associati ad aumentato rischio di psoriasi sviluppino effettivamente la malattia. Pertanto, al fine di valutare l'impatto di fattori epigenetici sull'espressione differenziale dei suddetti geni, sono stati indagati i pattern di espressione genica, attraverso studi di trascrittomici. Tra le evidenze raccolte vi è il riscontro di un'espressione aberrante di diversi miRNA (micro-RNA), tra cui il trascritto miR-21, coinvolto nella riduzione dell'espressione della metalloproteinasi TIMP-3, nell'aumento della sintesi del tumor necrosis factor- $\alpha$ -converting enzyme e nell'incrementata espressione di ADAM17, che codifica una disintegrina e la metalloproteinasi 17.<sup>65</sup> Un altro importante miRNA sovraespresso nella psoriasi è miR-31, che è risultato essere coinvolto, a livello dei cheratinociti, nell'attivazione della via NF- $\kappa$ B e nell'espressione di IL-1 $\beta$ , CXCL1, CXCL5 e CXCL8.<sup>66</sup> Uno studio ha riscontrato

un'aumentata espressione di lncRNA (long non-coding RNA) in prossimità dei loci di geni importanti nella patogenesi della psoriasi come CARD14, LCE3B/LCE3C e IL23R: non è chiaro se e come questi lncRNA siano in grado di modulare l'espressione genica, ma è stato ipotizzato, in ragione della loro stretta vicinanza ai loci codificanti geni determinanti per lo sviluppo della psoriasi, che la loro espressione possa giocare un ruolo nel contribuire ad aumentare il rischio di malattia.<sup>67</sup>

### **1.1.3.3 MICROBIOTA**

I pazienti affetti da psoriasi presentano frequentemente delle alterazioni del microbiota cutaneo, che potrebbero essere sia una causa che una conseguenza della patologia. Alla luce delle pathway di segnalazione coinvolte nell'attivazione dell'infiammazione che dà origine alla malattia, è ragionevole considerare il ruolo delle anomalie della flora microbiologica cutanea come potenziale fattore scatenante. Uno studio ha rilevato un aumento della quota di batteri del phylum Firmicutes ed una riduzione della percentuale di colonizzazione dei batteri del phylum Actinobacteria e del genere *Propionibacterium* sulla cute dei pazienti psoriasici rispetto ai controlli sani.<sup>68</sup> Un altro studio ha riscontrato un aumento del phylum Proteobacteria nei pazienti psoriasici e ha confermato la ridotta percentuale di positività al genere *Propionibacterium* nella cute dei pazienti affetti rispetto a quelli sani, aggiungendo che anche per il genere *Staphylococcus* si assiste ad una riduzione della frequenza di colonizzazione in caso di psoriasi manifesta.<sup>69</sup>

### **1.1.3.4 FATTORI DI RISCHIO INTRINSECI**

La psoriasi è una patologia ad eziologia multifattoriale ed è noto il contributo di una pleora di fattori all'aumento del rischio di sviluppare la malattia o di provocare ricadute dopo la remissione o la risposta alla terapia.

Tra questi, uno dei più significativi è lo stato metabolico sistemico: la sindrome metabolica è significativamente più frequente nei pazienti affetti da psoriasi rispetto ai sani, come dimostrato da una metanalisi.<sup>70</sup>

Considerando singolarmente i diversi elementi che concorrono a costituire il complesso patologico della sindrome metabolica, si osserva che tutti sono caratterizzati da un'evidente associazione con la psoriasi. Innanzitutto, l'obesità ha una prevalenza di molto maggiore nei pazienti con psoriasi rispetto ai controlli sani (uno studio spagnolo ha riportato prevalenze del 29% e del 16%, rispettivamente)<sup>71</sup> ed è fortemente associata all'insorgenza e alle ricadute della malattia.<sup>72,73</sup> Una metanalisi del 2012 ha stabilito che, sulla base di sedici studi sulla correlazione tra la psoriasi e l'obesità, l'odds ratio di quest'ultima per i pazienti psoriasici è di 1,66, con un valore che arriva addirittura a 2,23 per i pazienti con psoriasi severa.<sup>74</sup> Vi è una correlazione tra la severità dell'obesità e quella della patologia psoriasica, con un PASI (Psoriasis Area and Severity Index) che aumenta all'aumentare del BMI<sup>75</sup> e che regredisce in seguito al calo ponderale.<sup>76</sup> È stato altresì documentato un aumento del 12% (HR 1.12, 95% CI: 1.01–1.24) del rischio di inefficacia del trattamento per ogni aumento di 5 unità del BMI.<sup>71</sup>

Oltre all'obesità, diversi altri fattori metabolici contribuiscono alla slatentizzazione della psoriasi nei pazienti predisposti. Tra questi, l'insulino-resistenza è stata dimostrata essere più frequente negli affetti da psoriasi non obesi che nei pazienti sani,<sup>77</sup> oltre a presentare una correlazione con la severità del quadro clinico valutato con il PASI.<sup>78</sup> Una metanalisi pubblicata su JAMA Dermatology ha confermato l'associazione tra psoriasi e diabete mellito, con un OR per la presenza di diabete mellito di 1,59 nei pazienti affetti da psoriasi, dato che sale a 1,97 nel caso della psoriasi severa.<sup>79</sup> Anche la dislipidemia è correlata alla psoriasi: è presente in oltre il 60% dei pazienti ed è frequente il riscontro di ipertrigliceridemia e bassi livelli di HDL, parametri che presentano peraltro una correlazione con il PASI.<sup>80</sup> Infine, anche l'ipertensione arteriosa è un fattore che sovente si associa alla psoriasi, arrivando a colpire quasi il 40% degli affetti, contro il 30% circa della popolazione generale.<sup>81,82</sup> I meccanismi patogenetici alla base della correlazione tra queste patologie e la psoriasi verranno discussi dettagliatamente nella sezione dedicata alle comorbidity.

Infine, un ulteriore fattore di rischio sia per l'esordio che per le ricadute della psoriasi è lo stress psicosociale, che agisce secondo meccanismi non del tutto compresi e tuttora oggetto d'indagine.<sup>83,84</sup> Secondo alcune pubblicazioni scientifiche, sembra essere coinvolta una disregolazione della funzione dell'asse

ipotalamo-ipofisi-surrene: rispetto ai controlli sani, i pazienti affetti da psoriasi hanno livelli di ACTH e IL-17 aumentati e livelli di cortisolo ridotti, condizione che potrebbe concorrere ad alimentare lo stato proinfiammatorio caratteristico della patologia.<sup>85</sup>

### 1.1.3.5 FATTORI DI RISCHIO ESTRINSECI

I fattori ambientali hanno un ruolo di primo piano nel determinare l'insorgenza della psoriasi nei pazienti predisposti. Il fumo di sigaretta è stato da sempre riconosciuto come un elemento di rischio per lo sviluppo e l'aggravarsi della psoriasi. Secondo una metanalisi, i pazienti con psoriasi moderato-severa hanno un OR per il tabagismo di 1,78<sup>86</sup>. I fumatori affetti psoriasi presentano inoltre un PASI medio nettamente più elevato rispetto agli affetti da psoriasi senza abitudine al fumo (5,9 contro 2,3). Per di più, i fumatori hanno un PASI che aumenta all'aumentare delle sigarette fumate espresse come pacchetti/anno ed il rischio di essere affetti da psoriasi moderato-severa (PASI>10) è quasi triplicato per i fumatori rispetto ai non fumatori.<sup>87,88</sup>

Oltre al fumo, anche il consumo di alcol è notoriamente associato ad un incrementato rischio di sviluppare la psoriasi, contribuendo ad alimentare l'infiammazione sistemica e a stimolare una proliferazione aberrante di linfociti e cheratinociti. Oltre a ciò, l'alcol può interferire con il metabolismo epatico di alcuni farmaci anti-psoriasi, esponendo i pazienti a pericolosi effetti avversi e allo sviluppo di comorbidità epatiche.<sup>89,90</sup>

Uno degli agenti scatenanti più noti è lo stress meccanico: la comparsa di nuove lesioni psoriasiche a livello di una porzione di cute precedentemente sana in conseguenza dell'azione di un qualsiasi agente lesivo è detta fenomeno di Koebner o isomorfismo reattivo. Gli agenti scatenanti possono essere ustioni, morsi di animale<sup>91</sup>, vere e proprie incisioni chirurgiche<sup>92</sup>, il danno esercitato sulla cute durante i tatuaggi<sup>93</sup>, insulti meccanici di lieve entità come la compressione degli elastici delle maschere facciali sulla cute retroauricolare<sup>94</sup> e le radiazioni ionizzanti utilizzate per la radioterapia.<sup>95</sup> Secondo la letteratura, circa un quarto dei pazienti affetti da psoriasi sviluppa, prima o poi, una lesione psoriasica di nuova insorgenza scatenata da un traumatismo locale, con una latenza stimata di

10-14 giorni.<sup>96</sup> Sebbene l'isomorfismo reattivo sia tradizionalmente associato alla psoriasi, è stato descritto anche in altre patologie, come la vitiligine e il lichen planus. Il meccanismo molecolare responsabile del fenomeno di Koebner non è ancora completamente chiaro e tra i possibili fattori coinvolti nello scatenamento del processo flogistico e della susseguente lesione psoriasica sono stati identificati dei mediatori infiammatori derivati dai mastociti, il nerve growth factor (NGF), il vascular endothelial growth factor (VEGF), le integrine  $\alpha_2\beta_1$ , le proteine S100A7 e S100A15, l'aumento del rapporto linfociti T CD4/CD8, la down-regolazione delle policistine e del recettore atipico delle chemochine ACKR2, la ridotta espressione del recettore NMDAR sui cheratinociti e l'aumento generalizzato delle chemochine nell'epidermide sottoposto a trauma.<sup>97</sup>

Le infezioni costituiscono un altro importante elemento di rischio. Quelle streptococciche sono tradizionalmente riconosciute come fattori scatenanti della psoriasi guttata,<sup>98</sup> ma sono stati descritti anche dei casi di psoriasi pustolosa indotta dall'antigene dello streptococco.<sup>99,100</sup> Il batterio *Staphylococcus Aureus* è ritenuto responsabile dell'aggravamento di lesioni psoriasiche preesistenti, ma si sospetta anche un ruolo di agente scatenante da parte del suo superantigene.<sup>101</sup> Infine, il virus HIV è associato ad un hazard ratio di 1,8 di essere affetti da psoriasi e sembra conferire un maggior rischio di sviluppare la malattia soprattutto nei pazienti portatori dell'allele HLA-Cw6.<sup>101,102</sup>

Non solo le infezioni, ma anche le vaccinazioni possono indurre la psoriasi, secondo meccanismi che possono coinvolgere la presentazione dell'antigene e la stimolazione della produzione di citochine, con i conseguenti effetti sulla malattia a livello cutaneo. È stata documentata da diversi studi clinici un'associazione tra l'esordio e/o il peggioramento clinico della psoriasi e i vaccini antinfluenzale, antitubercolare (BCG), a vettore adenovirale, antipneumococcico e anti tetanodifterite.<sup>103-108</sup>

Un ulteriore fattore di rischio degno di nota è costituito dai farmaci, che possono non solo aggravare una psoriasi preesistente ma anche scatenarla in un paziente precedentemente sano (è il caso della cosiddetta *drug-induced psoriasis*). In alcuni casi la psoriasi è indotta direttamente da un effetto molecolare del farmaco: nel caso dell'imiquimod, per esempio, il *primum movens* è l'azione di agonista del TLR7 esercitata dal farmaco, che innesca la pathway infiammatoria descritta

in precedenza.<sup>109</sup> Al contrario, in altri casi la psoriasi è indotta da reazioni avverse ai farmaci che si manifestano a livello cutanea (e.g. reazioni allergiche/d'ipersensibilità o fototossicità) che innescano un vero e proprio fenomeno di Koebner.<sup>110</sup> Tra i farmaci che possono causare la psoriasi vi sono i  $\beta$ -bloccanti, il litio, antimalarici come la cloroquina, IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ , anticorpi monoclonali inibitori del checkpoint immunitario anti-PD1, anticorpi monoclonali anti-VEGF, il rituximab e il bupropione.<sup>110</sup> Infine, è possibile che la psoriasi venga indotta da farmaci che – almeno in teoria – dovrebbero contrastare le pathway infiammatorie responsabili della malattia: è il caso degli anticorpi anti-TNF- $\alpha$ .<sup>111</sup>

Anche l'inquinamento atmosferico può arrecare danno alla cute secondo diversi meccanismi, il più importante dei quali è lo stress ossidativo. Esso può essere provocato dagli idrocarburi policiclici aromatici, dagli ossidi, dal particolato atmosferico, da composti organici volatili e dal fumo di sigaretta. Lo stress ossidativo può innescare dei processi flogistici a livello della cute che possono autopropagarsi secondo il modello infiammatorio descritto sopra oppure indurre microlesioni cutanee e conseguente koebnerizzazione. Anche il cadmio assunto con la dieta o inalato potrebbe contribuire ad aumentare il rischio di psoriasi, come suggerito da uno studio che ha riscontrato livelli di questo metallo pesante nettamente più elevati nei pazienti con psoriasi che nei controlli sani. Il meccanismo ipotizzato è quello di un aumento generalizzato delle citochine pro-infiammatorie a livello sistemico in presenza di alti livelli di cadmio.<sup>112</sup>

La radiazione UV si divide in due sottotipi: oltre il 95% dei raggi UV che raggiungono la superficie terrestre sono UVA (315-400 nm), mentre l'1%-5% sono UVB (280-315 nm). La fototerapia è stata storicamente impiegata su vasta scala per il trattamento della psoriasi e, attualmente, sia gli UVB a banda stretta (311 nm) che il laser ad eccimeri (308 nm) vengono utilizzati come terapia di prima linea per la psoriasi, mentre la somministrazione di psoraleni associati a UVA (PUVA) è una terapia di seconda linea, preferibilmente utilizzata per le placche psoriasiche refrattarie.<sup>113</sup> Tuttavia, esiste un sottogruppo di pazienti con psoriasi gravemente fotosensibile, in cui la condizione è distribuita prevalentemente nelle zone di cute esposte al sole e si aggrava nei mesi estivi.<sup>114</sup>

### 1.1.4 CLINICA

Le manifestazioni cliniche della psoriasi sono molto varie e sono stati descritti numerosi fenotipi, con caratteristiche cliniche e gravità ampiamente variabili.

Il sottotipo più noto e diffuso, che rende conto dell'80-90% dei casi di malattia, è la psoriasi volgare (o psoriasi a placche), caratterizzata da placche eritematose di dimensioni superiori a 0,5cm, delimitate da bordi netti e ricoperte da squame di colore perlaceo. Tali lesioni, se sottoposte a frizione con uno strumento o con le unghie, presentano un'evidente desquamazione, anche nota come "segno della goccia di cera": essa è indice di ipercheratosi con paracheratosi (maturazione dei corneociti con aberrante mantenimento del nucleo nelle cellule dello strato corneo). Se si prosegue con la frizione, si espone uno strato umido alla base della lesione, che corrisponde all'ultimo strato delle papille dermiche ed è un segno patognomnico della psoriasi. Infine, se l'azione lesiva viene esercitata anche oltre tale strato si ottiene un lieve sanguinamento, noto come segno di Auspitz o "segno della rugiada sanguigna". Le placche in fase di infiammazione attiva possono essere dolenti o pruriginose. La massima attività infiammatoria è localizzata ai margini delle placche: le lesioni rapidamente progressive possono assumere un aspetto anulare con cute pressoché normale al centro e le classiche caratteristiche della placca psoriasica ai bordi. Ai margini di una placca psoriasica guarita, può essere osservabile per un tempo variabile un anello ipopigmentato, noto come "anello di Woronoff". Le lesioni caratteristiche della psoriasi volgare possono essere singole o multiple: in questo caso, sono generalmente distribuite simmetricamente e si localizzano il più delle volte in segmenti cutanei quali la superficie estensoria dei gomiti e delle ginocchia, la regione lombo-sacrale e glutea, la cute periombelicale, la regione periauricolare e lo scalpo. Benché quest'ultimo sia coinvolto dal processo di malattia nel 75-90% dei pazienti con psoriasi, talvolta anche in maniera diffusa, l'estensione delle placche oltre l'attaccatura dei capelli è infrequente. Non di rado, i pazienti con psoriasi dello scalpo possono essere soggetti ad alopecia non cicatriziale. Indipendentemente dalla predetta manifestazione, la psoriasi dello scalpo è molto difficile da trattare e può persistere anche dopo la completa risoluzione del quadro patologico su tutto il resto del corpo. Oltre alle sedi citate, che sono di gran lunga le più frequenti, la psoriasi può coinvolgere qualsiasi parte della superficie cutanea. Alla diagnosi, il

50% dei pazienti presenta un coinvolgimento delle unghie, che si può presentare anche in assenza di concomitanti placche sulla cute e si può presentare con una moltitudine di alterazioni, tra cui le più frequenti sono il pitting, l'onicolisi distale, l'ipercheratosi subungueale, discromie di colore giallo-bruno a goccia d'olio, la leuconichia e la trachionichia. Nel corso della vita, l'80-90% dei pazienti affetti da psoriasi sviluppa, ad un certo punto, un certo grado di malattia ungueale. Il coinvolgimento delle unghie è un predittore di futuro sviluppo di artrite psoriasica e il 90% dei pazienti affetti da questo tipo di artrite ha un interessamento ungueale.<sup>115-118</sup>

Mentre la psoriasi volgare coinvolge classicamente le superfici estensorie degli arti, la psoriasi inversa o intertriginosa (una variante sito-specifica della psoriasi volgare) colpisce le grandi pieghe del corpo (regioni inframammaria, ascellare, inguinale, genitale), determinando la comparsa di placche ben circoscritte, scarsamente desquamanti e pertanto caratterizzate da un aspetto lucido.<sup>116,117</sup>

Nei pazienti pediatrici, che hanno una prevalenza di psoriasi nettamente più bassa rispetto agli adulti (cfr. 1.1.1 EPIDEMIOLOGIA) il fenotipo di malattia più comune è non la psoriasi volgare, bensì la psoriasi guttata (dal latino *gutta*, goccia). In questa forma di malattia, si assiste all'eruzione acuta di piccole papule di diametro inferiore al centrimetro, circa 2-4 settimane dopo un'infezione delle vie aeree superiori da streptococco  $\beta$ -emolitico di gruppo A o dopo un'infezione virale. Le lesioni, che assumono la forma di una goccia, sono finemente desquamanti e hanno un colore rosa salmone, si localizzano principalmente sul tronco, sul volto, sullo scalpo e nella parte prossimale degli arti, con una caratteristica assenza di coinvolgimento palmo-plantare. Lo sviluppo di psoriasi guttata è sovente associato a positività all'allele HLA-Cw6 e, all'esordio del quadro clinico cutaneo, il titolo antistreptolisinico è generalmente elevato. Può insorgere in un paziente precedentemente sano dal punto di vista dermatologico o sovrapporsi ad un quadro di psoriasi volgare preesistente. La causa di questa forma di psoriasi è il mimetismo molecolare tra gli antigeni streptococcici e alcune proteine di superficie dei cheratinociti. Anche se la psoriasi guttata è una patologia di per sé autolimitante (regredisce spontaneamente nel giro di 3-4 mesi), un terzo dei bambini e degli adolescenti che sviluppano psoriasi guttata avranno, nel corso della vita, una diagnosi di vera e propria psoriasi volgare.<sup>115-120</sup>

La psoriasi eritrodermica è una variante severa di malattia che costituisce l'1-2% dei casi di malattia, in cui lesioni eritematose, con desquamazione lieve o del tutto assente, ricoprono più dell'80-90% della superficie corporea. Generalmente si sviluppa come complicanza di una preesistente psoriasi volgare, anche se in alcuni casi può insorgere ex novo come psoriasi eritrodermica. I fattori scatenanti della psoriasi eritrodermica sono la sospensione di una terapia corticosteroidica sistemica, alcune infezioni e farmaci. Oltre ai segni cutanei di malattia, i pazienti possono presentare prurito generalizzato, febbre (talvolta con brivido), astenia, linfadenopatia e artralgie. Si tratta di un'emergenza medica, poiché può condurre ad una serie di condizioni morbose pericolose per la vita. In questi pazienti è frequente l'ipotermia, come conseguenza della vasodilatazione generalizzata. Inoltre, possono svilupparsi disidratazione, ipoalbuminemia, scompenso cardiaco ad alta gittata, insufficienza epatica e renale. La compromissione dell'integrità della barriera cutanea può portare allo sviluppo di infezioni che possono avere un'evoluzione sistemica in un quadro di sepsi.<sup>5,115-117,121</sup>

Un'altra variante rara di psoriasi è la psoriasi pustolosa, in cui si sviluppano pustole asettiche su cute eritematosa e fortemente dolente. Vi sono diversi sottotipi di psoriasi pustolosa, il più noto dei quali è la psoriasi pustolosa generalizzata di von Zumbusch, in assoluto la forma più severa tra tutte le varianti di psoriasi: essa compare principalmente in soggetti di giovane età e si associa spesso ad una preesistente psoriasi volgare, anche se può comparire in un paziente precedentemente non affetto. Tra i fattori scatenanti sono stati identificati la brusca interruzione di una terapia steroidea sistemica o topica, le infezioni, lo stress, la gravidanza e l'ipocalcemia. Clinicamente, la psoriasi pustolosa generalizzata si manifesta acutamente, con la comparsa di pustole su cute eritematosa in un paziente con febbre fino ai 40°C, poliartralgie, astenia. Le pustole evolvono in pochi giorni, formando una crosta. Le lesioni tendono a scomparire spontaneamente nel giro di qualche settimana e a ripresentarsi successivamente con multiple ricadute. L'eritema che si sviluppa intorno alle pustole tende a disseminarsi e può portare ad eritrodermia: la condizione è potenzialmente fatale se non viene trattata. Simile all'entità appena descritta è l'ipetigo erpetiforme, anche nota come psoriasi pustolosa generalizzata della gravidanza, caratterizzata da lesioni eritematose ricoperte di pustole che insorgono sulle superfici flessorie degli arti, si irradiano verso altre regioni del corpo e

tendono a fondersi tra di loro. Compare generalmente all'inizio del terzo trimestre di gravidanza. Non è raro il coinvolgimento delle unghie, che possono subire onicolisi a causa dello sviluppo di pustole subungueali, e delle mucose. Le lesioni causano prurito e bruciore, emanano un odore sgradevole e si associano ad un interessamento sistemico sotto forma di astenia, febbre con brivido, nausea e vomito. La variante più frequente di psoriasi pustolosa è quella palmo-plantare, anche detta psoriasi di Barber, che si presenta con pustole giallo-brune di 2-4mm sulle palme delle mani e sulle piante dei piedi e colpisce prevalentemente le donne (rapporto F:M di 9:1) nella quarta e quinta decade di vita. Il 95% dei pazienti affetti da psoriasi pustolosa palmo-plantare è un fumatore o ex fumatore. Anche la tonsillite, l'umidità e le alte temperature sono sospettate di essere trigger di malattia. Al contrario della psoriasi pustolosa generalizzata, che ha un decorso intermittente, questa variante ha un andamento cronico. Un quarto dei pazienti con questa forma di malattia è anche affetto da psoriasi cronica a placche. Si associa spesso ad onicopatia ed artrite psoriasica. Infine, l'ultimo sottotipo di psoriasi pustolosa è l'acrodermatite continua di Hallopeau, in cui si sviluppano lesioni pustolose alle estremità di mani e piedi, con progressiva distruzione dell'apparato ungueale e possibile erosione della parte terminale della falange distale. Questa forma dev'essere trattata tempestivamente per prevenire la progressione dei fenomeni erosivi.<sup>115,117,118,122</sup>

L'ultimo tipo di psoriasi è la psoriasi palmoplantare, che colpisce simmetricamente le palme delle mani e le piante dei piedi. È caratterizzata dalla presenza di lesioni moderatamente eritematose, con colorito generalmente rosa-giallo ed intensa desquamazione. A livello delle mani, la cute dell'eminanza tenar è più spesso colpita rispetto alla regione dell'ipotenar.<sup>115</sup>

### **1.1.5 DIAGNOSI**

La diagnosi di psoriasi è clinica e nella maggior parte dei casi si basa sull'aspetto caratteristico e la distribuzione delle lesioni, che consentono anche di definire la variante di malattia. Il dermatologo può avvalersi di uno dei segni clinici citati nel precedente paragrafo per avvalorare la diagnosi: risultano particolarmente utili il segno della goccia di cera e il segno di Auspitz.<sup>123</sup>

In alcuni casi, la psoriasi provoca dei quadri clinici che possono essere confusi con altre patologie. Tra le più comuni patologie di cui tenere conto nella diagnosi differenziale vi sono la pitiriasi rosea, la tinea corporis, la dermatite da contatto, la dermatite atopica e il lichen planus. Anche alcune patologie severe possono provocare delle lesioni cutanee simili a quelle della psoriasi: tra queste, la micosi fungoide e la sifilide secondaria.<sup>116,123</sup>

### 1.1.6 VALUTAZIONE DELLA SEVERITÀ DELLA MALATTIA

Dopo aver stabilito una diagnosi di psoriasi, è necessario standardizzare il modo in cui si definisce la gravità del quadro clinico, al fine di stratificare il rischio dei pazienti, di favorire l'impiego di un linguaggio comune tra diversi professionisti e di ottenere una valutazione oggettiva della risposta ai trattamenti. Benché non vi sia ufficialmente uno score di riferimento per la malattia, la maggior parte degli studi e dei referti clinici impiegano il PASI, ossia il Psoriasis Severity and Area Index.<sup>30</sup> Esso è stato anche indicato dalla JEADV come il mezzo di valutazione della severità di malattia più valido e clinicamente riproducibile.<sup>124</sup> Altre scale di valutazione sono la BSA (Body Surface Area), la PGA (Physician Global Assessment) e la DLQI (Dermatology Life Quality Index).<sup>125,126</sup>

Il PASI è uno score introdotto nella pratica clinica nel 1978 che considera l'estensione ed il grado di malattia a livello di quattro aree corporee: il distretto testa-collo (H), gli arti superiori (UL), il tronco (T) e gli arti inferiori (LL). Ad ogni area viene assegnato un punteggio  $A$  da 0 a 6 a seconda dell'area del distretto considerato coinvolta dal processo di malattia (0 = nessuna lesione; 1 = <10%; 2 = 10-30%; 3 = 30-50%; 4 = 50-70%; 5 = 70-90%; 6 = >90%). Ad ognuno dei quattro distretti in cui viene suddiviso il corpo, poi, viene assegnato un valore da 0 a 4 in relazione ai tre parametri E (eritema), I (infiltrazione/spessore/indurimento), e D (desquamazione), dove il punteggio 0 corrisponde all'assenza del parametro considerato e il punteggio 4 ne indica la massima severità possibile. Il PASI viene poi calcolato secondo la seguente formula:  $PASI = 0.1 (E_H + I_H + D_H) \cdot A_H + 0.2 \cdot (E_{UL} + I_{UL} + D_{UL}) \cdot A_{UL} + 0.3 \cdot (E_T + I_T + D_T) \cdot A_T + 0.4 \cdot (E_{LL} + I_{LL} + D_{LL}) \cdot A_{LL}$ . questo score può assumere valori compresi tra 0 e 72. Nonostante la precisione con cui viene valutato l'interessamento di diversi distretti corporei, il PASI mantiene una

forte componente di soggettività in quanto è fortemente dipendente dalla valutazione operata dal medico che lo calcola.<sup>124,125,127</sup>

Il metodo del BSA consente di effettuare una semplice e rapida valutazione della superficie corporea coinvolta dalle lesioni psoriasiche e si fonda sulla “regola dei nove”, che stabilisce – sulla base di un’approssimazione – che suddivide le diverse parti del corpo in maniera tale da assegnare a ciascuna una percentuale del 9% o del 18% del totale della cute: 9% per ogni arto superiore, 9% per le cosce, 9% per il segmento gamba-piede, 9% per testa e collo, 18% per la faccia anteriore del tronco e 18% per la faccia posteriore, e il restante 1% per i genitali. Un altro metodo per calcolare il BSA si basa sull’assunzione che la superficie di una palma di mano e delle cinque dita corrisponda all’1% della superficie totale della cute. La stima del BSA si effettua pertanto calcolando quanti palmi di mano del paziente servono a coprire tutta l’area affetta ed assegnando ad ognuno di essi un valore dell’1%.

Lo score PGA (Physician global assessment) prevede la valutazione di tutte le lesioni psoriasiche del corpo considerandone la desquamazione, l’eritema e l’infiltrazione/indurimento, ma senza quantificare la superficie della cute affetta. Il valore di PGA va da 0 (malattia assente) a 5 (malattia molto severa). Risulta evidente la superiorità del PASI rispetto alle due scale di valutazione precedentemente citate, poiché combina i dati del BSA, computando l’estensione della malattia, con quelli del PGA, considerando anche lo stato delle singole lesioni e quindi l’attività di malattia.<sup>125,127</sup>

Il DLQI, introdotto nel 1994, è il primo questionario dermatologico relativo alla health-related quality of life (HRQoL), ossia la qualità della vita percepita dal paziente in considerazione della patologia che lo affligge. Esso è un questionario contenente dieci domande sui sintomi della malattia in relazione allo stato emotivo, le attività quotidiane, il lavoro, il tempo libero, la scuola, i rapporti interpersonali ed il trattamento. Non viene applicato solo alla psoriasi, ma anche a diverse altre patologie dermatologiche, tra cui l’acne e la dermatite atopica. Ad ogni domanda si può rispondere con un valore da 0 (nessun impatto dei sintomi) a 3 (fortissimo impatto dei sintomi): il valore massimo che si può ottenere è 30, che corrisponde alla massima compromissione della qualità della vita. Contrariamente agli score citati in precedenza, il DLQI consente di valutare lo stato di salute

percepito dal paziente e di quantificare la sofferenza psicologica derivante dalla malattia. JEADV consiglia la somministrazione del questionario a tutti i pazienti adulti (il DLQI è validato solo per i pazienti di età maggiore o uguale ai 18 anni) prima dell'inizio di un trattamento sistemico e durante il follow-up. Per calcolare la HRQoL nei pazienti pediatrici è stato elaborato e validato un questionario simile al DLQI, che ha preso il nome di Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI).<sup>124,126,128</sup>

### **1.1.7 COMORBIDITÀ CARDIOVASCOLARI**

I pazienti affetti da psoriasi presentano sovente multiple comorbidity che interessano diversi organi e sistemi, con un impatto potenzialmente devastante sullo stato di salute dei pazienti: è stato dimostrato che i pazienti con psoriasi hanno un'aspettativa di vita ridotta rispetto ai pazienti senza malattia (nel caso della psoriasi severa, la riduzione è di addirittura 3-4 anni), osservazione che può essere spiegata dall'aumentato rischio conferito dalle comorbidity, in particolare quelle cardiovascolari, che hanno un fortissimo impatto sullo stato di salute generale del paziente, sulla qualità e sull'aspettativa di vita.<sup>129</sup> In alcuni casi, le patologie associate alla psoriasi ne condividono i meccanismi immunopatogenetici, evidenza supportata dal riscontro di una maggiore incidenza di comorbidity nei pazienti affetti da psoriasi moderata o severa. In altri casi, l'associazione di altre patologie alla psoriasi è una conseguenza dell'esposizione a multipli fattori di rischio (fumo, eccessiva assunzione di cibo e/o di alcol, scarsa attività fisica) associati alle modifiche comportamentali che si possono comunemente osservare in risposta al carico psicologico e sociale determinato dalla malattia cutanea. Le comorbidity possono influenzare la scelta della terapia, precludendo in alcuni casi l'utilizzo dei tradizionali farmaci sistemici, ma i pazienti affetti possono essere generalmente trattati efficacemente con i farmaci biologici. Poiché le comorbidity richiedono a loro volta un trattamento farmacologico specifico, i pazienti affetti da psoriasi assumono, mediamente, un numero di farmaci maggiore rispetto alla popolazione generale.<sup>130-133</sup>

Poiché l'obiettivo del presente studio è quello di studiare la possibile influenza della psoriasi sulla disfunzione del microcircolo coronarico, verrà dato, nella presente sezione, ampio spazio alla trattazione delle comorbidity cardiovascolari

associate alla psoriasi, ai meccanismi molecolari che le determinano e al loro significato terapeutico e prognostico. Le comorbidità non cardiovascolari saranno discusse nel capitolo 1.1.7.

### 1.1.7.1 OBESITÀ

Sebbene l'obesità costituisca un fattore di rischio per lo sviluppo della psoriasi, come documentato da diversi studi, tra cui uno italiano che ha riscontrato un OR di malattia di 1,6 per BMI di 26-29 e di 1,9 per BMI da 30 in su<sup>134</sup>, essa potrebbe costituire anche una conseguenza della psoriasi, evidenza sostenuta da una ricerca condotta nello Utah e basata sull'autovalutazione dei pazienti, che ritenevano che il peso fosse aumentato dopo la diagnosi di psoriasi.<sup>135</sup>

Indipendentemente dalla sequenza temporale di sviluppo delle due condizioni, la correlazione tra psoriasi ed obesità è accertata da tempo. Non solo vi è una prevalenza crescente di psoriasi all'aumentare del BMI, ma vi è anche un rapporto di proporzionalità diretta tra severità del quadro clinico cutaneo e BMI.<sup>136,137</sup> Questa correlazione suggerisce un substrato patologico comune, che può essere genericamente identificato nell'infiammazione ma riconosce, a livello molecolare, diversi mediatori. Il tessuto adiposo secreta numerose adipochine che possono regolare, tra le altre cose, l'omeostasi glucidica, la sensibilità dei tessuti all'insulina, il metabolismo lipidico, l'angiogenesi, la pressione arteriosa e l'infiammazione. L'obesità causa uno sbilanciamento tra la produzione di adipochine infiammatorie – che aumentano – e adipochine antinfiammatorie – che si riducono – innescando uno stato di infiammazione cronica sistemica di basso grado, i cui principali mediatori infiammatori sono TNF- $\alpha$ , IL-6 – che sono entrambi coinvolti nella patogenesi della psoriasi descritta nel capitolo dedicato – leptina, resistina e chemerina. L'adiponectina, la principale adipochina antinfiammatoria, si riduce nel contesto dell'obesità viscerale.<sup>137</sup> Secondo diversi studi che hanno cercato di stabilire una correlazione tra i livelli ematici delle adipochine associate all'obesità e la psoriasi, è emerso che nei pazienti affetti da quest'ultima patologia si possono riscontrare livelli aumentati non solo di TNF- $\alpha$  e IL-6, ma anche di leptina e resistina, tutte adipochine che presentano un'associazione positiva con il BMI elevato, sostenendo la tesi del comune meccanismo patogenetico per le due condizioni. È stato peraltro scoperto che

l'adiponectina – che si riduce all'aumentare dell'indice di massa corporeo – ha livelli inferiori alla norma nei pazienti affetti da psoriasi.<sup>137</sup>

Oltre alla dimostrazione di una comune via patogenetica in cui entra in gioco l'infiammazione, la stretta correlazione tra le due condizioni morbose è sostenuta dall'osservazione che in seguito al calo ponderale si riducono i livelli di IL-1 $\alpha$ , IL-6 e leptina<sup>138</sup> e parallelamente, attraverso una dieta ipocalorica, si ottengono riduzioni del PASI fino al 75%.<sup>139</sup>

Un ulteriore meccanismo molecolare secondo il quale l'obesità potrebbe avere un impatto sullo sviluppo della psoriasi vede coinvolto il tipo di dieta che causa l'obesità e la disbiosi intestinale che ne consegue. È stato dimostrato che gli acidi grassi saturi esogeni, come l'acido palmitico, possono attivare direttamente le cellule dendritiche e i macrofagi, secondo diversi meccanismi. Innanzitutto, gli acidi grassi saturi attivano l'inflammasoma NLRP3, innescando delle vie di trasduzione del segnale che portano al differenziamento dei macrofagi nel sottotipo M1, a nota attività pro-infiammatoria. Inoltre, sotto lo stimolo dall'acido palmitico i macrofagi aumentano la sintesi di IL-1 $\beta$  e IL-23. Infine, i grassi saturi esercitano un effetto infiammatorio direttamente a livello cutaneo, evidenza supportata dal riscontro di un'aumentata sintesi di IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e NF- $\kappa$ B nei cheratinociti esposti all'acido palmitico.<sup>140-142</sup> Conseguentemente alla dieta sregolata, ricca di acidi grassi e povera di fibre, tipica dell'obesità, il microbiota intestinale si modifica ed avviene una proliferazione aberrante di specie microbiche che prosperano in un ambiente ricco di acidi grassi saturi (e.g. acido palmitico) e sono capaci di compromettere l'integrità dell'epitelio intestinale al punto da favorire la penetrazione in circolo di lipopolisaccaride ed acido lipoteicoico, che possono attivare cronicamente il sistema immunitario ed indurre infiammazione a livello sistemico. Oltre alla disbiosi, contribuisce a compromettere l'integrità dell'epitelio intestinale anche l'infiammazione locale indotta dalla dieta iperlipidica, ed in particolar modo dal già citato acido palmitico. L'immissione cronica in circolo di lipopolisaccaride può essere, pertanto, sia il *primum movens* dell'infiammazione sistemica (che coinvolge anche i cheratinociti e causa lo sviluppo di psoriasi) sia uno dei meccanismi che contribuiscono alla perpetuazione dello stato flogistico cutaneo.<sup>136,143,144</sup>

Risulta pertanto evidente la necessità di intervenire anche sulla dieta e sullo stile di vita al fine di ottenere un buon controllo del quadro clinico psoriasico in un paziente con BMI elevato. Nel contrastare l'infiammazione cronica sistemica associata all'obesità possono giocare un ruolo importante anche i farmaci: vi sono diverse evidenze che le terapie con farmaci biologici, soprattutto gli anti-TNF- $\alpha$ , siano associate ad un forte effetto antinfiammatorio e ad una riduzione delle adipochine circolanti, osservazione che potrebbe spiegare anche la migliore risposta a questa classe di farmaci rispetto ai tradizionali farmaci sistemici anti-psoriasi da parte dei pazienti con BMI elevato.<sup>137</sup> Ciononostante, l'intervento su dieta e stile di vita risulta comunque imperativo anche in caso di terapia con farmaci biologici, poiché i pazienti con un indice di massa corporea elevato tendono ad avere una risposta subottimale al trattamento.<sup>145</sup>

#### **1.1.7.2 DIABETE MELLITO DI TIPO 2**

Anche il diabete mellito di tipo 2 è una comorbidità che si associa frequentemente alla psoriasi. Un'analisi sui dati di pazienti del Regno Unito ha dimostrato che, dopo aver aggiustato per età, sesso, pressione arteriosa, BMI, dislipidemia e fumo di sigaretta, i pazienti affetti da psoriasi lieve e severa hanno un OR per il diabete rispettivamente di 1,13 e 1,62,<sup>146</sup> mentre una metanalisi del 2019 ha stabilito un OR di 1,69.<sup>147</sup> In Canada, esso è risultato presente nel 10-12% dei pazienti con psoriasi, contro il 4,4% della popolazione generale.<sup>132</sup>

Il nesso tra le due condizioni è stato studiato a lungo e le interpretazioni fornite sono molteplici. Mentre alcuni studiosi hanno rilevato una correlazione tra la presenza di diabete nei soggetti psoriasici e l'utilizzo di farmaci corticosteroidi topici ad alta potenza, suggerendo che possano essere gli effetti metabolici dei glucocorticoidi ad incrementare il rischio di iperglicemia,<sup>148</sup> altre ricerche sembrano suggerire che i pazienti con psoriasi presentino evidenza di alterata tolleranza al glucosio, che sarebbe presente quasi in un paziente su cinque.<sup>149</sup> Gli alti livelli di TNF- $\alpha$ , IL-17 e IL-23 presenti negli affetti da psoriasi potrebbero provocare insulino-resistenza, contribuendo a determinare l'incremento dei livelli glicemici.<sup>132,150,151</sup> Allo stesso tempo, la conoscenza di un fattore contribuente allo sviluppo di entrambe le condizioni ha l'interessante implicazione terapeutica di poterle trattare con un unico farmaco: i farmaci biologici anti-TNF- $\alpha$  hanno

dimostrato di poter aumentare la sensibilità insulinica in pazienti con varie patologie reumatologiche.<sup>152</sup>

Anche le adipochine citate in precedenza in relazione alla correlazione tra obesità e psoriasi sono potenziali induttori di insulino-resistenza: l'adiponectina, che risulta ridotta nell'obesità e nella psoriasi, è un agente insulino-sensibilizzante, mentre leptina e resistina, aumentate nella psoriasi, inibiscono il signaling insulinico ed aumentano la resistenza all'insulina, provocando così iperglicemia.<sup>151</sup>

È stato inoltre ipotizzato che i geni di suscettibilità per la psoriasi PSORS2, PSORS3 e PSORS4 possano costituire dei fattori di rischio per diverse malattie metaboliche, tra cui il diabete mellito di tipo 2.<sup>153</sup>

Per quanto riguarda il trattamento del diabete mellito di tipo 2, è interessante notare che la metformina, farmaco di prima linea in questo contesto clinico, ha dimostrato di poter ridurre la severità della psoriasi.<sup>154</sup>

### **1.1.7.3 IPERTENSIONE**

L'elevata pressione arteriosa sistolica è, a livello globale, il principale fattore di rischio modificabile per i decessi cardiovascolari prematuri. Questa condizione colpisce il 31% della popolazione generale<sup>155</sup>, con un valore ancora più elevato nei pazienti affetti da psoriasi, in cui la prevalenza dell'ipertensione raggiunge il 39%.<sup>81</sup> I pazienti affetti da psoriasi presentano un rischio relativo di ipertensione di 1,7<sup>156</sup> e vi è una correlazione positiva tra il PASI ed il rischio di ipertensione.<sup>157</sup>

Secondo le evidenze raccolte da diversi genome-wide association studies, è possibile identificare alcuni polimorfismi genici coinvolti nella co-segregazione della psoriasi con l'ipertensione. Tra questi, sono stati evidenziati, nei pazienti affetti da psoriasi, dei polimorfismi nei geni eNOS, LNPEP, ACE (Angiotensin-converting enzyme) e ATG (Angiotensinogeno). Il prodotto del primo gene è la sintasi dell'ossido nitrico, che produce NO, con funzione vasodilatatoria. Gli altri geni, invece, codificano tutte proteine coinvolte nel sistema renina-angiotensina-aldosterone.<sup>151</sup>

Tra i vari meccanismi patogenetici che potrebbero spiegare la correlazione tra psoriasi ed ipertensione, vi sono l'aumentata attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone nei pazienti con psoriasi<sup>158</sup>, la down-regolazione dell'espressione del gene eNOS indotta dal TNF- $\alpha$ <sup>159</sup>, il ruolo di quest'ultimo nel mediare gli effetti sulla pressione arteriosa dell'angiotensina II<sup>160</sup>, l'aumentata attività del sistema nervoso autonomo con incrementata risposta pressoria allo stress nei pazienti psoriasici<sup>161</sup>, più alti livelli di endotelina-1 nei pazienti con psoriasi rispetto ai controlli sani<sup>162</sup> ed il ruolo di IL-17 nell'indurre disfunzione endoteliale ed ipertensione<sup>163,164</sup>.

#### 1.1.7.4 DISLIPIDEMIA

L'associazione tra psoriasi e dislipidemia è ben nota e l'odds ratio per questa condizione nei pazienti psoriasici è di 1,63.<sup>165</sup> L'accumulo di LDL e di altre apolipoproteine contenenti ApoB nella parete arteriosa è un noto fattore di rischio cardiovascolare ed è l'evento che avvia il processo di aterogenesi.<sup>166</sup> È pertanto fondamentale conoscere l'associazione tra la dislipidemia e la psoriasi, sia per comprendere appieno le cause dell'aumentata incidenza di malattie cardiovascolari nei pazienti affetti da psoriasi, sia per garantire a questi pazienti il miglior trattamento medico possibile, che deve prevedere non soltanto una strategia terapeutica in grado di controllare il quadro clinico cutaneo, ma anche regolari esami ematochimici finalizzati al monitoraggio dei lipidi ematici.

Un importante fattore che contribuisce allo sviluppo di questa condizione è il TNF- $\alpha$ , il quale promuove la produzione di LDL piccole e dense, e LDL ossidate, entrambe fortemente aterogene, e riduce le HDL circolanti. Oltre al TNF- $\alpha$ , anche IL-1 $\beta$  e IL-6 possono favorire lo sviluppo della dislipidemia, riducendo la clearance dei trigliceridi ed aumentando la sintesi delle VLDL.<sup>167</sup> È stato altresì osservato che nei pazienti con psoriasi si possono sviluppare anticorpi anti-HDL.<sup>168</sup> Inoltre, la capacità delle HDL di promuovere l'efflusso di colesterolo dai macrofagi è compromessa nei soggetti con malattia cutanea attiva.<sup>169</sup>

Anche il deficit di vitamina D potrebbe contribuire sia allo sviluppo della psoriasi che all'alterazione del profilo lipidico ematico, favorendo un pattern aterogeno. La vitamina D contribuisce all'integrità della barriera cutanea e ne regola il

sistema immunitario locale sopprimendo l'attivazione delle cellule dendritiche, stimolando i linfociti T-regolatori e riducendo l'espressione delle citochine infiammatorie. In relazione agli effetti sui lipidi ematici, invece, è noto che bassi livelli di vitamina D possono determinare un aumento dei trigliceridi e che la sua supplementazione riduce i livelli di colesterolo totale, LDL e trigliceridi.<sup>151</sup>

#### **1.1.7.5 ATEROSCLEROSI**

Il processo d'aterosclerosi è responsabile di una moltitudine di patologie con un elevatissimo impatto in termini di morbilità e mortalità, tanto che, all'interno del gruppo delle malattie cardiovascolari (CVD – Cardiovascular Disease), che costituiscono la più frequente causa di morte a livello globale, la sottocategoria più rappresentata è quella dell'atherosclerotic CVD, termine impiegato per indicare tutte le condizioni morbose alla cui base vi è, appunto, la placca aterosclerotica. Tra queste, la cardiopatia ischemica, l'ictus ischemico, il TIA, gli aneurismi (soprattutto a livello aortico addominale) e l'arteriopatia degli arti inferiori costituiscono alcune delle patologie correlate all'aterosclerosi più diffuse. La fisiopatologia del processo che porta all'aterosclerosi è complessa e multifattoriale ed è stata compresa a fondo dopo decenni di studi. Il fattore che dà inizio alla formazione della placca è il passaggio delle lipoproteine LDL nello spazio sub-intimale, ma vi sono diversi altri elementi che possono favorire la formazione della placca attraverso l'induzione di infiammazione e conseguente disfunzione endoteliale. Tra questi, i più noti fattori di rischio sono l'ipertensione, il fumo di tabacco, l'inattività fisica, il diabete, la dislipidemia, tutte condizioni che, come discusso in precedenza, sono frequentemente associate alla psoriasi.<sup>170</sup>

Benché le considerazioni dei precedenti paragrafi sulla maggiore diffusione dei fattori di rischio cardiovascolari nella popolazione dei pazienti affetti da psoriasi e sulla loro patogenesi siano già di per sé sufficienti a spiegare buona parte dell'eccesso di rischio cardiovascolare osservabile nel gruppo in questione, il processo aterosclerotico condivide diverse pathway molecolari con la psoriasi, che si possono attivare indipendentemente dalla presenza di tutte le altre comorbidità.<sup>151</sup> A conferma di queste affermazioni, la psoriasi è stata identificata da diversi studi come fattore di rischio indipendente per gli eventi cardiovascolari, con un rischio aumentato per la malattia coronarica, l'infarto miocardico, l'ictus,

l'arteriopatia periferica, gli eventi cardiovascolari in generale e la mortalità cardiovascolare<sup>154</sup>, conferendo un rischio relativo cardiovascolare di 1,5 secondo le *2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*<sup>171</sup>. Questi riscontri sono sostenuti da una metanalisi pubblicata su *JEADV*.<sup>172</sup> Un ulteriore elemento che avvalorava l'ipotesi di un nesso tra aterosclerosi e psoriasi è il riscontro di una proporzionalità tra l'infiammazione vascolare valutata con <sup>18</sup>FDG-PET e la durata di malattia, che si accompagna peraltro ad un rischio relativo di eventi cardiovascolari maggiori di 1,01 per ogni anno di malattia. Queste evidenze sostengono la ben nota ipotesi di un ruolo dell'infiammazione cronica di basso grado nella patogenesi dell'aterosclerosi, il cui burden di malattia si fa più severo all'aumentare dell'esposizione al fattore di rischio costituito dalla psoriasi.<sup>151</sup>

La correlazione tra l'aterosclerosi e la psoriasi è complessa e vede il coinvolgimento di diversi mediatori. Tra questi, il TNF- $\alpha$  riveste un ruolo di primo piano in ragione della sua azione pleiotropica su una serie di pathway correlate, in modi diversi, alla genesi della placca aterosclerotica. Innanzitutto, la predetta citochina agisce sulle cellule endoteliali inducendo la transitosi delle LDL verso lo spazio sub-intimale, evento che costituisce l'elemento fondamentale per la formazione della placca.<sup>173</sup> Perdi più, il TNF- $\alpha$  regola l'attività dello *scavenger receptor* macrofagico e la formazione delle cellule schiumose della placca aterosclerotica<sup>174</sup> e provoca disfunzione endoteliale attraverso l'aumento della sintesi di specie reattive dell'ossigeno e la soppressione della produzione di ossido nitrico da parte di eNOS. Anche IL-12 e IL-17 – che sono notoriamente sovraesprese nella psoriasi – potrebbero contribuire allo sviluppo dell'aterosclerosi. Per quanto riguarda la prima, le concentrazioni plasmatiche di IL-12 sono risultate più elevate nei pazienti con aterosclerosi e CVD aterosclerotica e, in modelli murini, hanno dimostrato un'associazione con lo sviluppo dell'aterosclerosi, possibilmente imputabile allo sviluppo di anticorpi rivolti contro le LDL ossidate con la capacità di accelerare il processo aterosclerotico attraverso una più marcata attivazione del sistema immunitario e dell'infiammazione.<sup>175</sup> IL-17, invece, ha un ruolo controverso in questo contesto clinico, poiché sono state rilevate proprietà sia pro-aterogeniche che protettive nei confronti dell'aterosclerosi, ma il riscontro, in studi preclinici, dell'induzione di aterogenesi e di sviluppo d'instabilità della placca da parte dell'IL-17A

ricombinante, oltre all'osservazione che l'inibizione di quest'ultima interleuchina riduceva – sempre in modelli murini – le dimensioni degli ateromi ed il grado di stenosi, determinando altresì una riduzione generalizzata dello sviluppo di processi di aterosclerosi, suggerisce un contributo anche da parte di questa interleuchina.<sup>151</sup>

In conclusione, è importante segnalare che anche alcuni polimorfismi genici possono incrementare contemporaneamente il rischio di psoriasi e malattia aterosclerotica. Sono state riscontrate associazioni tra queste due entità cliniche ed i geni codificanti il IL-23 ed il suo recettore.<sup>151</sup>

La figura 2 riassume la patogenesi delle comorbidità cardiovascolari associate alla psoriasi ed il processo multifattoriale che porta allo sviluppo di aterosclerosi accelerata.

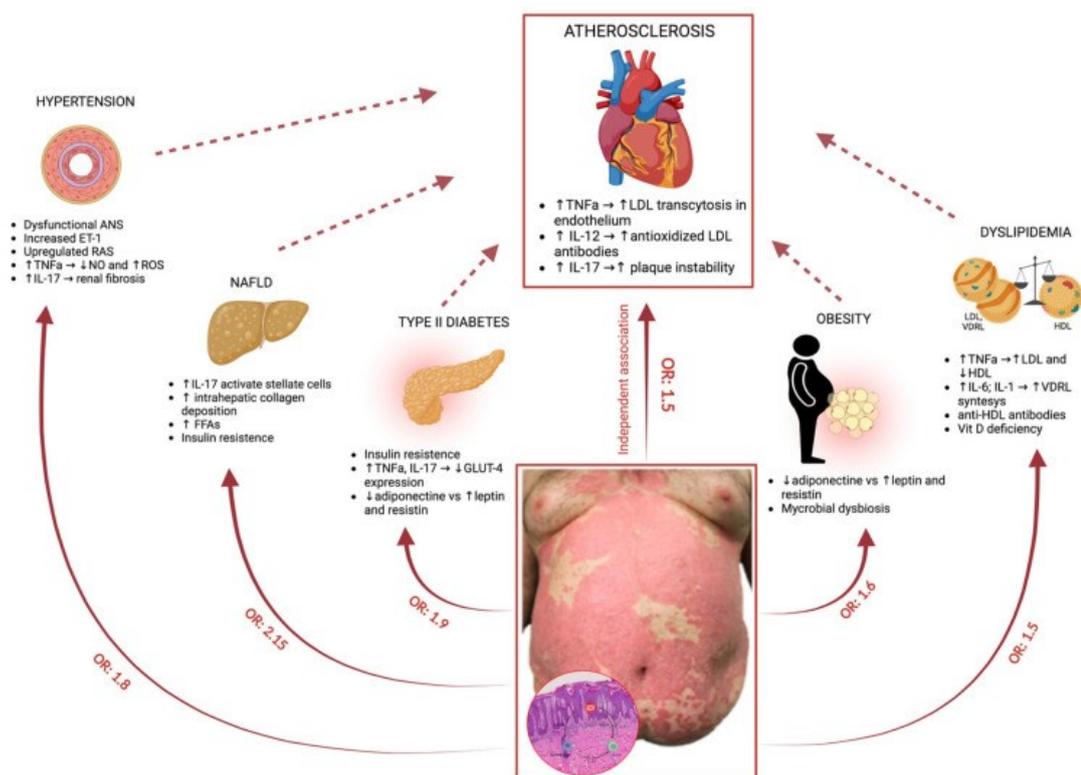


Figura 2 – Pathway molecolari coinvolte nell'associazione tra la psoriasi e le sue comorbidità.<sup>151</sup>

## 1.1.8 COMORBIDITÀ NON CARDIOVASCOLARI

### 1.1.8.1 ARTRITE PSORIASICA

Circa il 30% dei pazienti con psoriasi sono affetti da artrite psoriasica, che si sviluppa mediamente dieci anni dopo la manifestazione del quadro clinico cutaneo. La prevalenza di questa comorbidity nel gruppo dei pazienti affetti da psoriasi aumenta all'aumentare della severità dell'interessamento cutaneo: secondo uno studio, tra i pazienti statunitensi la prevalenza è del 14% in caso di psoriasi lieve, del 18% in caso di psoriasi moderata e del 56% nella malattia severa.<sup>176</sup> Per poter diagnosticare questa patologia è necessaria, secondo i criteri CASPAR (CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis), la presenza di una malattia infiammatoria articolare con almeno tre punti derivanti dai seguenti cinque elementi: (1) psoriasi attiva (2 pt.), storia personale di psoriasi o familiarità per psoriasi (1 pt.); (2) segni di onicopatia psoriasica (1 pt.); (3) negatività del fattore reumatoide (1 pt.); (4) storia clinica o evidenza di dattilite attiva, definita come edema ed infiammazione di un intero dito (1 pt.); (5) evidenza radiografica di neoformazione ossea juxta-articolare alle radiografie di mano e/o piede (1 pt.). Questi criteri hanno una sensibilità del 98,7% ed una specificità del 91,4%.<sup>177</sup>

Tra i fattori di rischio per lo sviluppo dell'artrite psoriasica vi sono diversi aplotipi dell'HLA: quelli che presentano l'associazione più stretta con la patologia sono HLA-B\*27, HLA-B\*38, HLA-B\*39 E HLA-C\*02:06.<sup>178</sup>

### 1.1.8.2 NAFLD – *NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE*

La steatosi epatica non alcolica, altresì nota come NAFLD, o non-alcoholic fatty liver disease, è una patologia associata a condizioni di obesità o sindrome metabolica e presenta una prevalenza di gran lunga maggiore nei pazienti affetti da psoriasi (30-47%) che nella popolazione generale (20-28%). Essa è considerata la manifestazione epatica della sindrome metabolica e condivide alcuni fattori patogenetici con la psoriasi, che costituisce un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo della NAFLD (OR 2,15 rispetto ai soggetti non affetti da psoriasi).<sup>179-</sup>

<sup>181</sup> In aggiunta, pur non essendo una comorbidity cardiovascolare *stricto sensu*, la NAFLD è, secondo evidenze scientifiche fornite da una metanalisi, un accertato

fattore di rischio per eventi cardiovascolari, conferendo un odds ratio di 1,64 per questi ultimi, valore che arriva a 2,58 in caso di NAFLD severa.<sup>182</sup>

I fattori che favoriscono lo sviluppo della NAFLD nei pazienti affetti da psoriasi sono l'insulino-resistenza, l'obesità, gli elevati livelli di infiammazione sistemica misurata con la proteina C reattiva e IL-17, che può indurre l'attivazione delle cellule stellate epatiche e stimolare la loro produzione di collagene. Inoltre, TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-17 vengono prodotti sia dagli epatociti infiammati che dalla cute affetta da lesioni psoriasiche e hanno un ruolo nella patogenesi sia della NAFLD che della psoriasi.<sup>151</sup>

### **1.1.8.3 MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI**

Le malattie infiammatorie croniche intestinali, ed in particolar modo il morbo di Crohn, si associano allo sviluppo di psoriasi. Secondo uno studio, la psoriasi è presente quasi nel 10% dei pazienti affetti da morbo di Crohn, mentre la prevalenza nei controlli sani è molto più bassa (lo studio in questione documentava un valore 2,2%), in accordo con i dati presentati nel capitolo 1.1.1.<sup>183</sup> Un altro studio ha invece confermato che il morbo di Crohn e la colite ulcerosa sono più frequenti nei pazienti affetti da psoriasi che nei controlli sani: il morbo di Crohn e le colite ulcerosa hanno entrambi una prevalenza dello 0,5% nei pazienti con psoriasi, contro lo 0,3 e lo 0,2 delle rispettive patologie nei controlli sani.<sup>184</sup> Questa correlazione potrebbe essere spiegata con una comune predisposizione genetica (gene PSORS1) e con l'attivazione dei linfociti Th1 e Th17 che si verifica in tutte e tre le malattie in questione.<sup>185</sup>

### **1.1.8.4 CELIACHIA**

Secondo diversi studi, la psoriasi si associa alla celiachia con un OR di 2,7 e la prevalenza della celiachia nei soggetti affetti da psoriasi è più che doppia che nei controlli sani (0,29% vs 0,11%). La patogenesi è ignota, ma è stato suggerito che vi sia un comune background genetico e vi è l'evidenza di maggiori titoli di anticorpi specifici della celiachia nei soggetti affetti da psoriasi.<sup>185</sup>

### **1.1.8.5 NEOPLASIE**

La psoriasi comporta un rischio aumentato di diverse neoplasie, in particolar modo nelle forme severe di malattia, con diversi fattori che possono influenzare la variazione del rischio in maniera tumore-specifica. I pazienti con un'anamnesi di utilizzo di terapie sistemiche hanno un aumentato rischio di tumori cutanei non-melanoma e di malattie linfoproliferative, coloro che hanno fatto terapie con PUVA sistemico hanno un rischio aumentato di tumori cutanei non-melanoma e i pazienti di età superiore ai 65 anni hanno un rischio triplicato di sviluppare un linfoma. Anche altri tumori si presentano più spesso nei pazienti affetti da psoriasi che nei controlli sani, seppur in assenza di fattori di rischio particolari: carcinomi orofaringei, esofagei, laringei, polmonari, mammari, epatici, pancreatici, vescicali e renali.<sup>186</sup>

### **1.1.8.6 BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA**

I pazienti affetti da psoriasi hanno, secondo una metanalisi, un odds ratio di 1,45 per la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).<sup>187</sup> Il nesso tra le due patologie potrebbe essere lo stato infiammatorio sistemico associato alla disregolazione della risposta immunitaria. IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  sono elevati non solo nella psoriasi ma anche nella BPCO e i loro livelli correlano con la severità della malattia.<sup>188</sup>

### **1.1.8.7 SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NOTTURNE**

La sindrome delle apnee ostruttive notturne è una patologia che colpisce il 2-33% della popolazione generale e presenta una stretta associazione con il sesso maschile e l'obesità. L'ipossia intermittente, la deprivazione di sonno e la frammentazione dello stesso associate alla sindrome delle apnee notturne possono aumentare i livelli di proteina C reattiva, TNF- $\alpha$  e IL-6, i cui livelli regrediscono verso l'intervallo di normalità dopo l'introduzione del trattamento con CPAP. Inoltre, i livelli di cortisolo sono aumentati in caso di sonno frammentato e di stress ipossico: questo ormone potrebbe contribuire allo sviluppo e al peggioramento della psoriasi attivando i mastociti cutanei, compromettendo

l'integrità della barriera cutanea e incrementando l'espressione delle citochine pro-infiammatorie.<sup>189</sup>

La presenza di un possibile nesso di causalità è sostenuta da uno studio che ha riscontrato un rischio relativo per lo sviluppo di psoriasi di 2,3 per i pazienti affetti da sindrome delle apnee ostruttive notturne rispetto ai controlli non affetti.<sup>190</sup>

#### **1.1.8.8 UVEITE**

Fino al 10% dei pazienti con psoriasi può avere un coinvolgimento oculare, che è più comune nei soggetti di sesso maschile e si presenta generalmente in concomitanza con una ricaduta della malattia cutanea. Benché il tipo di coinvolgimento oculare sia molto variabile, l'uveite si presenta in percentuali variabili dal 2% al 9% dei soggetti affetti da psoriasi, mentre le stime si spingono fino al 25% nel caso dell'artrite psoriasica. Tra le possibili spiegazioni di questa correlazione potrebbero esserci la positività per l'allele HLA-B27, polimorfismi genici per IL23R ed il coinvolgimento di IL-17, IL-23 e TNF- $\alpha$ .<sup>191</sup>

#### **1.1.8.9. OSTEOPENIA E OSTEOPOROSI**

Un'ulteriore comorbidità della psoriasi potrebbe essere l'osteoporosi, che risulterebbe, in base alle evidenze scientifiche disponibili, correlata alla patologia cutanea in ragione dell'effetto dannoso sul rimodellamento osseo esercitato da IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-6, il cui ruolo nella psoriasi è già stato discusso. Anche se vi sono diversi studi che hanno riscontrato un aumento del rischio di osteopenia ed osteoporosi nei pazienti psoriasici, i quali avrebbero peraltro un Z-score mediamente più basso rispetto alla popolazione generale, una recente metanalisi non ha riscontrato una correlazione statisticamente significativa tra le due condizioni, seppur rilevando un aumentato odds ratio per le fratture nei pazienti con psoriasi.<sup>192-196</sup>

### 1.1.8.10 DEPRESSIONE

Una percentuale compresa tra il 9% ed il 55% dei pazienti affetti da psoriasi ha una diagnosi di depressione. Il rischio di depressione è maggiore nelle donne, nei pazienti con PASI elevati (hazard ratio di 1,72 per la psoriasi severa rispetto a quella lieve) e in caso di compresenza di artrite psoriasica. Tra i fattori che potrebbero determinare l'aumento del rischio di depressione nei pazienti con psoriasi vi sono lo stigma dovuto alla malattia e l'influenza di alcuni mediatori infiammatori (per esempio, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 possono alterare il normale metabolismo della serotonina).<sup>197</sup>

È inoltre degno di nota il riscontro, nei pazienti con psoriasi, di un rischio di ideazione suicidaria doppio rispetto alla popolazione generale.<sup>197</sup>

### 1.1.9 TRATTAMENTO

Il trattamento della psoriasi può avvalersi di molti farmaci, che vengono scelti principalmente in base alla severità della malattia e alla risposta osservata in seguito alla somministrazione dei farmaci di prima linea.

Il grado di malattia può essere definito secondo diverse modalità. Le linee guida europee per il trattamento della psoriasi definiscono moderato-severa la malattia con PASI > 10 o BSA > 10 e DLQI > 10, mentre indicano come psoriasi lieve quella con PASI  $\leq$  10, BSA  $\leq$  10 e DLQI  $\leq$  10. Viene definita moderato-severa anche la psoriasi che in base agli score dovrebbe essere considerata lieve ma presenta almeno uno dei seguenti elementi: coinvolgimento maggiore di aree visibili, coinvolgimento maggiore dello scalpo, coinvolgimento dei genitali, onicolisi od onicodistrofia di almeno due unghie, prurito che porta a grattamento, presenza di placche resistenti al trattamento. Un'altra definizione del grado di malattia si basa sulla risposta al trattamento farmacologico: la psoriasi lieve è quella che può essere adeguatamente gestita con la sola terapia topica, mentre la psoriasi moderato-severa o severa è quella che richiede la fototerapia, i farmaci sistemici o quelli biologici. Infine, un'ultima definizione della gravità della psoriasi prevede il calcolo del BSA: è lieve la psoriasi con BSA 0-5% e DLQI <5; moderata la psoriasi con BSA 5-10% o coinvolgimento di aree di particolare importanza, oppure quella con BSA 1-5% e DLQI 5-10; severa la malattia con

BSA > 10% o coinvolgimento di aree di particolare importanza, oppure quella con BSA 5-10% e DLQI >10.<sup>198,199</sup>

I pazienti affetti da psoriasi devono essere divisi in candidati alla terapia topica e candidati alla terapia sistemica. Quest'ultima viene indicata nei pazienti che soddisfano almeno uno dei seguenti criteri: (1) BSA >10%, (2) coinvolgimento di aree di particolare importanza, (3) fallimento della terapia topica.<sup>198</sup>

Al fine di guidare le decisioni terapeutiche, è necessario stabilire dei criteri per poter definire l'esito della terapia somministrata. Secondo il documento di consenso europeo del 2011, il successo della terapia è definito come una riduzione del PASI  $\geq 75\%$  rispetto al valore pre-trattamento ( $\Delta\text{PASI} \geq 75\%$ ) ed il suo fallimento corrisponde alla mancata riduzione del PASI di almeno il 50% rispetto al baseline (assenza di un  $\Delta\text{PASI} \geq 50\%$ ). Una riduzione del PASI compresa tra il 50% ed il 75% viene definita risposta intermedia al trattamento. In caso di successo della terapia e di risposta intermedia con raggiungimento di DLQI  $\leq 5$ , è indicata la prosecuzione della terapia iniziata. Al contrario, se vi è stato un fallimento della terapia o se la risposta è risultata intermedia senza il raggiungimento di un DLQI  $\leq 5$ , è indicata una modifica del regime terapeutico, che può consistere in un aumento della dose del farmaco o della frequenza di somministrazione, nell'aggiunta di un farmaco topico o sistemico o nel passaggio ad un altro farmaco, compreso un farmaco biologico (fig. 3). Le soglie per la definizione della risposta alla terapia e delle misure terapeutiche da adottare sono identiche per la terapia d'induzione e quella di mantenimento.<sup>198,199</sup>

Fatte queste necessarie premesse, è ora possibile considerare singolarmente i farmaci impiegati nella pratica clinica.

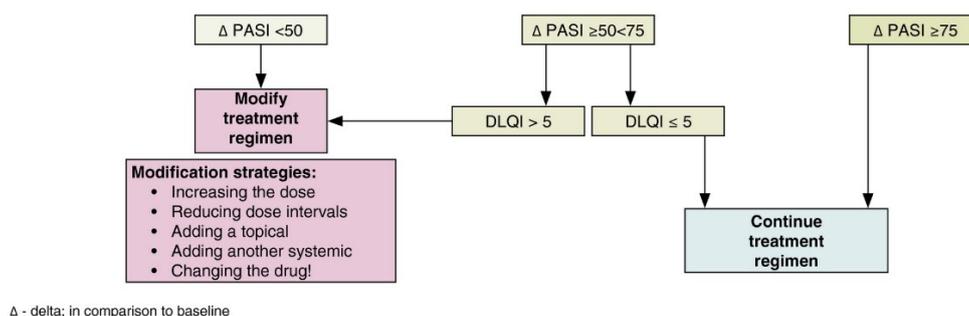


Figura 3 – Algoritmo per la definizione degli obiettivi del trattamento, secondo lo European Consensus Programme.<sup>198</sup>

### 1.1.9.1 FARMACI TOPICI

I farmaci topici sono i più utilizzati nel contesto della gestione della psoriasi da lieve a moderata e sono spesso utilizzati – ove necessari – come terapia aggiuntiva in pazienti trattati con fototerapia, farmaci sistemici o biologici.

I corticosteroidi topici sono farmaci efficaci e sicuri, se usati secondo le linee guida, in particolare per la psoriasi localizzata. Esercitano un effetto antinfiammatorio, antiproliferativo, immunosoppressivo e vasocostrittore attraverso l'azione sui recettori dei corticosteroidi, che regolano la trascrizione genica, e possono essere classificati, in base alla loro potenza nell'indurre vasocostrizione cutanea, in sette categorie, dove la classe 1 indica i farmaci ultrapotententi (e.g. clobetasolo propionato 0,05%) e le classi 6 e 7 indicano quelli a bassa potenza (e.g. betametasone valerato 0,05%, classe 6; desametasone sodio fosfato 0,1%, classe 7). Tali farmaci esistono in diverse forme farmaceutiche: gel, unguenti, creme, lozioni, schiume, soluzioni, spray, shampoo. La scelta della molecola e della forma farmaceutica dello steroide topico dovrebbe essere fatta in considerazione delle caratteristiche della malattia del paziente: negli adulti dovrebbero essere prescritti come terapia iniziale corticosteroidi a potenza da moderata ad elevata (classi 2-5), mentre i farmaci ultrapotententi di classe 1 dovrebbero essere riservati alla gestione delle placche spesse e cronicizzate. Sul volto, sulle pieghe cutanee e sulle aree della cute suscettibili agli effetti avversi degli steroidi (in particolare all'atrofia da steroidi) dovrebbero essere applicati farmaci a più bassa potenza. I più frequenti effetti avversi associati alla terapia con steroidi sono l'atrofia cutanea, le striae rubrae, le follicoliti, le telangectasie e la porpora, che si manifestano soprattutto nelle zone ad alto rischio: volto, pieghe cutanee e zone sottoposte a trattamento cronico. Oltre ai tradizionali effetti avversi, gli steroidi possono aggravare diverse patologie cutanee, tra cui l'acne, la dermatite periorale, la rosacea e le infezioni da tinea. Gli steroidi topici possono raramente provocare dermatite da contatto e la brusca sospensione della terapia può causare una recidiva di placca psoriasica. Gli effetti sistemici dei corticosteroidi topici sono modesti e vi è un basso rischio di soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con l'uso cronico, anche se sono stati decritti, seppur raramente, casi di sindrome di Cushing e di osteonecrosi della testa del femore indotte da steroidi. In ragione dei numerosi effetti collaterali, l'utilizzo quotidiano degli steroidi topici delle classi 1-5 è raccomandato per il trattamento

la psoriasi a placche per un periodo massimo di quattro settimane. Questi farmaci dovrebbero essere sottoposti a graduale *tapering*, passando dalla somministrazione quotidiana a quella a giorni alterni, poi a due volte alla settimana e infine sospesi se la malattia è stabile e ben controllata. Per minimizzare gli effetti avversi, è possibile usare terapie steroidee intermittenti, passare a steroidi topici a più bassa potenza dopo il miglioramento indotto dalla terapia iniziale, oppure associare una terapia basata su farmaci di altro tipo.<sup>200</sup>

Poiché la sospensione degli steroidi provoca spesso ricadute di malattia e la loro somministrazione per periodi prolungati è gravata dai predetti effetti avversi, sono stati sviluppati altri farmaci da impiegare nella terapia di mantenimento per ridurre la dipendenza dagli steroidi. Tra questi, sono degni di nota gli analoghi della vitamina D, gli inibitori topici della calcineurina e i retinoidi topici.

Gli analoghi della vitamina D agiscono attraverso il legame ai recettori della vitamina D sui cheratinociti, inducendone il differenziamento e bloccandone la proliferazione, e sui linfociti T, riducendone il grado di attivazione. I farmaci che rientrano in questa categoria sono il calcipotriene (anche detto calcipotriolo) ed il calcitriolo: possono essere usati in monoterapia, dove hanno un'efficacia limitata, o in una terapia di associazione con i corticosteroidi. La loro somministrazione non espone il paziente a particolari rischi per la salute, fatta eccezione per i casi di compresente malattia renale, superamento della dose consigliata (100 grammi alla settimana nell'adulto, 50 grammi nel bambino) e trattamento di oltre il 30% della superficie corporea: in queste situazioni, si possono manifestare, seppur raramente, ipercalcemia ed ipoparatiroidismo. Questi farmaci non sono privi di effetti avversi cutanei: bruciore, prurito, edema, xerodermia ed eritema possono manifestarsi in una percentuale fino al 35% dei soggetti esposti. I pazienti che si sottopongono a trattamenti con analoghi della vitamina D devono essere istruiti ad applicare il farmaco lontano dall'esposizione al sole e solo dopo essersi sottoposti ad un'eventuale seduta di fototerapia (che può essere associata a questa classe di farmaci topici), poiché il calcipotriene viene inattivato dalla radiazione UVA e scherma la radiazione UVB.<sup>116,200,201</sup>

Gli inibitori topici della calcineurina usati nel trattamento della psoriasi sono il tacrolimus ed il pimecrolimus ed agiscono bloccando la calcineurina e, conseguentemente, l'attivazione T-cellulare e la sintesi di citochine pro-

infiammatorie. Sono particolarmente utilizzati ed apprezzati per la loro efficacia sulla cute di spessore ridotto, in particolare a livello del volto e delle pieghe cutanee (psoriasi inversa), dove non si associano ad atrofia e possono essere utilizzati come terapia per uso prolungato (oltre le quattro settimane) al fine di ridurre l'esposizione ai corticosteroidi. I principali effetti avversi di questi farmaci, che portano a risoluzione del quadro di malattia in tre quarti dei pazienti dopo otto settimane di trattamento, sono il prurito ed il bruciore, i quali tendono a migliorare con applicazioni ripetute e con il pre-trattamento con corticosteroidi. Sebbene la Food and Drug Administration abbia inserito un'avvertenza in merito all'aumentato rischio di neoplasie cutanee e di linfomi in seguito all'impiego a lungo termine di questo farmaco, non vi sono evidenze che lo confermino per quanto riguarda l'applicazione topica.<sup>200,201</sup>

Un'altra categoria di farmaci che può essere impiegata nel trattamento topico della psoriasi è quella dei retinoidi. Il tazarotene, l'unico farmaco di questa classe attualmente utilizzato nel contesto della psoriasi, agisce modulando la proliferazione ed il differenziamento dei cheratinociti e può essere somministrato in monoterapia o in associazione ai corticosteroidi topici, dei quali consente di ridurre la dose, o alla fototerapia, della quale aumenta l'efficacia e permette di ridurre la dose di radiazione ultravioletta. Gli effetti avversi associati a questa classe di farmaci sono prurito, bruciore ed eritema: possono essere prevenuti attraverso la contemporanea applicazione di steroidi topici, riducendo la concentrazione del tazarotene applicato o combinandolo con creme idratanti. Il tazarotene è assolutamente controindicato nelle donne gravide e tutte le donne in età fertile dovrebbero sottoporsi ad un test di gravidanza prima dell'inizio della terapia con questo farmaco.<sup>200</sup>

L'acido salicilico, un altro farmaco topico a disposizione del dermatologo nella gestione della psoriasi, agisce come agente cheratolitico attraverso la riduzione dell'adesione tra cheratinociti. Poiché il suo effetto è quello di ridurre la desquamazione e di ammorbidire le placche psoriasiche, è indicato nella psoriasi lieve o moderata, sia in monoterapia che in associazione ai corticosteroidi e agli altri farmaci ad attività immunomodulatrice descritti sopra, dei quali amplifica gli effetti grazie alla facilitata penetrazione del farmaco nello spessore della cute dovuta all'effetto cheratolitico. L'acido salicilico è un farmaco relativamente sicuro poiché il suo assorbimento sistemico è limitato, tuttavia è opportuno

evitarlo nel caso di pazienti con insufficienza renale o epatica con interessamento BSA >20%. Questo farmaco può provocare irritazione cutanea e dovrebbe essere evitato nei bambini.<sup>200,201</sup>

Un ulteriore farmaco topico è il ditranolo (o antralina), un derivato degli idrocarburi policiclici aromatici il cui meccanismo d'azione non è del tutto compreso ma è ritenuto essere correlato alla promozione del differenziamento dei cheratinociti e alla prevenzione dell'attivazione dei linfociti T. Il suo utilizzo è indicato nella psoriasi lieve-moderata, ma è necessario considerare che può provocare severo eritema peri-lesionale, fino all'ustione, e macchiare la cute.<sup>200</sup>

### 1.1.9.2 FARMACI SISTEMICI

Nella psoriasi moderato-severa, la terapia topica dovrebbe essere consigliata in associazione ad un trattamento sistemico concomitante. I farmaci sistemici in uso per il trattamento della psoriasi sono numerosi e si accompagnano ad indicazioni ed effetti collaterali diversi.

Il farmaco storicamente più importante, e tuttora uno dei più utilizzati, è il metotrexato, somministrato una volta alla settimana alla dose di 7,5-25mg, che agisce inibendo l'enzima diidrotolato reduttasi, riducendo così la proliferazione dei linfociti responsabili della malattia e dei cheratinociti. Secondariamente all'inibizione dell'enzima, si verifica a livello sistemico un incremento dell'adenosina, il cui effetto antinfiammatorio contribuisce all'efficacia del farmaco. È particolarmente indicato nella psoriasi cronica a placche non controllabile con il solo trattamento topico, nell'artrite psoriasica (nella quale è un farmaco *disease-modifying*), nella psoriasi eritrodermica e nella psoriasi pustolosa generalizzata. L'utilizzo del metotrexato è gravato dal rischio di soppressione midollare, motivo per cui il dosaggio iniziale è spesso molto basso (2,5-5mg) ed è opportuno prescrivere un esame emocromocitometrico a 5-7 giorni dall'inizio della terapia. Può essere somministrato sia per os che per via sottocutanea ed è indicata l'integrazione di acido folico al fine di ridurre il rischio di tossicità. I suoi più frequenti effetti avversi sono l'astenia, l'anoressia, la nausea e la stomatite: si presentano precocemente e la loro incidenza può essere ridotta assumendo il farmaco a stomaco pieno. Alcuni effetti più rari sono l'epatotossicità, la

mielosoppressione, la polmonite interstiziale e la riattivazione della tubercolosi, delle epatiti virali e dei linfomi. La gravidanza e l'allattamento, la cirrosi epatica, l'alcolismo e la trombocitopenia/leucopenia/anemia severa sono controindicazioni assolute alla somministrazione del metotrexato.<sup>202,203</sup>

L'acitretina è un retinoide che agisce modulando la proliferazione ed il differenziamento delle cellule dell'epidermide, esercitando altresì un'azione antinfiammatoria ed immunomodulatoria, ma non immunosoppressiva (e per questo è il farmaco di scelta nei pazienti HIV-positivi). Viene somministrata per os alla dose di 10-50mg/die per il trattamento della psoriasi cronica a placche, della psoriasi eritrodermica, della psoriasi pustolosa generalizzata e della psoriasi palmo-plantare, ma possono essere necessari fino a 3-6 mesi per ottenere una risposta completa al farmaco. Il principale fattore che limita la dose di acitretina somministrabile al paziente è la tollerabilità degli effetti avversi: xerosi mucocutanea, xeroftalmia, epistassi, cheilite, prurito e/o bruciore della cute, perdita dei capelli e fragilità ungueale. Il farmaco è altamente teratogeno e la sua somministrazione è assolutamente controindicata nelle donne gravide e nelle donne in età fertile che non abbiano effettuato un test di gravidanza prima dell'inizio della terapia. Le linee guida europee ne raccomandano l'utilizzo per trattare la psoriasi nei pazienti con recente neoplasia.<sup>203,204</sup>

Un altro farmaco sistemico che può essere utilizzato nel trattamento della psoriasi è la ciclosporina, un immunosoppressore che agisce inibendo la calcineurina e bloccando il signaling pro-infiammatorio che porta all'attivazione delle cellule T. Benché sia molto efficace ed induca una rapida remissione della psoriasi, non può essere utilizzata per lunghi periodi in ragione degli importanti effetti collaterali, in particolare nefrotossicità ed ipertensione. Il suo utilizzo è indicato nelle forme di malattia severe e resistenti, nelle esacerbazioni acute e nella psoriasi eritrodermica. Non di rado, viene utilizzata come terapia *bridge* per indurre la remissione della psoriasi nell'attesa di passare ad un più sicuro farmaco di mantenimento. È assolutamente controindicata nei pazienti con neoplasia attiva o pregressa.<sup>198,203,205</sup>

L'apremilast è un farmaco sistemico, inibitore della fosfodiesterasi-4, che viene assunto per os ed è efficace nel trattamento della psoriasi – soprattutto dello scalpo e palmo-plantare – e dell'artrite psoriasica. Il meccanismo d'azione

prevede, attraverso l'inibizione della PDE-4, l'incremento dell'AMP ciclico intracellulare e la conseguente riduzione dell'attivazione delle pathway molecolari pro-infiammatorie dei linfociti Th1 e Th17, oltre alla modulazione della sintesi di citochine antinfiammatorie come IL-10. I principali effetti avversi sono nausea, diarrea, infezione delle vie aeree superiori, faringite e cefalea. Le linee guida europee ne sconsigliano l'uso nei pazienti con comorbidità psichiatriche poiché, secondo diversi studi, l'apremilast aumenterebbe il rischio di depressione e di ideazione suicidaria. Il farmaco andrebbe altresì sospeso in caso di sintomi psichiatrici di nuova insorgenza. Il suo uso è suggerito dalle linee guida europee nei pazienti con pregressa neoplasia.<sup>203,204</sup>

Il dimetilfumarato, efficace nella gestione della psoriasi volgare moderato-severa e dell'artrite psoriasica, è un profarmaco la cui forma attiva è il monometilfumarato. Ha attività immunomodulante, antiantiogenica ed antiossidante. I più frequenti effetti avversi sono la diarrea, il flushing, la leucopenia, la linfopenia e l'aumento dei trigliceridi, del colesterolo, della creatinina e degli enzimi epatici. È controindicato nella gravidanza, nell'allattamento e in caso di concomitante malattia gastrointestinale o renale severa.<sup>198,203</sup>

Un ultimo farmaco meritevole di menzione è il tofacitinib, un inibitore di JAK non ancora approvato ma dimostratosi efficace nel trattamento della psoriasi, seppur associato ad un alto rischio di rinofaringite e di herpes zoster.<sup>203</sup>

### **1.1.9.3 FOTOTERAPIA**

L'uso della fototerapia nel trattamento della psoriasi moderato-severa si è ridotto negli ultimi anni conseguentemente all'introduzione dei farmaci biologici, ma resta una valida alternativa a questi ultimi, pur essendo limitato dalla necessità per il paziente di recarsi fisicamente presso l'ambulatorio dermatologico per sottoporsi al trattamento. Nel campo della fototerapia, le possibili alternative sono gli UVB a banda stretta, gli UVB a banda larga e l'associazione di UVA e psoralene (PUVA). Gli UVB a banda stretta sono la tecnica preferita, poiché sono più efficaci degli UVB a banda larga e più sicuri della PUVA.

Il meccanismo d'azione degli UVB prevede la riduzione della sintesi di DNA e la conseguente limitazione della proliferazione dei cheratinociti e dei linfociti T coinvolti nella patogenesi della psoriasi. Al contrario, nella terapia PUVA viene somministrato uno psoralene topico o per os, che agisce da agente intercalante del DNA, ed il paziente si sottopone poi ad irradiazione con UVA: questa tecnica è più efficace della fototerapia con UVB a banda stretta, ma espone i pazienti ad un maggior rischio di neoplasie cutanee con l'uso a lungo termine.

La fototerapia UVB viene effettuata tre volte alla settimana per due-tre mesi al fine d'indurre la remissione della psoriasi, dopodiché la frequenza può essere ridotta a due volte alla settimana come terapia di mantenimento, ed eventualmente ridotta in maniera ulteriore. Gli effetti avversi ad essa associati sono prurito, eritema, formazione di vescicole, invecchiamento cutaneo foto-indotto (photoaging) e carcinogenesi (più rara con gli UVB a banda stretta che con quelli a banda larga).

La terapia PUVA è indicata in caso di fallimento della fototerapia con UVB a banda stretta e va effettuata due o tre volte alla settimana fino alla remissione della psoriasi. Si associa ad effetti avversi gastrointestinali, ustioni, prurito, ipertricosi e photoaging.

La fototerapia è disponibile anche per la psoriasi lieve e localizzata, contesto nel quale si utilizza la luce ad eccimeri.<sup>201,206</sup>

#### **1.1.9.4 FARMACI BIOLOGICI**

I farmaci biologici dovrebbero essere considerati nella psoriasi moderato-severa che non ha risposto alle terapie topiche e sistemiche convenzionali né alla fototerapia. I farmaci disponibili sono inibitori del TNF- $\alpha$ , dell'IL-12/23, dell'IL-17 e dell'IL-23. Vengono tutti somministrati per via sottocutanea ad eccezione dell'infliximab, che dev'essere usato per via endovenosa. Questi farmaci non sono risultati, in base ai risultati di una metanalisi, associati ad incrementi significativi del rischio di infezioni severe o di neoplasie. I principali effetti avversi dei farmaci biologici sono reazioni nel sito d'iniezione, rinofaringite ed infezioni delle vie aeree superiori.<sup>116,201,206,207</sup>

I farmaci anti-TNF- $\alpha$  disponibili per il trattamento della psoriasi sono infliximab, adalimumab, certolizumab pegol ed etanercept. Prima dell'inizio di un trattamento con qualunque farmaco anti-TNF- $\alpha$ , è necessario effettuare lo screening della tubercolosi latente con un *IFN- $\gamma$  releasing assay* (Quantiferon Gold), dell'epatite B e C e dell'HIV. La presenza di infezioni attive e l'insufficienza cardiaca in stadio NYHA III/IV sono controindicazioni alla somministrazione di farmaci biologici anti-TNF- $\alpha$ . Questa classe di farmaci si associa raramente allo sviluppo di una forma di psoriasi detta *TNF- $\alpha$ -inhibitor associated psoriasis*.<sup>198,201,208</sup>

Infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico che inibisce il TNF- $\alpha$  legandosi sia alla forma solubile sia a quella legata alla membrana. Viene somministrato per via endovenosa alla dose di 5mg/kg alle settimane 0, 2 e 6, poi ogni 8 settimane come terapia di mantenimento, posologia valida sia per la psoriasi che per l'artrite psoriasica. Gli effetti avversi più frequenti sono le reazioni all'infusione (flushing, febbre con brivido, prurito, orticaria, cefalea) e le infezioni, che sono perlopiù lievi. Una percentuale significativa dei pazienti trattati sviluppa resistenza all'infliximab a causa della produzione di anticorpi anti-infliximab indotta dalla sua immunogenicità. La co-somministrazione di metotrexato riduce il rischio di formazione di anticorpi anti-infliximab. Circa la metà dei pazienti trattati con infliximab sviluppa anticorpi antinucleo, ma solo nell'1% dei casi si hanno manifestazioni cutanee simili a quelle del lupus.<sup>198,208</sup>

Adalimumab è un anticorpo monoclonale umano diretto contro il TNF- $\alpha$ , viene somministrato per via sottocutanea alla dose di 80mg alla settimana 0 e alla settimana 1, poi al dosaggio di mantenimento di 40mg ogni due settimane. Gli effetti avversi più frequenti con questo farmaco sono le reazioni nel sito d'iniezione (eritema, prurito, edema, dolore, sanguinamento), seguite dagli eventi infettivi (principalmente infezioni delle vie aeree superiori, bronchiti ed infezioni delle vie urinarie). Raramente, possono manifestarsi una sindrome lupus-like o reazioni allergiche severe. Lo sviluppo di neoplasie, soprattutto linfomi, è possibile ma estremamente raro. Anche in questo caso possono svilupparsi anticorpi diretti contro l'adalimumab.<sup>198,208</sup>

Certolizumab pegol è un frammento antigen-binding umanizzato coniugato con il polietilenglicole (PEG), che lega il TNF- $\alpha$  impedendone l'interazione con i suoi recettori. L'assenza della regione Fc fa sì che questo anticorpo monoclonale non

determini citotossicità anticorpo-mediata né fissi il complemento, mentre il frammento PEG vi conferisce un'aumentata emivita e ne impedisce l'interazione con il recettore Fc $\gamma$  ed il conseguente passaggio transplacentare. Viene somministrato al dosaggio di 400mg a settimane alterne, ma esiste la possibilità di dimezzare la dose nei pazienti con peso inferiore ai 90kg.<sup>208</sup>

L'ultimo farmaco di questa classe è etanercept, una forma ricombinante della *TNF- $\alpha$  receptor protein*. Viene somministrato per via sottocutanea alla dose di 50mg due volte alla settimana per le prime 12 settimane, dopodiché si prosegue con un dosaggio di mantenimento di 50mg una volta alla settimana.<sup>208</sup>

L'unico farmaco biologico che inibisce IL-12/23 è ustekinumab, che agisce sulla subunità comune p40. Viene somministrato con una prima fase d'induzione alla settimana 0 e alla settimana 4, poi una volta ogni tre mesi ad un dosaggio di 45mg per somministrazione nei pazienti con peso fino a 100kg e 90mg oltre i 100kg. Questo farmaco è approvato anche per il trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali e dovrebbe essere pertanto considerato come opzione nel trattamento della psoriasi associata ad IBD, condizione nella quale andrebbero invece evitati altri farmaci come gli anti-IL-17, che possono aggravare il quadro clinico gastrointestinale. Il farmaco può inoltre essere utilizzato nei pazienti HIV-positivi, purché in trattamento HAART, e nei pazienti con epatite B/C attiva.<sup>205,208</sup>

I farmaci biologici impiegati nel setting della psoriasi per inibire IL-17 sono secukinumab, ixekizumab e brodalumab. Secukinumab è un anticorpo umano IgG1 diretto contro IL-17A, ixekizumab è un anticorpo umano IgG4 contro IL-17A e brodalumab è un anticorpo umano che lega il recettore A dell'IL-17 e blocca l'attività biologica di IL-17A, IL-17F, IL-17A/F ed IL-17E. Questa classe di farmaci determina un rapido e duraturo miglioramento della psoriasi e dell'artrite psoriasica. Gli effetti avversi non vi sono incrementi significativi del rischio di infezioni avverse e di neoplasie, ma può svilupparsi candidiasi mucocutanea e vi può essere un peggioramento delle malattie infiammatorie croniche intestinali.<sup>201,208</sup>

Gli anticorpi anti-IL-23 sono diretti contro la subunità p19 dell'interleuchina 23 e determinano una forte riduzione dell'attivazione dell'asse infiammatorio associato ai linfociti Th17. I farmaci di questa classe attualmente disponibili sono guselkumab (anticorpo umano IgG1 $\lambda$ ), tildrakizumab (anticorpo umanizzato

IgG1) e risankizumab (anticorpo umanizzato IgG1, approvato anche per il trattamento dell'artrite psoriasica). Poiché questa classe di farmaci agisce più lentamente degli altri farmaci biologici, la risposta alla terapia dovrebbe essere valutata a non meno di 12 settimane dalla prima somministrazione. Questi farmaci non aumentano significativamente il rischio di infezioni gravi e neoplasie e hanno come principali effetti avversi le reazioni nel sito d'iniezione e le infezioni delle vie aeree superiori. La presenza di infezioni attive di importanza clinica costituisce una controindicazione alla somministrazione di farmaci anti-IL-23.<sup>198,201,208</sup>

La figura 4 presenta schematicamente il meccanismo d'azione dei farmaci biologici in relazione alle vie molecolari della patogenesi della psoriasi a livello delle quali agiscono.

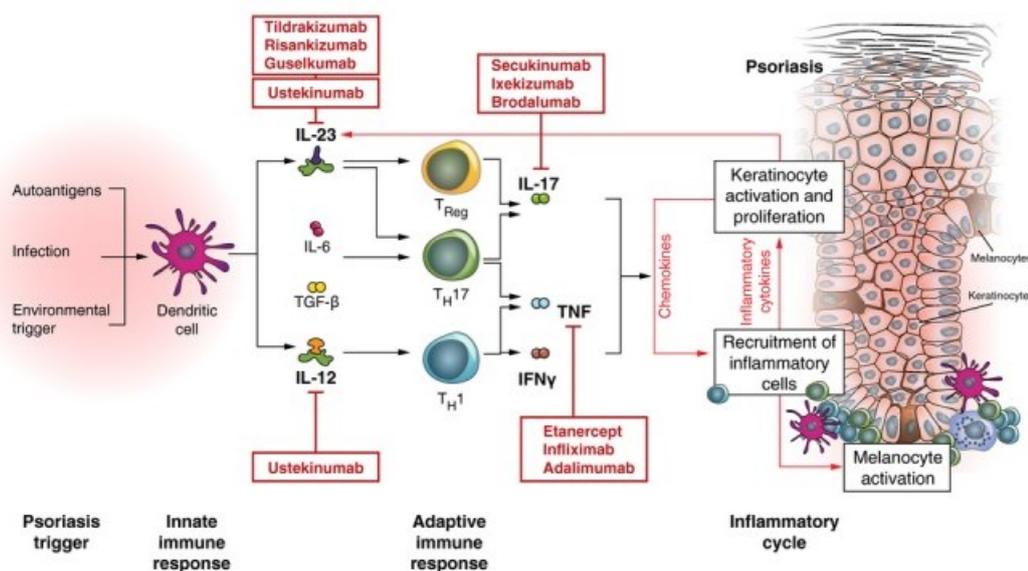


Figura 4 – Patogenesi della psoriasi e meccanismo d'azione dei farmaci biologici attualmente disponibili.<sup>39</sup>

## 1.2 LA RISONANZA MAGNETICA CARDIACA

La risonanza magnetica cardiaca (RMC) è una tecnica di imaging non invasiva, che consente di studiare la funzionalità e la struttura – sia macroscopica che microscopica – del cuore, con un'elevata risoluzione spaziale e senza l'impiego di radiazioni ionizzanti<sup>209</sup>, caratteristiche che hanno contribuito alla sua crescente diffusione nella pratica clinica negli ultimi anni. È un'indagine che può essere svolta sia a riposo che sotto stress farmacologico – generalmente attraverso l'induzione di iperemia miocardica con l'utilizzo di vasodilatatori come adenosina, regadenoson e dipiridamolo – al fine di valutare la presenza di malattia coronarica e studiare la vitalità miocardica e la funzionalità cardiaca<sup>210</sup>. Inoltre, la RMC permette di superare alcuni importanti limiti dell'ecocardiografia in ragione della sua indipendenza dalla finestra acustica, che risulta non ottimale in scenari clinici di frequente riscontro, in particolare nel caso di pazienti con BMI elevato, pneumopatie, protesi mammarie e pregressa chirurgia toracica<sup>211</sup>. Oltre a definire la performance e le caratteristiche strutturali del cuore, la RMC offre la possibilità di studiare il flusso coronarico che raggiunge il tessuto miocardio attraverso il parametro della myocardial perfusion reserve index (MPRI), che risulta alterato non solo in caso di malattia coronarica epicardica riscontrabile attraverso la coronarografia o la TC cardiaca, ma anche nella disfunzione coronarica microvascolare (CMD – Coronary Microvascular Dysfunction), condizione che determina angina microvascolare in assenza di stenosi macroscopiche refertabili alle predette indagini<sup>212,213</sup>.

### 1.2.1 PRINCIPI FISICI DI FUNZIONAMENTO DELLA RISONANZA MAGNETICA

La risonanza magnetica nucleare si fonda sullo spin dei nuclei d'idrogeno (i.e. protoni), una proprietà che corrisponde al loro momento angolare e può assumere due valori discreti:  $+h/2$  o  $-h/2$ . In assenza di un campo magnetico esterno, tutti i protoni hanno uno spin con direzione e verso casuali, condizione che determina un sostanziale annullamento della sommatoria dei vettori, poiché per ogni vettore ve ne sarà sempre un altro con direzione uguale e verso opposto. Al contrario, quando i protoni si trovano all'interno di un campo magnetico esterno  $B_0$ , tutti gli

spin tendono ad orientarsi nella stessa direzione, con verso parallelo od antiparallelo al campo magnetico. Poiché il verso parallelo è più vantaggioso dal punto di vista energetico, vi sarà una lieve prevalenza di protoni orientati parallelamente, determinando la formazione di un significativo vettore netto, detto vettore di magnetizzazione longitudinale.<sup>214</sup>

I protoni hanno un'altra proprietà essenziale ai fini dell'esecuzione della risonanza magnetica: oscillano intorno al vettore del campo magnetico esterno, condizione nota come precessione. La frequenza di precessione è diversa per ogni nucleo e varia in base all'intensità del campo magnetico statico nel quale si trovano gli atomi. La frequenza di precessione del protone si ottiene moltiplicando l'intensità del campo magnetico esterno per il rapporto giromagnetico dell'idrogeno  $^1\text{H}$ , l'isotopo d'idrogeno più rappresentato in natura (costituisce quasi il 100% dell'idrogeno), il cui nucleo è costituito da un singolo protone. La frequenza ottenuta, ossia la frequenza di precessione del protone, è anche nota come frequenza di Larmor e corrisponde a  $42.58\text{MHz/T} \cdot B_0$ .

All'interno del campo magnetico esterno, i protoni si trovano in fasi di precessione diverse e per ogni protone posizionato in una determinata fase di precessione ce n'è sempre uno in fase opposta, determinando un annullamento del vettore netto della fase di precessione, orientato lungo l'asse trasversale  $z$ . Ne consegue che, all'interno del campo magnetico statico esterno, vi saranno un vettore di magnetizzazione trasversale nullo ed un vettore di magnetizzazione longitudinale orientato in direzione parallela al vettore del campo magnetico stesso di valore non nullo. I campi magnetici normalmente utilizzati nella pratica clinica sono di 1,5T, anche se vi è ampia variabilità, con un intervallo compreso tra 0,5 e 7T.<sup>214,215</sup>

All'interno del campo magnetico statico, il sistema è stabile. Al fine di ottenere i dati per la ricerca dei quali viene indicata l'esecuzione della risonanza, è necessario introdurre una perturbazione nel sistema, ossia un impulso di radiofrequenza (RF) con frequenza identica a quella di precessione dei protoni presenti nel sistema (frequenza di Larmor). Tale impulso di RF introduce energia nel sistema e porta ad una riduzione del vettore di magnetizzazione longitudinale (a causa dell'aumento dei protoni con spin in orientamento antiparallelo) e ad un aumento del vettore di magnetizzazione trasversale (a causa di un aumento della

sincronizzazione tra le fasi di precessione dei protoni). Dopo la cessazione dell'emissione della RF, i vettori dei protoni tendono naturalmente a tornare ai valori della condizione di stabilità all'interno del campo magnetico. Il tempo richiesto dal sistema per recuperare il 63% della magnetizzazione longitudinale della fase di equilibrio viene detto T1, mentre quello richiesto per arrivare al 37% della magnetizzazione trasversale acquisita sotto l'impulso della RF viene detto T2. I valori normali del T1 dei vari tessuti tendono a crescere all'aumentare del campo magnetico, mentre i valori di T2 si mantengono relativamente stabili.<sup>214</sup>

Generalmente, le sequenze T1-pesate vengono utilizzate per definire le caratteristiche dei tessuti: nella RMC, si riscontrano bassi valori di T1 negli scenari clinici di accumulo di tessuto adiposo, malattia di Anderson-Fabry o sovraccarico di ferro da emocromatosi, mentre i valori di T1 sono maggiori del normale in caso di aumento del volume extracellulare, che può essere indotto da una pleora di cause, tra cui si annoverano l'edema miocardico (e.g. post-infarto miocardico acuto, in corso di miocardite), l'amiloidosi e la fibrosi. Diversamente, le sequenze T2-pesate sono utili soprattutto per mettere in evidenza le strutture con T2 lungo, ossia tutte quelle ad alto contenuto acquoso. Proprio per questo motivo, nel contesto della RMC, le sequenze T2-pesate risultano di particolare utilità nella valutazione dell'edema miocardico in corso di miocardite o di infarto miocardico acuto, in cui il T2 è maggiore del normale. Esso risulta invece ridotto in caso di accumulo di ferro o di emorragia.<sup>216</sup>

È inoltre possibile acquisire immagini in movimento, denominate *sequenze cine*, sincronizzandone l'acquisizione con l'elettrocardiogramma. In questo modo, vengono acquisite immagini in punti diversi del ciclo cardiaco al fine di ottenere una sequenza in movimento, fondamentale per valutare alterazioni della cinetica e variazioni delle dimensioni delle camere cardiache e dello spessore miocardico, dati che consentono di effettuare un calcolo preciso, senza assunzioni geometriche, dei volumi telesistolico e telediastolico, della gittata sistolica e della frazione d'eiezione.

## 1.2.2 IMPIEGO DEL MEZZO DI CONTRASTO NELLA RISONANZA MAGNETICA CARDIACA

Al fine di rendere le indagini di risonanza magnetica più informative attraverso lo studio dei fenomeni di perfusione e di processi patologici localizzati come la fibrosi, è possibile fare ricorso all'iniezione endovenosa – generalmente nella vena cubitale mediana – di un mezzo di contrasto contenente gadolinio. Esso è un metallo delle terre rare che sopra ai 20°C è paramagnetico, determinando pertanto una marcata riduzione dei tempi di rilassamento T1 e T2. Poiché l'effetto di riduzione del tempo di rilassamento è più marcato sul T1, le sequenze contrastografiche sono generalmente pesate in T1.

I mezzi di contrasto al gadolinio (GBCA – Gadolinium-based contrast agent) vengono somministrati con un dosaggio di 0.025-3mmol/kg di peso corporeo e, nella fase di primo passaggio in circolo, rimangono perlopiù nell'ambiente intravascolare, con un minimo passaggio verso lo spazio extracellulare. A circa 10 minuti di distanza dall'infusione, il GBCA raggiunge l'equilibrio tra lo spazio extracellulare e quello intravascolare. Nel contesto della RMC, le sequenze acquisite sono tre: (1) durante l'iniezione del GBCA vengono acquisite le sequenze *first-pass*, utili per lo studio della perfusione coronarica, (2) dopo circa 3 minuti dall'infusione del GBCA vengono acquisite le sequenze *early-enhancement*, che permettono di studiare aree infartuate, aree a rischio in prossimità del territorio infartuato o zone di miocardio iperemiche/edematose nel contesto di miocardite, (3) dopo circa 10 minuti (range 8-20 minuti) si acquisiscono, al raggiungimento dell'equilibrio, le sequenze *late-enhancement*, dove l'accumulo del gadolinio nelle aree di sostituzione fibrotica o di espansione dello spazio intracellulare, come accade in caso di amiloidosi, determina un'evidente iperintensità nelle sequenze T1-pesate. Il late gadolinium enhancement ha, a seconda della sua localizzazione, significati diversi, che verranno descritti nel capitolo relativo alla caratterizzazione tissutale.<sup>213,215-221</sup>

Il gadolinio è risultato tossico in diversi studi sugli animali e sull'uomo, motivo per cui dev'essere necessariamente somministrato in associazione ad un chelante. I due principali tipi di chelanti per il gadolinio sono quelli lineari (e.g. DTPA – diethylenetriamine pentaacetic acid) e quelli macrociclici (e.g. DOTA – tetraazacyclododecane tetraacetic acid): secondo la letteratura scientifica, i

chelanti macrociclici hanno una minor probabilità di rilasciare gadolinio libero nei tessuti rispetto a quelli lineari. Ciononostante, entrambi i chelanti sono ritenuti sicuri e sono abbondantemente utilizzati nella pratica clinica, con oltre dieci milioni di dosi somministrate annualmente a livello globale.<sup>217</sup>

L'utilizzo dei GBCA è relativamente sicuro, con una bassa frequenza di reazioni avverse, perlopiù lievi (cefalea, nausea e capogiri). Tra gli effetti avversi noti più severi vi sono le reazioni d'ipersensibilità/anafilattoidi e la fibrosi nefrogenica sistemica, che si manifesta in una frazione dei pazienti con funzionalità renale severamente ridotta ( $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) sottoposti ad infusione di GBCA. I pazienti con pregressa reazione d'ipersensibilità/anafilattoide hanno indicazione all'esecuzione di profilassi anti-allergica in caso di necessità di somministrazione di mezzo di contrasto contenente gadolinio, mentre l'esecuzione della risonanza magnetica con GBCA nei pazienti con insufficienza renale cronica al IV ( $eGFR = 15-29 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) o V stadio ( $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) è relativamente controindicata, in ragione del basso rischio d'induzione di fibrosi nefrogenica sistemica in rapporto al potenziale beneficio ricavabile dall'esecuzione dell'indagine contrastografica.<sup>222</sup>

### **1.2.3 RISONANZA MAGNETICA CARDIACA DA STRESS**

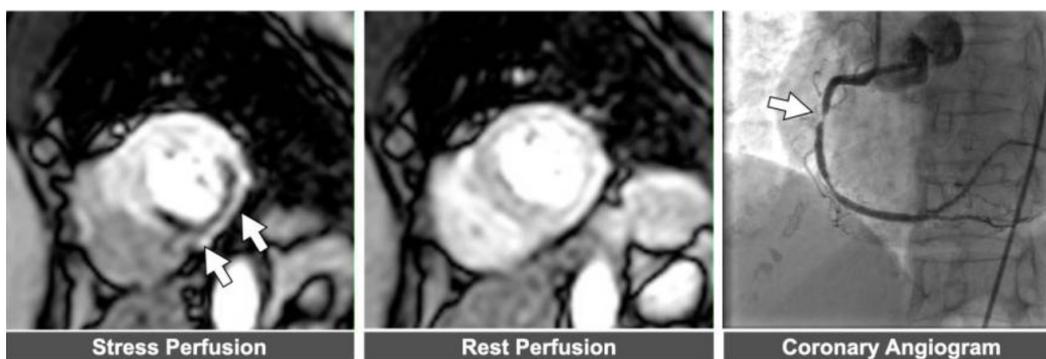
La risonanza magnetica cardiaca da stress è un'indagine che consente di ottenere informazioni in merito alla presenza di ischemia miocardica, alla vitalità del miocardio e alla funzionalità cardiaca, senza l'utilizzo di radiazioni ionizzanti – come accade invece nel caso dello studio della perfusione miocardica con la SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography) – e con un'elevatissima risoluzione spaziale e temporale.

La RMC da stress trova impiego in ambito clinico soprattutto per la valutazione della perfusione del miocardio in caso di sospetta malattia coronarica (CAD – Coronary Artery Disease), grazie ad un'accuratezza diagnostica tanto elevata che le linee guida sul dolore toracico del 2021 dell'American Heart Association (AHA) / American College of Cardiology (ACC) la raccomandano come test diagnostico per i pazienti con dolore toracico a rischio intermedio-elevato indipendentemente dalla presenza di CAD nota.<sup>223,224</sup>

Oltre all'incontestabile ruolo diagnostico, nel quale la RMC da stress ha elevatissime specificità, sensibilità, valore predittivo positivo e negativo per quanto concerne l'ischemia miocardica – sia dovuta a CAD che a disfunzione microvascolare coronarica (CMD – Coronary Microvascular Dysfunction) –, essa costituisce un potente predittore di eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE – Major Adverse Cardiovascular Events), fornendo così al personale medico un importante ausilio nello stabilire la prognosi del paziente coronaropatico o con CMD e nel pianificarne la terapia medica.<sup>213,225</sup>

Il principio alla base dell'esecuzione di tale indagine è l'impiego di uno stress farmacologico controllato attraverso farmaci vasodilatatori o, più raramente, inotropi. I vasodilatatori utilizzati nel contesto della RMC da stress sono l'adenosina, il dipyridamolo il regadenoson o l'adenosina trifosfato (ATP), dei farmaci che inducono vasodilatazione coronarica ed aumentano il flusso ematico in arrivo al miocardio. Generalmente si utilizza uno dei primi tre farmaci citati ma, in alcuni centri, viene impiegata la dobutamina, un agente inotropo. È necessario ottenere, a distanza di 2-3 minuti dall'infusione dei farmaci vasodilatatori, un aumento della frequenza cardiaca maggiore di 10bpm ed una riduzione della pressione sistolica di almeno di 10mmHg per avere la certezza di aver ottenuto uno stress farmacologico sufficiente a studiare l'ischemia. Una volta ottenuta l'iperemia, al paziente viene iniettato all'interno di una vena periferica un GBCA (0,05-0,1mmol/kg, 3-7mL/s), necessario per visualizzare il flusso ematico. In questa fase, vengono acquisite immagini T1-pesate ad ogni battito cardiaco (la RMC è sincronizzata in tempo reale con l'elettrocardiogramma del paziente), per osservare il transito del mezzo di contrasto nelle cavità ventricolari e, successivamente, la perfusione miocardica, dimostrata dalla presenza di un aumento dell'intensità del miocardio nelle sequenze T1-pesate. Le aree ischemiche presentano un incremento del segnale in T1 di minore entità e più lento rispetto al miocardio normalmente perfuso, presentandosi come delle zone di ipointensità a localizzazione subendocardica, distribuite secondo un pattern sovrapponibile al territorio di vascolarizzazione delle arterie coronarie ove la malattia coronarica sia coinvolga i vasi epicardici: attraverso queste immagini viene condotta una prima analisi di tipo qualitativo (soggettiva e fortemente operatore-dipendente) della perfusione miocardica (fig. 5). L'anomalia ischemica è più evidente a distanza di 2-3 battiti da quando la cavità ventricolare sinistra

raggiunge la sua massima iperintensità dovuta al transito del GBCA e generalmente persiste per più di cinque intervalli RR dopo il picco di iperintensità miocardica. In seguito all'ottenimento delle immagini sotto stress farmacologico, l'agente vasodilatatore (o inotropo) viene interrotto, con eventuale somministrazione di aminofillina (antagonista recettoriale dell'adenosina ed inibitore non selettivo della fosfodiesterasi) per farne cessare l'effetto vasodilatatorio, e, dopo circa 10-15 minuti, vengono acquisite le immagini in condizioni di riposo, nuovamente previa somministrazione di GBCA e nelle stesse slices di tessuto acquisite nella prima fase della RMC da stress. Ciò è fondamentale per effettuare delle misurazioni quantitative al fine di confrontare la perfusione in condizioni di riposo con quella sotto stress: è il caso dell'MPRI (Myocardial Perfusion Reserve Index), del quale si discuterà oltre. A distanza di 5-10 minuti (il tempo necessario per il washout del GBCA dal miocardio sano), infine, vengono acquisite le immagini di late gadolinium enhancement: esse sono fondamentali per distinguere le aree di miocardio ischemico, caratterizzate dalla presenza di ipointensità nelle sequenze first-pass in assenza di LGE, da quelle di miocardio con esiti di infarto, dov'è dimostrabile ipointensità nelle sequenze first pass in associazione alla presenza di LGE.<sup>210,226,227</sup>



*Figura 5 – Anomalia della perfusione nella RMC da stress. Immagine a sinistra (asse corto, medio-cavitaria): le frecce bianche indicano un'area ipointensa che corrisponde ad un difetto di perfusione sotto stress farmacologico. Immagine centrale (asse corto, medio-cavitaria): nessun difetto di perfusione in condizioni di riposo. Immagine a destra: angiografia coronarica che dimostra la presenza di una stenosi severa dell'arteria coronaria destra, responsabile del difetto di perfusione osservato.<sup>210</sup>*

Per quanto concerne la scelta del farmaco da utilizzare per RMC da stress, è necessario considerare alcuni aspetti di carattere pratico sulle diverse caratteristiche farmacocinetiche dei vasodilatatori, i farmaci più utilizzati in questo contesto clinico. Innanzitutto, l'adenosina ha un'emivita inferiore ai 10 secondi ed è pertanto richiesta la presenza di due accessi venosi, uno per

l'infusione continua del vasodilatatore e l'altro per la somministrazione del GBCA, condizione che non preclude certo l'esecuzione della RMC ma complica la preparazione ed estende ulteriormente i tempi, già lunghi, dell'indagine.<sup>228</sup> Il dipiridamolo, invece, viene somministrato con un'infusione della durata di circa 4 minuti e ha un'emivita maggiore dell'adenosina, con conseguenti maggiori effetti avversi, ma determina una vasodilatazione meno riproducibile con risultati diagnostici subottimali.<sup>229,230</sup> Il regadenoson, infine, ha una lunga emivita (20 minuti) e viene somministrato a dosaggi fissi indipendenti dal peso corporeo, rendendolo spesso il farmaco di prima scelta, nonostante la lunga emivita e la maggiore persistenza di effetti collaterali. Tutti i vasodilatatori impiegati per la RMC da stress sono controindicati nei seguenti casi:

- Blocco atrioventricolare (BAV) di secondo grado o completo;
- Pressione sistolica < 90 mmHg;
- Ipertensione arteriosa sistemica severa (> 220/120mmHg);
- Bradicardia sinusale (frequenza cardiaca < 40 bpm);
- Asma attiva o in trattamento regolare con broncodilatatori;
- Nota ipersensibilità ad adenosina, dipiridamolo o regadenoson.<sup>226,227</sup>

Per quanto riguarda l'accuratezza diagnostica della RMC da stress rispetto alle altre tecniche utilizzate per lo studio della cardiopatia ischemica, è importante ricordare che essa è una metodica di imaging che presenta numerosi vantaggi rispetto alla SPECT: innanzitutto, quest'ultima, in ragione della sua bassa risoluzione spaziale, rileva con buona accuratezza soprattutto il miocardio ischemico nel contesto di un'area normalmente perfusa, mentre la RMC da stress permette di documentare la presenza di aree ischemiche in singoli segmenti miocardici indipendentemente dallo stato di perfusione del tessuto circostante. Sono diversi gli studi che hanno dimostrato la superiorità della RMC da stress alla SPECT in relazione all'accuratezza nella diagnosi e nell'esclusione di CAD.<sup>231,232</sup> Oltracciò, è indubbiamente degna di nota l'assenza di esposizione a radiazioni ionizzanti della RMC, che la rende più ripetibile e sicura della SPECT, in ottemperanza al principio di riduzione al minimo dell'esposizione del paziente.

## **1.2.4 STUDIO MORFOLOGICO E FUNZIONALE DEL CUORE IN RISONANZA MAGNETICA**

La risonanza magnetica cardiaca consente di valutare la morfologia e la funzionalità cardiaca con elevatissima precisione, grazie alla sua notevole risoluzione spaziale, di molto superiore rispetto a quella dell'ecocardiografia. Contrariamente a quest'ultima metodica d'imaging, inoltre, la RMC permette di quantificare i volumi cardiaci senza effettuare assunzioni geometriche, mantenendosi altresì indipendente dalla finestra acustica, che può limitare fortemente la capacità di visualizzare le camere cardiache e di quantificarne i volumi con un ridotto margine d'errore. Un ulteriore aspetto della RMC che la rende superiore all'ecocardiografia è la ridotta operatore-dipendenza, che rende il suo risultato più affidabile e ripetibile (minore variabilità intraindividuale). Ciononostante, la RMC è un'indagine economicamente più dispendiosa, di maggior durata ed associata a più controindicazioni rispetto all'ecocardiografia, che resta – malgrado la sua minore precisione nella quantificazione dei parametri cardiaci – l'indagine di prima linea nella maggior parte dei casi in cui siano richiesti la valutazione morfologica delle camere e delle valvole cardiache e lo studio della funzionalità del cuore, in ragione della sua disponibilità e versatilità.<sup>233</sup>

Nel contesto della caratterizzazione morfologica e funzionale del cuore, la RMC permette, grazie alle sequenze cine, di visualizzare ipocinesie delle pareti ventricolari e di rilevare parametri come il volume e l'area dell'atrio destro e dell'atrio sinistro, la massa, i diametri, i volumi telesistolici e telediastolici, la gittata sistolica e le frazioni d'eiezione dei ventricoli destro e sinistro. È inoltre possibile visualizzare la radice aortica, calcolandone le dimensioni.

Risulta particolarmente significativa la capacità della RMC di definire con precisione il volume e la funzione del ventricolo destro, poiché questi risultano spesso di difficile valutazione attraverso l'ecografia.

Nelle due immagini (fig. 6, fig. 7) che seguono sono riportati i valori di riferimento dei principali parametri relativi alle dimensioni e alla funzione dei ventricoli valutati con la RMC, secondo il consensus paper dell'European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI).<sup>234</sup>

**Table 3** Left ventricle ranges for adults aged 20–80 years<sup>a</sup> based on Kawel–Boehm meta-analysis<sup>16</sup>

	Women					Men					Methods and reference
	'Opposite'	Reference range	Mildly abnormal	Moderately abnormal	Severely abnormal	'Opposite'	Reference range	Mildly abnormal	Moderately abnormal	Severely abnormal	
20–80 years											
EDV (mL)	<86	86–178	179–201	202–224	>224	<106	106–214	215–241	242–268	>268	SM
EDV/BSA (mL/m <sup>2</sup> )	<56	56–96	97–106	107–116	>116	<57	57–105	106–117	118–129	>129	SM
ESV (mL)	<22	22–66	67–77	78–88	>88	<26	26–82	83–96	97–110	>110	SM
ESV/BSA (mL/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	<14	14–34	35–39	40–44	>44	<14	14–38	39–44	45–50	>50	SM
EF (%)	>78	57–77	41–56	30–40	<30	>78	57–77	41–56	30–40	<30	SM, EC
Mass (g)	<56	56–140	141–161	162–182	>182	<92	92–176	177–197	198–218	>218	SM
Mass/BSA (g/m <sup>2</sup> )	<41	41–81	82–91	92–101	>101	<49	49–85	86–94	95–103	>103	SM

'Opposite' refers to values that outside the normal range but in the opposite direction of typical pathology, e.g. smaller LV end-diastolic volumes or supra-normal LV ejection fraction.

BSA, body surface area; EC, expert consensus; EDV, end-diastolic volume; EF, ejection fraction; ESV, end-systolic volume; LV, left ventricular; SM, statistical method.

<sup>a</sup>Combined values from references Alfakih et al.<sup>24</sup> (30 males:30 females), Hudsmith et al.<sup>19</sup> (63 males:45 females), Maceira et al.<sup>20</sup> (60 males:60 females), and unless stated otherwise.

<sup>b</sup>From references Hudsmith et al.<sup>19</sup> (63 males:45 females) and Maceira et al.<sup>20</sup> (60 males:60 females) only.

Figura 6 – Intervalli di riferimento per i volumi, la frazione d'eiezione e la massa del ventricolo sinistro negli adulti di età compresa tra i 20 e gli 80 anni.<sup>234</sup>

**Table 4** Right ventricle ranges for adults aged 20–68 years<sup>a</sup> based on Kawel–Boehm meta-analysis<sup>16</sup>

	Women					Men					Methods and reference
	'Opposite'	Reference range	Mildly abnormal	Moderately abnormal	Severely abnormal	'Opposite'	Reference range	Mildly abnormal	Moderately abnormal	Severely abnormal	
20–68 years											
EDV (mL)	<77	77–201	202–232	233–263	>263	<118	118–250	251–283	284–316	>316	SM
EDV/BSA (mL/m <sup>2</sup> )	<48	48–112	113–128	129–144	>144	<61	61–121	122–136	137–151	>151	SM
ESV (mL)	<24	24–84	85–99	100–114	>114	<41	41–117	118–136	137–155	>155	SM
ESV/BSA (mL/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	<12	12–52	53–62	63–72	>72	<19	19–59	60–69	70–79	>79	SM
EF (%)	>71	51–71	41–51	30–40	<30	>72	52–72	41–52	30–40	<30	SM, EC
Mass (g) <sup>b</sup>	<21	21–49	50–56	57–63	>63	<25	25–57	58–65	66–73	>73	SM
Mass/BSA (g/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	<12	12–28	29–32	33–36	>36	<13	13–29	30–33	34–37	>37	SM

'Opposite' refers to values that outside the normal range but in the opposite direction of typical pathology, e.g. smaller LV end-diastolic volumes or supra-normal LV ejection fraction;

BSA, body surface area; EC, expert consensus; EDV, end-diastolic volume; EF, ejection fraction; ESV, end-systolic volume; RV, right ventricular; SM, statistical method.

<sup>a</sup>Combined values from references Alfakih et al.,<sup>24</sup> (30 males:30 females), Hudsmith et al.<sup>19</sup> (63 males:45 females).

<sup>b</sup>From reference Hudsmith et al. (63 males:45 females) only.

Figura 7 – Intervalli di riferimento per i volumi, la frazione d'eiezione e la massa del ventricolo destro negli adulti di età compresa tra i 20 e gli 80 anni.<sup>234</sup>

La RMC risulta utile anche nella valutazione cardiologica dei pazienti affetti da valvulopatia: fornisce immagini ad alta risoluzione e con buon contrasto tra i lembi valvolari ed il sangue intracavitario e permette di valutare sia la morfologia di tutte le componenti valvolari che quella dei tratti di afflusso ed efflusso dei ventricoli, risultando, ancora una volta, particolarmente utile nelle sezioni destre, più difficilmente visualizzabili all'ecografia (soprattutto la valvola polmonare) rispetto alle sezioni di sinistra. Nel contesto dello studio delle valvulopatie con la RMC, risulta possibile visualizzare i flussi ematici sia di stenosi che d'insufficienza nelle sequenze cine, dove il flusso laminare di un jet ad alta

velocità – caratteristica propria sia di quello di stenosi che di quello di rigurgito – risulta iperintenso, mentre quello turbolento risulta ipointenso. In aggiunta, la RMC in contrasto di fase consente di visualizzare il flusso ematico a livello del piano transvalvolare e di ottenere, pertanto, sia una quantificazione della velocità del predetto flusso, sia una misura del volume (in ml) o della frazione di rigurgito in caso d'insufficienza valvolare.<sup>235,236</sup>

## **1.2.5 CARATTERIZZAZIONE TISSUTALE**

La caratterizzazione tissutale del cuore attraverso la RMC permette di valutare la microstruttura e la composizione dei tessuti che costituiscono il cuore in maniera non invasiva, basandosi sulle proprietà intrinseche dei dati ottenuti dalle immagini di risonanza, come i tempi di rilassamento e i pattern di contrast-enhancement. Il principale utilizzo della caratterizzazione tissutale è lo studio delle caratteristiche dei tessuti cardiaci nei pazienti con cardiomiopatia, patologia infiltrativa del miocardio, pregresso infarto miocardico acuto o cardiopatia ischemica cronica. Le tecniche di imaging di RMC utilizzabili per la caratterizzazione tissutale sono diverse: T1-mapping (pre- e post-contrastografico), T2-mapping, T2\*-mapping e late gadolinium enhancement.

I dati ottenuti vengono spesso elaborati e rappresentati secondo le tecniche del T1-mapping e del T2-mapping, che prevedono l'acquisizione dei valori di T1 o T2 per ogni voxel e la loro rappresentazione su una mappa parametrica, in cui i pixel di ogni slice di tessuto assumono un colore diverso a seconda del valore assoluto del tempo di rilassamento considerato.

### **1.2.5.1 T1-MAPPING**

Il T1 mapping è particolarmente utilizzato poiché non solo si possono creare delle mappe parametriche rappresentanti i valori in millisecondi del tempo di rilassamento longitudinale (T1) pre-contrasto (native T1-mapping) e post-contrasto (Contrast-enhanced T1-mapping), ma si può anche calcolare il volume extracellulare (ECV – Extracellular Volume) dei diversi segmenti del miocardio, un parametro che ha molta rilevanza in ambito clinico ed è strettamente correlato

al T1.<sup>237,238</sup> L'utilizzo del T1-mapping come complemento alla semplice valutazione semi-quantitativa delle immagini T1-pesate costituisce, in ragione dell'impiego di un parametro quantitativo (il valore esatto del T1 espresso in millisecondi) un importante mezzo per rendere l'interpretazione delle immagini di RMC standardizzata, attendibile, ripetibile e a bassa operatore-dipendenza.

I principali fattori che influenzano il T1 nativo (pre-contrastografico) a livello cardiaco sono l'edema, l'aumento dell'ECV ed il sovraccarico di ferro e/o di lipidi. Come descritto brevemente nell'introduzione al funzionamento della RMC, questi elementi sono in grado di provocare delle variazioni significative del tempo di rilassamento longitudinale. Poiché la presenza di edema nei tessuti comporta un incremento del loro contenuto acquoso, il T1 ne risulterà aumentato, rendendo il T1-mapping utile nel contesto di condizioni morbose come l'infarto miocardico o l'infiammazione (e.g. miocardite). Similmente, è responsabile di un aumento del T1 anche l'espansione dello spazio interstiziale che si verifica nella fibrosi da infarto o da cardiomiopatia e nell'amiloidosi cardiaca. Al contrario, i due determinanti della riduzione del T1 sono il sovraccarico di ferro (e.g. emocromatosi, trasfusioni ripetute, emorragia) e l'aumento di lipidi o di tessuto adiposo (metaplasia adiposa nella cardiopatia ischemica cronica, malattia di Anderson-Fabry). Un importante limite del T1-mapping nativo è il potenziale di pseudonormalizzazione del tempo di rilassamento longitudinale in pazienti con patologie miocardiche che determinano variazioni del T1 in direzioni opposte. Per definire il T1 aumentato o ridotto è necessario avere a disposizione un intervallo di riferimento che, secondo le linee guida EACVI, dev'essere calcolato a livello locale e dev'essere costituito dalla media dei valori nei soggetti sani  $\pm 2$  deviazioni standard.<sup>216</sup>

Risulta evidente l'utilità di questa tecnica di caratterizzazione tissutale cardiaca, che permette di rilevare e seguire in follow-up, con misurazioni affidabili e ripetibili e con relativa semplicità, alcune tra le più frequenti e severe patologie cardiache. L'indipendenza del T1-mapping nativo dall'utilizzo dei GBCA rende questa tecnica fruibile anche nel contesto di patologie cardiache che si presentino in pazienti con una severa compromissione della funzionalità renale, condizione tutt'altro che rara in considerazione del continuum patologico cardiovascolare-renale.<sup>237,239,240</sup>

La figura 8 mostra il T1-mapping in quattro cuori diversi, il primo senza patologie e gli ultimi tre affetti da condizioni correlate ad una riduzione del T1.

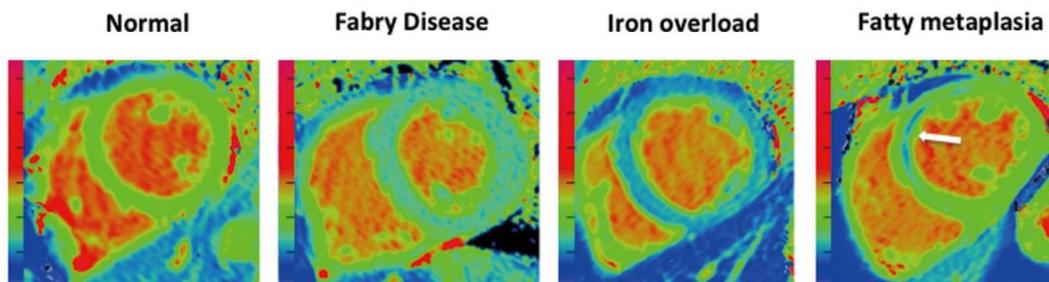


Figura 8 – Mappe parametriche a colori di T1-mapping in asse corto (tecnica ShMOLLI- Shortened Modified Look-Locker Inversion Recovery Sequence) di miocardio normale e di condizioni patologiche con bassi valori di T1. (Verde: T1 normale; Blu: T1 basso)<sup>239</sup>

Oltre al T1 nativo, fa parte del T1-mapping anche l'acquisizione di sequenze dopo la somministrazione di GBCA (Contrast-enhanced T1-mapping). Essa viene generalmente effettuata anche a circa 15 minuti di distanza dall'infusione del GBCA, per evidenziare le aree presentanti un'espansione del volume extracellulare (il miocardio sano non presenta enhancement poiché il GBCA non è in grado di attraversare le membrane cellulari dei cardiomiociti<sup>241</sup>). Il T1-mapping post-contrasto è utile proprio ai fini della stima della percentuale di tessuto miocardico costituito da matrice extracellulare, che si ottiene calcolando il coefficiente di partizione  $\lambda = (1/T1 \text{ pre-GBCA} - 1/T1 \text{ post-GBCA})_{\text{miocardio}} / (1/T1 \text{ pre-GBCA} - 1/T1 \text{ post-GBCA})_{\text{sangue}}$  ed utilizzando il valore ottenuto per calcolare l'ECV, espresso dal valore ottenuto secondo l'equazione  $ECV = (1 - \text{ematocrito}) \cdot \lambda$ .

Il valore di ECV ottenuto è espresso in percentuale ed è un indicatore dello stato di salute del miocardio: risulta, infatti, alterato nel caso di numerosi processi patologici del miocardio che determinano rimodellamento. Esso, insieme al T1 nativo, consente di definire all'imaging in RMC le caratteristiche tissutali del tessuto miocardico oggetto di studio, guidando la diagnosi (fig. 9) e fornendo informazioni essenziali nel contesto del follow-up, per orientare le decisioni terapeutiche e stimare la prognosi. I valori normali di ECV nei soggetti sani sono di  $25,3 \pm 3,5\%$  nelle risonanze magnetiche cardiache con campo magnetico statico di 1,5T<sup>242</sup>: l'ECV può risultare aumentato a causa di fibrosi miocardica o deposizione d'amiloide, mentre si riscontrano valori inferiori alla norma nei

pazienti con metaplasia fibroadiposa, malattia di Anderson-Fabry o in presenza di trombi.

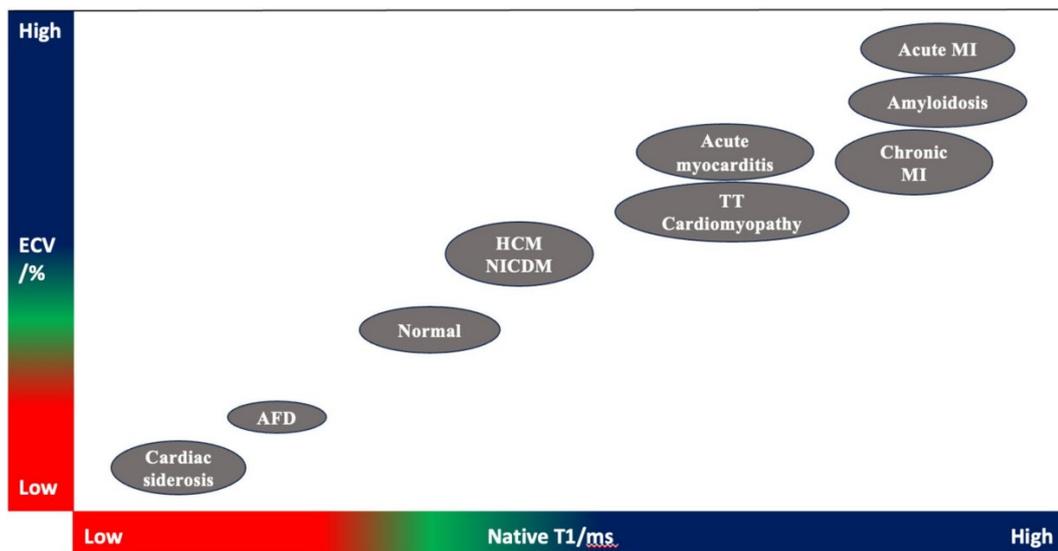


Figura 9 – T1-mapping nativo e valori dell'ECV in varie patologie cardiache. (AFD: Malattia di Anderson-Fabry; HCM: Cardiomiopatia ipertrofica; NICDM: Cardiomiopatia dilatativa non ischemica; TT: Cardiomiopatia Takotsubo; MI: Infarto miocardico) <sup>243</sup>

Clinicamente, il T1 mapping ed il contestuale calcolo dell'ECV risultano utili nel contesto di diverse patologie (fig. 10), tra cui l'infarto miocardico acuto, la cardiopatia ischemica cronica, la cardiomiopatia Takotsubo, la miocardite, l'insufficienza cardiaca, l'amiloidosi cardiaca, la cardiomiopatia ipertrofica, la cardiomiopatia dilatativa, la cardiomiopatia associata a sovraccarico di ferro (in questo contesto il T1-mapping è più riproducibile del T2\*, anche se meno specifico e più suscettibile di pseudonormalizzazione da contestuale patologia responsabile di aumento del T1) e la malattia di Anderson-Fabry. <sup>237-239,244</sup>

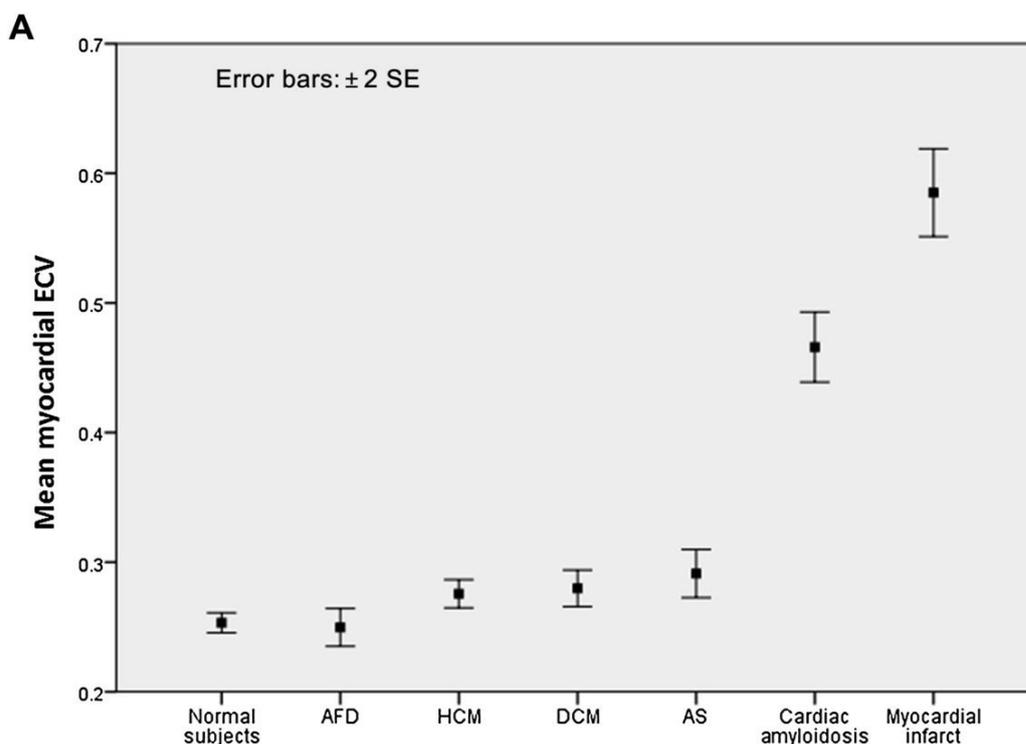


Figura 10 – Volume extracellulare nei soggetti sani e in diversi gruppi patologici: media  $\pm 2$  errori standard. AFD: Malattia di Anderson-Fabry; HCM: Cardiomiopatia ipertrofica; DCM: Cardiomiopatia dilatativa; AS: Stenosi aortica severa; Cardiac amyloidosis: il dato è riferito ai soli pazienti con amiloidosi di tipo AL; Myocardial infarct: il dato è riferito a RMC effettuate entro una settimana dall'infarto miocardico acuto.<sup>242</sup>

### 1.2.5.2 T2-MAPPING

Il T2-mapping, analogamente al T1-mapping, esprime secondo una scala colorimetrica i valori, in millisecondi, del tempo di rilassamento trasversale di ogni singolo pixel della sezione di tessuto presa in esame. Questa tecnica fornisce informazioni quantitative sul grado e l'estensione della patologia miocardica – in particolare nei casi di edema miocardico – ed è più affidabile dell'interpretazione semi-quantitativa delle immagini T2-pesate, che risulta soggetta ad un'elevata operatore-dipendenza.

Nel contesto del T2-mapping, risultano degni di nota soprattutto gli aumenti del tempo di rilassamento trasversale, poiché le riduzioni del T2 – generalmente provocate da emorragia intramiocardica e sovraccarico di ferro – vengono rilevate con maggiore sensibilità attraverso il tempo di rilassamento T2\*, di cui si tratterà oltre, e pertanto i pazienti con sospetta o nota patologia associata ad una riduzione del T2 saranno preferibilmente sottoposti a T2\*-mapping<sup>245</sup>. L'intervallo di riferimento del T2 è costituito dalla media  $\pm 2$  deviazioni standard della coorte di riferimento del centro nel quale viene eseguita la RMC.<sup>216</sup>

A livello cardiaco, il T2 aumenta soprattutto a causa dell'edema, motivo per cui le sequenze T2-pesate ed il T2-mapping vengono impiegati in diverse condizioni patologiche, ma risultano particolarmente utili nella valutazione dei pazienti con infarto miocardico acuto, miocardite, rigetto di trapianto di cuore, amiloidosi cardiaca e cardiomiopatia dilatativa. Il ruolo del T2-mapping è quello di caratterizzare la patologia in atto, definire l'estensione e la localizzazione del processo patologico determinante edema, accertarne la severità e stimare la prognosi.

Nell'infarto miocardico acuto – sia STEMI che NSTEMI –, il T2 aumenta in conseguenza dell'edema determinato dalla sofferenza e necrosi cellulare ipossica e rimane elevato nel territorio infartuato fino a sei mesi dopo la riperfusione, per poi normalizzarsi. Questo rende il T2-mapping un eccellente mezzo di imaging per distinguere l'infarto miocardico acuto dalla cardiopatia ischemica cronica.<sup>246</sup>

Nella miocardite, patologia in cui si instaura un'intensissima infiammazione miocardica, il T2 è significativamente aumentato e correla con il grado d'infiammazione e di edema dimostrato alla biopsia endomiocardica. È bene sottolineare sin d'ora che la distribuzione territoriale nei segmenti miocardici dei fenomeni di aumento del T2 permette di distinguere le forme di edema ad eziologia ischemica da quelle di origine non ischemica – categoria alla quale appartiene indubbiamente la miocardite –, poiché nel primo caso l'aumento del T2 è localizzato in corrispondenza dei segmenti miocardici vascolarizzati da una specifica arteria coronaria, mentre nel secondo caso la distribuzione è irregolare (fig. 11) e generalmente diffusa, con un grado di estensione molto variabile in funzione della severità del quadro morboso. Il T2-mapping permette di distinguere con ottima risoluzione spaziale il miocardio affetto da miocardite da quello risparmiato dal processo infiammatorio-necrotico determinante edema, con un'accuratezza diagnostica superiore a quella del late gadolinium enhancement, del T1-mapping e del calcolo del volume extracellulare. È stato inoltre dimostrato il suo ruolo prognostico nel setting della miocardite.<sup>247-249</sup>

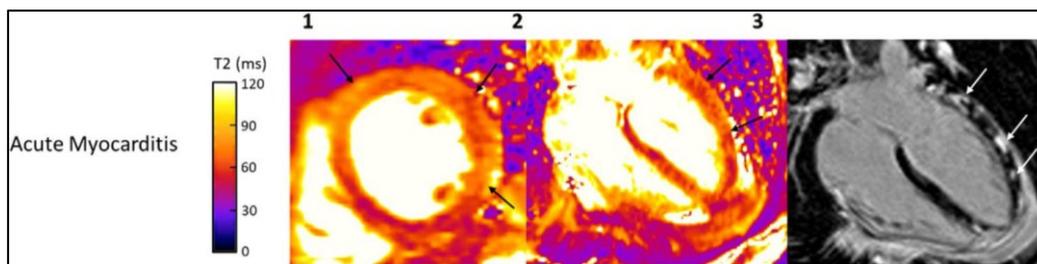


Figura 11 – Risonanza magnetica cardiaca di un paziente con miocardite: immagini di T2-mapping (immagini 1 – asse corto, a livello medio-cavitario – e 2 – asse lungo orizzontale) e di late gadolinium enhancement (immagine 3 – asse lungo orizzontale). Le frecce nere nelle immagini 1 e 2 indicano zone di edema miocardico a localizzazione diffusa, corrispondenti, nell'immagine 3, a zone di enhancement con pattern non ischemico a livello intramiocardico e subepicardico, localizzate principalmente a livello della parete laterale (frecce bianche). [Immagine adattata da O'Brien et al.]<sup>249</sup>

### 1.2.5.3 T2\*-MAPPING

Il T2\* rappresenta il decadimento della magnetizzazione trasversale, incorporando le irregolarità del campo magnetico, dette disomogeneità. Il ferro è un materiale paramagnetico e all'interno di un campo magnetico causa delle disomogeneità dovute a ridotta coerenza di fase delle molecole d'acqua circostanti. Per questo motivo, il T2\*-mapping, che è indicato in un numero molto limitato di scenari clinici, viene impiegato come gold standard per lo studio del sovraccarico miocardico di ferro, condizione in cui il valore di T2\* ottenuto è significativamente ridotto rispetto alla norma. Le condizioni che si associano a sovraccarico di ferro nel miocardio sono l'emocromatosi, la talassemia maior e l'anemia falciforme: in questi casi, la RMC è fondamentale per valutare in maniera non invasiva l'impegno miocardico. Anche l'infarto miocardico acuto con emorragia si associa ad aumento del contenuto di ferro del miocardio: l'utilizzo del T2\*-mapping è pertanto giustificato anche in questo contesto.

Nei pazienti con sovraccarico miocardico di ferro, il T2\* viene valutato a livello settale in una sequenza single-slice. Al contrario, le sequenze multi-slice sono preferite per lo studio dell'emorragia intramiocardica nel setting dell'infarto miocardico acuto, al fine di consentire uno studio completo del cuore.<sup>216,244,250</sup>

### 1.2.5.4 LATE GADOLINIUM ENHANCEMENT

Le sequenze di gadolinium enhancement sono T1-pesate e si fondano sulla produzione di un accorciamento del tempo di rilassamento longitudinale da parte

del GBCA, in maniera direttamente proporzionale alla sua concentrazione nel tessuto.

Anche se il late-gadolinium enhancement, con acquisizione di immagini contrastografiche dopo circa dieci minuti dall'infusione del GBCA, è la tecnica più utilizzata, esiste anche la possibilità di acquisire immagini precocemente, dal primo al terzo minuto dopo la somministrazione del mezzo di contrasto, per mettere in evidenza aree d'inflammazione e d'iperemia. Queste sequenze vengono dette early gadolinium enhancement.

Il late gadolinium enhancement viene prodotto dalla differente cinetica di wash-in e wash-out del GBCA nel miocardio sano e in quello con esiti d'infarto o fibrosi, dove il mezzo di contrasto penetra più lentamente e viene eliminato tardivamente. Il motivo dell'accumulo e della lenta eliminazione del GBCA nel tessuto patologico è l'aumento della frazione di volume extracellulare rispetto al miocardio sano (fig. 12).

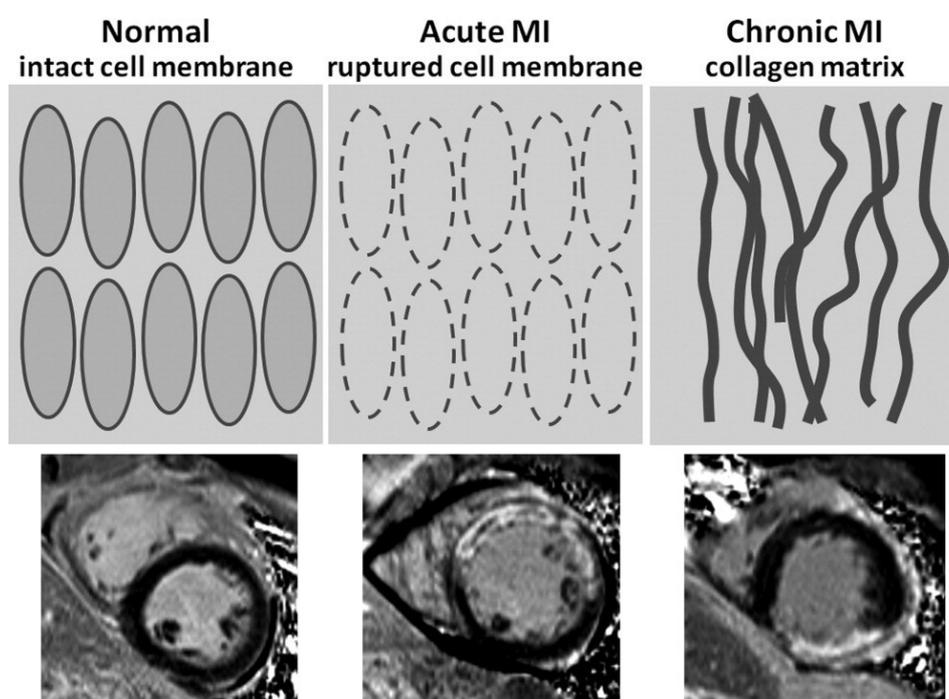


Figura 12 – Illustrazione del volume extracellulare (ECV) e della corrispondente immagine di RMC nelle sequenze di late gadolinium enhancement (LGE) in tre casi diversi: a sinistra, miociti normali e ridotto ECV, con RMC che non presenta LGE; al centro, infarto miocardico acuto con rottura delle membrane del cardiomiociti ed aumento dell'ECV, con conseguente LGE; a destra, infarto miocardico cronico con esiti di fibrosi ed aumento dell'ECV, con LGE chiaramente visibile alla RMC.<sup>251</sup>

L'aumentata concentrazione del mezzo di contrasto nelle aree ad aumentato volume extracellulare consente di produrre, nel momento in cui è avvenuto il wash-out del mezzo di contrasto dal miocardio sano ma non da quello patologico, delle immagini in cui è rilevabile un'iperintensità nelle aree di miocardio necrotico o fibrotico, dovuta alla riduzione del T1 secondaria all'elevata concentrazione di GBCA.

Nello studio delle sequenze di late gadolinium enhancement non è importante soltanto la valutazione della presenza di zone di iperintensità, ma è essenziale considerarne anche la localizzazione, per attribuire ad ogni elemento di enhancement la sua specifica eziologia. È pertanto necessaria una conoscenza approfondita dei pattern di distribuzione del LGE. Nella cardiopatia ischemica, l'iperintensità segue il fronte d'onda ischemico, partendo dal subendocardio ed assumendo un'estensione variabile, fino alla transmuralità (coinvolgimento del 75-100% della parete miocardica). La localizzazione dell'enhancement è sovrapponibile al territorio vascolarizzato dalla coronaria occlusa. Poiché sia l'infarto miocardico acuto che la cardiopatia ischemica cronica presentano LGE, è importante saper distinguere le due patologie: a tale scopo, si valutano le sequenze T2-pesate pre-contrasto, nelle quali si rileva nell'infarto miocardico acuto, ma non nella cardiopatia ischemica cronica, un aumento del tempo di rilassamento dovuto all'edema. Per differenziare le due patologie risulta utile considerare che nell'infarto cronico stabilizzato può essere visibile un assottigliamento della parete ventricolare.

Finora sono stati discussi i casi di LGE nel contesto della cardiopatia ischemica, ma è fondamentale conoscere anche i pattern di contrast-enhancement anche in tutti i casi di cardiopatia di diversa origine. Nella cardiomiopatia ipertrofica, per esempio, il LGE è localizzato nelle zone ipertrofizzate, con distribuzione irregolare e multifocale. Nella miocardite il LGE è localizzato soprattutto a livello epicardico, nella sarcoidosi è riscontrabile a livello epicardico ed intramiocardico (pattern non ischemici) e raramente può assumere una localizzazione endocardica simil-ischemica. Anche nella malattia di Anderson-Fabry il LGE ha un pattern non ischemico, risparmiando il subendocardio. Un caso particolare è quello dell'amiloidosi, in cui l'enhancement è massimo a livello del subendocardio, ma non si rileva una distribuzione secondo i territori di vascolarizzazione delle

coronarie, bensì un generalizzato LGE in tutto il subendocardio. La figura 13 riassume i principali pattern di LGE.<sup>221,251–253</sup>

## HYPERENHANCEMENT PATTERNS

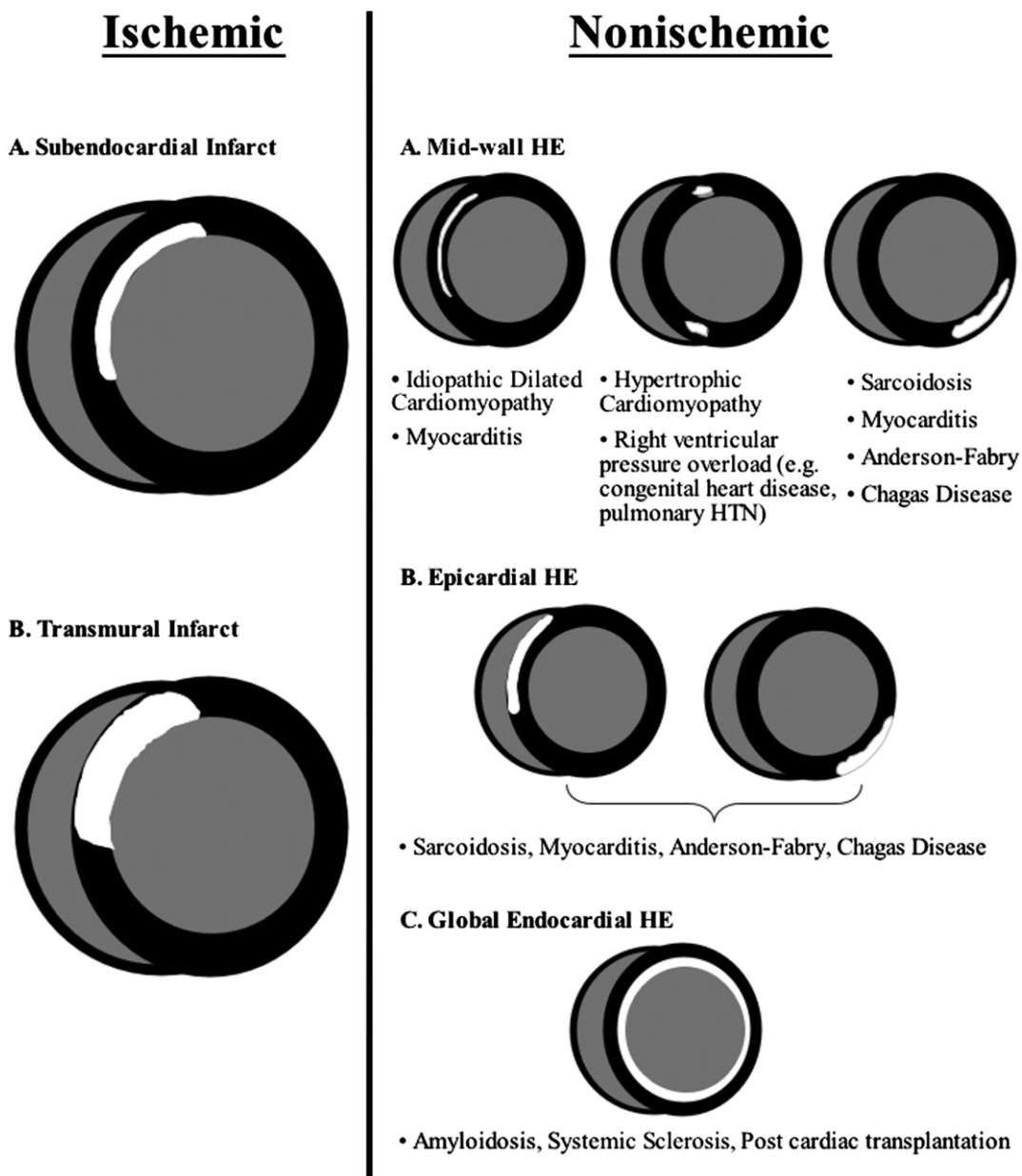


Figura 13 – Localizzazione del LGE nei principali scenari clinici, divisi nei due gruppi di eziologia ischemica e non ischemica. Nella cardiopatia ischemica, c'è sempre un coinvolgimento del subendocardio, che può estendersi in misura variabile fino alla transmuralità. Il coinvolgimento epicardico o intramiocardico isolato è fortemente suggestivo di eziologia non ischemica. Un LGE subendocardico globale è suggestivo di amiodosi.<sup>252</sup>

### **1.2.6 VALUTAZIONE DELLA DISFUNZIONE DEL MICROCIRCOLO CORONARICO ATTRAVERSO IL *MYOCARDIAL PERFUSION RESERVE INDEX***

In ragione dello stato infiammatorio cronico che s'instaura a livello microvascolare nel contesto della psoriasi, è ragionevole attendersi un certo grado di disfunzione del microcircolo, di cui la letteratura scientifica ha già dimostrato la presenza.<sup>254</sup> Questa entità clinica, nota in letteratura come coronary microvascular dysfunction (CMD), è caratterizzata da una riduzione della riserva di flusso (ossia un deficit di vasodilatazione) o da vasospasmo coronarico indotto da stress nelle arteriole coronariche di diametro  $<500\mu\text{m}$  ed è ritenuta responsabile di una quota significativa dei casi di angina che si verificano nei pazienti senza evidenza di coronaropatia ostruttiva all'angiografia coronarica e/o alla tomografia computerizzata coronarica. Una percentuale compresa tra il 20% e il 30% dei pazienti con angina non presenta alcuna stenosi delle coronarie epicardiche e viene pertanto classificato come appartenente al gruppo di affetti dalla cosiddetta sindrome X, più appropriatamente definita angina microvascolare (microvascular angina – MVA). Questo tipo di patologia si può riscontrare anche nei pazienti affetti da psoriasi.<sup>255–257</sup>

I determinanti della disfunzione del microcircolo sono molteplici e per alcuni tra questi è stata accertata un'associazione ben stabilita: diabete, obesità, ipertensione, malattie infiammatorie croniche e malattie reumatologiche autoimmuni<sup>258</sup>, insufficienza renale cronica, stenosi aortica e cardiomiopatia ipertrofica. Nella maggior parte dei casi, il determinante principale della disfunzione del microcircolo è la compromissione della funzione endoteliale da parte di una pletora di fattori – soprattutto infiammatori – che alterano la normale capacità di vasodilatazione arteriolare.<sup>257</sup>

La disfunzione del microcircolo causa ischemia ed è indotta da meccanismi funzionali e meccanismi strutturali. I meccanismi funzionali coinvolti nell'ischemia da CMD sono la compromissione della vasodilatazione del microcircolo e l'aumento della vasocostrizione delle arteriole coronariche (condizione nota come vasospasmo microvascolare). Tra le alterazioni strutturali si annoverano il rimodellamento vascolare, con proliferazione delle cellule

muscolari lisce vascolari, la riduzione del lume delle arteriole e dei capillari intramurari, la fibrosi perivascolare e la rarefazione capillare.<sup>259</sup>

Per diagnosticare la disfunzione del microcircolo coronarico sono necessarie tecniche che ne studino l'integrità e la funzione, che possono essere invasive o non invasive. Tra le tecniche invasive, l'angiografia coronarica permette non solo di rilevare un'eventuale malattia coronarica ostruttiva ma anche di ottenere informazioni sul microcircolo attraverso la valutazione del passaggio dinamico del contrasto: il *coronary slow-flow phenomenon*, caratterizzato da un ritardo nel passaggio del contrasto nei vasi coronarici distali, è considerato un indice di disfunzione del microcircolo. Altre metodiche invasive sono la misurazione della riserva di flusso coronarica con filo-guida Doppler intracoronarico o con la tecnica della termodiluizione (stimano la CFR calcolando il tempo di transito di un bolo salino) – tecniche praticate entrambe sotto stress farmacologico con adenosina – e il test di provocazione coronarica, in cui viene somministrata acetilcolina, che produce vasodilatazione se l'endotelio è sano e vasocostrizione se è presente disfunzione del microcircolo.<sup>259</sup> Tra le metodiche non invasive, una di quelle tradizionalmente più utilizzate è la valutazione della riserva coronarica (coronary flow reserve – CFR), parametro che esprime il rapporto tra la velocità massima del flusso diastolico coronarico sotto stress e quella a riposo e viene generalmente ritenuto patologico per valori inferiori a 2-2,5. Pur essendo un'indagine economica e priva di rischi per il paziente, richiede grande esperienza da parte dell'operatore, permette di studiare soltanto l'arteria discendente anteriore e richiede l'esclusione di una limitazione al flusso nell'arteria discendente anteriore epicardica.<sup>259,260</sup> L'indagine non invasiva considerata il gold standard è la PET, che ha tuttavia una bassa risoluzione spaziale.<sup>259</sup> Anche la risonanza magnetica cardiaca permette di studiare il microcircolo attraverso un parametro noto come Myocardial Reserve Perfusion Index (MPRI), un attendibile marker semiquantitativo ottenuto dal rapporto tra la pendenza della curva di aumento del segnale nelle sequenze post-contrasto first-pass sotto stress e la pendenza della curva di aumento del segnale a riposo, normalizzato rispetto all'aumento del segnale post-contrasto nel sangue intracavitario del ventricolo sinistro (fig. 14). Questa indagine ha un'eccellente risoluzione spaziale e permette di studiare tutti i territori coronarici.<sup>213,259,261</sup>

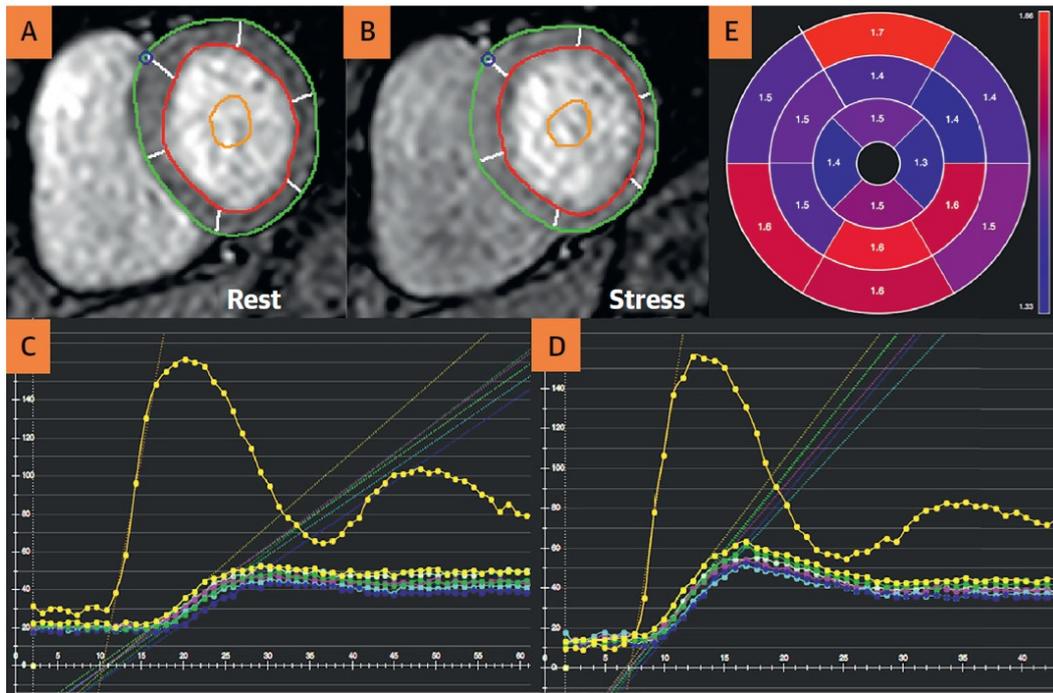


Figura 14 – Calcolo dell'MPRI. A: contorno del miocardio del ventricolo sinistro a riposo. B: contorno del miocardio del ventricolo sinistro sotto stress. C: curva di segnale first-pass a riposo. D: curva di segnale first-pass sotto stress. E: MPRI nei 16 segmenti del ventricolo sinistro.<sup>213</sup>

Generalmente, viene considerato normale un  $\text{MPRI} \geq 2.0$ . Valori inferiori indicano disfunzione del microcircolo, che si associa ad una compromissione della perfusione miocardica anche in assenza di CAD epicardica. È stato dimostrato che la riduzione del MPRI ha un ruolo prognostico, oltre che diagnostico, offrendo al personale medico un nuovo parametro da inserire nella valutazione del rischio complessivo: secondo uno studio, i pazienti con MPRI inferiore o uguale a 1,47 hanno un rischio di eventi cardiovascolari maggiori triplo rispetto a coloro con MPRI superiore alla predetta soglia.<sup>213</sup>

## SCOPO DELLO STUDIO

Nella letteratura scientifica vi sono evidenze di una correlazione tra la psoriasi e la disfunzione del microcircolo valutata attraverso l'ecocardiografia Doppler transtoracica con il parametro CFR (*Coronary Flow Reserve*) e attraverso la PET con il parametro MFR (*Myocardial Flow Reserve*).<sup>254,262</sup>

L'obiettivo del presente studio è di stabilire se vi sia una correlazione tra la presenza di psoriasi e la disfunzione del microcircolo valutata attraverso il MPRI (*Myocardial Perfusion Reserve Index*), confrontando i dati clinici, anamnestici, laboratoristici e di imaging (risonanza magnetica cardiaca) di un gruppo di pazienti affetti da psoriasi con quelli di un gruppo di controlli senza psoriasi nei quali era stata indicata l'esecuzione di una risonanza magnetica cardiaca per lo studio di varie patologie cardiovascolari.

Gli endpoint primari dello studio sono:

- Verificare la presenza di un'associazione tra la psoriasi e la disfunzione microcircolo;
- Valutare se tale associazione rimanga significativa in un modello multivariato che includa altre variabili associate a rischio o protezione cardiovascolare (genere, età, BMI, familiarità per patologie cardiovascolari, fumo, ipertensione, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, farmacoterapia con ACE-inibitori/sartani,  $\beta$ -bloccanti, statine ed acido acetilsalicilico).

## MATERIALI E METODI

### 3.1 Popolazione dello studio e database

Per l'esecuzione dello studio sono stati arruolati 15 pazienti affetti da psoriasi e 9 controlli senza psoriasi ma con patologie cardiovascolari per lo studio delle quali era stata indicata l'esecuzione di una risonanza magnetica cardiaca con stress farmacologico. Le patologie dei pazienti affetti erano le seguenti: origine anomala di un'arteria coronaria (4 pazienti), aterosclerosi coronarica non critica (2), decorso intramiocardico dell'arteria discendente anteriore (1), fistola coronarica (1) e cardiopatia ischemica cronica senza late gadolinium enhancement né alterazioni della cinetica ventricolare (1). Non sono stati arruolati come controlli pazienti con malattia ostruttiva delle coronarie epicardiche.

Per tutti i pazienti, sono stati acquisiti, dai referti disponibili nel sistema di gestione dei dati sanitari *Galileo* (eHealth Solutions) dell'Azienda Ospedale – Università di Padova, i valori di BMI, pressione arteriosa, tabagismo attivo o pregresso, familiarità per le patologie cardiovascolari, colesterolo totale e trigliceridi plasmatici. Sono state acquisite anche le informazioni su eventuali terapie farmacologiche in atto con ACE-inibitori/sartani,  $\beta$ -bloccanti, statine e/o acido acetilsalicilico.

Per i pazienti affetti da psoriasi, sono stati acquisiti, dai referti emessi dalla Clinica Dermatologica dell'Azienda Ospedale – Università di Padova e disponibili nel predetto sistema di gestione dei dati sanitari, i dati relativi al PASI più vicino alla data di esecuzione della risonanza magnetica cardiaca, alla durata della psoriasi e all'eventuale compresenza di artrite psoriasica.

Tutti i pazienti hanno prestato il proprio consenso all'accesso ai dati sanitari.

### 3.2 Risonanza magnetica cardiaca

Le risonanze magnetiche cardiache sono state eseguite presso l'Azienda Ospedale – Università di Padova con il dispositivo MAGNETOM Avanto di Siemens Healthineers da 1,5T, protocollo di studio: cine RM senza e con mezzo di contrasto (Gadovist 15 mL); sequenze di localizzazione nei tre piani ortogonali; cine bSSFP; sequenze MOLLI T1 mapping; phase contrast; perfusione in 3 piani

in asse corto (basale, medio-ventricolare, apicale) prima e dopo infusione di stressor farmacologico (regadenoson o adenosina).

Il calcolo del MPRI è stato effettuato secondo la seguente formula:

$$MPRI = \frac{\left( \frac{\text{Massima pendenza della curva acendente del segnale miocardico}}{\text{Massima pendenza della curva acendente del segnale del sangue ventricolare}} \right)_{stress}}{\left( \frac{\text{Massima pendenza della curva acendente del segnale miocardico}}{\text{Massima pendenza della curva acendente del segnale del sangue ventricolare}} \right)_{basale}}$$

### 3.3 Analisi dei dati

I dati sono stati analizzati con i software IBM SPSS Statistics.

La normalità delle variabili è stata verificata con il test di Shapiro-Wilk. Per effettuare confronti tra i parametri studiati, quando la distribuzione dei valori considerati era normale è stato applicato il test della t di Student per il confronto delle medie, mentre in caso contrario è stato applicato il test della U di Mann-Whitney per il confronto delle mediane. Quando il test di Levene ha fornito un risultato  $p < 0,05$ , è stata rifiutata l'ipotesi che le varianze fossero uguali ed è stato applicato il test della t di Welch.

Per verificare la presenza di una correlazione tra variabili categoriali è stato applicato il test di Fisher.

Per verificare la presenza di una correlazione tra variabili continue e la sua direzione è stato calcolato il coefficiente di correlazione di Pearson.

È stata utilizzata la regressione lineare multivariata per controllare l'effetto delle variabili e determinare se vi fossero differenze significative tra le medie dei gruppi dopo aver rimosso l'effetto delle covariate.

Tutti i valori p riportati sono bilaterali. Sono stati considerati significativi valori di  $p < 0,05$ .

## RISULTATI

### 4.1 Caratteristiche dei pazienti

La popolazione dei pazienti affetti da psoriasi era costituita prevalentemente da soggetti di sesso maschile (66,7% M, 33,3% F) e aveva un'età media di 33,6 anni (ds=7,9), con un BMI medio di 27,5 (ds=6,1). I pazienti fumatori erano 6 (40%) e gli ex fumatori 2 (13,3%).

Nel gruppo dei controlli, la percentuale di pazienti di sesso maschile era maggiore che nella popolazione dei pazienti con psoriasi, con 8 maschi su 9 pazienti (88,9% M, 11,1% F). L'età media di questi pazienti era 51,6 anni (ds=19,7) e il BMI medio era 25,4 (ds=4,2).

Nella tabella I sono elencate le caratteristiche dei pazienti e dei controlli.

	<b>Psoriasi (15)</b>	<b>Controlli (9)</b>	<b>Valore p</b>
<b>Sesso, n (%)</b>			
<b>M</b>	10 (66,7)	8 (88,9)	0,562
<b>F</b>	5 (33,3)	1 (11,1)	
<b>Età, media (d.s.)</b>	33,6 (7,9)	51,6 (19,7)	0,004
<b>BMI, media (d.s.)</b>	27,5 (6,1)	25,4 (4,2)	0,371
<b>Fumatore, n (%)</b>			
<b>Attivo</b>	6 (40)	1 (11,1)	0,132
<b>Ex fumatore</b>	2 (13,3)	2 (22,2)	0,572
<b>Ipercolesterolemia, n (%)</b>	6 (40)	1 (11,1)	0,132
<b>Ipertrigliceridemia, n (%)</b>	3 (20)	0 (0)	0,151
<b>Familiarità per CVD, n (%)</b>	2 (13,3)	4 (44,4)	0,088
<b>Ipertensione, n (%)</b>	2 (13,3)	3 (33,3)	0,243
<b>Diabete, n (%)</b>	1 (6,67)	0 (0)	0,429
<b>Farmacoterapia, n (%)</b>			
<b>ACE-inibitori/Sartani</b>	1 (6,7)	3 (33,3)	0,090
<b>B-bloccanti</b>	0 (0)	3 (33,3)	0,017
<b>Statine</b>	0 (0)	4 (44,4)	0,005
<b>Acido acetilsalicilico</b>	0 (0)	3 (33,3)	0,017

Tabella I – Caratteristiche della popolazione oggetto di studio.

#### **4.2 T-test per le differenze tra le medie dei valori di MPRI in funzione di diverse variabili**

Confermata la distribuzione normale delle variabili MPRI globale, basale ed apicale, è stato applicato il test della t di Student per la verifica delle differenze tra medie. Per il MPRI medio-ventricolare, non essendoci una distribuzione normale dei valori, è stato applicato il test della U di Mann-Whitney.

All'analisi della differenza delle medie, è stato osservato un MPRI globale nettamente più basso nei pazienti affetti da psoriasi rispetto ai controlli, con medie rispettivamente di 1,41 (ds=0,43) e 1,87 (ds=0,48), una differenza che è risultata statisticamente significativa (t di Student, p=0,023).

A livello basale, il MPRI medio della popolazione affetta da psoriasi è risultato minore di quello del gruppo di controllo (rispettivamente 1,41 [ds=0,45] e 1,77 [ds=0,26]) senza raggiungere la significatività statistica (t di Student, p=0,052).

Con elevata significatività statistica (U di Mann-Whitney p=0,018), il MPRI medio-ventricolare si è dimostrato marcatamente ridotto nei pazienti affetti da psoriasi (mediana=1,4, media=1,42 [ds=0,42]) rispetto ai controlli (mediana=1,8, media=2,05 [ds=0,97]).

Nel caso del MPRI apicale è stata riscontrata una differenza non statisticamente significativa (t di Student, p=0,136) tra i valori medi dei pazienti con psoriasi (media=1,46 [ds=0,51]) e del gruppo di controllo (media=1,75 [ds=0,28]).

La figura 15 rappresenta graficamente le differenze tra le medie, con intervalli di confidenza al 95%, dei valori di MPRI sopra elencati. Gli stessi dati, insieme alle deviazioni standard, agli errori standard e al valore p, sono illustrati per esteso nella tabella II.

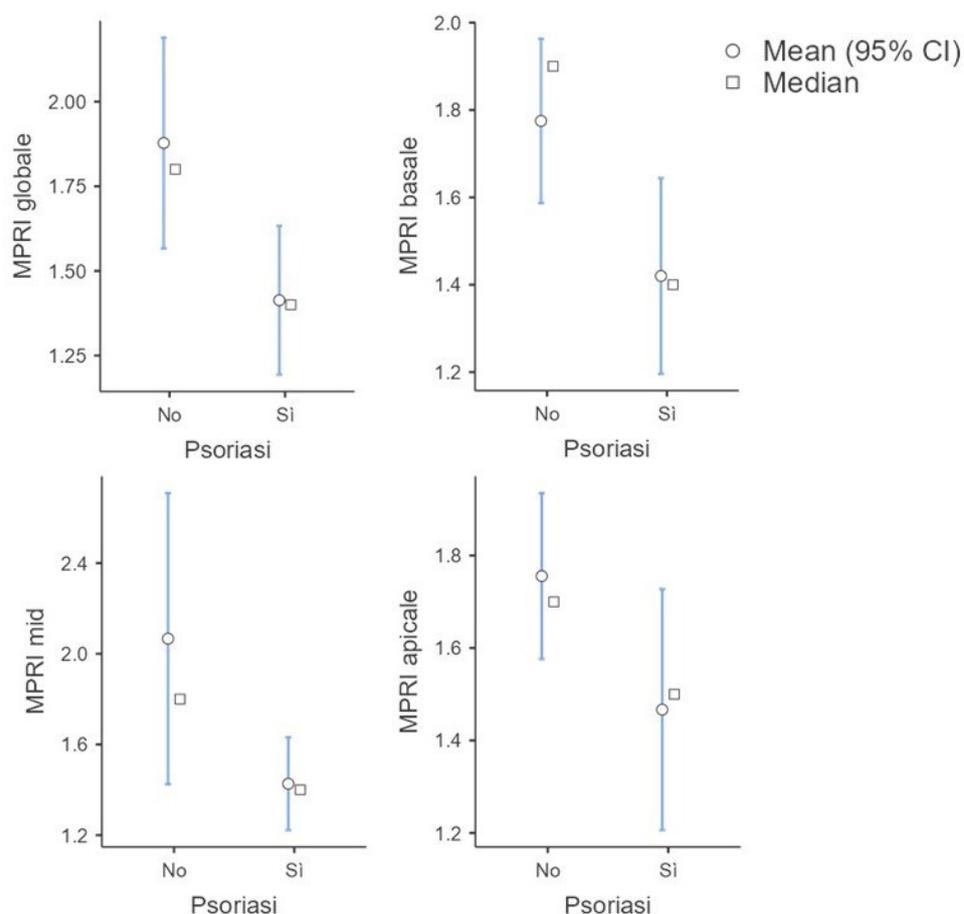


Figura 15 – Medie con intervalli di confidenza al 95% e mediane dei valori di MPRI globale, basale, medio-ventricolare e apicale nei pazienti con psoriasi e nei controlli.

#### Dati statistici dei valori di MPRI divisi per la variabile *psoriasi*

	Psoriasi	N	Media	Mediana	DS	ES	p
MPRI glob.	No	9	1,88	1,80	0,48	0,16	0,023 <sup>a</sup>
	Si	15	1,41	1,40	0,43	0,11	
MPRI bas.	No	8	1,78	1,90	0,27	0,10	0,052 <sup>a</sup>
	Si	15	1,42	1,40	0,44	0,11	
MPRI m.v.	No	9	2,07	1,80	0,98	0,33	0,018 <sup>b</sup>
	Si	15	1,43	1,40	0,40	0,10	
MPRI apic.	No	9	1,76	1,70	0,27	0,09	0,136 <sup>a</sup>
	Si	15	1,47	1,50	0,52	0,13	

Tabella II – Medie, mediane, deviazioni standard (DS) ed errori standard (ES) dei diversi MPRI, divisi per presenza ed assenza di psoriasi. Legenda per i valori p: a = t di Student; b = U di Mann-Whitney.

Sono state eseguite anche altre analisi al fine di valutare l'effetto di altre variabili. Nel caso del fumo, è stato applicato il test della t di Student alle medie dei MPRI globale e basale, mentre per confrontare le mediane del MPRI medio-ventricolare si è fatto ricorso al test della U di Mann-Whitney. Nel caso delle medie del MPRI apicale, non è stato possibile applicare il test della t di Student per la violazione dell'assunzione delle varianze uguali (test di Levene,  $p=0,031$ ): si è pertanto utilizzato il test della t di Welch. Lo status di fumatore (fig. 16, tab. III) è risultato, considerando sia i casi sia i controlli, significativamente correlato ad un MPRI più basso globalmente (1,23 vs 1,74; t di Student,  $p=0,019$ ) e nelle proiezioni basale (1,24 vs 1,68; t di Student,  $p=0,020$ ) e medio-ventricolare (1,23 vs 1,85; U di Mann-Whitney,  $p=0,017$ ). La differenza rilevata a livello apicale non è risultata significativa (1,34 vs 1,67; t di Welch,  $p=0,257$ ).

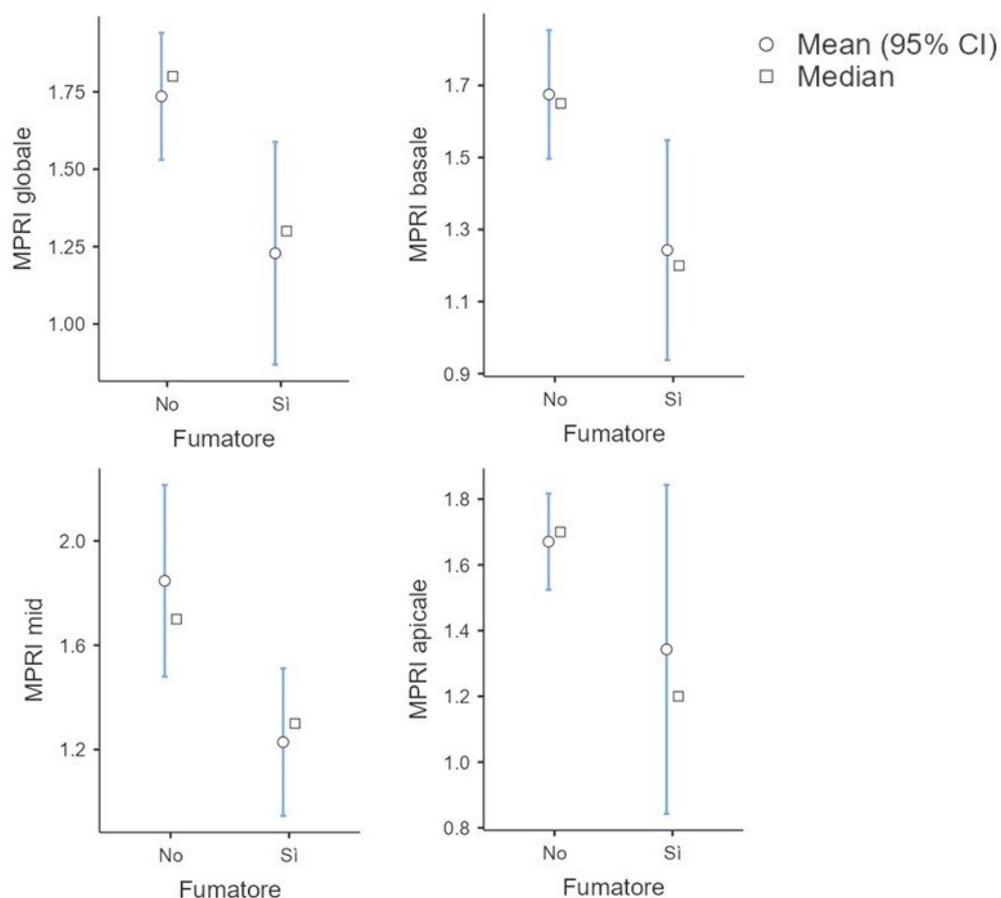


Figura 16 – Medie con intervalli di confidenza al 95% e mediane dei valori di MPRI globale, basale, medio-ventricolare e apicale nei soggetti fumatori e non fumatori.

### Dati statistici dei valori di MPRI divisi per la variabile *fumatore*

	Fumo	N	Media	Mediana	DS	ES	p
MPRI globale	No	17	1,74	1,80	0,43	0,11	0,019 <sup>a</sup>
	Si	7	1,23	1,30	0,49	0,18	
MPRI basale	No	16	1,68	1,65	0,36	0,09	0,020 <sup>a</sup>
	Si	7	1,24	1,20	0,41	0,16	
MPRI m.v.	No	17	1,85	1,70	0,77	0,19	0,017 <sup>b</sup>
	Si	7	1,23	1,30	0,38	0,14	
MPRI apicale	No	17	1,67	1,70	0,31	0,07	0,257 <sup>c</sup>
	Si	7	1,34	1,20	0,68	0,26	

Tabella III – Medie, mediane, deviazioni standard (DS) ed errori standard (ES) dei diversi MPRI, divisi per presenza ed assenza di abitudine tabagica. Legenda per i valori p: a = t di Student; b = U di Mann-Whitney; c = T di Welch.

Non è stata riscontrata alcuna correlazione significativa tra il BMI e i quattro MPRI considerati (MPRI globale:  $r$  di Pearson=0,025,  $p=0,906$ ; MPRI basale:  $r$  di Pearson=0,209,  $p=0,340$ ; MPRI medio-ventricolare:  $r$  di Pearson=0,140,  $p=0,513$ ; MPRI apicale:  $r$  di Pearson=0,012,  $p=0,956$ ).

Inoltre, non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra le medie dei MPRI in relazione alle seguenti variabili categoriche: genere, ipertensione, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, familiarità per malattie cardiovascolari e terapia con ACE-inibitori/sartani,  $\beta$ -bloccanti, statine e acido acetilsalicilico. È tuttavia interessante notare che, pur in assenza di significatività, tutti i MPRI medi hanno assunto valori più bassi nei soggetti con ipercolesterolemia rispetto a quelli non affetti da questa condizione (MPRI globale: 1,47 vs 1,64,  $p=0,475$ ; MPRI basale: 1,40 vs 1,59,  $p=0,344$ ; MPRI medio-ventricolare: 1,50 vs 1,74,  $p=0,486$ ; MPRI apicale: 1,50 vs 1,61,  $p=0,616$ ). Inoltre, i valori medi e mediani del MPRI (considerandolo sia separatamente in ciascuna delle tre sezioni sia globalmente) sono risultati maggiori in tutti i pazienti che assumevano ACE-inibitori/sartani (tab. IV, fig. 17),  $\beta$ -bloccanti (tab. V, fig. 18) o statine (tab. VI) rispetto a coloro che non li assumevano, anche se la differenza non ha raggiunto la significatività in nessun caso. Nel caso dell'acido acetilsalicilico (tab. VII), la media del MPRI globale, basale ed apicale è risultata maggiore nei pazienti in terapia con il farmaco. Sebbene la media del MPRI medio-ventricolare sia risultata leggermente maggiore nei pazienti che non assumevano aspirina, è necessario considerare che la distribuzione non era normale e che il valore della mediana era comunque più elevato nei pazienti in terapia con acido acetilsalicilico.

**Dati statistici dei valori di MPRI divisi per la variabile ACE-i/sartani**

	ACEi/ ARB	N	Media	Mediana	DS	ES	P
MPRI globale	No	20	1,54	1,50	0,53	0,12	0,305 <sup>a</sup>
	Sì	4	1,82	1,80	0,05	0,03	
MPRI basale	No	20	1,50	1,40	0,44	0,10	0,209 <sup>a</sup>
	Sì	3	1,83	1,90	0,12	0,07	
MPRI m.v.	No	20	1,66	1,50	0,80	0,18	0,391 <sup>b</sup>
	Sì	4	1,73	1,75	0,25	0,13	
MPRI apicale	No	20	1,52	1,60	0,44	0,10	0,154 <sup>a</sup>
	Sì	4	1,88	1,80	0,45	0,23	

Tabella IV – Medie, mediane, deviazioni standard (DS) ed errori standard (ES) dei diversi MPRI, divisi per terapia con ACE-inibitori/sartani. Legenda per i valori p: a = t di Student; b = U di Mann-Whitney.

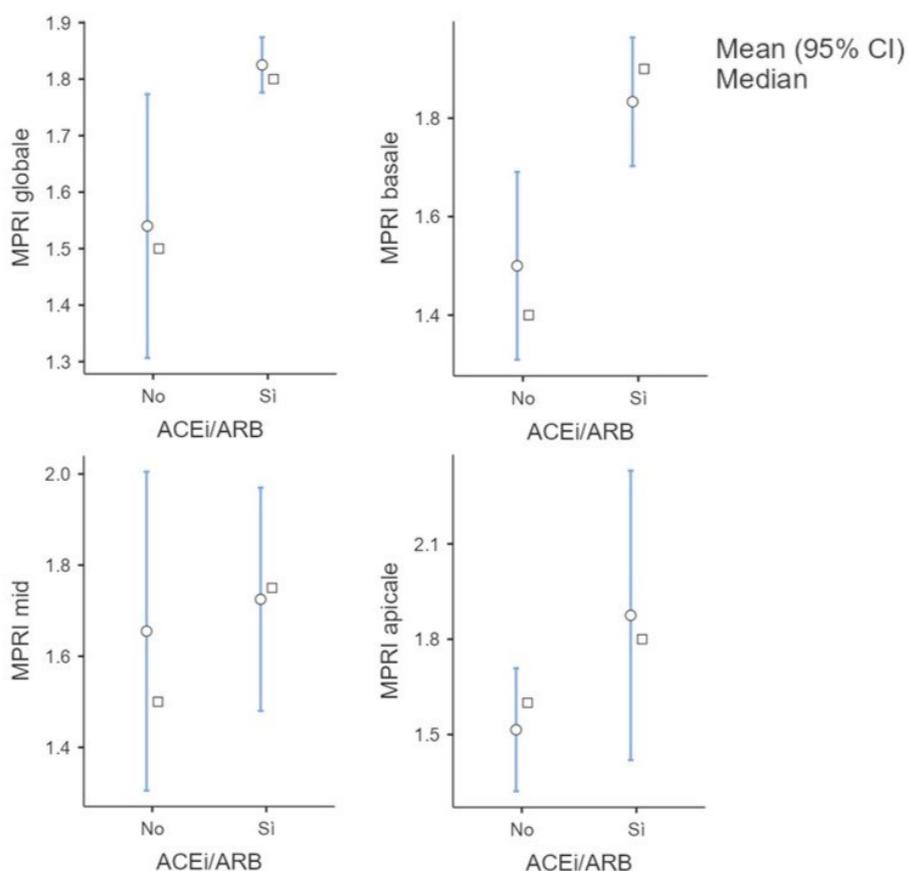


Figura 17 – Medie con intervalli di confidenza al 95% e mediane dei valori di MPRI globale, basale, medio-ventricolare e apicale nei soggetti con e senza terapia con ACE-inibitori o sartani.

**Dati statistici dei valori di MPRI divisi per la variabile  $\beta$ -bloccanti**

	$\beta$ b	N	Media	Mediana	DS	ES	p
MPRI globale	No	21	1,55	1,50	0,52	0,11	0,371 <sup>a</sup>
	Si	3	1,83	1,80	0,06	0,03	
MPRI basale	No	21	1,51	1,40	0,43	0,09	0,219 <sup>a</sup>
	Si	2	1,90	1,90	0,00	0,00	
MPRI m.v.	No	21	1,64	1,50	0,78	0,17	0,188 <sup>b</sup>
	Si	3	1,83	1,80	0,15	0,09	
MPRI apicale	No	21	1,56	1,60	0,48	0,11	0,719 <sup>a</sup>
	Si	3	1,67	1,70	0,25	0,15	

Tabella V – Medie, mediane, deviazioni standard (DS) ed errori standard (ES) dei diversi MPRI, divisi per terapia con  $\beta$ -bloccanti. Legenda per i valori p: a = t di Student; b = U di Mann-Whitney.

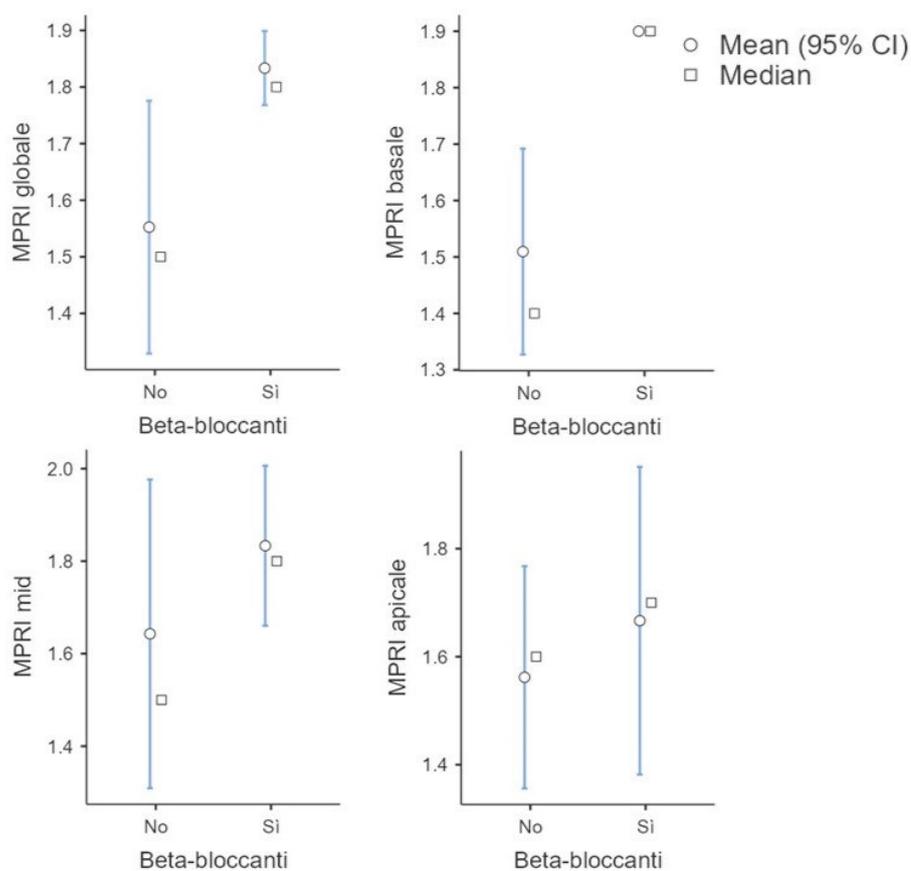


Figura 18 – Medie con intervalli di confidenza al 95% e mediane dei valori di MPRI globale, basale, medio-ventricolare e apicale nei soggetti con e senza terapia con  $\beta$ -bloccanti.

**Dati statistici dei valori di MPRI divisi per la variabile *statine***

	<b>Statine</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>DS</b>	<b>ES</b>	<b>p</b>
MPRI globale	No	20	1,56	1,50	0,53	0,12	0,556 <sup>a</sup>
	Sì	4	1,73	1,80	0,22	0,11	
MPRI basale	No	20	1,51	1,45	0,44	0,10	0,416 <sup>a</sup>
	Sì	3	1,73	1,90	0,29	0,17	
MPRI m.v.	No	20	1,66	1,50	0,80	0,18	0,391 <sup>b</sup>
	Sì	4	1,73	1,75	0,25	0,13	
MPRI apicale	No	20	1,54	1,60	0,48	0,11	0,413 <sup>a</sup>
	Sì	4	1,75	1,80	0,27	0,13	

Tabella VI – Medie, mediane, deviazioni standard (DS) ed errori standard (ES) dei diversi MPRI, divisi per terapia con statine. Legenda per i valori p: a = t di Student; b = U di Mann-Whitney.

**Dati statistici dei valori di MPRI divisi per la variabile *ASA***

	<b>ASA</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>DS</b>	<b>ES</b>	<b>p</b>
MPRI globale	No	21	1,58	1,50	0,52	0,11	0,775 <sup>a</sup>
	Sì	3	1,67	1,80	0,06	0,03	
MPRI basale	No	20	1,51	1,45	0,43	0,09	0,416 <sup>a</sup>
	Sì	3	1,73	1,90	0,00	0,00	
MPRI m.v.	No	21	1,67	1,50	0,78	0,17	0,792 <sup>b</sup>
	Sì	3	1,63	1,70	0,15	0,09	
MPRI apicale	No	21	1,56	1,60	0,48	0,11	0,623 <sup>a</sup>
	Sì	3	1,70	1,70	0,25	0,15	

Tabella VII – Medie, mediane, deviazioni standard (DS) ed errori standard (ES) dei diversi MPRI, divisi per terapia con acido acetilsalicilico (ASA). Legenda per i valori p: a = t di Student; b = U di Mann-Whitney.

Considerando solo il gruppo dei pazienti affetti da psoriasi, i valori medi di tutti i MPRI dei pazienti senza artrite psoriasica (PsA) sono risultati più bassi di quelli dei pazienti con PsA, ma la differenza non è risultata statisticamente significativa (MPRI globale:  $p=0,425$ ; MPRI basale:  $p=0,638$ ; MPRI medio-ventricolare:  $p=0,427$ ; MPRI apicale:  $p=0,473$ ).

Attraverso il calcolo del coefficiente di Pearson, non è stata riscontrata alcuna correlazione statisticamente significativa tra il PASI e i valori dei diversi MPRI analizzati (MPRI globale:  $r$  di Pearson= $0,018$ ,  $p=0,948$ ; MPRI basale:  $r$  di Pearson= $-0,040$ ,  $p=0,886$ ; MPRI medio-ventricolare:  $r$  di Pearson= $-0,009$ ,  $p=0,975$ ; MPRI apicale:  $r$  di Pearson= $0,175$ ,  $p=0,532$ ).

La matrice di correlazione tra MPRI globale e durata della psoriasi ha fornito un indice di Pearson ( $0,538$ ) statisticamente significativo ( $p=0,039$ ). La significatività è stata raggiunta ( $p=0,046$ ) anche per il MPRI basale, con un indice di Pearson di  $0,522$ .

### **4.3 Regressione lineare multivariata**

Per escludere che la correlazione tra le differenze nei valori di MPRI tra il gruppo dei pazienti affetti da psoriasi e quello di controllo fosse dovuta alla presenza di fattori confondenti, è stata effettuata una regressione lineare multivariata con le seguenti variabili indipendenti: presenza di psoriasi, genere, età, BMI, ipertensione, tabagismo, familiarità per patologie cardiovascolari, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, terapia con ACE-inibitori/sartani,  $\beta$ -bloccanti, statine e acido acetilsalicilico. La regressione con il predetto modello è stata applicata a tutti i MPRI: MPRI globale, MPRI basale, MPRI medio-ventricolare, MPRI apicale.

Il coefficiente  $\beta$  non standardizzato per il MPRI globale associato alla psoriasi (rappresentante la variazione media del valore di MPRI associata alla psoriasi, aggiustando per tutte le covariate elencate sopra) è risultato statisticamente significativo ( $\beta=-0,843$ ;  $p=0,010$ ): questo significa che i pazienti con psoriasi, hanno, a parità di valore delle covariate, un valore di MPRI più basso di  $0,843$  unità rispetto ai pazienti senza malattia. Nella stessa regressione, anche il coefficiente  $\beta$  non standardizzato del fumo per il MPRI globale è risultato

significativo ( $\beta=-0,595$ ;  $p=0,012$ ). Anche per l'età è stato osservato un coefficiente  $\beta$  non standardizzato significativo ( $\beta=-0,024$ ;  $p=0,029$ ). Genere ( $\beta=-0,473$ ;  $p=0,060$ ) e familiarità per patologie cardiovascolari ( $\beta=0,502$ ;  $p=0,075$ ) si sono avvicinati alla soglia di significatività ma non l'hanno superata. Il valore  $R^2$ , noto anche come coefficiente di determinazione, che misura la proporzione della varianza della variabile dipendente che è spiegata dalle variabili indipendenti nel modello di regressione, ha assunto il valore di 0,761 in questa regressione lineare. Il parametro  $R^2_{\text{adj}}$  (versione aggiustata di  $R^2$  che tiene conto del numero di predittori nel modello) è risultato pari a 0,451. I dati di questa regressione sono riportati nella tabella VIII.

Covariata	$\beta$ non std.	ES	t	p
Intercetta	3,597	0,600	5,994	< 0,001
Psoriasi	-0,843	0,264	-3,198	0,010
Genere	-0,473	0,223	-2,124	0,060
Età	-0,024	0,009	-2,545	0,029
BMI	-9,35e-4	0,017	-0,055	0,957
Iperensione	0,217	0,470	0,461	0,655
Fumo	-0,595	0,196	-3,038	0,012
Familiarità CV	-0,502	0,253	-1,988	0,075
Ipercolesterolemia	-0,165	0,224	-0,736	0,479
Ipertrigliceridemia	0,711	0,336	2,119	0,060
ACEi/ARB	0,104	0,677	0,153	0,881
Beta-bloccanti	0,545	0,691	0,789	0,448
Statine	0,355	0,708	0,501	0,627
Acido acetilsalicilico	-0,686	0,541	-1,268	0,234

Tabella VIII – Regressione lineare multivariata per i valori del MPRI globale.

Considerando la regressione lineare multivariata del MPRI basale (tabella IX), non è stata rilevata un'associazione statisticamente significativa tra la psoriasi ed il valore di MPRI: il coefficiente  $\beta$  non standardizzato per la psoriasi è risultato di -0,353, ma senza significatività statistica ( $p=0,271$ ). Per il fumo è stato calcolato un coefficiente  $\beta$  non standardizzato di -0,539, che ha raggiunto la significatività statistica ( $p=0,038$ ). Il valore  $R^2$  di quest'analisi è di 0,545 ( $R^2_{adj}=0,001$ ).

<b>Covariata</b>	<b><math>\beta</math> non std.</b>	<b>ES</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
Intercetta	2,419	0,688	3,514	0,006
Psoriasi	-0,353	0,302	-1,166	0,271
Genere	-0,321	0,255	-1,258	0,237
Età	-0,004	0,011	-0,399	0,698
BMI	-0,002	0,019	-0,121	0,906
Iperensione	-0,052	0,539	-0,097	0,925
Fumo	-0,539	0,225	-2,396	0,038
Familiarità CV	-0,214	0,290	-0,737	0,478
Ipercolesterolemia	-0,165	0,257	-0,643	0,534
Ipertrigliceridemia	0,318	0,385	0,825	0,429
ACEi/ARB	0,461	0,777	0,593	0,567
Beta-bloccanti	0,234	0,793	0,295	0,774
Acido acetilsalicilico	-0,390	0,512	-0,762	0,464

*Tabella IX – Regressione lineare multivariata per i valori del MPRI basale.*

Alla regressione lineare multivariata del MPRI medio-ventricolare (tabella X), è stata osservata una relazione significativa tra psoriasi e MPRI, con un coefficiente  $\beta$  non standardizzato pari a -1,312 ( $p=0,010$ ). Anche per l'età il coefficiente  $\beta$  non standardizzato è risultato significativo, con un valore di -0,043 ( $p=0,016$ ). La relazione tra MPRI medio-ventricolare e fumo non ha raggiunto la significatività, ma la familiarità per patologie cardiovascolari si è dimostrata significativamente associata al valore di MPRI medio-ventricolare, con un coefficiente  $\beta$  non standardizzato di -0,911 ( $p=0,045$ ). Per questa regressione, i valori  $R^2$  e  $R^2_{adj}$  hanno assunto valori di 0,729 e 0,376, rispettivamente.

<b>Covariata</b>	<b><math>\beta</math> non std.</b>	<b>ES</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
Intercetta	5,167	0,943	5,482	< 0,001
Psoriasi	-1,312	0,414	-3,170	0,010
Genere	-0,592	0,350	-1,693	0,121
Età	-0,043	0,015	-2,901	0,016
BMI	-0,010	0,027	-0,375	0,715
Iperensione	0,300	0,738	0,406	0,693
Fumo	-0,607	0,308	-1,972	0,077
Familiarità CV	-0,911	0,397	-2,295	0,045
Ipercolesterolemia	-0,285	0,352	-0,811	0,436
Ipertrigliceridemia	0,752	0,527	1,425	0,185
ACEi/ARB	-0,408	1,064	-0,383	0,709
Beta-bloccanti	1,285	1,086	1,184	0,264
Statine	0,848	1,112	0,763	0,463
Acido acetilsalicilico	-1,310	0,849	-1,542	0,154

*Tabella X – Regressione lineare multivariata per i valori del MPRI medio-ventricolare.*

Alla regressione lineare multivariata del MPRI apicale (tabella XI) è emersa una relazione significativa con la psoriasi (coefficiente  $\beta$  non standardizzato=-0,597;  $p=0,013$ ), con l'età (coefficiente  $\beta$  non standardizzato=-0,022;  $p=0,010$ ), con il genere (coefficiente  $\beta$  non standardizzato=-0,390,  $p=0,042$ ), con il fumo (coefficiente  $\beta$  non standardizzato=-0,524;  $p=0,005$ ), con l'ipertrigliceridemia (coefficiente  $\beta$  non standardizzato=0,890;  $p=0,005$ ), e con le statine (coefficiente  $\beta$  non standardizzato=1,270;  $p=0,038$ ). Per questa regressione, i valori  $R^2$  e  $R^2_{adj}$  hanno assunto valori di 0,841 e 0,634, rispettivamente.

Covariata	$\beta$ non std.	ES	t	p
Intercetta	3,143	0,450	6,981	<0,001
Psoriasi	-0,597	0,198	-3,019	0,013
Genere	-0,390	0,167	-2,332	0,042
Età	-0,022	0,007	-3,142	0,010
BMI	-0,001	0,013	-0,103	0,920
Iperensione	0,082	0,353	0,233	0,820
Fumo	-0,524	0,147	-3,564	0,005
Familiarità CV	-0,284	0,190	-1,496	0,166
Ipercolesterolemia	-0,072	0,168	-0,426	0,679
Ipertrigliceridemia	0,890	0,252	3,530	0,005
ACEi/ARB	0,759	0,508	1,494	0,166
Beta-bloccanti	-0,952	0,519	-1,835	0,096
Statine	1,270	0,531	2,392	0,038
Acido acetilsalicilico	-0,721	0,406	-1,778	0,106

Tabella XI – Regressione lineare multivariata per i valori del MPRI apicale.

#### 4.4 Test di correlazione per valori di MPRI ad alto rischio

Poiché in letteratura è stato dimostrato che un valore di MPRI minore o uguale a 1,47 è un predittore di eventi cardiovascolari maggiori (rischio triplicato rispetto ai pazienti con valori superiori a questa soglia)<sup>213</sup>, si è ritenuto opportuno verificare se vi fosse una correlazione tra la psoriasi e la presenza di valori di MPRI globale inferiori o uguali a 1,47 (tabella XII): il test esatto di Fisher, pur non raggiungendo la significatività, vi si è avvicinato molto ( $p=0,080$ ). L'odds ratio dei pazienti con psoriasi di avere valori di  $MPRI \leq 1,47$  ha assunto un valore elevato, seppur non significativo ( $OR=9,14$ , C.I. 95%=0,91-92,4).

Psoriasi	MPRI globale		Totale
	>1,47	$\leq 1,47$	
<b>No, n (%)</b>	8 (88,9%)	1 (11,1%)	9
<b>Sì, n (%)</b>	7 (46,7%)	8 (53,3%)	15
Totale	15	9	24

Tabella XII – Tabella di contingenza per la presenza di psoriasi e di  $MPRI \leq 1,47$ .

## DISCUSSIONE

La psoriasi, pur essendo una patologia che si manifesta clinicamente a livello cutaneo, è a tutti gli effetti una malattia infiammatoria sistemica. Essa, infatti, si associa a livelli aumentati di citochine pro-infiammatorie circolanti, tra cui TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17A, IL-18 e IL-22.<sup>263-265</sup> Inoltre, è ben nota la sua correlazione con numerose patologie sistemiche (cfr. capitoli 1.1.7 e 1.1.8), in particolare quelle cardiovascolari, in relazione alle quali la psoriasi conferisce un rischio relativo rispetto alla popolazione generale di 1,51 per la malattia coronarica, 1,23 per l'infarto miocardico acuto<sup>266</sup> e 1,21 per l'ictus.<sup>267</sup> Negli ultimi anni, inoltre, sono emerse crescenti evidenze in merito alla correlazione tra la psoriasi e la disfunzione del microcircolo coronarico valutata attraverso l'ecocardiografia Doppler transtoracica con la CFR (*Coronary Flow Reserve*) e attraverso la PET con il parametro MFR (*Myocardial Flow Reserve*).<sup>254,262</sup> Tuttavia, non vi sono, ad oggi, studi che abbiano indagato la funzione del microcircolo coronarico con l'imaging di risonanza magnetica cardiaca attraverso il calcolo del parametro MPRI (*Myocardial Perfusion Reserve Index*).

Nel nostro studio sono stati analizzati i valori del MPRI di 24 pazienti, di cui 15 affetti e 9 non affetti da psoriasi (controlli). L'analisi dei dati ha rilevato valori di MPRI globale significativamente più bassi nel primo gruppo, con una media di 1,41 negli affetti da psoriasi contro 1,88 nei controlli ( $p=0,023$ ). Questa differenza conferma l'associazione tra psoriasi e disfunzione del microcircolo che era stata riscontrata nelle predette ricerche tramite CFR e MFR.<sup>254,262</sup>

Il MPRI è un parametro impiegato nel contesto della risonanza magnetica cardiaca da stress per studiare la disfunzione del microcircolo. Il valore dell'indice MPRI è ricavato dal rapporto tra la massima pendenza della curva ascendente del segnale miocardico nelle sequenze contrastografiche sotto stress farmacologico e la massima pendenza nelle sequenze contrastografiche basali, entrambe indicizzate alla massima pendenza della curva di segnale del sangue intraventricolare nella rispettiva sequenza. Questo parametro fornisce un valore numerico che rappresenta il rapporto di perfusione tra lo stato di riposo e quello di stress, permettendo valutazioni precise e comparabili tra diversi pazienti o condizioni cliniche. Valori inferiori a 2 sono indicativi di disfunzione del microcircolo e valori inferiori o uguali a 1,47 sono utili per definire la prognosi del paziente, in

quanto si associano ad un aumento rilevante del rischio di eventi cardiovascolari maggiori (HR=3,14 rispetto ai pazienti con MPRI>1,47).<sup>213</sup> Il MPRI si distingue dalle altre indagini disponibili per lo studio della funzionalità del microcircolo per diverse caratteristiche che lo rendono un eccellente indicatore di tale parametro. Innanzitutto, esso viene calcolato dai dati ottenuti da un esame sicuro e non invasivo come la risonanza magnetica, che consente di effettuare contemporaneamente anche la caratterizzazione tissutale del miocardio per rilevare eventuali fenomeni di edema o fibrosi. Inoltre, contrariamente alla CFR, che indaga soltanto i dati della funzionalità del microcircolo relativi al territorio vascolarizzato dall'arteria discendente anteriore, il MPRI è applicabile a tutti i territori coronarici, nella cui valutazione ha peraltro una risoluzione spaziale nettamente superiore alla PET.<sup>259</sup>

Per comprendere appieno il significato del valore del MPRI, è necessario definire con precisione il concetto di microcircolo coronarico. Il sistema arterioso coronarico è diviso in tre segmenti di dimensione decrescente. Il primo segmento corrisponde alle grandi arterie coronarie epicardiche (5-0,5mm), che sono dei vasi di capacitanza e non di resistenza, il comparto intermedio è costituito dalle pre-arteriole (vasi di resistenza, divisi in prossimali, 500-150 $\mu$ m, sensibili alle variazioni del flusso, e distali, 150-100 $\mu$ m, sensibili a variazioni della pressione), mentre quello distale corrisponde alle arteriole intramurali (con un diametro <100 $\mu$ m, regolano il flusso coronarico in risposta alle variazioni di concentrazione dei metaboliti intramiocardici). Il microcircolo corrisponde alle pre-arteriole, alle arteriole e ai capillari: il complesso di alterazioni strutturali e funzionali che, colpendo questi vasi, compromettono la vascolarizzazione miocardica, viene definito come disfunzione del microcircolo. I determinanti strutturali di questa condizione sono il rimodellamento vascolare (proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari, fibrosi perivascolare), l'ostruzione del lume vascolare, l'infiltrazione della parete vascolare (e.g. amiloidosi, Fabry), la compressione ab extrinseco (e.g. ipertrofia miocardica, amiloidosi) e la rarefazione capillare. I meccanismi funzionali che concorrono a determinare disfunzione del microcircolo sono la compromissione della vasodilatazione e l'incremento della vasocostrizione, entrambi riconducibili alla disfunzione endoteliale.<sup>259</sup>

Poiché i fattori che possono compromettere la funzionalità del microcircolo sono numerosi e spesso hanno una prevalenza maggiore nei pazienti affetti da psoriasi

che nella popolazione generale, questo studio ha acquisito, per tutti i pazienti, i dati relativi all'abitudine tabagica, al BMI e alla presenza di ipertensione e dislipidemia, tutti fattori di rischio cardiovascolare associati ad una riduzione del MPRI. Sono stati altresì acquisiti i dati relativi alle terapie farmacologiche assunte dai pazienti, poiché gli ACE-inibitori/sartani, i  $\beta$ -bloccanti, le statine e l'acido acetilsalicilico si associano ad un miglioramento della funzionalità del microcircolo e abbiamo ritenuto opportuno eliminarne il potenziale effetto di confondimento.<sup>268,269</sup>

Il nostro studio ha confermato, all'analisi univariata, l'associazione tra fumo e livelli ridotti di MPRI, riscontrando differenze molto rilevanti e statisticamente significative. Nei pazienti fumatori è stato rilevato un MPRI globale medio di 1,23, valore severamente ridotto rispetto al MPRI medio dei non fumatori, pari a 1,74 ( $p=0,019$ ). Nei pazienti affetti da psoriasi è stata rilevata una maggiore prevalenza del tabagismo (OR 5,33, CI 95% 0,5-54,3; test esatto di Fisher,  $p=0,191$ ): pur non raggiungendo la significatività statistica, quest'associazione potrebbe impattare sulla correlazione tra psoriasi e disfunzione del microcircolo precedentemente descritta ed è stata pertanto inserita nel modello multivariato volto ad identificare i fattori indipendentemente associati a riduzioni del MPRI.

Un altro fattore risultato associato alla disfunzione del microcircolo all'analisi univariata è l'ipercolesterolemia, per la quale sono stati riscontrati valori medi di MPRI globale più bassi, anche se il dato non ha raggiunto la significatività statistica (1,47 vs 1,64,  $p=0,475$ ). Poiché in letteratura vi sono conferme della correlazione tra la disfunzione del microcircolo coronarico e i livelli di colesterolo totale e di colesterolo LDL<sup>213,270</sup>, ipotizziamo che il mancato raggiungimento della significatività sia imputabile ad un errore statistico di tipo II.

Studiando la correlazione tra il MPRI e l'assunzione di ACE-inibitori/sartani,  $\beta$ -bloccanti, statine ed aspirina, tutti farmaci con un noto effetto migliorativo sulla funzione del microcircolo<sup>259,271</sup>, sono stati ottenuti dati in linea con le evidenze scientifiche: in tutti i casi, sono emersi valori di MPRI più elevati nei gruppi di pazienti in terapia rispetto ai soggetti non trattati. Considerando il MPRI globale come misura dello stato generale del microcircolo in tutto il miocardio ventricolare sinistro, nel caso degli ACE-inibitori/sartani è stato registrato un valore medio di 1,82 contro 1,54 dei pazienti non trattati ( $p=0,305$ ) e per i pazienti

in terapia con  $\beta$ -bloccanti si sono ottenute medie di 1,83 contro 1,55 ( $p=0,371$ ). Similmente, la terapia con statine si è associata ad un valore medio di 1,73 contro 1,56 ( $p=0,556$ ) e nel caso dell'acido acetilsalicilico si sono ottenuti MPRI globali medi di 1,67 contro 1,58 ( $p=0,775$ ). A dispetto del mancato superamento della soglia di significatività, che riteniamo imputabile ad un errore statistico di tipo II, i rilievi di questo studio e le conferme presenti in letteratura suggeriscono che i predetti farmaci possano effettivamente determinare un miglioramento della funzionalità del microcircolo.

L'età, il genere e il BMI non hanno presentato alcuna correlazione significativa con i valori di MPRI.

Per valutare il ruolo della psoriasi come fattore di rischio indipendente per la disfunzione del microcircolo, abbiamo effettuato una regressione multivariata prendendo in considerazione tutte le variabili. La presenza di psoriasi ( $p=0,010$ ), l'età ( $p=0,029$ ) e il tabagismo ( $p=0,012$ ) sono risultati tutti indipendentemente associati a valori ridotti di MPRI globale. Anche il sesso maschile e la familiarità per le patologie cardiovascolari sembrerebbero essere correlati in maniera indipendente a livelli più bassi di MPRI globale, anche se non è stata raggiunta la significatività ( $p=0,060$  per il genere,  $p=0,075$  per la familiarità CV): un aumento della numerosità campionaria potrebbe rendere il dato significativo. In particolare, la psoriasi è risultata la variabile con il coefficiente  $\beta$  standardizzato più basso (-0,84) ed è pertanto il fattore, tra quelli analizzati, che determina il maggiore aggravamento della disfunzione del microcircolo.

Non abbiamo riscontrato correlazioni significative tra il PASI o la presenza di artrite psoriasica e il MPRI. Ipotizziamo che questo riscontro sia dovuto ad un errore statistico di tipo II.

Le evidenze fornite dalla regressione lineare multivariata dimostrano in maniera inequivocabile che la psoriasi è indipendentemente associata alla disfunzione del microcircolo, un'entità patologica con un ruolo prognostico per i pazienti che ne sono affetti, in quanto associata ad un marcato incremento degli eventi cardiovascolari quando il valore del MPRI è severamente ridotto.<sup>213,272</sup>

Per verificare l'ipotesi di un'associazione tra psoriasi e riduzioni severe della funzionalità del microcircolo, è stato condotto il test esatto di Fisher per lo studio

della correlazione tra valori di MPRI globale  $\leq 1,47$  e la presenza di psoriasi. Questa soglia è stata stabilita da una recente pubblicazione su JACC di Zhou et al., secondo cui i pazienti con livelli di MPRI  $\leq 1,47$  hanno un hazard ratio di 3,14 per gli eventi cardiovascolari maggiori rispetto ai pazienti con MPRI  $> 1,47$ . Dalla nostra analisi, è emersa una correlazione molto vicina al valore della significatività ( $p=0,080$ ) tra la presenza di psoriasi e una compromissione severa del microcircolo, con un odds ratio per MPRI  $\leq 1,47$  di 9,14 (C.I. 95% = 0,91-92,4) per i pazienti con psoriasi rispetto ai controlli. L'ipotesi che si ritiene più probabile è che la correlazione non sia significativa a causa dalla presenza di un errore statistico di tipo II. Nonostante il mancato raggiungimento della soglia di significatività statistica, questo riscontro sembrerebbe suggerire che i pazienti affetti da psoriasi presentino con maggior frequenza una disfunzione del microcircolo così severa da comportare un incremento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori.

## CONCLUSIONI

Il nostro studio conferma che la psoriasi è indipendentemente associata alla disfunzione del microcircolo coronarico, analizzata con un metodo ad alta risoluzione spaziale come la risonanza magnetica.

La riduzione dei valori di MPRI associata alla psoriasi è risultata significativa: questo dato è rilevante soprattutto in considerazione del fatto che il campione dei pazienti affetti dalla patologia era costituito da soggetti con un'età nettamente inferiore rispetto al gruppo dei controlli, nei quali sarebbe stato pertanto ragionevole attendersi una performance peggiore della funzionalità del microcircolo, che subisce un parafisiologico decadimento con l'invecchiamento.

Sono necessari altri studi, auspicabilmente in una popolazione numericamente maggiore, per confermare le evidenze raccolte e per verificare se la somministrazione di una terapia efficace contro la psoriasi possa determinare una regressione della disfunzione del microcircolo attraverso la riduzione dello stato infiammatorio sistemico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: Systematic analysis and modelling study. *The BMJ*. 2020;369. doi:10.1136/bmj.m1590
2. Armstrong AW, Mehta MD, Schupp CW, Gondo GC, Bell SJ, Griffiths CEM. Psoriasis Prevalence in Adults in the United States. *JAMA Dermatol*. 2021;157(8):940-946. doi:10.1001/jamadermatol.2021.2007
3. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133(2):377-385. doi:10.1038/jid.2012.339
4. Lebwohl M. Psoriasis. *The Lancet*. 2003;361(9364):1197-1204. doi:10.1016/S0140-6736(03)12954-6
5. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10281):1301-1315. doi:10.1016/S0140-6736(20)32549-6
6. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk factors for the development of psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18). doi:10.3390/ijms20184347
7. van der Fits L, Mourits S, Voerman JSA, et al. Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in Mice Is Mediated via the IL-23/IL-17 Axis. *The Journal of Immunology*. 2009;182(9):5836-5845. doi:10.4049/jimmunol.0802999
8. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6). doi:10.3390/ijms20061475
9. Green MS, Prystowsky JH, Cohen SR, Cohen JI, Lebwohl MG, York N. *Infectious Complications of Erythrodermic Psoriasis.*; 1996.
10. Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: A brief overview. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*. 2021;21(3):170-173. doi:10.7861/CLINMED.2021-0257
11. Gottlieb A, Merola JF. Psoriatic arthritis for dermatologists. *Journal of Dermatological Treatment*. 2020;31(7):662-679. doi:10.1080/09546634.2019.1605142
12. Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. *Journal of Dermatology*. 2021;48(6):732-740. doi:10.1111/1346-8138.15840
13. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. *Risk of Myocardial Infarction in Patients With Psoriasis*. www.jama.com
14. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: A population-based cohort study. *Arch Dermatol*. 2010;146(8):891-895. doi:10.1001/archdermatol.2010.186

15. Jing D, Xiao H, Shen M, et al. Association of Psoriasis With Anxiety and Depression: A Case–Control Study in Chinese Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8. doi:10.3389/fmed.2021.771645
16. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. State of the Art Review: Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *The BMJ*. 2018;361. doi:10.1136/BMJ.K1036
17. Hansildaar R, Vedder D, Baniaamam M, Tausche AK, Gerritsen M, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(1):e58-e70. doi:10.1016/S2665-9913(20)30221-6
18. Garshick MS, Ward NL, Krueger JG, Berger JS. Cardiovascular Risk in Patients With Psoriasis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(13):1670-1680. doi:10.1016/j.jacc.2021.02.009
19. Naldi L, Parazzini F, Brevi A, et al. Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1992;127(3):212-217. doi:10.1111/j.1365-2133.1992.tb00116.x
20. Bø K, Thoresen M, Dalgard F. Smokers report more psoriasis, but not atopic dermatitis or hand eczema: results from a Norwegian population survey among adults. *Dermatology*. 2008;216(1):40-45. doi:10.1159/000109357
21. Wolkenstein P, Revuz J, Roujeau JC, Bonnelye G, Grob JJ, Bastuji-Garin S. Psoriasis in France and associated risk factors: results of a case-control study based on a large community survey. *Dermatology*. 2009;218(2):103-109. doi:10.1159/000182258
22. Naldi L, Colombo P, Placchesi EB, et al. Study design and preliminary results from the pilot phase of the PraKtis study: self-reported diagnoses of selected skin diseases in a representative sample of the Italian population. *Dermatology*. 2004;208(1):38-42. doi:10.1159/000075044
23. Saraceno R, Mannheimer R, Chimenti S. Regional distribution of psoriasis in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(3):324-329. doi:10.1111/J.1468-3083.2007.02423.X
24. Armstrong AW, Mehta MD, Schupp CW, Gondo GC, Bell SJ, Griffiths CEM. Psoriasis Prevalence in Adults in the United States. *JAMA Dermatol*. 2021;157(8):940-946. doi:10.1001/jamadermatol.2021.2007
25. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schäfer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *British Journal of Dermatology*. 2010;162(3):633-636. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09593.x
26. Nazir Z, Strunk A, Garg A. Age- and sex-adjusted prevalence estimates among adults with psoriasis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(3):703-705. doi:10.1016/j.jaad.2021.03.020
27. Langley RGB. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(suppl\_2):ii18-ii23. doi:10.1136/ard.2004.033217

28. Odinets A V. The incidence of skin diseases in Stavropol territory in 2010—2016. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2017;16(6):32. doi:10.17116/klinderma201716632-37
29. Jacob C, Meier F, Neidhardt K, et al. Epidemiology and Costs of Psoriasis in Germany – A Retrospective Claims Data Analysis. *Value in Health*. 2016;19(7):A566. doi:10.1016/j.jval.2016.09.1269
30. Vena GA, Altomare G, Ayala F, et al. Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database. *Eur J Dermatol*. 2010;20(5):593-598. doi:10.1684/ejd.2010.1017
31. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(2):205-212. doi:10.1111/jdv.13854
32. Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Current Developments in the Immunology of Psoriasis. *Yale J Biol Med*. 2020;93(1):97-110.
33. Petit RG, Cano A, Ortiz A, et al. Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9). doi:10.3390/ijms22094983
34. Morizane S, Gallo RL. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol*. 2012;39(3):225-230. doi:10.1111/j.1346-8138.2011.01483.x
35. Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med*. 2006;203(10):2271-2279. doi:10.1084/jem.20061308
36. Homey B, Dieu-Nosjean MC, Wiesenborn A, et al. Up-regulation of macrophage inflammatory protein-3 alpha/CCL20 and CC chemokine receptor 6 in psoriasis. *J Immunol*. 2000;164(12):6621-6632. doi:10.4049/jimmunol.164.12.6621
37. Harper EG, Guo C, Rizzo H, et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(9):2175-2183. doi:10.1038/jid.2009.65
38. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol*. 2018;201(6):1605. doi:10.4049/JIMMUNOL.1800013
39. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, et al. The role of IL-23 and the IL-23/TH 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(10):1616-1626. doi:10.1111/jdv.14433
40. Petit RG, Cano A, Ortiz A, et al. Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):22. doi:10.3390/IJMS22094983

41. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis Pathogenesis and the Development of Novel, Targeted Immune Therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(3):645. doi:10.1016/J.JACI.2017.07.004
42. Alexander H, Nestle FO. Pathogenesis and immunotherapy in cutaneous psoriasis: what can rheumatologists learn? *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(1):71-78. doi:10.1097/BOR.0000000000000358
43. Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling. *Cytokine.* 2013;64(2):477-485. doi:10.1016/J.CYTO.2013.07.022
44. Jang D in, Lee AH, Shin HY, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) in Autoimmune Disease and Current TNF- $\alpha$  Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2719. doi:10.3390/ijms22052719
45. Mylonas A, Conrad C. Psoriasis: Classical vs. Paradoxical. the yin-yang of TNF and Type i interferon. *Front Immunol.* 2018;9(NOV):419932. doi:10.3389/FIMMU.2018.02746/BIBTEX
46. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(6):1339-1350. doi:10.1038/JID.2009.59
47. Lande R, Botti E, Jandus C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun.* 2014;5(1):5621. doi:10.1038/ncomms6621
48. Arakawa A, Siewert K, Stöhr J, et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *Journal of Experimental Medicine.* 2015;212(13):2203-2212. doi:10.1084/jem.20151093
49. Zhang Y, Xu X, Cheng H, Zhou F. AIM2 and Psoriasis. *Front Immunol.* 2023;14:1085448. doi:10.3389/fimmu.2023.1085448
50. Farber EM, Nall L. The Natural History of Psoriasis in 5,600 Patients. *Dermatology.* 1974;148(1):1-18. doi:10.1159/000251595
51. Farber EM, Nall ML, Watson W. Natural History of Psoriasis in 61 Twin Pairs. *Arch Dermatol.* 1974;109(2):207-211. doi:10.1001/ARCHDERM.1974.01630020023005
52. Dand N, Mahil SK, Capon F, Smith CH, Simpson MA, Barker JN. Psoriasis and Genetics. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(3):adv00030. doi:10.2340/00015555-3384
53. Morris A, Rogers M, Fischer G, Williams K. Childhood psoriasis: A clinical review of 1262 cases. *Pediatr Dermatol.* 2001;18(3):188-198. doi:10.1046/j.1525-1470.2001.018003188.x
54. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Genetics of Psoriasis. *Dermatol Clin.* 2015;33(1):1-11. doi:10.1016/j.det.2014.09.001
55. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, et al. Sequence and Haplotype Analysis Supports HLA-C as the Psoriasis Susceptibility 1 Gene. *The American Journal of Human Genetics.* 2006;78(5):827-851. doi:10.1086/503821
56. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A, et al. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw\*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of

- developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *Br J Dermatol.* 2003;148(2):233-235. doi:10.1046/j.1365-2133.2003.05115.x
57. Allen MH, Ameen H, Veal C, et al. The Major Psoriasis Susceptibility Locus PSORS1 Is not a Risk Factor for Late-Onset Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology.* 2005;124(1):103-106. doi:10.1111/j.0022-202X.2004.23511.x
  58. Mabuchi T, Hirayama N. Binding Affinity and Interaction of LL-37 with HLA-C\*06:02 in Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology.* 2016;136(9):1901-1903. doi:10.1016/j.jid.2016.04.033
  59. Arakawa A, Siewert K, Stöhr J, et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J Exp Med.* 2015;212(13):2203. doi:10.1084/JEM.20151093
  60. Jordan CT, Cao L, Roberson EDO, et al. PSORS2 Is Due to Mutations in CARD14. *Am J Hum Genet.* 2012;90(5):784. doi:10.1016/J.AJHG.2012.03.012
  61. Jordan CT, Cao L, Roberson EDO, et al. Rare and common variants in CARD14, encoding an epidermal regulator of NF-kappaB, in psoriasis. *Am J Hum Genet.* 2012;90(5):796-808. doi:10.1016/J.AJHG.2012.03.013
  62. Berki DM, Liu L, Choon SE, et al. Activating CARD14 Mutations Are Associated with Generalized Pustular Psoriasis but Rarely Account for Familial Recurrence in Psoriasis Vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2015;135(12):2964-2970. doi:10.1038/JID.2015.288
  63. Nair RP, Duffin KC, Helms C, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF- $\kappa$ B pathways. *Nat Genet.* 2009;41(2):199-204. doi:10.1038/ng.311
  64. Di Meglio P, Di Cesare A, Laggner U, et al. The IL23R R381Q Gene Variant Protects against Immune-Mediated Diseases by Impairing IL-23-Induced Th17 Effector Response in Humans. *PLoS One.* 2011;6(2):e17160. doi:10.1371/journal.pone.0017160
  65. Guinea-Viniegra J, Jiménez M, Schonthaler HB, et al. Targeting miR-21 to treat psoriasis. *Sci Transl Med.* 2014;6(225). doi:10.1126/SCITRANSLMED.3008089/SUPPL\_FILE/6-225RE1\_SM.PDF
  66. Xu N, Meisgen F, Butler LM, et al. MicroRNA-31 is overexpressed in psoriasis and modulates inflammatory cytokine and chemokine production in keratinocytes via targeting serine/threonine kinase 40. *J Immunol.* 2013;190(2):678-688. doi:10.4049/JIMMUNOL.1202695
  67. Gupta R, Ahn R, Lai K, et al. Landscape of Long Noncoding RNAs in Psoriatic and Healthy Skin. *Journal of Investigative Dermatology.* 2016;136(3):603-609. doi:10.1016/j.jid.2015.12.009
  68. Gao Z, Tseng CH, Strober BE, Pei Z, Blaser MJ. Substantial Alterations of the Cutaneous Bacterial Biota in Psoriatic Lesions. *PLoS One.* 2008;3(7):e2719. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0002719

69. Fahlén A, Engstrand L, Baker BS, Powles A, Fry L. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Arch Dermatol Res.* 2012;304(1):15-22. doi:10.1007/S00403-011-1189-X/FIGURES/6
70. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(4):654-662. doi:10.1016/J.JAAD.2012.08.015
71. Carrascosa JM, Vilavella M, Garcia-Doval I, et al. Body mass index in patients with moderate-to-severe psoriasis in Spain and its impact as an independent risk factor for therapy withdrawal: results of the Biobadaderm Registry. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2014;28(7):907-914. doi:10.1111/JDV.12208
72. Jensen P, Skov L. Psoriasis and Obesity. *Dermatology.* 2016;232(6):633-639. doi:10.1159/000455840
73. Barrea L, Nappi F, Di Somma C, et al. Environmental Risk Factors in Psoriasis: The Point of View of the Nutritionist. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(7). doi:10.3390/IJERPH13070743
74. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes.* 2012;2(12):e54. doi:10.1038/NUTD.2012.26
75. Fleming P, Kraft J, Gulliver WP, Lynde C. The Relationship of Obesity With the Severity of Psoriasis: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg.* 2015;19(5):450-456. doi:10.1177/1203475415586332
76. Naldi L, Conti A, Cazzaniga S, et al. Diet and physical exercise in psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2014;170(3):634-642. doi:10.1111/BJD.12735
77. Ucak S, Ekmekci T, Basat O, Koslu A, Altuntas Y. Comparison of various insulin sensitivity indices in psoriatic patients and their relationship with type of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(5):517-522. doi:10.1111/J.1468-3083.2006.01499.X
78. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol.* 2007;157(6):1249-1251. doi:10.1111/J.1365-2133.2007.08190.X
79. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2013;149(1):84-91. doi:10.1001/2013.JAMADERMATOL.406
80. Salihbegovic E, Hadzigraphic N, Suljagic E, et al. Psoriasis and dyslipidemia. *Mater Sociomed.* 2015;27(1):15. doi:10.5455/MSM.2014.27.15-17
81. Cohen AD, Weitzman D, Dreihier J. Psoriasis and hypertension: a case-control study. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(1):23-26. doi:10.2340/00015555-0741

82. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(4):223-237. doi:10.1038/S41581-019-0244-2
83. Hunter HJA, Griffiths CEM, Kleyn CE. Does psychosocial stress play a role in the exacerbation of psoriasis? *Br J Dermatol.* 2013;169(5):965-974. doi:10.1111/BJD.12478
84. Yang H, Zheng J. Influence of stress on the development of psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2020;45(3):284-288. doi:10.1111/CED.14105
85. Rajasekharan A, Munisamy M, Menon V, Mohan Raj PS, Priyadarshini G, Rajappa M. Stress and psoriasis: Exploring the link through the prism of hypothalamo-pituitary-adrenal axis and inflammation. *J Psychosom Res.* 2023;170. doi:10.1016/J.JPSYCHORES.2023.111350
86. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2014;170(2):304-314. doi:10.1111/BJD.12670
87. Hayran Y, Yalçın B. Smoking habits amongst patients with psoriasis and the effect of smoking on clinical and treatment-associated characteristics: A cross-sectional study. *Int J Clin Pract.* 2021;75(2):e13751. doi:10.1111/IJCP.13751
88. Wei L, Chen S, Zhang Z, et al. Prevalence of Tobacco Smoking and Its Association With Disease Severity Among Patients With Psoriasis in China: A Cross-Sectional Study. *Front Med (Lausanne).* 2022;9. doi:10.3389/FMED.2022.883458
89. Cassano N, Vestita M, Apruzzi D, Vena GA. Alcohol, psoriasis, liver disease, and anti-psoriasis drugs. *Int J Dermatol.* 2011;50(11):1323-1331. doi:10.1111/J.1365-4632.2011.05100.X
90. Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J, Lauharanta J, Kärkkäinen P. Alcohol intake: a risk factor for psoriasis in young and middle aged men? *BMJ.* 1990;300(6727):780-783. doi:10.1136/BMJ.300.6727.780
91. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(3):241-248. doi:10.1046/J.1473-2165.2002.00406.X
92. Alolabi N, White CP, Cin AD. The Koebner phenomenon and breast reconstruction: Psoriasis eruption along the surgical incision. *Can J Plast Surg.* 2011;19(4):143-144. doi:10.1177/229255031101900411
93. Arias-Santiago S, Espiñeira-Carmona MJ, Aneiros-Fernández J. The Koebner phenomenon: psoriasis in tattoos. *CMAJ.* 2013;185(7):585. doi:10.1503/CMAJ.111299
94. Chiriac AE, Chiriac A, Wollina U. Koebner Phenomenon Induced by Face Mask Ear Loops. *Maedica (Bucur).* 2020;15(4):561-562. doi:10.26574/MAEDICA.2020.15.4.561
95. Charalambous H, Bloomfield D. Psoriasis and radiotherapy: exacerbation of psoriasis following radiotherapy for carcinoma of the breast (the Koebner phenomenon). *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2000;12(3):192-193. doi:10.1053/CLON.2000.9149

96. Boyd AS, Neldner KH. The isomorphic response of Koebner. *Int J Dermatol.* 1990;29(6):401-410. doi:10.1111/J.1365-4362.1990.TB03821.X
97. Ji YZ, Liu SR. Koebner phenomenon leading to the formation of new psoriatic lesions: evidences and mechanisms. *Biosci Rep.* 2019;39(12). doi:10.1042/BSR20193266
98. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol.* 1992;128(1):39-42.
99. Shelley WB, Wood MG, Beerman H. Pustular psoriasis elicited by streptococcal antigen and localized to the sweat pore. *J Invest Dermatol.* 1975;65(5):466-471. doi:10.1111/1523-1747.EP12608210
100. Cassandra M, Conte E, Cortez B. Childhood pustular psoriasis elicited by the streptococcal antigen: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2003;20(6):506-510. doi:10.1111/J.1525-1470.2003.20611.X
101. Zhou S, Yao Z. Roles of Infection in Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):6955. doi:10.3390/IJMS23136955
102. Yen YF, Jen IA, Chen M, et al. HIV Infection Increases the Risk of Incident Psoriasis: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;75(5):493-499. doi:10.1097/QAI.0000000000001431
103. Gunes AT, Fetil E, Akarsu S, Ozbagcivan O, Babayeva L. Possible Triggering Effect of Influenza Vaccination on Psoriasis. *J Immunol Res.* 2015;2015. doi:10.1155/2015/258430
104. Shin MS, Kim SJ, Kim SH, Kwak YG, Park HJ. New Onset Guttate Psoriasis Following Pandemic H1N1 Influenza Vaccination. *Ann Dermatol.* 2013;25(4):489-492. doi:10.5021/AD.2013.25.4.489
105. Takayama K, Satoh T, Hayashi M, Yokozeki H. Psoriatic skin lesions induced by BCG vaccination. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(6):621-622. doi:10.2340/00015555-0496
106. Choudhry A, Mathena J, Albano JD, Yacovone M, Collins L. Safety evaluation of adenovirus type 4 and type 7 vaccine live, oral in military recruits. *Vaccine.* 2016;34(38):4558-4564. doi:10.1016/J.VACCINE.2016.07.033
107. Yoneyama S, Kamiya K, Kishimoto M, Komine M, Ohtsuki M. Generalized exacerbation of psoriasis vulgaris induced by pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Dermatol.* 2019;46(11):e442-e443. doi:10.1111/1346-8138.15007
108. Macias VC, Cunha D. Psoriasis triggered by tetanus-diphtheria vaccination. *Cutan Ocul Toxicol.* 2013;32(2):164-165. doi:10.3109/15569527.2012.727936
109. Gilliet M, Conrad C, Geiges M, et al. Psoriasis triggered by toll-like receptor 7 agonist imiquimod in the presence of dermal plasmacytoid dendritic cell precursors. *Arch Dermatol.* 2004;140(12):1490-1495. doi:10.1001/ARCHDERM.140.12.1490

110. Balak DM, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2017;7:87. doi:10.2147/PTT.S126727
111. Chokshi A, Demory Beckler M, Laloo A, Kesselman MM. Paradoxical Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- $\alpha$ ) Inhibitor-Induced Psoriasis: A Systematic Review of Pathogenesis, Clinical Presentation, and Treatment. *Cureus*. 2023;15(8). doi:10.7759/CUREUS.42791
112. Liaw FY, Chen WL, Kao TW, Chang YW, Huang CF. Exploring the link between cadmium and psoriasis in a nationally representative sample. *Sci Rep*. 2017;7(1). doi:10.1038/S41598-017-01827-9
113. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci*. 2018;33(1):173-180. doi:10.1007/s10103-017-2360-1
114. Rutter KJ, Watson REB, Cotterell LF, Brenn T, Griffiths CEM, Rhodes LE. Severely photosensitive psoriasis: a phenotypically defined patient subset. *J Invest Dermatol*. 2009;129(12):2861-2867. doi:10.1038/jid.2009.156
115. Koca TT. A short summary of clinical types of psoriasis. *North Clin Istanb*. Published online 2016. doi:10.14744/nci.2016.16023
116. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician*. 2017;63(4):278-285.
117. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet*. 2007;370(9583):263-271. doi:10.1016/S0140-6736(07)61128-3
118. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *The Lancet*. 2015;386(9997):983-994. doi:10.1016/S0140-6736(14)61909-7
119. Martin BA, Chalmers RJG, Telfer NR. How Great Is the Risk of Further Psoriasis Following a Single Episode of Acute Guttate Psoriasis? *Arch Dermatol*. 1996;132(6):717-718. doi:10.1001/ARCHDERM.1996.03890300147032
120. Leung AKC, Barankin B, Lam JM, Leong KF. Childhood guttate psoriasis: an updated review. *Drugs Context*. 2023;12:12. doi:10.7573/DIC.2023-8-2
121. Lo Y, Tsai TF. Updates on the Treatment of Erythrodermic Psoriasis. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2021;11:59. doi:10.2147/PTT.S288345
122. Bachelez H. Pustular Psoriasis: The Dawn of a New Era. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(3):adv00034. doi:10.2340/00015555-3388
123. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009;23(SUPPL. 2):1-70. doi:10.1111/J.1468-3083.2009.03389.X
124. Paul C, Gourraud P, Bronsard V, et al. Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010;24(s2):2-9. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03561.x
125. Božek A, Reich A. The reliability of three psoriasis assessment tools: Psoriasis area and severity index, body surface area and physician global

- assessment. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2017;26(5):851-856. doi:10.17219/acem/69804
126. Lewis V, Finlay AY. 10 Years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2004;9(2):169-180. doi:10.1111/j.1087-0024.2004.09113.x
  127. Oji V, Luger TA. The skin in psoriasis: Assessment and challenges. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:14-19. Accessed May 21, 2024. <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=10010>
  128. LEWIS-JONES MS, FINLAY AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *British Journal of Dermatology*. 2010;132(6):942-949. doi:10.1111/j.1365-2133.1995.tb16953.x
  129. Love TJ, Qureshi AA, Karlson EW, Gelfand JM, Choi HK. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Psoriasis. *Arch Dermatol*. 2011;147(4):419. doi:10.1001/archdermatol.2010.370
  130. Naldi L, Peli L, Parazzini F. Association of early-stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case-control study. *Arch Dermatol*. 1999;135(12):1479-1484. doi:10.1001/ARCHDERM.135.12.1479
  131. Naldi L, Parazzini P, Brevi A, et al. Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1992;127(3):212-217. doi:10.1111/J.1365-2133.1992.TB00116.X
  132. Guenther L, Gulliver W. Psoriasis Comorbidities. <https://doi.org/10.2310/7750200900024>. 2009;13(SUPPL. 2). doi:10.2310/7750.2009.00024
  133. Gerdes S, Zahl VA, Knopf H, Weichenthal M, Mrowietz U. Comedication related to comorbidities: a study in 1203 hospitalized patients with severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;159(5):1116-1123. doi:10.1111/J.1365-2133.2008.08786.X
  134. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol*. 2005;125(1):61-67. doi:10.1111/J.0022-202X.2005.23681.X
  135. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol*. 2005;141(12):1527-1534. doi:10.1001/ARCHDERM.141.12.1527
  136. Barros G, Duran P, Vera I, Bermúdez V. Exploring the Links between Obesity and Psoriasis: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14):7499. doi:10.3390/ijms23147499
  137. Coimbra S, Catarino C, Santos-Silva A. The triad psoriasis–obesity–adipokine profile. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016;30(11):1876-1885. doi:10.1111/JDV.13701

138. Polo TCF, Corrente JE, Miot LDB, Papini SJ, Miot HA. Dietary patterns of patients with psoriasis at a public healthcare institution in Brazil. *An Bras Dermatol*. 2020;95(4):452-458. doi:10.1016/J.ABD.2020.02.002
139. Ko SH, Chi CC, Yeh ML, Wang SH, Tsai YS, Hsu MY. Lifestyle changes for treating psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(7). doi:10.1002/14651858.CD011972.PUB2
140. Zhou BR, Zhang JA, Zhang Q, et al. Palmitic acid induces production of proinflammatory cytokines interleukin-6, interleukin-1 $\beta$ , and tumor necrosis factor- $\alpha$  via a NF- $\kappa$ B-dependent mechanism in HaCaT keratinocytes. *Mediators Inflamm*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/530429
141. Almeida L, Everts B. Fa(c)t checking: How fatty acids shape metabolism and function of macrophages and dendritic cells. *Eur J Immunol*. 2021;51(7):1628-1640. doi:10.1002/EJI.202048944
142. Gianfrancesco MA, Dehairs J, L'homme L, et al. Saturated fatty acids induce NLRP3 activation in human macrophages through K<sup>+</sup> efflux resulting from phospholipid saturation and Na, K-ATPase disruption. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2019;1864(7):1017-1030. doi:10.1016/J.BBALIP.2019.04.001
143. Paroutoglou K, Papadavid E, Christodoulatos GS, Dalamaga M. Deciphering the Association Between Psoriasis and Obesity: Current Evidence and Treatment Considerations. *Curr Obes Rep*. 2020;9(3):165-178. doi:10.1007/S13679-020-00380-3
144. Chen G, Chen Z ming, Fan X yan, et al. Gut-Brain-Skin Axis in Psoriasis: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(1):25-38. doi:10.1007/S13555-020-00466-9
145. Bardazzi F, Balestri R, Baldi E, Antonucci A, De Tommaso S, Patrizi A. Correlation between BMI and PASI in patients affected by moderate to severe psoriasis undergoing biological therapy. *Dermatol Ther*. 2010;23 Suppl 1(SUPPL. 1). doi:10.1111/J.1529-8019.2009.01281.X
146. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(5):829-835. doi:10.1016/J.JAAD.2006.08.040
147. Mamizadeh M, Tardeh Z, Azami M. The association between psoriasis and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019;13(2):1405-1412. doi:10.1016/J.DSX.2019.01.009
148. Shapiro J, Cohen AD, David M, et al. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: A case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(4):629-634. doi:10.1016/j.jaad.2006.09.017
149. Ucak S, Ekmekci T, Basat O, Koslu A, Altuntas Y. Comparison of various insulin sensitivity indices in psoriatic patients and their relationship with type of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(5):517-522. doi:10.1111/J.1468-3083.2006.01499.X

150. Nieto-Vazquez I, Fernández-Veledo S, Krämer DK, Vila-Bedmar R, Garcia-Guerra L, Lorenzo M. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha. *Arch Physiol Biochem.* 2008;114(3):183-194. doi:10.1080/13813450802181047
151. Piaserico S, Orlando G, Messina F. Psoriasis and Cardiometabolic Diseases: Shared Genetic and Molecular Pathways. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):9063. doi:10.3390/IJMS23169063
152. Huvers FC, Popa C, Netea MG, Van Den Hoogen FHJ, Tack CJ. Improved insulin sensitivity by anti-TNFalpha antibody treatment in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(4):558-559. doi:10.1136/ARD.2006.062323
153. Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(4):416-422. doi:10.1097/BOR.0B013E3283031C99
154. Hu SCS, Lan CCE. Psoriasis and cardiovascular comorbidities: Focusing on severe vascular events, cardiovascular risk factors and implications for treatment. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10). doi:10.3390/ijms18102211
155. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(4):223-237. doi:10.1038/S41581-019-0244-2
156. Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, Curhan GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension – A prospective Study of US female nurses. *Arch Dermatol.* 2009;145(4):379. doi:10.1001/ARCHDERMATOL.2009.48
157. Takeshita J, Wang S, Shin DB, et al. Effect of psoriasis severity on hypertension control: a population-based study in the United Kingdom. *JAMA Dermatol.* 2015;151(2):161-169. doi:10.1001/JAMADERMATOL.2014.2094
158. Ena P, Madeddu P, Glorioso N, Cerimele D, Rappelli A. High prevalence of cardiovascular diseases and enhanced activity of the renin-angiotensin system in psoriatic patients. *Acta Cardiol.* 1985;40(2):199-205.
159. Yoshizumi M, Perrella MA, Burnett JC, Lee ME. Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life. *Circ Res.* 1993;73(1):205-209. doi:10.1161/01.RES.73.1.205
160. Sriramula S, Haque M, Majid DSA, Francis J. Involvement of tumor necrosis factor-alpha in angiotensin II-mediated effects on salt appetite, hypertension, and cardiac hypertrophy. *Hypertension.* 2008;51(5):1345-1351. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.102152
161. Mastrolonardo M, Picardi A, Alicino D, Bellomo A, Pasquini P. Cardiovascular reactivity to experimental stress in psoriasis: a controlled investigation. *Acta Derm Venereol.* 2006;86(4):340-344. doi:10.2340/00015555-0099
162. Bonifati C, Mussi A, Carducci M, et al. Endothelin-1 levels are increased in sera and lesional skin extracts of psoriatic patients and correlate with disease severity. *Acta Derm Venereol.* 1998;78(1):22-26. doi:10.1080/00015559850135779

163. Karbach S, Croxford AL, Oelze M, et al. Interleukin 17 drives vascular inflammation, endothelial dysfunction, and arterial hypertension in psoriasis-like skin disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(12):2658-2668. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304108
164. Madhur MS, Lob HE, McCann LA, et al. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension.* 2010;55(2):500-507. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.145094
165. Mirghani H, Altemani AT, Altemani ST, et al. The Cross Talk Between Psoriasis, Obesity, and Dyslipidemia: A Meta-Analysis. *Cureus.* 2023;15(11). doi:10.7759/CUREUS.49253
166. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
167. Shih CM, Chen CC, Chu CK, Wang KH, Huang CY, Lee AW. The Roles of Lipoprotein in Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3). doi:10.3390/IJMS21030859
168. Paiva-Lopes MJ, Batuca JR, Gouveia S, Alves M, Papoila AL, Alves JD. Antibodies towards high-density lipoprotein components in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2020;312(2):93-102. doi:10.1007/S00403-019-01986-X
169. Holzer M, Wolf P, Curcic S, et al. Psoriasis alters HDL composition and cholesterol efflux capacity. *J Lipid Res.* 2012;53(8):1618-1624. doi:10.1194/JLR.M027367
170. Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis. *Nature Reviews Disease Primers 2019 5:1.* 2019;5(1):1-18. doi:10.1038/s41572-019-0106-z
171. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
172. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2013;27(s3):12-29. doi:10.1111/jdv.12163
173. Zhang Y, Yang X, Bian F, et al. TNF- $\alpha$  promotes early atherosclerosis by increasing transcytosis of LDL across endothelial cells: crosstalk between NF- $\kappa$ B and PPAR- $\gamma$ . *J Mol Cell Cardiol.* 2014;72:85-94. doi:10.1016/J.YJMCC.2014.02.012
174. Hsu HY, Twu YC. Tumor necrosis factor-alpha -mediated protein kinases in regulation of scavenger receptor and foam cell formation on macrophage. *J Biol Chem.* 2000;275(52):41035-41048. doi:10.1074/JBC.M003464200
175. Lee TS, Yen HC, Pan CC, Chau LY. The role of interleukin 12 in the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(3):734-742. doi:10.1161/01.ATV.19.3.734

176. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(4):573.e1-573.e13. doi:10.1016/j.jaad.2005.03.046
177. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-2673. doi:10.1002/ART.21972
178. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, et al. Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):59. doi:10.1038/s41572-021-00293-y
179. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007;157(1):68-73. doi:10.1111/J.1365-2133.2007.07986.X
180. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009;51(4):758-764. doi:10.1016/J.JHEP.2009.04.020
181. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, Chávez-Tapia N, Méndez-Sánchez N, Arrese M. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(4):656-662. doi:10.1111/JDV.12847
182. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020;69(9):1691-1705. doi:10.1136/GUTJNL-2020-320622
183. Lee FI, Bellary S V, Francis C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *Am J Gastroenterol*. 1990;85(8):962-963.
184. Cohen AD, Dreiherr J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(5):561-565. doi:10.1111/J.1468-3083.2008.03031.X
185. Gisondi P, Del Giglio M, Cozzi A, Girolomoni G. Psoriasis, the liver, and the gastrointestinal tract. *Dermatol Ther*. 2010;23(2):155-159. doi:10.1111/J.1529-8019.2010.01310.X
186. Aurangabadkar S. Comorbidities in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(SUPPL. 1):10. doi:10.4103/0378-6323.115506
187. Ungprasert P, Srivali N, Thongprayoon C. Association between psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(4):316-321. doi:10.3109/09546634.2015.1107180
188. Chiang YY, Lin HW. Association between psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(1):59-65. doi:10.1111/J.1468-3083.2011.04009.X

189. Hirotsu C, Nogueira H, Albuquerque RG, Tomimori J, Tufik S, Andersen ML. The bidirectional interactions between psoriasis and obstructive sleep apnea. *Int J Dermatol*. 2015;54(12):1352-1358. doi:10.1111/IJD.13026
190. Yang YW, Kang JH, Lin HC. Increased risk of psoriasis following obstructive sleep apnea: a longitudinal population-based study. *Sleep Med*. 2012;13(3):285-289. doi:10.1016/J.SLEEP.2011.07.018
191. Köse B, Uzlu D, Erdöl H. Psoriasis and uveitis. *Int Ophthalmol*. 2022;42(7):2303-2310. doi:10.1007/S10792-022-02225-5/METRICS
192. Martinez-Lopez A, Blasco-Morente G, Giron-Prieto MS, et al. Linking of psoriasis with osteopenia and osteoporosis: A cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2019;85(2):153-159. doi:10.4103/IJDVL.IJDVL\_831\_17
193. Wi D, Wilson A, Satgé F, Murrell DF. Psoriasis and osteoporosis: a literature review. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(8):1438. doi:10.1111/CED.15174
194. Lee JW, Min C, Bang CH, Kwon BC, Choi HG. Psoriasis is associated with an increased risk of osteoporosis: follow-up and nested case-control studies using a national sample cohort. *Osteoporos Int*. 2021;32(3):529-538. doi:10.1007/S00198-020-05724-2
195. Chen TL, Lu JW, Huang YW, Wang JH, Su KY. Bone Mineral Density, Osteoporosis, and Fracture Risk in Adult Patients with Psoriasis or Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Med*. 2020;9(11):1-12. doi:10.3390/JCM9113712
196. Machado-Pinto J, Diniz M dos S, Bavoso NC. Psoriasis: new comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2016;91(1):8. doi:10.1590/ABD1806-4841.20164169
197. Patel N, Nadkarni A, Cardwell LA, et al. Psoriasis, Depression, and Inflammatory Overlap: A Review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(5):613-620. doi:10.1007/S40257-017-0279-8/TABLES/2
198. Nast A, Smith C, Spuls PI, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;34(11):2461-2498. doi:10.1111/JDV.16915
199. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: A European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(1):1-10. doi:10.1007/S00403-010-1080-1/FIGURES/2
200. Elmets CA, Korman NJ, Prater EF, et al. Joint AAD–NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(2):432-470. doi:10.1016/J.JAAD.2020.07.087
201. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020;323(19):1945-1960. doi:10.1001/JAMA.2020.4006

202. Boffa MJ, Chalmers RJG. Methotrexate for psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 1996;21(6):399-408. doi:10.1111/J.1365-2230.1996.TB00142.X
203. Menter A, Gelfand JM, Connor C, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1445-1486. doi:10.1016/J.JAAD.2020.02.044
204. Nast A, Smith C, Spuls PI, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 2: specific clinical and comorbid situations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021;35(2):281-317. doi:10.1111/JDV.16926
205. Elmetts CA, Leonardi CL, Davis DMR, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1073-1113. doi:10.1016/J.JAAD.2018.11.058
206. Ighani A, Partridge ACR, Shear NH, et al. Comparison of Management Guidelines for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Review of Phototherapy, Systemic Therapies, and Biologic Agents. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(2):204-221. doi:10.1177/1203475418814234
207. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The Risk of Infection and Malignancy with Tumor Necrosis Factor Antagonists in Adult Patients with Psoriatic Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(6):1035. doi:10.1016/J.JAAD.2010.09.734
208. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1029-1072. doi:10.1016/J.JAAD.2018.11.057
209. Eck BL, Yim M, Hamilton JI, et al. Cardiac Magnetic Resonance Fingerprinting: Potential Clinical Applications. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(3):119-131. doi:10.1007/S11886-022-01836-9
210. Patel AR, Salerno M, Kwong RY, Singh A, Heydari B, Kramer CM. Stress Cardiac Magnetic Resonance Myocardial Perfusion Imaging: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(16):1655-1668. doi:10.1016/j.jacc.2021.08.022
211. Mavrogeni SI, Bacopoulou F, Markousis-Mavrogenis G, Chrousos G, Charmandari E. Cardiovascular Imaging in Obesity. *Nutrients*. 2021;13(3):1-9. doi:10.3390/NU13030744
212. Nagel E, Klein C, Paetsch I, et al. Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation*. 2003;108(4):432-437. doi:10.1161/01.CIR.0000080915.35024.A9
213. Zhou W, Lee JCY, Leung ST, et al. Long-Term Prognosis of Patients With Coronary Microvascular Disease Using Stress Perfusion Cardiac Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(3):602-611. doi:10.1016/j.jcmg.2020.09.034

214. Plewes DB, Kucharczyk W. Physics of MRI: A primer. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2012;35(5):1038-1054. doi:10.1002/jmri.23642
215. Ismail TF, Strugnell W, Coletti C, et al. Cardiac MR: From Theory to Practice. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:826283. doi:10.3389/FCVM.2022.826283/BIBTEX
216. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2\* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016;19(1):75. doi:10.1186/S12968-017-0389-8
217. Blomqvist L, Nordberg GF, Nurchi VM, Aaseth JO. Gadolinium in Medical Imaging—Usefulness, Toxic Reactions and Possible Countermeasures—A Review. *Biomolecules* 2022, Vol 12, Page 742. 2022;12(6):742. doi:10.3390/BIOM12060742
218. Mygind ND, Pena A, Mide Michelsen M, et al. Myocardial first pass perfusion assessed by cardiac magnetic resonance and coronary microvascular dysfunction in women with angina and no obstructive coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2019;79(4):238-246. doi:10.1080/00365513.2019.1587670
219. Hammer-Hansen S, Leung SW, Hsu LY, et al. Early Gadolinium Enhancement for Determination of Area at Risk: A Preclinical Validation Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(2):130-139. doi:10.1016/J.JCMG.2016.04.009
220. Arheden H. Myocardium at Risk by Early Gadolinium Enhancement MR Imaging: A Moving Target? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(2):140-142. doi:10.1016/J.JCMG.2016.03.020
221. Juan LJ, Crean AM, Wintersperger BJ. Late Gadolinium Enhancement Imaging in Assessment of Myocardial Viability Techniques and Clinical Applications. *Radiologic Clinics of NA*. 2015;53:397-411. doi:10.1016/j.rcl.2014.11.004
222. Weinreb JC, Rodby RA, Yee J, et al. Use of Intravenous Gadolinium-Based Contrast Media in Patients With Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Kidney Med*. 2021;3(1):142-150. doi:10.1016/j.xkme.2020.10.001
223. Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, et al. Diagnostic Performance of Noninvasive Myocardial Perfusion Imaging Using Single-Photon Emission Computed Tomography, Cardiac Magnetic Resonance, and Positron Emission Tomography Imaging for the Detection of Obstructive Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(19):1719-1728. doi:10.1016/J.JACC.2011.12.040
224. Arai AE, Kwong RY, Salerno M, Greenwood JP, Bucciarelli-Ducci C. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance perspective on the 2021

- AHA/ACC Chest Pain Guidelines. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2022;24(1):1-8. doi:10.1186/S12968-021-00835-Z/FIGURES/5
225. Baessato F, Guglielmo M, Muscogiuri G, et al. Stress CMR in Known or Suspected CAD: Diagnostic and Prognostic Role. *Biomed Res Int*. 2021;2021. doi:10.1155/2021/6678029
  226. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2020;22(1):1-18. doi:10.1186/S12968-020-00607-1/FIGURES/7
  227. Zhou W, Sin J, Yan AT, et al. Qualitative and Quantitative Stress Perfusion Cardiac Magnetic Resonance in Clinical Practice: A Comprehensive Review. *Diagnostics*. 2023;13(3). doi:10.3390/diagnostics13030524
  228. Nagel E. SJ, AA, F V. Dynamic Contrast-Enhanced Perfusion CMR. In: Lombardi M., Plein S., Petersen S., et al., eds. *The EACVI Textbook of Cardiovascular Magnetic Resonance*. Oxford University Press; 2018.
  229. Taillefer R, Amyot R, Turpin S, Lambert R, Pilon C, Jarry M. Comparison between dipyridamole and adenosine as pharmacologic coronary vasodilators in detection of coronary artery disease with thallium 201 imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 1996;3(3):204-211. doi:10.1016/S1071-3581(96)90034-3
  230. Hendel RC, Friedrich MG, Schulz-Menger J, et al. CMR First-Pass Perfusion for Suspected Inducible Myocardial Ischemia. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(11):1338-1348. doi:10.1016/j.jcmg.2016.09.010
  231. Arai AE, Schulz-Menger J, Shah DJ, et al. Stress Perfusion Cardiac Magnetic Resonance vs SPECT Imaging for Detection of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(19):1828-1838. doi:10.1016/J.JACC.2023.08.046
  232. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet*. 2012;379(9814):453-460. doi:10.1016/S0140-6736(11)61335-4
  233. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JAC. *LV Mass Assessed by Echocardiography and CMR, Cardiovascular Outcomes, and Medical Practice.*; 2012. <http://imaging.onlinejacc>.
  234. Petersen SE, Khanji MY, Plein S, Lancellotti P, Bucciarelli-Ducci C. European Association of Cardiovascular Imaging expert consensus paper: a comprehensive review of cardiovascular magnetic resonance normal values of cardiac chamber size and aortic root in adults and recommendations for grading severity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(12):1321-1331. doi:10.1093/EHJCI/JEZ232
  235. Myerson SG. CMR in Evaluating Valvular Heart Disease: Diagnosis, Severity, and Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(10):2020-2032. doi:10.1016/J.JCMG.2020.09.029

236. Gatehouse PD, Keegan J, Crowe LA, et al. Applications of phase-contrast flow and velocity imaging in cardiovascular MRI. *Eur Radiol.* 2005;15(10):2172-2184. doi:10.1007/S00330-005-2829-3/FIGURES/10
237. Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: A comprehensive review. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2016;18(1). doi:10.1186/s12968-016-0308-4
238. Fernandes JL, Rochitte CE. T1 Mapping: Technique and Applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2015;23(1):25-34. doi:10.1016/J.MRIC.2014.08.007
239. Bulluck H, Maestrini V, Rosmini S, et al. Myocardial T1 mapping: Hope or hype? *Circulation Journal.* 2015;79(3):487-494. doi:10.1253/circj.CJ-15-0054
240. Palazzuoli A, Ronco C. Cardio-renal syndrome: An entity cardiologists and nephrologists should be dealing with collegially. *Heart Fail Rev.* 2011;16(6):503-508. doi:10.1007/S10741-011-9267-X/TABLES/1
241. Thornhill RE, Prato FS, Pereira RS, Wisenberg G, Sykes J. Examining a canine model of stunned myocardium with Gd-DTPA-enhanced MRI. *Magn Reson Med.* 2001;45(5):864-871. doi:10.1002/MRM.1115
242. Sado DM, Flett AS, Banyersad SM, et al. Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease. *Heart.* 2012;98(19):1436-1441. doi:10.1136/HEARTJNL-2012-302346
243. Ascione R, De Giorgi M, Dell'Aversana S, et al. The Additional Value of T1 Mapping in Cardiac Disease: State of the Art. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* 2024;17(1):1-19. doi:10.1007/s12410-023-09588-y
244. Sharma V, Binukrishnan S, Schoepf UJ, Ruzsics B. *Myocardial Tissue Characterization With Magnetic Resonance Imaging*; 2013. www.thoracicimaging.com
245. Kali A, Tang RLQ, Kumar A, Min JK, Dharmakumar R. Detection of acute reperfusion myocardial hemorrhage with cardiac MR imaging: T2 versus T2\*. *Radiology.* 2013;269(2):387-395. doi:10.1148/RADIOL.13122397/-/DC1
246. Tahir E, Sinn M, Bohnen S, et al. Acute versus Chronic Myocardial Infarction: Diagnostic Accuracy of Quantitative Native T1 and T2 Mapping versus Assessment of Edema on Standard T2-weighted Cardiovascular MR Images for Differentiation. *Radiology.* 2017;285(1):83-91. doi:10.1148/RADIOL.2017162338
247. Bohnen S, Radunski UK, Lund GK, et al. Performance of t1 and t2 mapping cardiovascular magnetic resonance to detect active myocarditis in patients with recent-onset heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8(6). doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.003073
248. Spieker M, Haberkorn S, Gastl M, et al. Abnormal T2 mapping cardiovascular magnetic resonance correlates with adverse clinical outcome

- in patients with suspected acute myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19(1). doi:10.1186/S12968-017-0350-X
249. O'Brien AT, Gil KE, Varghese J, Simonetti OP, Zareba KM. T2 mapping in myocardial disease: a comprehensive review. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2022;24(1):33. doi:10.1186/S12968-022-00866-0
  250. Captur G, Manisty C, Moon JC. Cardiac MRI evaluation of myocardial disease. *Heart.* 2016;102(18):1429-1435. doi:10.1136/heartjnl-2015-309077
  251. Kellman P, Arai AE. Cardiac imaging techniques for physicians: Late enhancement. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 2012;36(3):529-542. doi:10.1002/jmri.23605
  252. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2005;26(15):1461-1474. doi:10.1093/eurheartj/ehi258
  253. Chou SHS, Walker CM, Chung JH. Ischemic Late Gadolinium Enhancement. *J Thorac Imaging.* 2013;28(5):W67-W68. doi:10.1097/RTI.0b013e318296b652
  254. Piaserico S, Papadavid E, Cecere A, et al. Coronary Microvascular Dysfunction in Asymptomatic Patients with Severe Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology.* 2023;143(10):1929-1936.e2. doi:10.1016/j.jid.2023.02.037
  255. Agrawal S, Mehta PK, Bairey Merz CN. Cardiac Syndrome X. *Cardiol Clin.* 2014;32(3):463-478. doi:10.1016/j.ccl.2014.04.006
  256. Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(1):48-62. doi:10.1038/nrcardio.2014.160
  257. Konst RE, Guzik TJ, Kaski JC, Maas AHEM, Elias-Smale SE. The pathogenic role of coronary microvascular dysfunction in the setting of other cardiac or systemic conditions. *Cardiovasc Res.* 2020;116(4):817-828. doi:10.1093/cvr/cvaa009
  258. Chen MT, Chang J, Manchanda AS, et al. Autoimmune rheumatic diseases in women with coronary microvascular dysfunction: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation—Coronary Vascular Dysfunction (WISE-CVD) project. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10. doi:10.3389/fcvm.2023.1155914
  259. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, et al. Coronary Microvascular Dysfunction across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology.* 2021;78(13):1352. doi:10.1016/J.JACC.2021.07.042
  260. Kelshiker MA, Seligman H, Howard JP, et al. Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2022;43(16):1582-1593. doi:10.1093/eurheartj/ehab775

261. Wöhrle J, Nusser T, Merkle N, et al. Myocardial Perfusion Reserve in Cardiovascular Magnetic Resonance: Correlation to Coronary Microvascular Dysfunction. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2006;8(6):781-787. doi:10.1080/10976640600737649
262. Weber B, Perez-Chada LM, Divakaran S, et al. Coronary microvascular dysfunction in patients with psoriasis. *J Nucl Cardiol*. 2022;29(1):37-42. doi:10.1007/S12350-020-02166-5
263. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br J Dermatol*. 2020;182(4):840. doi:10.1111/BJD.18245
264. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum Levels of TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in Patients With Active Psoriasis and Correlation With Disease Severity. *Mediators Inflamm*. 2005;2005(5):273. doi:10.1155/MI.2005.273
265. Oliveira PSS De, Cardoso PRG, Lima EVDA, et al. IL-17A, IL-22, IL-6, and IL-21 Serum Levels in Plaque-Type Psoriasis in Brazilian Patients. *Mediators Inflamm*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/819149
266. Zhang L, Wang Y, Qiu L, Wu J. Psoriasis and cardiovascular disease risk in European and East Asian populations: evidence from meta-analysis and Mendelian randomization analysis. *BMC Med*. 2022;20(1):1-11. doi:10.1186/S12916-022-02617-5/FIGURES/4
267. Xu T, Zhang YH. Association of psoriasis with stroke and myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *British Journal of Dermatology*. 2012;167(6):1345-1350. doi:10.1111/BJD.12002
268. Cha MJ, Kim SM, Kim HS, Kim Y, Choe YH. Association of cardiovascular risk factors on myocardial perfusion and fibrosis in asymptomatic individuals: cardiac magnetic resonance study. <https://doi.org/10.1177/0284185118757274>. 2018;59(11):1300-1308. doi:10.1177/0284185118757274
269. Camici PG, Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(8):830-840. doi:10.1056/NEJMra061889
270. Mangiacapra F, De Bruyne B, Peace AJ, Melikian N, Wijns W, Barbato E. High cholesterol levels are associated with coronary microvascular dysfunction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2012;13(7):439-442. doi:10.2459/JCM.0B013E328351725A
271. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C. Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2020;116(4):856. doi:10.1093/CVR/CVAA006
272. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, et al. Coronary Microvascular Reactivity to Adenosine Predicts Adverse Outcome in Women Evaluated for Suspected Ischemia: Results From the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2825-2832. doi:10.1016/J.JACC.2010.01.054