



# **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**DIPARTIMENTO DI MEDICINA**

**Direttore: Ch.mo Prof. Roberto Vettor**

**CLINICA DERMATOLOGICA**

**Direttore: Ch.mo Prof. Mauro Salvatore Alessandro Alaibac**

**TESI DI LAUREA**

## **STORIA NATURALE DELLA PSORIASI: STUDIO RETROSPETTIVO SUI FATTORI PREDITTIVI DI AGGRAVAMENTO**

**RELATORE: Ch.mo Prof. Stefano Piaserico**

**CORRELATORE: Dott. Guido Mioso**

**LAUREANDO: Danny Straiotto**

**ANNO ACCADEMICO 2021/2022**



## INDICE

### RIASSUNTO – ABSTRACT

Cap 1. INTRODUZIONE.....	pag.03
Cap 1.1 La psoriasi.....	pag.03
Cap 1.1.1 Definizione.....	pag.03
Cap 1.1.2 Epidemiologia .....	pag.03
Cap 1.1.3 Eziopatogenesi .....	pag.04
Cap 1.1.4 Quadro istologico.....	pag.14
Cap 1.1.5 Clinica.....	pag.15
Cap 1.1.6 Comorbidità.....	pag.23
Cap 1.1.7 Diagnosi .....	pag.29
Cap 1.1.8 Terapia .....	pag.33
Cap 1.2 Storia Naturale della Psoriasi .....	pag.41
Cap 2. SCOPO DELLO STUDIO.....	pag.44
Cap 3 MATERIALI E METODI.....	pag.45
Cap 4 RISULTATI.....	pag.48
Cap 5 DISCUSSIONE .....	pag.51
Cap 6 CONCLUSIONI.....	pag.55
Bibliografia .....	pag.56
Ringraziamenti	



---

## RIASSUNTO

**Background:** La psoriasi è una patologia cronica di natura infiammatoria ed immuno-mediata che colpisce principalmente la cute e le articolazioni. È possibile distinguere sulla base della severità delle manifestazioni cliniche due forme principali di psoriasi, quella lieve e quella moderata-grave. Tuttavia, il decorso clinico della psoriasi non è facilmente prevedibile e la percentuale di pazienti che subiscono un peggioramento della malattia non è chiara.

**Scopo dello studio:** Indagare la transizione da psoriasi lieve a moderata-grave e identificare potenziali fattori prognostici che possano prevedere l'evoluzione della gravità della malattia.

**Materiali e metodi:** È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo di coorte su pazienti adulti affetti da psoriasi. I pazienti sono stati classificati in base alla gravità della malattia (lieve o moderata-severa) alla prima visita e seguiti regolarmente a intervalli di quattro mesi. È stato stimato il tasso di incidenza annuale e cumulativo della transizione da lieve a moderata a grave utilizzando un'analisi per evento per anno-persona. Sono stati inoltre applicati modelli di Cox proportional hazards con variabili esplicative dipendenti dal tempo per stimare l'hazard risk (HR) della transizione.

**Risultati:** I fattori età (HR 0,975; 95% CI 0,959-0,991;  $p = 0,003$ ), sesso maschile (HR 2,163; 95% CI 1,121-4,173;  $p = 0,021$ ), gravità all'esordio (HR 2,466; 95% CI 1,225-4,962;  $p = 0,011$ ) e presenza di artrite psoriasica (HR 2,907; 95% CI 1,633-5.177;  $p < 0,001$ ) sono risultati significativamente associato all'aggravamento della psoriasi a placche di grado lieve a psoriasi di grado moderato-severo.

**Conclusioni:** Sono stati identificati quattro fattori prognostici (età, sesso maschile, gravità all'esordio e presenza di artrite psoriasica) valutabili durante la prima visita dermatologica e utili per individuare sottogruppi di pazienti con psoriasi lieve a rischio di aggravamento che potrebbero trarre beneficio da un trattamento sistemico precoce.

---

## ABSTRACT

**Background:** Psoriasis is a chronic disease of an inflammatory and immune-mediated nature that mainly affects the skin and joints. It is possible to distinguish, based on the severity of clinical manifestations, two main forms of psoriasis, mild and moderate-severe. However, the clinical course of the psoriasis is not easily predictable and the proportion of patient who will experience a worsening of disease is unclear.

**Objective:** To investigate the transition from mild to moderate-to-severe psoriasis and to identify potential prognostic factors that may predict the evolution in disease severity.

**Methods:** A retrospective observational cohort study involving adult patients affected by chronic plaque psoriasis was conducted. Patients were classified according to disease severity (mild or moderate-to-severe) at the first visit (baseline) and regularly followed at four-month intervals. The annual and cumulative incidence rate of transition from mild to moderate to severe using an event per person-years analysis was estimated. Cox proportional hazards models involving time dependent explanatory variables were computed to estimate the hazard risk (HR) of transition.

**Results:** The following factors: age (HR 0.975; 95% CI 0.959-0.991;  $p = 0.003$ ), male sex (HR 2.163; 95% CI 1.121-4.173;  $p = 0.021$ ), severity at onset (HR 2.466; 95% CI 1.225-4.962;  $p = 0.011$ ), and presence of psoriatic arthritis (HR 2.907; 95% CI 1.633-5.177;  $p < 0.001$ ) were significantly associated with worsening of mild to moderate-severe plaque psoriasis.

**Conclusions:** Four prognostic factors (age, male sex, severity at onset, and presence of psoriatic arthritis) that can be easily evaluated during the first dermatologic visit may be useful in identifying subgroups of patients with mild psoriasis at risk of exacerbation who might benefit from early systemic treatment.

---

# INTRODUZIONE

## 1.1 La psoriasi

### 1.1.1 Definizione

La psoriasi è una patologia infiammatoria cronica immuno-mediata con manifestazioni cutanee e sistemiche in grado di determinare una grave compromissione della qualità della vita del paziente.<sup>1</sup> Il principale interessamento della patologia è quello cutaneo che può presentarsi con diverse tipologie di fenotipi anche nello stesso individuo mentre, a livello sistemico, il rilascio di citochine pro-infiammatorie da parte di cellule immunitarie e l'attivazione cronica del sistema immunitario innato ed acquisito determinano nel tempo danno a livello di diversi organi. La psoriasi è, infatti, associata a problematiche reumatiche e, in particolare, all'artrite psoriasica, a disturbi di natura autoimmune, ad aumentato rischio cardiovascolare, disturbi metabolici (obesità e sindrome metabolica), disturbi respiratori (broncopneumopatia cronica ostruttiva, sindrome delle apnee ostruttive del sonno), patologia epatica e disagio psicosociale.<sup>2</sup>

### 1.1.2 Epidemiologia

La psoriasi è una patologia diffusa globalmente seppur con una diversa prevalenza tra le diverse popolazioni.<sup>1</sup> La prevalenza della psoriasi è diversa in base alla distanza dall'equatore. Si è osservato, infatti, una prevalenza minore nei paesi equatoriali e una maggiore nei paesi ad alte latitudini.<sup>3</sup> Nei paesi occidentali è stimato che la psoriasi coinvolga il 2-4% della popolazione con importanti variazioni da paese a paese, dallo 0,91% degli Stati Uniti all'8,5% della Norvegia.<sup>1,3</sup> In Italia la prevalenza è del 2,9%.<sup>4</sup> La prevalenza è influenzata anche dall'età. In ambito pediatrico si è osservato come la psoriasi sia meno frequente nei bambini (0,71%) e come nel corso della vita ci sia un progressivo aumento (0,37% tra i 0-9 anni e 1,01% tra i 10-18 anni).<sup>5</sup> Uno studio statunitense del 2014 ha confrontato la prevalenza della psoriasi nei vari gruppi etnici in una popolazione di 20 anni di età con prevalenza globale della patologia del 3,2% rilevando delle differenze su base etnica, infatti, la prevalenza era 3,6% nei caucasici, 1,9% negli afroamericani, 1,6% negli ispanici e 1,4% negli altri gruppi etnici.<sup>16</sup> La rilevanza dell'etnia è evidenziata anche fatto che, in particolari popolazioni, come negli aborigeni australiani e negli

---

Indios del Sud America la psoriasi possa essere addirittura assente.<sup>17</sup> In termini di prevalenza la psoriasi non sembra possedere differenze significative sulla base del sesso<sup>2,3,6,7</sup> con dati discordanti in letteratura per una maggiore prevalenza nel sesso maschile<sup>8,9</sup> o nel sesso femminile<sup>5,10</sup>. Fattori che possono influenzare la prevalenza della psoriasi sono, quindi, l'età, la localizzazione geografica e l'etnia.<sup>3</sup>

Per quanto riguarda l'incidenza sono stati effettuati diversi studi sulla popolazione per definirla sia nei bambini che negli adulti. Nei bambini l'incidenza della psoriasi è di 33,2/100.000/anno in uno studio condotto negli Stati Uniti negli anni 1970-1999 mentre per uno studio condotto successivamente in Italia negli anni 2006-2012 è stata di 57/100.000/anno.<sup>11</sup> Negli adulti invece, uno studio americano condotto negli anni 1980-1983 ha riportato un'incidenza di 78.9/100.000/anno<sup>12</sup>, mentre in Italia negli anni 2001-2005 è stata rilevata un'incidenza più alta, tra 230/100.000/anno e 321/100.000/anno.<sup>13</sup> Diversi studi hanno evidenziato una distribuzione bimodale dell'incidenza della psoriasi con un picco più precoce tra i 20-39 anni e uno più tardivo tra i 50-69 anni<sup>14,15</sup>

### **1.1.3 Eziopatogenesi**

L'eziologia della psoriasi non è ancora del tutto conosciuta ma si ritiene essere una patologia complessa ad eziologia multifattoriale in cui sono coinvolti fattori immunitari e genetici che, in presenza di trigger ambientali come traumi, infezioni, farmaci e stile di vita siano in grado di determinare l'insorgenza, il mantenimento e l'eventuale aggravamento della malattia inducendo una risposta inappropriata da parte delle cellule immunitarie innate ed acquisite.<sup>2,12,13,18,19</sup>

#### **Fattori genetici**

La componente genetica presenta un ruolo determinante nello sviluppo della patologia dato che una storia di familiarità è presente nel 35-90% dei pazienti psoriasici e che circa il 30% dei soggetti affetti presenta un parente di primo grado affetto. La presenza di entrambi i genitori e un fratello affetti determina una probabilità del 50% che un ulteriore figlio sviluppi psoriasi, del 41% se sono interessanti solo i genitori, 14% se solo un genitore, mentre se è solo il fratello ad essere affetto la probabilità diminuisce notevolmente calando all'6-8%.<sup>20</sup> Studi condotti su gemelli hanno evidenziato un tasso di concordanza tra omozigoti tre volte superiori a quelli tra eterozigoti seppur non completa al 100%, suggerendo



---

come la componente genetica abbia un peso rilevante nello sviluppo della psoriasi ma non sufficiente, singolarmente, a spiegarne l'eziologia.<sup>21</sup> Inoltre, l'età di insorgenza, la severità e la distribuzione delle lesioni è risultata simile tra gemelli omozigoti e differente tra dizigoti, ciò evidenzia come la predisposizione genetica abbia un ruolo non solo nello sviluppo della patologia ma anche nel determinarne il comportamento clinico<sup>22</sup>.

Studi recenti hanno evidenziato come la predisposizione e le manifestazioni della psoriasi siano influenzate da Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs), Copy Number Variations (CNVs) e differenti profili di espressione di geni e micro-RNA (miRNA).

### ***Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)***

Studi di linkage effettuati su famiglie affette da psoriasi hanno individuato diversi loci cromosomici di suscettibilità per la patologia definiti PSORS (PSORiasis Susceptible), ovvero regioni cromosomiche in cui sono presenti geni importanti per la predisposizione allo sviluppo di psoriasi.<sup>23</sup> Il principale è PSORS1 localizzato sul cromosoma 6p21 all'interno del complesso di istocompatibilità maggiore (Major Histocompatibility Complex, MHC) che rende conto del 35-50% dell'ereditabilità della patologia.<sup>24,25</sup> In questa regione sono stati identificati: il gene HLA-C che codifica per un recettore MHC I necessario per la presentazione dell'antigene ai linfociti CD8<sup>+</sup>, il gene CCHCR1 (Coiled-Coil  $\alpha$ -Helical Rod protein 1) che codifica per una proteina ubiquitaria particolarmente espressa nella cute psoriasica e CDSN che codifica per una proteina cheratinocitaria, la corneodesmosina, costituente dei corneodesmosomi, strutture di giunzione cellulare che si trovano negli strati granulare e corneo dell'epidermide.<sup>26,27,28,29</sup> La corneodesmosina è coinvolta nel processo di desquamazione cellulare e risulta particolarmente espressa nella cute dai pazienti affetti da psoriasi<sup>30,31</sup>.

Studi di associazione genome-wide hanno identificato SNPs associati con un maggior rischio di sviluppare psoriasi. Gli SNPs all'interno della regione promotrice di HLA-C si traducono in un'espressione differenziale di vari alleli, tra cui HLA-Cw6 il quale è presente nel 10-15% della popolazione generale e nel 60% dei pazienti psoriasici determinando un aumento del rischio di 20 volte di sviluppare la malattia.<sup>28</sup> Inoltre, gli individui omozigoti HLA-Cw6 presentano una probabilità di psoriasi superiore di 5 volte superiore rispetto a quella degli individui

---

eterozigoti. HLA-Cw6 è associato a forme di psoriasi ad esordio precoce ed acuto e, come fenotipo, alla psoriasi guttata. Studi sugli alleli a rischio di CDSN quale l'allele CDSN\*TTC hanno evidenziato il ruolo secondario di quest'ultimo rispetto ad HLA-Cw6.<sup>32</sup> Il meccanismo per cui HLA-Cw6 sia in grado di favorire lo sviluppo della patologia psoriasica è da ricercare nel suo ruolo nella presentazione di autoantigeni quali la proteina ADAMTSL5 (ADAMTS-like protein 5) e la catelicidina (LL-37) ai linfociti CD8<sup>+</sup> produttori IL-17.<sup>33,34</sup>

Altri locus rilevanti sono PSORS2 e PSORS4. Il gene di suscettibilità più importante nel locus PSORS2 è CARD14 (Caspase Recruitment Domain-Containing Protein 14), gene importante per la formazione dello scaffold proteico necessario all'inattivazione dell'inflammasoma, all'attivazione di Bcl10 (B-cell lymphoma/leukemia) e di NF-κB (Nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells) con trascrizione di diversi geni, tra cui quelli codificanti chemochine. Le chemochine reclutano neutrofili, cellule dendritiche e linfociti T che a loro volta liberano citochine infiammatorie. PSORS4 contiene, invece, i geni LCE (Late Cornified Envelope) che codificano per le proteine dello strato corneale implicate nella differenziazione epidermica terminale. Queste proteine potrebbero avere un ruolo nello sviluppo della psoriasi.<sup>35</sup>

### ***Copy Number Variations (CNVs)***

Alcuni studi hanno evidenziato il ruolo delle CNV nella psoriasi. L'alterazione del numero di copie, e in particolare, la presenza di un numero di copie superiore a 5 a livello del gene della β-defensina (DEFB) posto sul cromosoma 8p23.1 determinano un rischio di malattia cinque volte maggiore rispetto ai soggetti con numero di copie pari a 2.<sup>36</sup> Altri geni che possono associarsi a psoriasi quando interessati da CNV sono il gene dell'IL-22 (Interleukin 22), FCGR3B (Fc Gamma Receptor IIIb), LCE-3B e LCE-3C (Late Cornified Envelope).<sup>37,38,39</sup>

### ***Differentially Expressed Genes (DEGs)***

In uno studio svolto in Cina in cui sono stati valutate le differenze nei livelli di espressione di geni negli individui affetti sono emerse delle differenze tra pazienti con psoriasi con lesioni e senza lesioni. Solamente nei campioni di tessuto con lesioni risultano iperespressi i geni RGS1 (Regulator of G-protein Signaling), SOCS3 (Suppressor of Cytokine Signaling 3) e NAMPT (Nicotinamide Phosphoribosyltransferase) mentre nei campioni di tessuto senza lesioni risultano

---

espressi a bassi livelli alcuni geni tra cui SOD2 (Superoxide dismutase 2), IL8 e IL-7R. Ciò suggerisce come i DEG possano rappresentare geni marker per la distinzione, dipendentemente dal upregulation o downregulation riscontrate, tra campioni con psoriasi con o senza lesioni e di campioni di tessuto normale.<sup>40</sup>

### ***Micro-RNA***

Studi sul profilo di espressione dei miRNA effettuate su biopsie cutanee hanno evidenziato differenze tra cute sana e cute psoriasica dimostrando il ruolo dei miRNA non solo nella proliferazione e differenziazione anomala dei cheratinociti ma anche nella produzione di citochine infiammatorie e chemochine responsabili dell'infiammazione cutanea. Sono circa un centinaio i miRNA coinvolti nella psoriasi, tra questi, quelli implicati nell'iperproliferazione dei cheratinociti sono: miR-424 che inibisce MAPK1 (Mitogen-activated protein kinase 1) o ciclina E1, miR-125b che agisce su FGFR2 (Fibroblast growth factor receptor 2) e miR-203 che agisce su SOCS-3 (Suppressor of cytokine signaling 3). Alcuni miRNA come, ad esempio, miR-21, miR-205, miR-221 e miR-222 sono, invece, coinvolti nella modulazione della crescita cellulare e dei processi apoptotici. Il principale miRNA coinvolto nella modulazione della produzione di citochine e chemochine è miRNA-31, il quale è importante per la produzione di IL-1, IL-8, CXCL1, CXCL5, CXCL8 (Chemokine C-X-C motif ligand). STK40 (Serine/Threonine kinase 40) e TGF-1 (Transforming growth factor 1) sono proteine regolatrici che partecipano al processo modulatore di miRNA-31.<sup>41,42</sup>

### **Fattori ambientali**

Negli individui che presentano una predisposizione genetica alla psoriasi sono molti i possibili fattori che possono agire da trigger. Si distinguono, infatti, fattori di rischio estrinseci ed intrinseci. Tra i fattori estrinseci si ritrovano stress meccanici, infezioni, alcol, tabagismo, farmaci, radiazioni ed inquinamento mentre i principali fattori intrinseci sono determinati dalla presenza di sindrome metabolica o condizioni di stress psicologico.<sup>43</sup>

Negli individui affetti da psoriasi le lesioni possono svilupparsi a seguito del fenomeno di Koebner, detto anche isomorfismo reattivo. L'isomorfismo reattivo è un fenomeno per cui, a seguito di traumatismi anche molto lievi, compaiono le lesioni tipiche psoriasiche. L'ipotesi del meccanismo alla base del fenomeno di

---

Koebner si basa sulla capacità dell'aumentato afflusso di sangue, determinato dal trauma, di favorire il sopraggiungere dei mediatori della patologia.<sup>43,44</sup> Un possibile ruolo nello sviluppo dell'isomorfismo reattivo è dato anche da NGF (Nerve Growth Factor) il quale risulta essere prodotto in elevate quantità e in forma biologicamente attiva dai cheratinociti nella fase immediatamente successiva al trauma.<sup>43,45</sup>

Sono numerosi i possibili inquinanti ambientali associati alla psoriasi tra cui: idrocarburi policiclici aromatici (IPA), composti organici volatili, ossidi, polveri sottili, ozono e metalli pesanti.<sup>43</sup> Queste sostanze sono in grado di determinare stress ossidativo a livello cutaneo con possibile danneggiamento della cute. In particolare, per quanto riguarda i metalli pesanti, è stato osservato come il cadmio sia presente a livello ematico nei pazienti psoriasici in quantità superiori rispetto alla popolazione generale. Il riscontro di un aumento del cadmio ematico sembra essere correlato alla severità della manifestazioni cutanee.<sup>46</sup>

In alcuni soggetti lo sviluppo e l'aggravamento della di psoriasi possono insorgere in seguito ad esposizione di raggi UV. Si tratta di un sottogruppo di pazienti con psoriasi fotosensibile in cui le lesioni si distribuiscono in misura maggiore a livello delle aree fotoesposte e soprattutto nei periodi estivi. In genere, questo fenomeno, riguarda individui di genere femminile (rapporto F/M 19:1) con storia familiare positiva in cui la patologia insorge precocemente e risulta rispondere in maniera anomala al trattamento fototerapico.<sup>43,47</sup>

Sono numerosi i farmaci che possono indurre lo sviluppo di lesioni psoriasiche. Il periodo di latenza tra l'assunzione e lo sviluppo di psoriasi farmaco-indotta è molto variabile, caratteristiche che ostacola l'identificazione della sostanza responsabile.<sup>43</sup> Tra i farmaci maggiormente associati figurano i  $\beta$ -bloccanti, i FANS, gli ACEi, l'idrossiclorochina, il litio, l'INF $\alpha/\gamma$ , l'imiquimod e il gemfibrozil.<sup>48</sup> I meccanismi molecolari tramite cui si sviluppa psoriasi in seguito all'assunzione di determinati farmaci non sono ancora ben compresi. Si è osservato, però, come alcuni farmaci siano in grado di stimolare la proliferazione cheratinocitaria come fanno, ad esempio, i beta-bloccanti mediante la riduzione del cAMP, o ancora di agire a livello dell'asse IL-23/IL-17 come nel caso dell'imiquimod. I corticosteroidi sistemici, invece, determinano in un primo momento un miglioramento clinico e solo successivamente si osserva un peggioramento legato all'effetto rebound.<sup>49</sup> Recentemente sono state individuati

---

associazioni tra farmaci biologici quali gli antagonisti del TNF- $\alpha$  e gli inibitori dei checkpoint immunologici anti-PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1).<sup>50</sup>

Un'altra tipologia di fattori trigger per la psoriasi è costituita dalle infezioni. L'associazione tra psoriasi e alcuni batteri, quali lo *S. aureus* e *S. pyogenes* è confermata. In particolare, si è osservato come si possa sviluppare psoriasi guttata in concomitanza di faringiti streptococciche da *S. pyogenes* indipendentemente dal sierotipo batterico. Invece, per quanto riguarda *S. aureus*, è stato dimostrato che questo batterio colonizza circa il 60% dei pazienti con psoriasi, mentre nei pazienti sani la percentuale è minore variando dal 5% al 30%. Inoltre, i pazienti affetti da psoriasi le cui lesioni sono colonizzate da *S. aureus* produttore tossina presentano un quadro clinico più grave, dimostrato anche da PASI (Psoriasis Area Severity Index) nettamente più alti rispetto ai pazienti non colonizzati o colonizzati da batteri non secernenti tossine.<sup>51</sup> Altri microrganismi che possono essere legati all'insorgenza o aggravamento della psoriasi sono i funghi come la Candida o la Malassezia e i virus, tra cui l'HIV.<sup>43</sup> L'effetto paradossale dell'HIV nel causare un aggravamento della psoriasi non è ancora compreso.<sup>43</sup>

Un altro fattore di rischio è rappresentato dalla vaccinazione. Questo fattore di rischio risulta essere problematico dato che i pazienti con psoriasi risultano essere maggiormente suscettibili al rischio di infezioni a causa del trattamento con farmaci immunomodulatori o immunosoppressori. I pazienti con psoriasi possono, quindi, trarre beneficio dalla vaccinazione, la quale risulta pertanto raccomandata in questi pazienti, ma è anche stato osservato che diverse tipologie di vaccini, tra cui il vaccino antinfluenzale, il vaccino BCG (Bacillus Calmette-Guerin), la vaccinazione antitetanica-difterica e la vaccinazione polisaccaridica pneumococcica sono in grado di favorire l'insorgenza e l'esacerbazione della psoriasi. I meccanismi per cui la vaccinazione sia in grado di favorire la comparsa di psoriasi non sono ancora conosciuti nel dettaglio ma si ritiene che ciò sia dovuto alla capacità di generare risposte immunitarie Th1 e Th17.<sup>43</sup>

L'associazione tra il fumo di sigaretta e la psoriasi è stata valutata da una meta-analisi che ha individuato una correlazione tra psoriasi e fumatori con odds ratio pari a 1,78 ma anche con ex-fumatori con odds ratio di 1,62.<sup>52</sup> È stata, inoltre, evidenziata anche l'importanza del numero di sigarette fumate giornalmente. Infatti, fumare oltre 20 sigarette al giorno determina un raddoppiamento del rischio

---

di sviluppare psoriasi severa (odds ratio 2,2) rispetto a fumare meno di 10 sigarette giornaliere.<sup>53</sup> Meno chiaro risulta il ruolo dell'alcol come fattore trigger, con dati in letteratura contrastanti tra loro. Alcuni studi affermano che l'etanolo è in grado di determinare uno stato infiammatorio sistemico persistente e stimolare l'attivazione e proliferazione di linfociti e cheratinociti.<sup>54</sup>

Alcune evidenze hanno riconosciuto l'obesità come possibile fattore di rischio per psoriasi. Alcuni studi hanno evidenziato una correlazione positiva tra l'incidenza di psoriasi e il BMI (Body Mass Index)<sup>55</sup>, inoltre, è possibile che l'obesità sia in grado di influenzare la clinica determinando un peggioramento clinico nei pazienti sovrappeso con eventuale possibilità di miglioramento in caso di perdita di peso. Una parte degli effetti che l'obesità del paziente ha sul decorso delle manifestazioni può essere ricondotto alla capacità di un BMI elevato di ostacolare l'efficacia del trattamento farmacologico della patologia.<sup>56</sup>

Alcuni studi hanno osservato un'aumentata prevalenza di DM2 (diabete mellito di tipo 2) nei pazienti affetti da psoriasi, specialmente nelle forme ad esordio tardivo, rispetto ai controlli. Non è ancora chiaro quali siano i rapporti di causa e conseguenza tra le due patologie. È possibile che tali risultati dipendano dall'obesità, fattore di rischio comune ad entrambe le due condizioni, e che quindi, il DM2 non sia direttamente coinvolto nella patogenesi della psoriasi.<sup>43,57</sup>

Esiste un legame anche tra la psoriasi e presenza di dislipidemia o ipertensione arteriosa. In uno studio è stata riscontrata la presenza di dislipidemia nel 62,85% dei soggetti mentre, in un altro studio, è stata individuata la presenza di ipertensione nel 26% dei soggetti.<sup>58,59</sup> Il riscontro di queste condizioni nei pazienti psoriasici con un'incidenza superiore rispetto a quella della popolazione generale potrebbe essere dovuto anche, similmente al diabete, per condivisione di fattori di rischio quali l'obesità ed il tabagismo.<sup>43</sup>

Lo stress psicologico è una sensazione di tensione e pressione che si verifica quando gli individui pensano che le richieste superino la loro capacità di farvi fronte.<sup>43</sup> Lo stress psicologico è un fattore scatenante e aggravante dimostrato della psoriasi che si associa ad un aumento dei livelli sierici di cortisolo. Il cortisolo è in grado di stimolare la produzione di citochine proinfiammatorie a livello cutaneo e sinoviale e come conseguenza lo stato infiammatorio cronico sviluppatosi è in grado di alterare il sistema di risposta agli stress. L'alterazione della risposta neuroendocrina

allo stress nei pazienti con psoriasi suggerisce che gli eventi stressanti potrebbero avere conseguenze fisiologiche diverse per gruppi specifici di pazienti con condizioni infiammatorie croniche, con possibili effetti negativi sullo stato della malattia. Un aspetto da tenere in considerazione è il fatto che l'attività endocrina non si svolge solamente all'interno dell'asse HPA (Hypothalamic–Pituitary–Adrenal) classico, ma anche a livello periferico nella pelle; questo asse definito "HPA brain-skin" probabilmente coordina le risposte periferiche allo stress e mantiene l'omeostasi cutanea e potrebbe favorire patologie cutanee come la psoriasi, che sono innescate o aggravate dallo stress.<sup>60</sup>

### Immunopatogenesi

La patogenesi della psoriasi può essere schematicamente suddivisa in una fase di iniziazione che può essere innescata da molteplici possibili fattori trigger in un contesto genetico predisponente ed una fase di mantenimento caratterizzata da una progressione clinica cronica.<sup>19</sup> Un importante studio, nel 1995, ha dimostrato come fosse possibile, a seguito dell'apoptosi selettiva delle cellule T attivate ed in assenza di alterazioni alla sopravvivenza o all'attivazione delle cellule cheratinocitiche, la risoluzione delle lesioni psoriasiche. Ciò ha permesso di evidenziare il ruolo centrale del sistema immunitario nella patogenesi della psoriasi.<sup>61</sup>

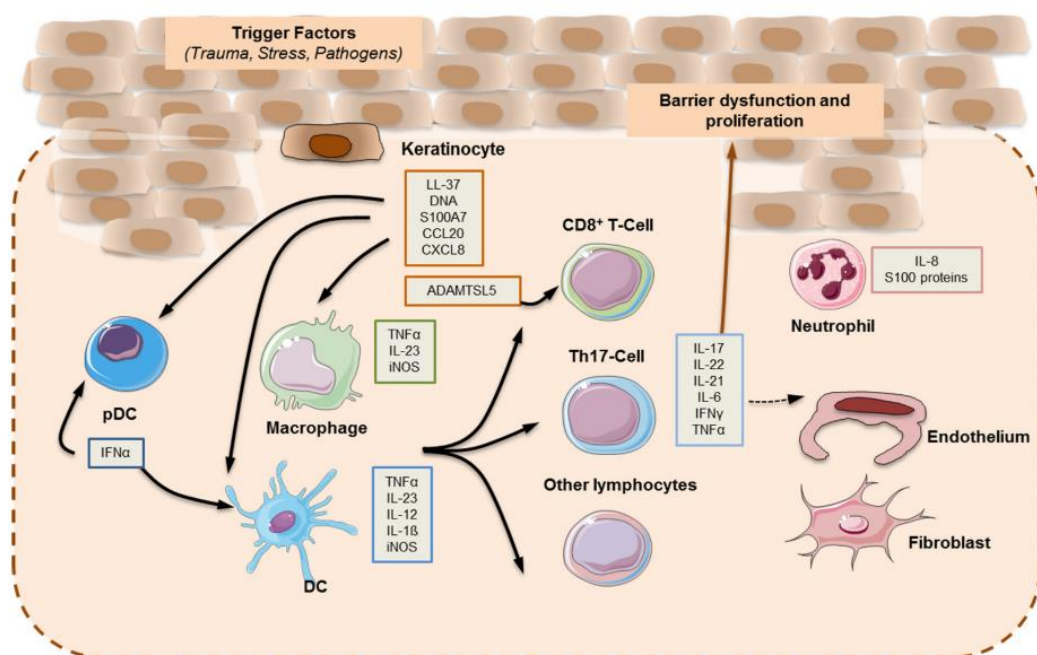


Figura 1: Immunopatogenesi della psoriasi<sup>19</sup>

---

L'attivazione del sistema immunitario innato in seguito a segnali di danno endogeni e citochine coesiste, in alcuni individui affetti, con una condizione autoinfiammatoria e, in altri, con reazioni autoimmuni condotte da linfociti T. La psoriasi mostra, infatti, le caratteristiche di una malattia autoimmune su uno sfondo autoinfiammatorio, con entrambi i meccanismi che si sovrappongono e si alimentano a vicenda.<sup>19</sup> Un ruolo fondamentale è dato da IL-17 ed IL-23 dato che permettono l'instaurarsi di un circolo vizioso che si traduce nella persistenza del quadro infiammatorio cutaneo cronico tipico della malattia.<sup>1</sup>

Le cellule dendritiche (DC) svolgono un ruolo importante nelle fasi precoci della psoriasi. Il meccanismo di attivazione delle DC prevede il riconoscimento di peptidi antimicrobici (MMP) secreti dai cheratinociti in risposta a traumi. Queste sostanze risultano particolarmente espresse nella cute psoriasica.<sup>19</sup> Tra gli MMP più rilevanti è presente LL-37, un peptide antimicrobico derivato dalla catelicidina in grado di formare complessi con il DNA rilasciato da cellule danneggiate<sup>62</sup> e legarsi con TLR7 e TLR9 (Toll-like Receptors) presenti sia nelle pDC (cellule dendritiche plasmacitoidi) che nelle mDC (cellule dendritiche mieloidi) attivandole e interrompendo la tolleranza verso gli acidi nucleici self.<sup>63</sup> In particolare, i complessi LL37-DNA stimolano i pDC attraverso TLR9 mentre i complessi LL37-RNA stimolano le pDC attraverso TLR7 e le mDC tramite TLR8.<sup>19</sup> Il DNA non viene captato soltanto tramite i TLR ma anche da AIM2 (Absent In Melanoma). AIM2 è un recettore citosolico in grado di stimolare l'attivazione dell'inflammasoma e la produzione di IL-1 $\beta$ . Nelle lesioni psoriasiche sono state osservate elevati livelli di espressione di AIM2 e di IL-1 $\beta$ , a differenza di quanto riscontrato nella cute sana.<sup>64</sup> Le pDC attive producono IFN $\alpha$  e  $\beta$  che agiscono a loro volta sulle mDC<sup>63</sup> promuovendone la maturazione fenotipica, inoltre, tale via di segnalazione, è implicata anche nella differenziazione e funzione delle cellule Th1 e Th17, oltre che nella produzione dello stesso IFN e di IL-17.<sup>19</sup> Le mDC attivate producono citochine come TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ), IL-12 e IL-23.<sup>63</sup> Anche IL-12 e IL-23 partecipano alla modulazione, differenziazione e proliferazione dei linfociti Th1, Th17 e Th22.<sup>19</sup>

I linfociti Th1 (esprimenti CLA, CXCR3 e CCR4), i Th17 (esprimenti CLA, CCR4, CCR6) e i Th22 (esprimenti CLA, CCR4 e CCR10) migrano guidate dal segnale chemiotattico di CCL20, CXCL9-11, CCL17 e CCL27, attraverso il sistema



---

linfatico, a livello dell'origine del processo infiammatorio. Come conseguenza di tale migrazione si sviluppa, infine, la placca psoriasica. I linfociti Th1 rilasciano IFN- $\gamma$  e TNF $\alpha$  amplificando la cascata infiammatoria dato che questi due mediatori infiammatori riescono ad agire sui cheratinociti e sulle cellule dendritiche. I Th17 secernono, invece, non solo IL-17A e IL-17F ma anche IFN- $\gamma$  e IL-22.<sup>60</sup> IL-17A determina un aumento della proliferazione dei cheratinociti epidermici, stimolazione alla secrezione di elevate quantità di peptidi antimicrobici responsabili del miglioramento dell'infiammazione cutanea e produzione di chemochine come CXCL1, CXCL2, CXCL8 e CCL20. CXCL1, CXCL2 e CXCL8 reclutano i neutrofili che infiltrano lo strato corneo cutaneo e sono responsabili della produzione di ROS (Reactive Oxygen Species),  $\alpha$ -defensina, IL-6, CXCL8 e CCL20.<sup>60</sup> CCL20 ha, invece, un'azione chemiotattica sulle cellule immunitarie produttrici IL-17 contribuendo, in questo modo, all'ulteriore formazione di IL-17.<sup>64</sup> I Th22 producono IL-22, un'interleuchina, in grado di provocare acantosi, ovvero un ispessimento dello strato basale e spinoso dell'epidermide, ipercheratosi definita come ispessimento dello strato corneo ed anche paracheratosi che risulta essere la presenza di nuclei a livello dello strato corneo.

Tra le altre cellule partecipanti al processo patogenetico sono presenti le iDC (cellule infiammatorie dendritiche) produttrici IL-23, ossido nitrico, radicali liberi e TNF- $\alpha$ , mentre le NKT (cellule T natural killer) rilasciano TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$ . Il ruolo dei macrofagi consiste nell'amplificazione del processo di attivazione linfocitaria mediante produzione di CCL19, il quale promuove il raggruppamento delle cellule Th esprimenti CCR7 con le cellule dendritiche in prossimità dei vasi sanguigni. Studi su un modello murino utilizzato per analizzare il coinvolgimento dei macrofagi hanno suggerito che i neutrofili non sono necessari per lo sviluppo delle lesioni. Tuttavia, è probabile che i neutrofili svolgano un ruolo importante nella psoriasi pustolosa, amplificando la reazione infiammatoria locale attraverso la secrezione di proteasi come la catepsina G, l'elastasi e la proteinasi-3. Le proteasi sono in grado di trasformare le citochine inattive della famiglia IL-36 (IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  e IL-36 $\gamma$ ) secrete dai cheratinociti nelle loro forme attive. Quando vengono attivate, le citochine IL-36 sono forti attivatori dei cheratinociti.<sup>1</sup> A livello della giunzione dermo-epidermica i linfociti citotossici della memoria CD8+ esprimono VLA-1 (very-late antigen-1). VLA-1 coadiuva il legame dei linfociti al collagene IV permettendo la loro entrata nell'epidermide e favorendo, così, il rilascio sia di

---

citochine dei Th1 che dei Th17. Non ci sono evidenze di un possibile coinvolgimento di linfociti B o di meccanismi mediati da anticorpi nella psoriasi.<sup>1</sup>

I cheratinociti rilasciano, oltre a citochine e chemochine, anche una serie di fattori in grado di promuovere la neoangiogenesi tra cui il VEGF (vascular endothelial growth factor), il bFGF (basic fibroblast growth factor) e Ang (angiopoietina). I cheratinociti, nella psoriasi, sono coinvolti in un processo differenziativo particolare definito “regenerative maturation” in risposta allo stimolo immunologico. Oltre ai cheratinociti, è probabile che siano coinvolte anche altre tipologie di cellule della cute come fibroblasti e cellule endoteliali.<sup>1</sup>

L'azione combinata tra i cheratinociti produttori TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e TGF- $\beta$ , i linfociti Th22 che rilasciano FGF e i fibroblasti secernenti KGF, EGF e TGF- $\beta$  favorisce il deposito e il riarrangiamento della MEC (matrice extracellulare).<sup>60</sup>

#### **1.1.4 Quadro istologico**

Lo sviluppo della placca psoriasica incomincia con la comparsa nel derma di un infiltrato infiammatorio perivascolare composto prevalentemente da cellule immunitarie mononucleate come linfociti e macrofagi. Segue, poi, una dilatazione dei vasi papillari superficiali e l'accumulo di liquido sottoforma di edema. In una fase precoce della lesione si può osservare acantosi in assenza di paracheratosi con cheratinociti rigonfi e possibilità di ritrovare linfociti e macrofagi anche a livello dell'epidermide. Non sono ancora presenti cellule polinucleate. Le alterazioni istologiche riscontrabili, in questa precocissima fase, non sono adeguate per poter effettuare la conferma istologica della patologia.<sup>49,66</sup>

Successivamente, la lesione raggiunge una fase di stabilità in cui l'epidermide presenta acantosi regolare di tipo iperplastico associata anche ad alterazione della cheratinizzazione e dell'espressione delle molecole di adesione cellulare.<sup>66</sup> Lo strato granuloso è ridotto, specialmente a livello delle papille dermiche. Lo strato corneo presenta incompleta differenziazione dei cheratinociti, ispessimento e aggregazione in squame. Le papille dermiche risultano essere più edematose e i capillari si presentano non solo più lunghi, con aspetto dilatato e tortuoso ma anche più numerosi rendono, quindi, possibile l'osservazione di un eritema anche clinicamente.<sup>49,66</sup> L'infiltrato infiammatorio che si accumula attorno ai piccoli vasi

---

può estendersi al derma medio e risulta essere costituito da un'ampia eterogeneità di cellule del sistema immunitario. Sono, infatti, presenti numerosi linfociti CD4+ Th1 e Th17, linfociti NK-T, CD8+, cellule linfoide innate, neutrofili, mastociti, macrofagi e diverse popolazioni di cellule dendritiche. Si osserva, inoltre, accumulo focale di neutrofili e linfociti che possono raggrupparsi e costituire le pustole di Kogoj-Lapière a livello dello strato spinoso e i microascessi di Munro-Sabouraud a livello dello strato corneo.<sup>49</sup> Nella psoriasi pustolosa, l'accumulo di numerosi neutrofili tra i cheratinociti può essere tale da portare alla formazione di pustole di Kogoj e microascessi di Munro in grado, talvolta, di arrivare ad occupare l'intero spessore dell'epidermide.<sup>49</sup>

Nella cute priva di lesioni degli soggetti affetti da psoriasi è difficile riscontrare differenze con la cute sana evidenziabili mediante colorazione istologica, mentre, mediante immunistochemica è possibile trovare un maggior numero di cellule immunitarie. Si tratta, infatti, di una cute predisposta allo sviluppo della lesione in cui potrebbe essere bastare un qualsiasi trigger ad indurre una stimolazione delle cellule residenti mediante produzione a livello locale di TNF- $\alpha$  con successivo manifestazione di isomorfismo reattivo.<sup>66</sup>

### **1.1.5 Clinica**

#### **Psoriasi volgare**

La psoriasi volgare rappresenta la tipologia più comune di psoriasi comprendendo circa il 90% di tutti i casi e si caratterizza per lo sviluppo di placche papulosquamose ben distinte dalla cute normale circostante. La lesione classica della psoriasi è una placca rossastra o rosa salmone ben delimitata, sollevata e con una superficie squamosa biancastra o argentea. Le lesioni possono essere variabili in termini di spessore e dimensioni. Le placche sono più attive ai margini, infatti, le lesioni che si sviluppano velocemente possono essere anulari con al centro cute dall'aspetto regolare. La distribuzione delle lesioni è generalmente simmetrica con maggior interessamento a livello delle superfici estensorie di gomiti e ginocchia. Altre zone molto frequentemente interessate sono il cuoio capelluto (area in cui difficilmente si osserva invasione oltre l'attaccatura dei capelli), la zona lombosacrale e a livello dell'ombelico.<sup>1,67</sup>

---

Una delle possibili varianti, su base sito-specifica, della psoriasi volgare è la psoriasi inversa. La psoriasi inversa interessa le pieghe cutanee con sviluppo di lesioni dall'aspetto lucido e dalla colorazione rossastra e nella maggior parte dei casi non si riesce ad osservare la presenza di squame. La sudorazione è compromessa nelle aree colpite.<sup>1</sup> L'altra possibile variante è data dalla sebopsoriasi la quale, invece, presenta squame grasse che si sviluppano in particolar modo in prossimità delle sopracciglia, delle pieghe nasolabiali, delle zone retroauricolari e presternali.<sup>67</sup> Sono state descritte altre varianti cliniche della psoriasi a placche a seconda della morfologia delle lesioni, specialmente in quelle associate ad ipercheratosi clinicamente evidente come la psoriasi rupioide, la psoriasi ostracea e quella elefantina. La psoriasi rupioide si riferisce ad una forma con lesioni a forma di cono o simil-patella. Nella psoriasi ostracea si osserva, invece, la presenza di lesioni ipercheratosiche concave ad anello, simili a un guscio d'ostrica. Infine, la psoriasi elefantina è una forma caratterizzata da placche spesse e desquamanti, di solito sulle estremità inferiori.<sup>1</sup> In alcune forme di psoriasi, in seguito a trattamento con UV o corticosteroidi topici si possono sviluppare anelli ipopigmentati intorno alle lesioni definiti anelli di Woronoff.<sup>1</sup> Sulla base delle dimensioni della lesione si può distinguere una particolare forma detta "a piccole placche" che assomiglia clinicamente alla psoriasi guttata, ma si distingue per l'insorgenza tardiva, per la sua cronicizzazione e per la presenza di lesioni un po' più grandi (tipicamente 1-2 cm), più spesse e squamose rispetto alla forma guttata. Si tratta di una presentazione comune della psoriasi nell'adulto in Corea e in altri Paesi asiatici.<sup>1</sup>

### **Coinvolgimento ungueale**

Le alterazioni delle unghie sono frequenti nella psoriasi, essendo presenti nel 40% dei pazienti, ma sono rare in assenza di malattia cutanea altrove.<sup>1</sup> Le unghie della mano sono coinvolte in misura maggiore rispetto alle unghie dei piedi. Il segno più comune è dato dal "nail pitting" caratterizzato dalla presenza di depressioni nella lamina ungueale, tra i 0,5 e 2mm di diametro, conseguenti alla formazione di tessuto ungueale difettoso nella porzione prossimale della matrice ungueale. Altre alterazioni che possono coinvolgere l'unghia sono l'onicolisi e l'onicodistrofia. Con il termine onicolisi si intende il distacco della lamina ungueale dal letto ungueale nella sua porzione distale o laterale. Con il termine onicodistrofia ci si riferisce invece al fatto che la lamina ungueale può diventare, ispessita, distrofica e

---

scolorita. Nell'ipercheratosi subungueale si può osservare della sostanza giallastra e cheratinosa che si deposita al di sotto della lamina ungueale.<sup>17</sup> Le aree giallo-arancio definite "oil spots" sono, a differenza del pitting ungueale, specifiche della psoriasi.<sup>1</sup>

### **Psoriasi guttata**

La psoriasi guttata, dal latino "gutta" che significa "goccia", descrive lo sviluppo acuto di una moltitudine di piccole lesioni di 2-15 mm di diametro. Le lesioni che si sviluppano nella psoriasi guttata presentano, generalmente, una distribuzione di tipo centrale con coinvolgimento soprattutto del tronco ma è comunque possibile l'interessamento di testa ed arti. Questa forma di psoriasi costituisce il 2% dei casi totali e si manifesta tipicamente in età precoce. Può essere, infatti, l'episodio d'esordio della psoriasi nei bambini o, talvolta nei giovani adulti. Un aspetto importante della psoriasi guttata è che nei bambini lo sviluppo di un episodio acuto di psoriasi guttata è tipicamente seguito da una risoluzione spontanea; negli adulti, invece, le lesioni a goccia possono essere seguite da psoriasi a placche cronica.<sup>17</sup> Questa forma di psoriasi presenta la più forte associazione con l'HLA-Cw6, e l'infezione streptococcica della gola spesso precede o è concomitante con l'insorgenza o la riacutizzazione della psoriasi guttata.<sup>1</sup>

### **Psoriasi eritrodermica**

La psoriasi eritrodermica si manifesta con l'insorgenza di un eritema generalizzato esteso a quasi l'intera superficie corporea e può associarsi a linfadenopatia e prurito. Sono presenti tutti i sintomi della psoriasi ma l'eritema è sicuramente la caratteristica più evidente e la desquamazione differisce dalla psoriasi cronica stazionaria. Al posto delle squame bianche, spesse e aderenti, c'è una desquamazione superficiale.<sup>1</sup> La psoriasi eritrodermica può rappresentare una forma di aggravamento della patologia che può incorrere nel caso in cui i pazienti presentino psoriasi volgare grave o in seguito ad un'improvvisa sospensione della terapia sistemica steroidea.<sup>68</sup> La psoriasi eritrodermica si può sviluppare anche in seguito a reazione a farmaci o infezioni sistemiche.<sup>68</sup> La diagnosi non è complessa nel caso sia presente una storia di una pregressa psoriasi volgare ma, se così non fosse, può risultare ostico effettuarla sulla base della sola clinica. È auspicabile, pertanto, eseguire una biopsia cutanea per escludere una malattia linfoproliferativa

---

o altre patologie simili nella diagnosi differenziale.<sup>69</sup> A prescindere dalla causa alla base dell'eritrodermia rimane il fatto che sia una condizione potenzialmente pericolosa per la vita del paziente dato che lo sviluppo di vasodilatazione può portare a ipotermia con conseguente osservazione del tentativo dell'organismo di rialzare la temperatura corporea mediante l'induzione di brividi,<sup>69</sup> mentre, l'occlusione dei dotti delle ghiandole sudoripare può, al contrario, determinare rischio di ipertermia specie in caso di clima caldo.<sup>1</sup> La desquamazione massiva, responsabile dell'indebolimento della funzione di barriera cutanea, può indurre ipoalbuminemia con conseguenti formazione di edemi declivi, possibile scompenso cardiaco ad alta gittata e compromissione delle funzionalità renali ed epatiche.<sup>70</sup>

### **Psoriasi palmoplantare**

La psoriasi palmoplantare è una forma di psoriasi contraddistinta da un importante interessamento dei palmi delle mani e delle piante dei piedi con una distribuzione di tipo simmetrico. Generalmente, le regioni tenari sono più comunemente interessate rispetto alle regioni a livello ipotenare. Le lesioni presentano un aspetto squamoso e, a differenza di altre forme non risultano essere sempre eritematose, anzi, tendono verso una colorazione roseo-giallastra.<sup>70</sup> La psoriasi palmoplantare si osserva in circa un terzo dei pazienti affetti da psoriasi volgare e non è infrequente che possa rivelarsi essere l'unica manifestazione di malattia in alcuni individui. Esistono tre diverse presentazioni cliniche per quanto riguarda la psoriasi palmoplantare: la presentazione caratterizzata dalla presenza di placche eritematose e squamose dai bordi ben delimitati rappresenta la forma più caratteristica. L'altra possibile presentazione è data dallo sviluppo di ipercheratosi diffusa con conseguente comparsa di ragadi e squame. L'ultima delle possibili presentazioni si manifesta semplicemente come eritema diffuso.<sup>69</sup> Complessivamente, la psoriasi palmoplantare rappresenta una forma di psoriasi con un importante impatto sulla qualità della vita data la particolare sede delle lesioni.<sup>71</sup>

### **Psoriasi pustolosa**

La psoriasi pustolosa è una forma di psoriasi, che a diversamente dalle altre, si contraddistingue per lo sviluppo di pustole dalla colorazione biancastra a livello della cute. Esistono diverse varianti cliniche della psoriasi pustolosa: psoriasi pustolosa generalizzata di von Zumbusch, psoriasi pustolosa anulare, impetigine

---

erpetiforme. La pustolosi palmoplantare di Barber e l'acrodermatite continua di Hallopeau rappresentano due varianti di psoriasi pustolosa localizzata.<sup>1</sup>

Nei bambini, la psoriasi pustolosa può essere complicata da lesioni sterili e litiche delle ossa e può essere una manifestazione della sindrome SAPHO (sinovite, acne, pustolosi, iperostosi, osteite).<sup>1</sup>

### ***Psoriasi palmoplantare di Barber***

La psoriasi palmoplantare di Barber si presenta con sviluppo di pustole sterili bianco-giallastre di dimensioni generalmente comprese tra i 2mm e i 4 mm di diametro. Le pustole insorgono su base eritematosa a livello della cute delle superfici palmoplantari. In particolare, a livello palmare risultano essere coinvolte soprattutto le regioni dell'eminanza tenar ed ipotenar.<sup>70</sup> Questa forma di psoriasi pustolosa si associa frequentemente ad onicopatìa psoriasica e può coesistere, nel 27% dei casi, con la psoriasi volgare.<sup>1,69</sup> L'età di insorgenza media è di 47 anni.<sup>1</sup> Risulta essere più frequente nel sesso femminile e negli individui con anamnesi familiare positiva per pustolosi palmoplantare. Fattori in grado di determinare un aggravamento della condizione sono l'abitudine tabagica, lo sviluppo di infezioni streptococciche alla gola e il frequentare ambienti caratterizzati da elevati livelli umidità o anche da temperature elevate.<sup>70</sup>

### ***Acrodermatite continua di Hallopeau***

L'acrodermatite continua di Hallopeau è una forma rara di psoriasi pustolosa che si contraddistingue per la particolare localizzazione in cui si sviluppano le pustole. Le tipiche pustole sterili compaiono, infatti, sulle dita delle mani e, anche se meno comune, è possibile lo sviluppo delle lesioni a livello delle dita dei piedi. Le pustole si sviluppano, almeno inizialmente, sulla parte distale delle dita in seguito a traumi minori o infezioni che agiscono da trigger.<sup>1</sup> Le pustole possono confluire formando laghi di pus. Nelle fasi più avanzate della patologia si può osservare anche la perdita delle unghie. I pazienti affetti da acrodermatite continua di Hallopeau di lungo corso sono pronti a sviluppare anche sclerosi dei tessuti molli sottostanti alle lesioni pustolose ed osteolisi delle falangi distali. Sono, inoltre, descritti in letteratura casi di evoluzione verso forme generalizzate.<sup>72</sup>

---

### ***Psoriasi pustolosa generalizzata di Von Zumbusch***

La psoriasi pustolosa generalizzata di Von Zumbusch è una rara forma di psoriasi pustolosa che si sviluppa più frequentemente negli individui più giovani. In genere insorge come complicazione della psoriasi a placche e risulta essere sulla base di alcuni studi favorita da fattori scatenanti ma, in realtà, la causa precisa della psoriasi generalizzata di tipo von Zumbusch non è ancora conosciuta.<sup>1</sup> Le pustole, che si sviluppano su una cute fortemente eritematosa, tendono a confluire con il tempo. L'eritema peripustolare si diffonde con possibile comparsa di eritrodermia. L'eritrodermia è una condizione che richiede un trattamento tempestivo in quanto può anche portare a morte in seguito a complicazioni pericolose per la vita, come ipocalcemia, superinfezione batterica, sepsi e disidratazione.<sup>1,70</sup> Il quadro clinico si caratterizza, inoltre, anche dalla presenza di sintomi sistemici come febbre, facile affaticabilità e poliartralgia.<sup>70</sup>

### **Psoriasi pustolosa anulare**

L'aspetto caratteristico di questa rara forma di psoriasi pustolosa sono le pustole che si sviluppano su un eritema ad anello. Le lesioni possono comparire all'inizio o durante il decorso della psoriasi pustolosa, con una tendenza a diffondersi e a formare anelli allargati. Lesioni simili si riscontrano nei pazienti con impetigine erpetiforme.<sup>1</sup>

### **Impetigo erpetiforme**

L'impetigo erpetiforme è una variante rara della psoriasi pustolosa che esordisce tipicamente nel primo periodo dell'ultimo trimestre della gravidanza o nel periodo puerperale. Di solito non c'è una storia personale o familiare di psoriasi.<sup>1</sup> Il quadro clinico caratteristico si presenta con lo sviluppo di lesioni eritematose sovrastate da pustole con tendenza a raggrupparsi. I pazienti lamentano frequentemente prurito e bruciore causati dalle lesioni. È possibile anche il coinvolgimento di unghie e mucose. L'impetigo erpetiforme si associa, inoltre, a sintomi sistemici generali quali nausea e vomito, astenia e febbre con brividi. In questi individui si osserva spesso lo sviluppo di ipocalcemia.<sup>70</sup>



---

## **Sebopsoriasi**

La sebopsoriasi si presenta con placche eritematose associate a squame di aspetto untuoso localizzate in aree tipicamente seborroiche come il cuoio capelluto, la glabella, le pieghe nasolabiali, le aree periorali e presternali e le aree intertriginose. In assenza di reperti tipici della psoriasi in altre sedi la distinzione dalla dermatite seborroica risulta difficile.<sup>1</sup>

## **Coinvolgimento delle mucose**

La psoriasi a livello delle mucose è rara. Questo particolare coinvolgimento risulta essere più comune a livello della lingua e specialmente nei pazienti con psoriasi pustolosa generalizzata. La lingua di questi pazienti assume un particolare aspetto definito a carta geografica dato dallo sviluppo di lesioni anulari eritematose associate a comparsa di squame biancastre ed umide.<sup>73</sup> Sebbene la prevalenza della lingua geografica sia aumentata nei pazienti psoriasici e le lesioni condividano caratteristiche istologiche con la psoriasi, si tratta di una condizione relativamente comune che si riscontra in molti individui non psoriasici, pertanto la sua relazione con la psoriasi deve essere ulteriormente approfondita.<sup>1</sup> Il coinvolgimento mucosale può svilupparsi anche a livello del cavo orale o del glande con l'aspetto di chiazze eritematose non infiltrate e poco desquamanti.<sup>74</sup>

## **Artrite psoriasica**

L'artrite psoriasica è una comune manifestazione extra-cutanea della psoriasi.<sup>1</sup> È presente nel 5-30% dei pazienti con psoriasi cutanea e nel 10-15% dei casi insorge ancor prima dello sviluppo della manifestazione a livello cutaneo.<sup>73</sup> I principali fattori di rischio che favoriscono il presentarsi dell'interessamento articolare comprendono: la presenza di una forma severa di psoriasi cutanea, la presenza di un coinvolgimento ungueale, l'esistenza di una predisposizione genetica definita da particolari alleli HLA ed il riscontro di aumentati livelli ematici di proteine di fase acuta.<sup>2</sup>

Le manifestazioni sintomatologiche dell'artrite psoriasica comprendono l'insorgenza di dolore e rigidità articolare di tipo infiammatorio con durata maggiore di 30 minuti la mattina. Il dolore e la rigidità articolare tendono a migliorare con l'attività e peggiorare con il riposo. Nonostante sia accertato che

---

l'artrite psoriasica possa, potenzialmente, interessare tutte le articolazioni si sviluppa maggiormente a livello di piedi, mani, ginocchia, anche, spalle, e gomiti.<sup>2</sup> L'artrite psoriasica di può presentare con cinque diverse tipologie di artrite, che talvolta, si possono sovrapporre con modalità differenti. La forma di presentazione più frequente è l'oligoartrite (>70%)<sup>1</sup> che può colpire sia le articolazioni periferiche che quelle assiali con sviluppo di entesiti o dattilite. Infatti, circa metà dei pazienti sviluppa artrite sia a livello periferico che assiale e solamente una minoranza del 2-4% sviluppa un interessamento assiale isolato sotto forma di spondilite e sacroileite. Tra le altre possibili presentazioni artritiche si distinguono la poliartrite/simmetrica (15%), l'artrite a prevalente coinvolgimento delle articolazioni interfalangee distali (5%), l'artrite a predominanza assiale (5%) e l'artrite mutilante.<sup>1,2</sup> L'artrite psoriasica può determinare erosioni ossee altamente invalidanti. Ciò si osserva specialmente nelle forme mutilanti, in cui l'intenso stato infiammatorio articolare è tale da determinare l'attivazione di meccanismi osteolitici irreversibili con conseguente accorciamento delle falangi. Il riscontro di alterazioni radiologiche e deformazioni articolari si osserva nel 40% dei pazienti.<sup>66</sup> Questi vari fenotipi tendono a sovrapporsi con l'aumentare della durata cumulativa della malattia. Ad esempio, la presentazione oligoarticolare può assomigliare alla forma simmetrica, man mano che vengono coinvolte più articolazioni.<sup>1</sup>

Il paziente psoriasico che sviluppa dolori o rigidità articolare deve essere indirizzato quanto prima ad una valutazione reumatologica al fine di garantire una rapida diagnosi. Una diagnosi tempestiva è, infatti, fondamentale per impostare un corretto trattamento ed evitare danni a lungo termine a livello articolare e lo sviluppo di disabilità permanente.<sup>73</sup> I criteri CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis Criteria) per la classificazione dell'artrite psoriasica sono stati pubblicati nel 2006 (Tabella I)<sup>75</sup>. Si tratta di criteri basati sull'anamnesi, sulla presenza di psoriasi e di caratteristici sintomi, segni o reperti radiologici delle articolazioni assiali o periferiche. L'elevata sensibilità (91,4%) e specificità (98,7%) di tali criteri determinano la loro utilità anche nella diagnosi precoce.<sup>1,75</sup>

Per soddisfare i criteri CASPAR un paziente deve avere una malattia infiammatoria a livello di articolazione, rachide o di entesi con il raggiungimento di almeno 3 punti derivanti dalle seguenti 5 categorie:		
1)	Evidenza di psoriasi in atto, storia personale o familiare di psoriasi	2 punti
2)	Distrofia ungueale con caratteristiche tipiche di psoriasi	1 punto
3)	Negatività per il fattore reumatoide	1 punto
4)	Dattilite in atto o storia di dattilite valutata da un reumatologo	1 punto
5)	Evidenza radiologica di neoformazione ossea iuxtarticolare a livello di mani o piedi (esclusa osteofitosi)	1 punto

*Tabella I: Classification criteria for Psoriatic Arthritis*

### 1.1.6 Comorbidità

Le comorbidità classicamente legate alla psoriasi sono l'artrite, le malattie infiammatorie croniche intestinali, i disturbi psicologici/psichiatrici e l'uveite. Recentemente, anche la sindrome metabolica, sia complessivamente sia nei suoi singoli componenti, è stata associata alla psoriasi.<sup>76</sup> Inoltre, nei pazienti affetti da psoriasi, è stata riscontrata un'augmentata prevalenza di celiachia, steatosi epatica, disfunzione erettile e molte altre condizioni. La psoriasi è stata dimostrata essere un fattore indipendente per l'aumento del rischio cardiovascolare.<sup>77</sup>

### Malattie infiammatorie croniche intestinali

Rispetto alla popolazione generale i pazienti affetti da morbo di Crohn presentano un rischio 7 volte maggiore di sviluppare psoriasi e quelli con psoriasi presentano un rischio circa 3 volte maggiore di sviluppare morbo di Crohn.<sup>78</sup> I pazienti con psoriasi e MICI (malattia infiammatoria cronica intestinale) presentano rischio di comorbidità come, ad esempio, artrite sieronegativa, tiroidite autoimmune, diabete mellito, epatite e linfomi superiore rispetto agli individui con sola psoriasi; ciò può essere legato alla presenza di pathway infiammatorie e aspetti genetici in comune tra le diverse patologie.<sup>79</sup>

---

## **Disturbi psicologici e psichiatrici**

L'impatto psicosociale ed emotivo della psoriasi sulla qualità di vita è estremamente significativo dato che interessa ben il 79% dei pazienti con psoriasi severa.<sup>80,81</sup> È importante sottolineare come l'interessamento psicologico non sia sempre correlato all'estensione o alla severità delle lesioni cutanee, è però vero anche che il controllo delle lesioni cutanee può avere ripercussioni favorevoli anche sull'aspetto psicologico.<sup>82</sup>

Lo sviluppo delle lesioni cutanee della psoriasi comporta una riduzione dell'autostima, rifiuto sociale, senso di colpa, imbarazzo, senso di vuoto, problemi sessuali e compromissione delle capacità professionali negli individui affetti.<sup>1</sup> I disturbi mentali più comuni, in ordine decrescente di frequenza, sono i disturbi del sonno (62%), la disfunzione sessuale (45,6%), l'alessitimia (39,6%), il disturbo di personalità (35%), il disturbo d'ansia (30,4%), il disturbo di adattamento (29%), il disturbo depressivo (27,6%) e lo sviluppo di dipendenza da abuso di sostanze (24,8%).<sup>83,84</sup>

## **Uveite**

In circa il 10% dei soggetti psoriasici compaiono manifestazioni di carattere oculistico quali blefarite, congiuntivite, cheratite, xeroftalmia ed uveite. L'uveite presenta una prevalenza del 2% che risulta essere indipendente dalla severità della problematica cutanea, inoltre, è stato osservato essere più frequente nelle forme di psoriasi pustolose o con artrite.<sup>85</sup> L'uveite associata alla psoriasi è generalmente ad esordio insidioso, pertanto, è fondamentale che il medico presti attenzione anche ai segni e sintomi oculari del paziente in modo tale da individuare precocemente queste condizioni.<sup>76</sup>

## **Sindrome metabolica e patologie cardiovascolari**

La sindrome metabolica è una condizione caratterizzata dall'associazione di obesità centrale, ipertensione, dislipidemia ed insulino-resistenza. Uno studio inglese ha evidenziato l'associazione gravità-dipendente che esiste tra psoriasi e sindrome metabolica e tra psoriasi e le singole componenti della sindrome metabolica.<sup>86</sup> Il meccanismo alla base proposto per spiegare questa associazione prevede l'esistenza di un reciproco stimolo infiammatorio tra le due patologie che

---

dà origine ad un circolo vizioso di aggravamento di entrambe le condizioni. Da una parte i linfociti Th1 e Th17 rilasciano mediatori quali TNF- $\alpha$  e IL-6 che, agendo sull'asse ipotalamo-ipofisario, determinano obesità centrale, insulino-resistenza ed ipertensione. D'altra parte la presenza di sindrome metabolica determina, mediante produzione di IL-6, TNF- $\alpha$ , PAI-1 e leptina, uno stato pro-infiammatorio sistemico che peggiora la psoriasi.<sup>87</sup> Un altro possibile collegamento tra psoriasi e sindrome metabolica nella psoriasi potrebbe essere rappresentato dall'esistenza di un disturbo alimentare sottostante. In questo caso, il trattamento della problematica psichiatrica rappresenterebbe il primo passo per affrontare il problema del sovrappeso nei pazienti con psoriasi.<sup>83</sup>

Visto il legame accertato tra sindrome metabolica e lo sviluppo di patologia cardiovascolare, i soggetti con psoriasi presentano rischio di infarto miocardico, ictus ischemico ed aritmie superiore alla popolazione generale.<sup>88</sup> Il rischio di MACE (Major Adverse Cardiac Events) è, per le forme di psoriasi grave, del 6,2% a 10 anni.<sup>89</sup>

### **Steatosi epatica non alcolica**

La steatosi epatica non alcolica si riscontra, nei soggetti affetti da psoriasi, con una prevalenza variabile tra il 17% e il 60% in base ai diversi studi presenti in letteratura<sup>76</sup> senza particolari legami con la gravità della malattia cutanea psoriasica.<sup>90</sup> Si è osservato, inoltre, che i soggetti che presentano sia NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) che psoriasi hanno un rischio maggiore di evoluzione a NASH (Non-Alcoholic Steatohepatitis) e a cirrosi epatica rispetto ai pazienti affetti dalla sola NAFLD. Questa evoluzione clinica può essere spiegata, almeno parzialmente, dall'aumento del rapporto TNF- $\alpha$ /adiponectina riscontrato in questi pazienti.<sup>76</sup> La NAFLD è associata ad una probabilità molto maggiore di avere la PsA (OR = 3,94).<sup>90</sup>

### **Neoplasie**

In letteratura sono contrastanti i dati a proposito della possibilità di un'associazione tra aumentato rischio di neoplasia e psoriasi. Infatti, la maggior parte degli studi indicherebbe un'incidenza di linfoma sovrapponibile tra coloro che sono affetti da psoriasi e la popolazione generale, mentre, alcuni sembrerebbero suggerire un

---

rischio leggermente più alto tra i pazienti psoriasici. Studi successivi hanno sostenuto la possibilità di un aumentato rischio di linfoma anche in ragione del diverso grado di severità della patologia cutanea con un rischio relativo pari a 1,34 nei pazienti con psoriasi moderata e di 1,59 in quelli con forma severa. Se si valutano, invece, i singoli sottotipi di neoplasie linfoproliferative nei pazienti con psoriasi severa si osserva un rischio relativo di linfoma cutaneo a cellule T pari a 10,75 e di linfoma di Hodgkin pari a 3,18.<sup>91</sup>

È possibile che i pazienti psoriasici presentano un aumentato rischio di sviluppare non solo neoplasie del sistema linfoproliferative ma anche di organi solidi. Tuttavia i dati in letteratura risultano contrastanti, specialmente negli studi meno recenti che non tenevano conto del possibile ruolo confondente dell'abitudine tabagica.<sup>92</sup> Non è stato osservato, invece, un aumento del rischio di basalioma, carcinoma squamoso, melanoma o di altri tumori cutanei con l'unica eccezione rappresentata da un sottogruppo costituito da individui con fototipo chiaro sottoposti a più di 200 sessioni di fototerapia PUVA (Psoraleni e UV-A). L'elevato numero di sedute fototerapiche associato al fenotipo cutaneo particolarmente sensibile è responsabile di un rischio 14 volte superiore di carcinoma squamoso rispetto ai pazienti che hanno effettuato un numero minore di sedute di trattamento.<sup>76,93</sup>

### **Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS)**

In letteratura non sembrano essere presenti molti studi a supporto della possibile relazione tra psoriasi ed OSAS, anche se è documentata una prevalenza maggiore di questa patologia tra i pazienti psoriasici. Esistono però alcune evidenze cliniche che dimostrano che un trattamento efficace dell'OSAS mediante un dispositivo nasale a pressione positiva continua delle vie aeree (nCPAP), può migliorare la risposta del paziente al trattamento antipsoriasico e prolungare il periodo di tempo libero dalla malattia del paziente. Una possibile spiegazione di questo fenomeno potrebbe essere legata al grave stress fisico ed eventualmente psicologico per l'organismo causato dall'OSAS attraverso diversi meccanismi in grado anche di alterare l'omeostasi del sistema immunitario fungendo, quindi, da possibili trigger della psoriasi.<sup>94</sup> L'associazione tra le due patologie, la psoriasi ed OSAS, potrebbe anche essere legata all'obesità dato che non si possono escludere possibili ruoli svolti dai mediatori dell'infiammazione.<sup>76,94</sup>

---

### **Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)**

Alcuni studi hanno evidenziato una maggiore prevalenza di BPCO (Broncopneumopatia cronica ostruttiva) nei pazienti con psoriasi rispetto al gruppo di controllo. In particolare, uno studio israeliano ha riscontrato una prevalenza del 5,7% tra i pazienti affetti da psoriasi mentre, nel gruppo di controllo, la prevalenza era del 3,6%. L'odds ratio pari a 1,63 ottenuto è comparabile con studi simili effettuati in altre popolazioni come evidenziato anche da uno studio condotto nella popolazione di Taiwan (odds ratio 2,35).<sup>95,96</sup>

### **Osteoporosi**

Nonostante il fatto che sia TNF- $\alpha$  che l'IL-6 siano in grado di stimolare il riassorbimento osseo non sono state osservate differenze statisticamente significative nello Z-score del rachide lombare tra individui affetti e non affetti da psoriasi. L'eccezione è rappresentata dai pazienti psoriasici che presentano artrite psoriasica, infatti, si stima che circa un terzo dei pazienti con artropatia possano sviluppare una riduzione della densità ossea.<sup>97</sup> In particolare, l'osteoporosi colpisce circa 6 volte più frequentemente il genere maschile.<sup>98</sup> L'entità della diminuzione della densità ossea sembrerebbe essere influenzata da diversi fattori, tra cui la durata e la severità della sintomatologia articolare oltre che dal numero di articolazioni interessate.<sup>99</sup>

### **Disfunzione erettile**

La psoriasi presenta un impatto sulla vita sessuale dei pazienti maschi legato non solo a questioni dipendenti da fattori, prettamente psicologici, quali bassi livelli di autostima e stima sociale ma anche dal maggior rischio di sviluppare disfunzione sessuale. L'associazione tra psoriasi e disfunzione sessuale è da ricondurre, da un punto di vista fisiopatologico, allo sviluppo di aterosclerosi pelvica in fase iniziale.<sup>76,100</sup> Particolare attenzione deve essere posta allo sviluppo precoce di disfunzione erettile dato che potrebbe rappresentare una spia di problematiche cardiovascolari. È stato osservato, infatti, che l'intervallo di tempo tra l'insorgenza della disfunzione erettile e la comparsa di sintomi cardiaci ed eventi cardiovascolari è rispettivamente di 2-3 anni e di 3-5 anni, offrendo una finestra di opportunità di intervento.<sup>100</sup> Il calo della libido e lo sviluppo di disfunzione erettile sono state

---

anche riportate come possibili effetti collaterali legati al trattamento della psoriasi. In particolare, la disfunzione erettile potrebbe essere favorita dall'uso di metotrexato e retinoidi.<sup>101,102</sup>

### **Morbo di Parkinson**

Il Parkinsonismo è una sindrome neurologica caratterizzata da rallentamento dei movimenti, rigidità, tremore e instabilità posturale. È stato riscontrato che i pazienti con psoriasi tendono a sviluppare il morbo di Parkinson in misura maggiore rispetto alla popolazione generale. Nonostante sia stata riscontrata quest'associazione, non sono ancora presenti studi in letteratura che abbiano stabilito il ruolo svolto dalla psoriasi nello sviluppo del morbo di Parkinson. Un'ipotesi è rappresentata dalla possibilità che l'infiammazione periferica sia in grado di provocare l'attivazione microgliale e conseguente degenerazione dei neuroni dopaminergici nella sostanza nera, specialmente all'aumentare dell'età quando aumenta anche la suscettibilità all'infiammazione.<sup>103</sup>

### **Altre patologie cutanee**

L'integrità cutanea, nei pazienti affetti da psoriasi, risulta alterata ma, nonostante ciò, si è osservato che le lesioni psoriasiche siano meno frequentemente infettate da batteri rispetto ad altre patologie che presentano alterazioni della barriera cutanea. L'aumentata produzione di molecole antimicrobiche a livello della lesione psoriasica potrebbe spiegare la minore frequenza di infezioni cutanee batteriche. La prevalenza di onicomicosi da candida risulta, invece aumentata nei pazienti psoriasici. Le infezioni da candida si riscontrano spesso anche nella psoriasi inversa, dove possono rappresentare un fattore trigger per le lesioni psoriasiche.<sup>49</sup>

Negli individui con psoriasi è stata riscontrata una minore frequenza di patologie allergiche, tra cui la dermatite atopica. Si stima, infatti, che la frequenza di dermatite atopica nei pazienti affetti da psoriasi sia 50 volte minore rispetto alla popolazione generale. Ciò è legato al fatto che la risposta immunitaria che si sviluppa nei pazienti psoriasici sia prevalentemente di tipo Th1/Th17, mentre nella dermatite atopica la risposta immunitaria ha una polarizzazione Th2.<sup>49</sup>



---

### 1.1.7 Diagnosi

La diagnosi di psoriasi è generalmente di tipo clinico e si basa sull'esame obiettivo, sull'anamnesi familiare e sull'individuazione di fattori trigger dimostrati come infezioni recenti oppure l'assunzione di nuovi farmaci. L'esame obiettivo deve essere attento, approfondito e comprendere la valutazione delle regioni anogenitale, periombelicale, retroauricolare, del cuoio capelluto e pure delle unghie dato che la diagnosi di alcune forme, come ad esempio la psoriasi inversa, può essere difficoltosa.<sup>104</sup> È importante, inoltre, non trascurare la presenza di sintomatologia articolare visto che, in circa il 15% dei casi di psoriasi, il coinvolgimento articolare può precedere lo sviluppo di lesioni cutanee.<sup>73,105</sup>

Qualora la valutazione clinica non fosse sufficiente per porre diagnosi di psoriasi è possibile ricorrere, in alcuni casi, all'esame istologico di una biopsia cutanea della lesione. La valutazione istologica della psoriasi prevede la ricerca dei segni istopatologici caratteristici tra cui l'acantosi, l'ipercheratosi e la paracheratosi. Sempre da un punto di vista istologico si riscontra che l'aspetto delle papille dermiche risulta fortemente allungato mentre, a livello del derma, i vasi sanguigni presentano un aspetto tortuoso e dilatato che viene mantenuto fino alla fine della papilla. A livello di derma ed epidermide si ritrovano importanti infiltrati di cellule del sistema immunitario. In particolare, si riscontrano linfociti T, macrofagi, mastociti e neutrofili in numero superiore al normale. I neutrofili si possono accumulare e dare luogo a formazioni particolari definite microascessi di Munro, tipici soprattutto della psoriasi pustolosa.<sup>104</sup>

### Score diagnostici

La scelta della terapia del paziente affetto da psoriasi deve tenere in considerazione di diversi fattori riguardanti la patologia. Nello specifico, bisogna valutare la gravità della malattia, il grado di compromissione della qualità di vita e l'eventuale presenza di comorbidità frequente associate come l'artrite psoriasica, patologie cardiovascolari e metaboliche.<sup>106</sup>

La definizione del grado di severità della psoriasi è fondamentale per poter giustificare l'utilizzo di farmaci con possibili reazioni avverse significative, infatti, tali farmaci possono essere utilizzati solo qualora il bilancio tra benefici e rischi sia

---

favorevole. Non sempre è facile determinare il grado di severità delle lesioni psoriasiche, specialmente nella forma a placca, per questo motivo si è reso necessario lo sviluppo di criteri validi e riproducibili in grado di valutare, in maniera oggettiva, l'entità del coinvolgimento cutaneo e l'impatto sulla qualità di vita. Tra i principali score diagnostici utilizzati risultano il BSA (Body Surface Area), il PASI (Psoriasis Area and Severity Index), il SAPASI (Self-Administred PASI), il PGA (Physician's Global Assessment), il DLQI (Dermatology Life Quality Index), il PDI (Psoriasis Disability Index) e, infine, il PLSI (Psoriasis Life Stress Inventory).

Il BSA si basa esclusivamente sulla valutazione dell'estensione cutanea della patologia senza tenere conto del grado di infiammazione delle lesioni. Risulta, quindi, un criterio valutativo parziale insufficiente per una corretta determinazione della severità.<sup>107</sup> La percentuale corporea coinvolta viene calcolata considerando la superficie degli arti superiori pari al 9% di quella totale corporea, mentre, quella degli arti inferiori risulta essere pari al 18%. Il tronco presenta una superficie pari al 36% di quella totale. La superficie dei palmi della mano viene considerata, per convezione, pari a circa l'1% della superficie corporea ma, studi planimetrici hanno evidenziato una sovrastima di questo valore ritenendo più verosimile un valore compreso tra i 0,70-0,76%.<sup>107,108</sup> Quest'ultimo aspetto potrebbe essere clinicamente rilevante potendo determinare una sovrastima della severità della patologia.<sup>109</sup>

Il PASI fu sviluppato nel 1978 per studiare gli effetti dei retinoidi nella psoriasi a placche<sup>110</sup> come un sistema che potesse tenere conto non solo dell'estensione ma, a differenza del BSA, anche della severità delle lesioni valutata in termini di presenza di eritema, desquamazione ed infiltrazione.

Il calcolo del PASI prevede, quindi, l'attribuzione di un punteggio per l'estensione della superficie interessata che varia da 0 a 6 per ogni distretto anatomico. I distretti anatomici tenuti in considerazione sono la testa (h), gli arti superiori (s), inferiori (i) ed il tronco (t). Il valore 0 rappresenta l'assenza di lesioni mentre con il punteggio di 1 si intende il coinvolgimento del 1-9%, con 2 del 10-29%, con 3 del 30-49%, con 4 del 50-69%, 5 del 70-89% e, infine, con 6 l'interessamento è pari al 90-100%. Oltre l'aspetto quantitativo è necessario valutare l'intensità dell'eritema (E), il grado di infiltrazione (I) e di desquamazione (D) delle lesioni nei rispettivi

---

distretti e attribuire a ognuno di questi aspetti un valore compreso tra 0 e 4 dove 0 è assenza, 1 lieve, 2 moderato, 3 grave e 4 molto grave.

Il punteggio finale si ottiene moltiplicando i punteggi dell'intensità dei singoli distretti con il punteggio relativo alla superficie interessata. Successivamente, si esegue la somma dei punteggi dei vari distretti ponderati rispetto al peso che possiedono nei confronti della superficie corporea (0.1 per la testa ed il collo (h), 0.2 per gli arti superiori (s), 0.3 per il tronco (t), 0.4 per gli arti inferiori (i)). Alla fine, il punteggio finale ottenuto può variare da un valore minimo di 0.0 a un valore massimo di 72.0.

$$\text{PASI} = 0.1(E_h + I_h + D_h)A_h + 0.2(E_s + I_s + D_s)A_s + 0.3(E_t + I_t + D_t)A_t + 0.4(E_i + I_i + D_i)A_i$$

Il PASI rappresenta lo score più utilizzato data la semplicità di uso e l'elevata riproducibilità. È stata individuata, infatti, una variabilità tra test successivi inferiore del 2% con assunzione di valori simili anche in caso di valutazione da differenti professionisti. La valutazione sia di una componente quantitativa che qualitativa permette l'uso del PASI anche per il monitoraggio dell'andamento clinico del paziente e per valutare la risposta al trattamento. Il PASI rappresenta il gold standard nei trial clinici permettendo il confronto tra l'efficacia di diversi trattamenti terapeutici.

Tra i limiti del PASI è presente la bassa sensibilità per cambiamenti su aree di piccole dimensioni. Risulta, infatti, che la maggior parte dei pazienti siano inclusi nella più bassa area di estensione cutanea (BSA 1-9%) con la maggior parte dei punteggi rientranti nella prima metà del range. Raramente si riscontrano punteggi maggiori di 35.<sup>107,111</sup> Altro aspetto problematico legato alla componente di estensione del coinvolgimento cutaneo è dato dall'assenza di una progressione lineare nell'attribuzione del punteggio finale. Ad esempio, il semplice aumento della percentuale di coinvolgimento cutaneo dell'1%, tale per cui si ha il passaggio da un intervallo a quello successivo, come potrebbe essere il passaggio da un 9% ad un 10% di interessamento, determina un raddoppiamento del punteggio PASI a parità di altre caratteristiche quali il grado di eritema, di infiltrazione o di desquamazione. Inoltre, nonostante l'elevata riproducibilità, è possibile che l'aspetto delle lesioni possa essere influenzato da variabili esterne quali la temperatura, il livello di umidità o anche dalla recente applicazione di terapia

---

topica. Altre problematiche associate a questo score sono l'assenza di differenziazione tra vari sottotipi di psoriasi o tra aree di possibile rilevanza per l'impatto sulla qualità della vita quali il volto, i genitali o le mani e i piedi. Non sono tenute in considerazione nemmeno eventuali comorbidità. Il punteggio PASI non è, infatti, correlato con la qualità della vita dei pazienti.<sup>112</sup>

Il SAPASI è uno score utilizzabile per studi epidemiologici qualora la valutazione clinica non possa essere eseguita da un professionista.<sup>105</sup> È, infatti, il paziente che determina autonomamente la severità dalla propria patologia con l'ausilio di rappresentazioni grafiche del grado di estensione e di infiammazione delle lesioni.

Il PGA è uno score che valuta la severità della condizione determinando, in maniera globale, il livello medio del grado di eritema, infiltrazione e desquamazione senza, però, tenere in considerazione aspetti quali l'estensione o la localizzazione delle lesioni. Si distinguono una forma di PGA definita dinamica basata sulla memoria del professionista per eventuali variazioni dell'andamento clinico rispetto a precedenti visite ed una forma di PGA statica in cui non vengono tenute in considerazione le visite precedenti. Gli score PGA, rifacendosi a scale non standardizzate, sono difficilmente confrontabili e per questo motivo l'uso del PGA è ristretto alla pratica clinica con forti limitazioni, invece, per l'uso all'interno degli studi.<sup>111</sup>

Il DLQI è uno score utilizzato per valutare l'impatto della psoriasi nella qualità della vita del paziente e, per questo, risulta essere diffusamente adottato nella pratica dermatologica. Si tratta di uno score facilmente valutabile consistendo semplicemente in una serie di 10 domande riguardanti diversi aspetti della vita quotidiana alle quale il paziente potrà rispondere con una scala avente 4 valori: "Per niente" (0), "Un po'" (1), "Molto" (2), "Moltissimo"(3). Il range dello score può variare da un punteggio minimo di 0 ad un massimo di 30. Punteggi maggiori sottintendono ad una maggiore compromissione della qualità di vita.<sup>107,112</sup>

Anche il PDI e il PLSI sono score utilizzati per la valutazione della qualità della vita del paziente psoriasico che risultano essere per molti aspetti simili al DLQI.<sup>107</sup>

Secondo le linee guida i pazienti psoriasici possono essere stratificati, sulla base della gravità del quadro clinico, in due principali gruppi: psoriasi lieve e psoriasi

---

moderata-grave. La principale conseguenza derivante dalla suddivisione in queste due categorie riguarda la terapia. I pazienti che rientrano tra i pazienti affetti da psoriasi lieve vengono trattati con terapia topica mentre, i pazienti del gruppo moderato-grave presentano indicazione ad effettuare un trattamento sistemico o fototerapico.<sup>106</sup> Le linee guida italiane utilizzano il PASI, il BSA e il DLQI per determinare il gruppo di severità del paziente. In particolare, viene definita lieve la psoriasi che presenta il valore di tutti i parametri <10 mentre, la presenza di almeno uno dei parametri >10 costituisce criterio per definire la psoriasi moderato-grave. Esiste, inoltre, la possibilità di distinguere ulteriormente la psoriasi moderata-grave nelle forme moderata o grave. La psoriasi grave presenta un BSA>25% o un PASI>20. Sono considerati gravi anche le forme di psoriasi instabile o rapidamente progressiva, le forme che interessano aree del corpo particolarmente sensibili quali il viso, le mani, i genitali o ancora i casi in cui, il coinvolgimento infiammatorio sistemico sia tale da associarsi a manifestazioni extra-cutanee quali artrite, MICI (Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale) o uveite.<sup>114</sup>

### **1.1.8 Terapia**

#### **Terapia topica**

I corticosteroidi rappresentano uno dei principali trattamenti per via topica della psoriasi lieve dato che si sono dimostrati, oltre che efficaci e generalmente ben tollerati dai pazienti, anche versatili date le diverse formulazioni, potenze e combinazioni disponibili. L'aspetto fondamentale dell'uso dei corticosteroidi è la scelta della potenza appropriata alle necessità del paziente. La scelta deve tenere in considerazione la severità della patologia, l'area coinvolta, l'età e le preferenze del singolo paziente.<sup>115</sup> Generalmente gli steroidi con minore potenza vengono utilizzati nei bambini. Negli adulti, invece, sono indicati steroidi a medio-alta potenza come terapia iniziale ad eccezione dei casi in cui siano interessate aree con pelle sottile come, ad esempio il volto, in cui vengono preferiti gli steroidi più blandi. In alcuni pazienti, specialmente se il trattamento è prolungato, si possono sviluppare alterazioni cutanee locali, rapido sviluppo di tolleranza e soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.<sup>116</sup>

Anche gli analoghi della vitamina D sono utilizzati, sia in monoterapia che in combinazione, nel trattamento di prima linea della psoriasi. Il calcipotriolo si è

---

dimostrato non inferiore in efficacia rispetto alle altre terapie topiche, ad eccezione degli steroidi più potenti. Viene utilizzato nel trattamento della psoriasi volgare e in caso di un coinvolgimento del cuoio capelluto moderato-grave.<sup>117-119</sup> Il meccanismo d'azione è legata alla capacità del farmaco di legare il recettore della vitamina D e di indurre, in questo modo, l'inibizione della proliferazione cheratinocitaria e dell'attività linfocitaria.<sup>67,115</sup> Gli analoghi della vitamina D non si devono utilizzare in associazione all'acido salicilico o prima di una seduta fototerapica.<sup>67</sup> Possibili effetti avversi sono lo sviluppo di una dermatite irritativa lieve e, specialmente nei pazienti con disturbi del metabolismo del calcio, ipercalcemia.<sup>115</sup>

Il tazarotene è un retinoide ad uso topico che si suppone agisca normalizzando l'attività cheratinocitaria sia in termini di differenziazione anomala che di iperproliferazione.<sup>115</sup> I principali effetti avversi sono l'irritazione locale a livello della cute e la fotosensibilizzazione, quest'ultimo aspetto è stato osservato essere in grado di migliorare l'efficacia della fototerapia.<sup>120,121</sup>

L'acido salicilico può essere utilizzato come trattamento topico nella psoriasi grazie alla sua azione cheratolitica in grado di determinare una riduzione della desquamazione ed un ammorbidimento delle placche.<sup>122</sup> Queste proprietà risultano utili nell'aumentare la penetrazione e, quindi, l'efficacia di altri farmaci topici quali i corticosteroidi o gli inibitori della calcineurina.<sup>123,124</sup> L'uso di acido salicilico topico deve essere evitato nei bambini o in caso di estensione del coinvolgimento cutaneo superiore al 20% della superficie cutanea complessiva per evitare sintomi riconducibili ad un'intossicazione sistemica. Inoltre, altre circostanze in cui è consigliata prudenza nella somministrazione del farmaco sono la concomitante assunzione di salicilati per via orale o la presenza di una compromissione della funzione epatica o renale per possibili alterazioni a livello del metabolismo del farmaco e della sua eliminazione. Evitare la concomitante assunzione per via orale o l'applicazione prima di una seduta fototerapica.<sup>115,122</sup>

L'utilizzo del ditranolo, o antralina, nel trattamento della psoriasi si è ridotto nel tempo. Il declino dell'uso di questo farmaco è da ricondurre alla minor tolleranza rispetto agli analoghi della vitamina D a parità di efficacia.<sup>125,126</sup> Il ditranolo è, infatti, in grado di causare lo sviluppo di un'irritazione cutanea dose-dipendente e presenta la capacità di macchiare la cute lesionale e perilesionale.<sup>127</sup> Gli effetti

---

avversi possono essere ridotti mediante SCAT (Short-Contact Anthralin Therapy)<sup>128-130</sup> o con l'uso di trietanolamina e ossido di zinco<sup>131</sup> ma resta comunque sconsigliato l'uso in aree sensibili quali il volto e le pieghe cutanee.<sup>115,132</sup>

### **Farmaci sistemici**

L'acitretina è un retinoide sintetico orale utilizzato nel trattamento della psoriasi per la sua azione inibitoria nei confronti della proliferazione e differenziazione cheratinocitica ed immunomodulatoria.<sup>133</sup> È un farmaco utilizzato generalmente in associazione con altri farmaci sistemici<sup>116</sup> o con la fototerapia<sup>134</sup> dato che la sua efficacia in monoterapia non è stata dimostrata. L'acitretina agisce sul sistema immunitario ma senza generare una depressione del sistema immunitario rilevante, per questo rappresenta un valido trattamento nei pazienti affetti da HIV con psoriasi grave.<sup>135</sup> Gli effetti collaterali comprendono secchezza mucocutanea, dolori articolari, disturbi gastrointestinali, fotosensibilità e teratogenicità. Quest'ultimo effetto collaterale non permette l'utilizzo dell'acitretina nelle donne in età fertile dato che la gravidanza è controindicata nei tre anni seguenti l'interruzione del farmaco.<sup>133</sup>

Il metotrexato è un inibitore della diidrofolato reduttasi che, mediante le sue proprietà citostatiche ed antinfiammatorie, è in grado di inibire la proliferazione del tessuto linfoide.<sup>136,137</sup> Viene utilizzato nelle forme di psoriasi moderata-grave specialmente se pustolosa, eritrodermica oppure ancora nel caso sia presente un coinvolgimento delle articolazioni.<sup>116,138</sup> Gli effetti collaterali che si possono sviluppare in seguito a trattamento con metotrexato sono nausea, vomito, diarrea, astenia oltre ad alcuni più pericolosi come epatotossicità e pancitopenia da soppressione midollare.<sup>139</sup>

La ciclosporina è un inibitore della calcineurina in grado di interferire con l'attivazione dei linfociti T generando una riduzione delle citochine infiammatorie.<sup>140</sup> La ciclosporina viene utilizzata nel trattamento delle forme di psoriasi moderata-grave<sup>116</sup> e dell'artrite psoriasica.<sup>141,142</sup> Gli effetti collaterali più rilevanti sono lo sviluppo di nefrotossicità, ipertensione, tremori, disturbi elettrolitici ed aumentato rischio di sviluppare neoplasie. Sono numerose le possibili interazioni farmacologiche.<sup>143,144</sup>

---

Gli esteri dell'acido fumarico (Fumaric Acid Esters, FAEs) agiscono inibendo i linfociti T e inducendo uno shift della risposta immunitaria dal fenotipo Th1 ad uno Th2.<sup>133</sup> Generalmente sono utilizzati in associazione con il calcipotriolo data la maggior efficacia della combinazione dei due farmaci rispetto alla monoterapia con i soli FAEs.<sup>145</sup> Gli effetti collaterali più frequenti sono quelli gastrointestinali che si manifestano in genere come episodi di nausea, vomito, diarrea o dolore addominale.<sup>146</sup> In genere, la durata degli episodi sintomatici è di 30 minuti e l'entità dell'effetto può essere alleviata dall'assunzione della terapia assieme al latte. Lo sviluppo di nefrotossicità reversibile è un effetto collaterale riportato ma che non è stato ancora confermato mediante trial randomizzati controllati.<sup>147</sup> Un ulteriore effetto collaterale osservato frequentemente nei pazienti che assumono FAEs è il flushing.<sup>148</sup> Quasi sempre, invece, si osserva lo sviluppo di uno stato di lieve linfopenia asintomatica.<sup>149</sup>

### **Fototerapia**

La fototerapia è un approccio terapeutico utilizzato nelle forme di psoriasi refrattarie al trattamento con topici.<sup>116</sup> La fototerapia sfrutta le proprietà dei raggi UV di indurre un effetto immunosoppressivo locale mediante sia meccanismi diretti che indiretti. L'azione dei raggi UV è, infatti, capace di determinare la morte per apoptosi dei linfociti T situati a livello della lesione e di indurre uno switch della risposta immunitaria da un fenotipo Th1 ad uno Th2.<sup>150-153</sup> Esistono diversi trattamenti possibili, tra cui PUVA (Psoraleni e UVA), BB-UVB (Broad Band-UVB) e NB-UVB (Narrow Band-UVB); quest'ultimi, in particolare, sono i più utilizzati per la loro efficacia e sicurezza anche nelle categorie più fragili come bambini e gravide.<sup>154-156</sup>

### **Farmaci biologici**

I farmaci biologici vengono utilizzati in caso di psoriasi grave o nel caso in cui la patologia si dimostri resistente al trattamento con farmaci sistemici o qualora il trattamento con farmaci sistemici non sia utilizzabile.<sup>157</sup> Si possono distinguere due principali categorie di farmaci biologici per il trattamento della psoriasi: gli anti-TNF $\alpha$  e gli inibitori delle interleuchine.



---

I farmaci antagonisti del TNF $\alpha$  che vengono utilizzati nel trattamento della psoriasi sono l'infliximab, l'adalimumab, l'etanercept e il certolizumab pegol.<sup>157</sup>

L'infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico che viene somministrato per via endovenosa e che è capace di legare sia la forma solubile che quella legata alla membrana del TNF $\alpha$ .<sup>158</sup> La capacità di legare la forma di membrana potrebbe chiarire l'effetto apoptotico, lo sviluppo di lisi da complemento e la citotossicità mediata da anticorpi che l'infliximab dimostra di possedere.<sup>159</sup> Gli effetti avversi più comuni sono le reazioni all'infusione e le infezioni.<sup>160</sup> Un fenomeno che può compromettere l'efficacia del trattamento è dato dallo sviluppo di anticorpi anti-infliximab che riducono i livelli sierici di farmaco.<sup>161</sup>

L'adalimumab è un anticorpo monoclonale umano, con somministrazione per via sottocutanea, che è in grado di legare il TNF $\alpha$  sia nella sua forma solubile che quella legata alla membrana impedendone l'interazione con il recettore.<sup>1,160</sup> I più comuni effetti collaterali sono le infezioni del tratto respiratorio superiore, le reazioni nel sito di iniezione e lo sviluppo di cefalea.<sup>162</sup>

L'etanercept è un dimero di una proteina di fusione umana, costituita dal recettore del TNF e dalla porzione Fc delle IgG1, capace di formare un legame sia con il TNF $\alpha$  che il TNF $\beta$ . Inoltre, essendo un dimero, ha la possibilità di formare un legame con due molecole di TNF $\alpha$ . La via di somministrazione è sottocutanea.<sup>160</sup> L'etanercept, pur essendo meno efficace rispetto ad infliximab o all'adalimumab,<sup>163</sup> si è dimostrato essere un farmaco sicuro con rischio di insufficienza renale ed epatica bassi<sup>160</sup> e assenza di evidenze per quanto riguarda l'aumento di rischio nei confronti di infezioni o tumori.<sup>164</sup> È probabile che la differenza di efficacia esistente tra infliximab, adalimumab ed etanercept sia riconducibile alle diverse capacità di questi farmaci di poter perturbare le interazioni recettore-ligando di TNF $\alpha$ . In particolare, sarebbe rilevante la possibilità di etanercept di poter legare esclusivamente la forma solubile di TNF $\alpha$  a differenza di infliximab e adalimumab che sono in grado di legare non solo la forma solubile ma anche quella di membrana.<sup>1</sup>

Il certolizumab pegol (CZP) è un farmaco biologico anti-TNF $\alpha$  PEGilato privo di Fc che si somministra per via sottocutanea. La PEGilazione è un processo in grado di conferire alcune caratteristiche vantaggiose al farmaco come, ad esempio, una

---

riduzione dell'immunogenicità o il prolungamento dell'emivita. Attualmente CZP è approvato dall'FDA (Food and Drug Administration) per il trattamento dell'artrite psoriasica.<sup>1</sup>

I farmaci inibitori delle interleuchine utilizzati nel trattamento della psoriasi sono: secukinumab, ixekizumab, ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab e brodalumab. La via di somministrazione di questi farmaci è quella sottocutanea.<sup>1</sup>

Il secukinumab è un anticorpo monoclonale umano in grado di legare IL-17A, citochina fondamentale nella psoriasi, inibendone l'effetto proinfiammatorio. Gli effetti avversi più frequenti sono le infezioni delle vie superiori, lo sviluppo di cefalea e nasofaringiti.<sup>165</sup>

Anche l'ixekizumab è un anticorpo monoclonale specifico per l'IL-17A<sup>166</sup> che si è dimostrato leggermente superiore al secukinumab per costi e QALY.<sup>167</sup> Per quanto riguarda la sicurezza a lungo termine sono crescenti le segnalazioni riguardanti lo sviluppo e l'esacerbazione di IBD in seguito a trattamento con questo farmaco.<sup>166</sup>

L'ustekinumab è un anticorpo monoclonale capace di legare la subunità p40 di IL-12 e di IL-23 inibendo, in questo modo, il processo infiammatorio sottostante la psoriasi.<sup>168</sup>

Il guselkumab è un anticorpo monoclonale umano in grado di legarsi in maniera specifica alla subunità p19 dell'IL-23,<sup>169</sup> citochina con importante ruolo nella patogenesi della psoriasi data la capacità di indurre differenziazione, proliferazione e sopravvivenza dei linfociti T oltre che stimolarli al rilascio di altre citochine come IL-17, IL-22, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ .<sup>170</sup>

Il tildrakizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1/k che, come il guselkumab, presenta come target la subunità p19 di IL-23. Sembra che il tildrakizumab possieda un'efficacia leggermente minore e un'incidenza maggiore di effetti avversi, in particolare di rinofaringite.<sup>171</sup>

Il brodalumab è un anticorpo completamente umano che ha come bersaglio la catena  $\alpha$  del recettore dell'IL-17.<sup>1</sup> Il brodalumab presenta, negli Stati Uniti, un avvertimento riguardo l'ideazione di suicidio. Questo effetto avverso però non è

---

supportato né dai dati degli studi cardine né dai dati di farmacovigilanza a due anni. L'effetto avverso più comune riscontrato da questi studi è lo sviluppo di artralgie.<sup>172</sup>

### **Trattamento delle donne in età fertile o in gravidanza**

È necessario prestare particolare attenzione nella scelta del trattamento nelle donne in età fertile o in gravidanza non solo per le possibili conseguenze negative che alcuni farmaci sono in grado di causare al feto ma anche per gli effetti stessi che una gravidanza può avere sul decorso della psoriasi e viceversa.

Risulta, infatti che il 55% delle pazienti migliora durante la gravidanza, il 21% rimane stabile e il 23% evolve verso un peggioramento delle manifestazioni cliniche. Se la gravidanza risulta migliorare lo stato della patologia in più della metà delle pazienti non si osserva lo stesso nel postpartum, periodo in cui peggioramento dei sintomi si riscontra in circa il 40-90% delle pazienti.<sup>173,174</sup>

Per quanto riguarda gli effetti della psoriasi sul decorso della gravidanza si è osservato che i rischi per il feto dipendono dall'attività della malattia materna. Lo stato infiammatorio incontrollato caratterizzato da un eccesso di citochine può determinare disfunzione endoteliale, con conseguente vasculopatia sistemica e placentare attraverso l'aggregazione piastrinica, il vasospasmo intermittente e l'attivazione del sistema di coagulazione.<sup>175,176</sup> La vasculopatia placentare è stata collegata al ritardo di crescita intrauterino e al basso peso alla nascita.<sup>177</sup> È opportuno tenere in considerazione gli effetti che possono avere sul feto condizioni frequentemente associate alla psoriasi come il diabete, l'obesità e la sindrome metabolica.<sup>175,178</sup>

Un ultimo aspetto fondamentale è la gestione del trattamento della psoriasi. Dato che molte donne sperimentano un miglioramento o una remissione durante i periodi di gravidanza è possibile trattare le lesioni con emollienti ed altri agenti topici e qualora sia, se necessario, è possibile l'associazione con la fototerapia a raggi ultravioletti B. (X) Questo approccio, che rappresenta la terapia di prima e seconda linea, permette di ridurre la necessità di ricorrere agli agenti più potenti.<sup>1</sup>

Il metotrexate e i retinoidi orali sono farmaci che devono essere evitati in gravidanza mentre l'uso in donne di età fertile può essere indicato, seppur con cautela, qualora sia garantita un'appropriata contraccezione. Il metotrexate è

---

dimostrato essere tossico per il feto e in grado di indurre l'aborto; i retinoidi risultano, invece, possedere effetti teratogeni. Si tratta, infatti, di farmaci appartenenti alla Pregnancy Category X. Molti degli agenti topici, come gli steroidi topici e il calcipotriolo, sono agenti di categoria C in gravidanza e occorre prestare attenzione al loro uso. Diversi agenti biologici sono di categoria B e possono essere utilizzati in gravidanza.

## 1.2 Storia naturale della psoriasi

La psoriasi è considerata una patologia cronica dall'andamento recidivante-remittente ma, in realtà, le informazioni riguardanti la storia naturale della patologia presenti in letteratura sono estremamente scarse. La principale difficoltà nell'effettuare uno studio che indaghi il naturale decorso della psoriasi è da ricondurre alla quasi impossibilità, oggigiorno, di poter seguire un ampio gruppo di pazienti affetti per un periodo di tempo consistente potendo, al contempo, documentare ogni episodio di recidiva. Uno studio del genere è stato condotto nella Cina Maoista, periodo in cui la popolazione non possedeva libertà di poter cambiare lavoro o residenza e perciò anche impossibilitata a cercare assistenza sanitaria al di fuori degli ospedali designati. In questo particolare contesto sociale è stato possibile effettuare uno studio sulla storia naturale della psoriasi condotto su 730 pazienti di cui 113 presentavano una completa raccolta degli episodi in un periodo compreso dalla diagnosi, effettuata ad un massimo di un mese dalla prima manifestazione, fino ai tre decenni successivi. I risultati di questo studio hanno evidenziato l'esistenza di diverse tipologie di pattern per quanto riguarda la storia naturale della psoriasi (Figura 1). Infatti, nel 21.2% dei casi si è osservato un singolo episodio di psoriasi, in genere guttata, risoltasi nel giro di un anno (pattern 1). Nel 12.4% dei casi si sono sviluppati numerosi episodi nel corso di due anni con successiva remissione permanente della patologia (pattern 2). Nel 16.8% dei casi si sono osservate recidive intervallate da periodi di molti anni in cui non si osservano lesioni (pattern 3) e in egual percentuale si sono riscontrati casi di recidive su base annuale seppur lievi (pattern 4). Nel 23% dei casi le frequenti recidive si accompagnavano, invece, a psoriasi di grado moderato (pattern 5). Solamente nel 9,7% dei casi si osservava una forma di psoriasi severa e persistente (pattern 6).<sup>179</sup>

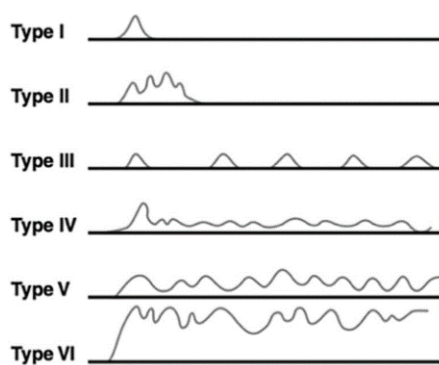


Figura 2: Diverse tipologie di decorso naturale di psoriasi

---

Un altro studio si è posto, invece, come obiettivo primario quello di determinare quale fosse l'ordine cronologico delle presentazioni cliniche. L'intervallo di tempo dalla prima manifestazione alla diagnosi è di  $2.42 \pm 0.44$  anni. Tra i vari fattori considerati in grado di modificare il periodo tra esordio e diagnosi solo lo stato coniugale si è dimostrato statisticamente significativo. Si è osservato, infatti, che i single ottengono una diagnosi più precocemente rispetto a chi è sposato, vedovo o divorziato. La cute è la sede più frequente della patologia seguita dalle unghie e dalle articolazioni. Le aree principalmente coinvolte all'origine sono lo scalpo (19%), i gomiti (15%), le ginocchia (13%) ed il tronco (10%). La principale forma di psoriasi osservata all'esordio è la psoriasi a placche che, con il tempo, è possibile che si modifichi soprattutto in psoriasi guttata. La seconda presentazione clinica per frequenza è la psoriasi guttata. È frequente lo sviluppo di psoriasi a placche in pazienti che abbiano avuto la forma guttata all'esordio. Quest'ultima rappresenta, infatti, la forma di psoriasi all'esordio che tende a modificarsi più spesso.<sup>180</sup>

Uno studio osservazionale prospettico ha cercato di individuare possibili fattori prognostici che possano essere utili per prevedere l'andamento clinico dei pazienti psoriasici. Dai dati ottenuti dai 721 pazienti con psoriasi di recente esordio che hanno partecipato allo studio, per un periodo di 10 anni, è emerso che gli individui con psoriasi a placche all'esordio, sesso maschile, score s-PGA elevato, lesioni allo scalpo, fumatori o con genotipo IL23R presentano un aumento di rischio di malattia severa. Per quanto riguarda, invece, la psoriasi guttata sono l'età avanzata d'esordio, l'elevato score s-PGA score e particolari genotipi come la presenza di IL12B o ancora l'assenza di HLA-C\*06 ad aumentare il rischio di malattia severa. Al contrario fattori come la presenza di infezioni precedenti, assenza di lesioni allo scalpo e alcuni genotipi come NKB1A o LCE aumentano la probabilità di una minima attività di malattia a 10 anni dall'esordio. Si è osservato inoltre che la maggior probabilità di minima attività di malattia a 10 anni sia in caso di psoriasi guttata all'esordio (49%) mentre nel caso di psoriasi non guttata la probabilità diminuisce (33%). I pazienti con psoriasi non guttata in presenza anche di lesioni allo scalpo presentano una probabilità di malattia con minima attività a 10 anni ancor più bassa (11%). Il rischio di artrite psoriasica è maggiore nel caso in cui ci siano artralgie o entesiti all'esordio. In particolare, il rischio a 10 anni è maggiore in caso di presenza di entesiti (59%), intermedio in casi di problematiche articolari

---

riscontrate all'esordio (25%) e minore in caso non siano riportati problemi alle articolazioni (12%).<sup>181</sup>

Un aspetto clinicamente rilevanti dello studio del decorso naturale della psoriasi è la possibilità di poter provare, in virtù dell'esistenza di forme di psoriasi in grado in grado di andare incontro ad una spontanea remissione permanente in seguito ad un appropriato trattamento, di ridurre gradualmente la terapia ed osservarne l'andamento. Questo approccio potrebbe risultare vantaggioso tenendo in considerazione i costi elevati del trattamento, specialmente se con farmaci biologici.<sup>179</sup> Un altro possibile vantaggio è la possibilità di poter iniziare precocemente un trattamento sistemico in quei sottogruppi di pazienti psoriasici che presentano un elevato rischio di sviluppare psoriasi o artrite psoriasica severa. Diversi studi sostengono, infatti, che questo approccio sia in grado di fornire un beneficio maggiore nel lungo periodo.<sup>181</sup>

---

## **SCOPO DELLO STUDIO**

La psoriasi è una patologia infiammatoria cronica immuno-mediata dall'andamento recidivante-remittente di cui non si conoscono ancora nel dettaglio i fattori in grado di influenzare il suo decorso determinando un eventuale aggravamento o miglioramento delle manifestazioni cliniche.

L'obiettivo che si pone questo studio è quello di valutare la transizione da psoriasi lieve a moderata-grave cercando di identificare potenziali fattori prognostici che possano prevedere l'evoluzione della gravità della malattia.



---

## MATERIALI E METODI

### **Disegno dello studio e popolazione**

È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo multicentrico coinvolgendo pazienti adulti affetti da psoriasi a placche di grado lieve che frequentavano consecutivamente il Centro di Riferimento Regionale per la Psoriasi presso la Clinica Dermatologica dell'Università di Padova o presso l'Università di Verona. Sono stati presi in esame 384 pazienti seguiti in un periodo compreso tra il 2008 e il 2022.

### **Criteri di inclusione**

Il criterio di inclusione utilizzato per selezionare la popolazione dello studio è la presenza di psoriasi di grado lieve. La psoriasi è stata diagnosticata su base clinica e la sua gravità è stata valutata come lieve o moderata-grave al basale e poi regolarmente a intervalli di quattro mesi.

- Sono stati classificati come moderati-gravi i pazienti affetti da psoriasi che soddisfano uno o più dei seguenti criteri: (1) punteggio PASI uguale o superiore a 10; (2) lesioni da psoriasi sul 10% o più della superficie corporea (BSA), (3) lesioni da psoriasi su aree sensibili del corpo (ad esempio, mani/piedi, viso, genitali, cuoio capelluto), (4) terapia topica che non è riuscita a controllare i sintomi e necessità di trattamento sistemico (indipendentemente dall'indice di area e gravità della psoriasi (PASI)).
- Sono stati classificati come lievi i pazienti affetti da psoriasi che soddisfano uno o più dei seguenti criteri: (1) punteggio PASI uguale o inferiore a 9; (2) lesioni da psoriasi sul 9% o meno della superficie corporea (BSA), (3) assenza di lesioni da psoriasi su aree sensibili del corpo (ad esempio, mani/piedi, viso, genitali, cuoio capelluto), (4) terapia topica sufficiente a controllare i sintomi e assenza della necessità di trattamento sistemico (indipendentemente dall'indice di area e gravità della psoriasi (PASI)).

### **Raccolta dati**

I dati dei pazienti sono stati ricavati dalle cartelle cliniche informatizzate in cui sono contenute tutte le informazioni relative alla prima visita ambulatoriale (baseline) e

---

alle successive visite di follow-up. I dati sono stati ottenuti da differenti operatori nelle sedi di Padova e Verona.

I dati demografici, anamnestici e clinici sono stati inseriti in un apposito database. In particolare, le informazioni raccolte riguardano:

- Dati demografici
  - Nome e cognome
  - Data di nascita
  - Età
  - Sesso
- Dati anamnestici
  - Data di esordio e date della prima e dell'ultima visita
  - Età all'esordio ed età alla prima e all'ultima visita
  - Terapia all'esordio e terapie alla prima e all'ultima visita
  - Gravità all'esordio e gravità alla prima e all'ultima visita
  - Data della visita in cui è stato effettuato il passaggio da una terapia topica ad una sistemica o viceversa ed il relativo PASI
  - Storia familiare di psoriasi nei parenti di primo grado
  - Artrite psoriasica
- Dati clinici
  - Peso
  - Altezza
  - BMI (Body Mass Index)
  - Aree particolari coinvolte al baseline (scalpo, unghie e pieghe cutanee)

La raccolta dei dati copre un periodo che va dal 2008, anno del primo riscontro su cartella clinica informatizzata di paziente affetto da psoriasi di grado lieve in grado di soddisfare i criteri di inclusione alla prima visita, al maggio 2022 ovvero la data dell'ultimo aggiornamento del database.

### **Metodi statistici**

Le statistiche descrittive sono state fornite come media  $\pm$  deviazione standard (SD) per le variabili numeriche e frequenze per le variabili categoriali.

---

È stata calcolata la percentuale di pazienti con malattia stabile dal basale all'ultimo follow-up, ovvero i pazienti con psoriasi lieve stabile. Inoltre, utilizzando un'analisi time to event, è stata calcolata l'incidenza cumulativa della psoriasi moderata-grave nei pazienti con malattia lieve nel tempo.

Sono stati utilizzati modelli di regressione di Cox proportion hazard per analizzare i predittori di forme moderate-gravi incidenti. Le variabili analizzate includono l'età, il sesso, l'anamnesi familiare di psoriasi nel parente di primo grado, l'indice di massa corporea (BMI), l'artrite psoriasica e il coinvolgimento delle unghie, del cuoio capelluto e delle pieghe. Inizialmente è stata condotta un'analisi univariata studiando l'associazione delle variabili indipendenti singolarmente con l'aggravamento della psoriasi. Successivamente, sono state selezionate alcune variabili indipendenti associate all'outcome con un p-value < 0,05 ed inserite come covariate in un modello multivariato di regressione di Cox.

Gli effetti di queste variabili sono stati espressi come hazard ratio (HR) e relativi intervalli di confidenza (IC) al 95%.

## RISULTATI

### Caratteristiche della coorte di pazienti

Le caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione composta da 384 pazienti affetti da psoriasi lieve sono riportate nella tabella II.

Maschi, n (%)	226 (58.85%)
Femmine, n (%)	158 (41.15%)
Età media (anni) $\pm$ SD	60.59 $\pm$ 17.19
Età media esordio (anni) $\pm$ SD	36.84 $\pm$ 18.11
BMI medio (kg/m <sup>2</sup> ) $\pm$ SD	26.63 $\pm$ 5.19
Familiarità, n (%)	92 (23,96%)
Unghie, n (%)	38 (9,90%)
Scalpo, n (%)	177 (46,09%)
Pieghe cutanee, n (%)	92 (23,96%)
PsA, n (%)	46 (11,98%)

*Tabella II: Caratteristiche della popolazione*

### Peggioramento della psoriasi

È stata analizzato l'andamento clinico dei pazienti e, in particolare, è stato valutato quanti pazienti sono andati incontro ad un aggravamento delle manifestazioni cliniche in un periodo di tempo compreso dal 2008 al 2022.

Su una popolazione totale di 384 pazienti con psoriasi lieve, 298 (77,6%) pazienti hanno mantenuto, nel periodo tra la prima e l'ultima visita effettuata, una psoriasi di grado lieve. I pazienti che, invece, hanno sviluppato un aggravamento della psoriasi al grado moderato-severo sono 86 (22.4%).

Inoltre, abbiamo effettuato una valutazione dell'evoluzione da psoriasi lieve a moderata-grave nel tempo. Complessivamente i pazienti che sono andati incontro ad un aggravamento clinico sono stati seguiti per un periodo di 3251 anni-persona. Di conseguenza, il tasso di incidenza di peggioramento a psoriasi grave è stato di 0,0256 pazienti-anno, che corrisponde al 2,56 per 100 pazienti-anno. Osservando la pendenza della curva dell'andamento nel tempo della progressione da lieve a moderata-grave effettuata mediante analisi di sopravvivenza (Figura 3) si nota

come la maggior parte dei peggioramenti (15,6%) si sviluppino in un periodo ristretto, ovvero nei primi 4 anni di follow-up. Il resto dei casi di aggravamento (6,8%) si sviluppano in un periodo più esteso compreso tra i 4 e i 13 anni di follow-up.

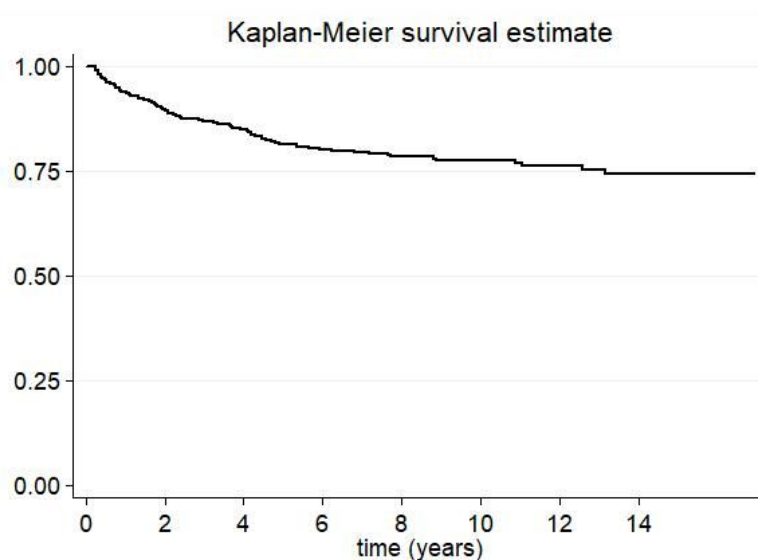


Figura 3: Progressione da psoriasi lieve a moderata-grave nel tempo

### Analisi uni- e multivariata dei fattori predittivi di andamento clinico

In Tabella III sono riportate le variabili valutate per eventuali associazioni con l'aggravamento della psoriasi mediante analisi univariata. In particolare, sono risultate significative la gravità all'esordio, il sesso maschile, l'età e la presenza di artrite psoriasica.

	HR (95% CI)	P-value
<b>Età</b>	<b>0.987 [0.975 - 0.999]</b>	<b>0.037</b>
<b>Sesso maschile</b>	<b>1.843 [1.140 - 2.980]</b>	<b>0.013</b>
Familiarità	1.232 [0.723 - 2.100]	0.443
BMI	1.020 [0.970 - 1.090]	0.311
<b>Gravità esordio</b>	<b>2.414 [1.216 - 4.792]</b>	<b>0.012</b>
Unghie	0.665 [0.269 - 1.643]	0.377
Scalpo	1.111 [0.714 - 1.729]	0.642
Pieghe cutanee	1.169 [0.658 - 2.079]	0.594
<b>PsA</b>	<b>1.232 [0.723 - 2.101]</b>	<b>0.001</b>

Tabella III: Analisi univariata di regressione Cox

---

Abbiamo quindi calcolato attraverso l'analisi i fattori indipendentemente associati al rischio di peggioramento da psoriasi lieve a psoriasi moderata-grave. Sono stati considerati come covariate nel modello multivariato i fattori risultati statisticamente significative nell'analisi univariata (Tabella IV).

	HR (95% CI)	P-value
Età	0.975 [0.959 - 0.991]	0.003
Sesso maschile	2.163 [1.121 - 4.173]	0.021
Gravità esordio	2.466 [1.225 - 4.962]	0.011
PsA	2.907 [1.633 - 5.177]	< 0.001

*Tabella IV: Analisi multivariata di regressione Cox*

---

## DISCUSSIONE

La psoriasi è una patologia infiammatoria ed immuno-mediata cronica che colpisce principalmente la cute e le articolazioni. La psoriasi è generalmente considerata una malattia dal solo andamento recidivante-remittente ma, in realtà, le informazioni riguardanti la storia naturale della patologia presenti in letteratura sono estremamente scarse. Pochi dati sono disponibili sul decorso della psoriasi data l'estrema difficoltà di poter seguire un ampio gruppo di pazienti affetti per un periodo di tempo consistente potendo, al contempo, documentare regolarmente ogni episodio di recidiva e i cambiamenti del grado di severità. Sono pochi anche gli studi che abbiano cercato di individuare fattori prognostici in grado di predire l'evoluzione del grado di severità da psoriasi lieve a psoriasi moderata-grave. I soli studi effettuati su quest'ultima tematica sono quelli condotti da Svedbom et al.<sup>181</sup> e da Sakai et al.<sup>182</sup>

Nel nostro studio condotto su 384 pazienti con un follow-up medio di 4,6 anni abbiamo riscontrato che il 22,4% dei pazienti con psoriasi lieve va incontro a peggioramento durante il periodo di osservazione e che il numero di pazienti che progredisce verso la forma moderata-severa è pari a 2,56 per 100 pazienti-anno. Questo dato è sovrapponibile a quelli riscontrati nello studio effettuato da Svedbom et al.<sup>181</sup> effettuato su una popolazione di 721 pazienti con psoriasi, in cui il 23% del sottogruppo di casi con psoriasi lieve a placche (253 pazienti) è andato incontro ad aggravamento.<sup>181</sup> Nella nostra coorte di pazienti, l'eventualità di un peggioramento è stato osservato essere, mediante analisi di sopravvivenza, maggiore nel primo periodo di osservazione con circa il 70% dei casi che peggiorano nei primi 4 anni mentre, il restante 30% evolve a psoriasi moderata-grave in un lasso di tempo superiore compreso tra i 4 e i 13 anni.

Per quanto riguarda possibili fattori di predittivi di aggravamento della malattia dai nostri dati è emerso che l'età ( $p = 0.003$ ), il sesso maschile ( $p = 0.021$ ), la gravità all'esordio ( $p = 0.011$ ) e la presenza di PsA ( $p < 0.001$ ) sono significativamente associate a peggioramento della psoriasi lieve a moderata-grave all'analisi multivariata. Tra le variabili considerate in questo studio alcuni dei risultati ottenuti trovano riscontro nei pochi altri studi presenti in letteratura<sup>181,182</sup> con l'obiettivo di individuare fattori prognostici predittivi.

---

In particolare, dai nostri dati emerge che il sesso maschile ( $p = 0.021$ ) rappresenta un fattore prognostico di aggravamento di psoriasi a placche. Questo dato trova riscontro anche in altri studi.<sup>181,182</sup> Il maggior rischio di peggioramento riscontrato nei pazienti maschi può essere dovuto alle differenze di tipo ormonale esistenti tra i due generi. In particolare potrebbe avere un ruolo l'estradiolo, ormone presente a livelli minori nel maschio. È stata, infatti, osservata un'associazione tra bassi livelli sierici di estradiolo e punteggi PASI elevati che suggerisce come valori più bassi di estradiolo possano avere un effetto stimolante sulla psoriasi.<sup>183</sup>

Anche la gravità all'esordio ( $p = 0.011$ ), informazione ottenuta come dato anamnestico durante la prima visita in questo studio, risulta essere associata a peggioramento della malattia. La possibile utilità di considerare la gravità all'esordio a fine prognostico è stata evidenziata anche da altri studi in cui il dato è stato ottenuto mediante valutazione del s-PGA score.<sup>181</sup>

Per quanto riguarda l'età ( $p = 0.003$ ), quest'ultima si è rivelata essere un fattore protettivo ( $HR = 0.975$ ). Dai dati emersi dal nostro studio e da quello condotto da Sakai et al<sup>182</sup> sembrerebbe che l'età avanzata riduca il rischio di progressione a psoriasi moderata-severa, questa associazione risulta più evidente quando si considerano pazienti con età superiore a 40 anni.<sup>182</sup> Questi dati sembrano essere in linea con i risultati ottenuti da Henseler e Christophers, i quali hanno condotto uno studio su 2147 pazienti e hanno riportato l'esistenza di due tipologie di psoriasi, la psoriasi di tipo I e II. Il tipo I inizia all'età di 40 anni o prima mentre il tipo II inizia dopo i 40 anni. I pazienti con esordio precoce, o psoriasi di tipo I, tendono ad avere un maggior numero di parenti affetti e una malattia più grave rispetto ai pazienti con esordio più tardivo della malattia o psoriasi di tipo II.<sup>17</sup> Risulta, infatti, da altri studi che i pazienti con psoriasi ad insorgenza precoce abbiano una maggiore probabilità di ricevere terapie biologiche rispetto ai pazienti con insorgenza più tardiva. Questo riscontro può essere legato al fatto che i pazienti ad insorgenza tardiva hanno maggiore prevalenza di psoriasi a placche sottili (sia a placche piccole che a placche grandi) che li rende più suscettibili ad altre forme di trattamento come la fototerapia. Questa discrepanza sembrerebbe dipendere da differenza di tipo immunoistochimico tra le popolazioni linfocitarie riscontrate in base all'età di insorgenza della psoriasi.<sup>184</sup> Inoltre, sono state riportate forti associazioni con



l'antigene leucocitario umano HLA-Cw6 nei pazienti con psoriasi a esordio precoce, rispetto a quelli a esordio più tardivo.<sup>17</sup>

Il coinvolgimento di particolari zone del corpo come quella a livello ungueale ( $p = 0.377$ ) o di pieghe cutanee ( $p = 0.594$ ) non emerge essere associato a modificazioni della progressione in senso peggiorativo della psoriasi né nel nostro studio né in quelli presenti in letteratura.<sup>181</sup> Risultati contrastati emergono invece per il coinvolgimento dello scalpo ( $p = 0.642$ ) dato che questa variabile non si è rivelata essere statisticamente significativa nel nostro studio diversamente da altri.<sup>181</sup>

Anche per quanto riguarda il BMI ( $p = 0.311$ ) i risultati ottenuti non si sono dimostrati significativi. In letteratura sono presenti studi discordanti sul ruolo che il BMI possiede nell'influenzare la severità della psoriasi. Ad esempio, i dati dello studio di Sakai et al<sup>182</sup> evidenziano un aumentato rischio di peggioramento della psoriasi in presenza di valori di BMI  $\geq 25$  mentre, lo studio condotto da Sobhan et al<sup>185</sup> non ha individuato come significativa la relazione tra il BMI e la severità della psoriasi valutata mediante PASI (Figura 4).

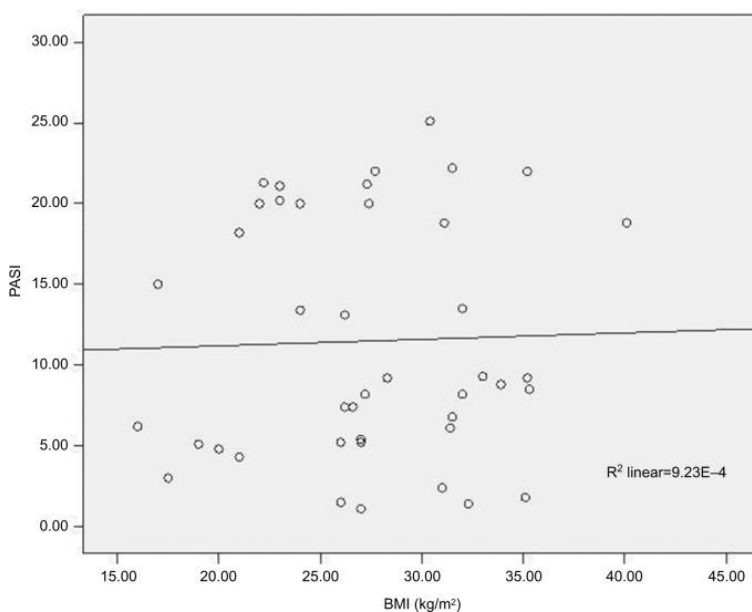


Figura 4: Relazione tra BMI e PASI. Tratto da Sobhan et al<sup>185</sup>

Altro aspetto rilevante è l'assenza di significatività riscontrata valutando la familiarità per psoriasi, ciò è da ricondurre probabilmente all'esistenza di fattori genetici sia con significato prognostico favorevole (es. alcuni genotipi di LCE) che sfavorevole (es. alcuni genotipi di IL23R).<sup>181</sup>

---

Infine, si è osserva come anche la presenza di un coinvolgimento articolare da PsA ( $p < 0.001$ ) sia legato ad un maggior rischio di evoluzione a psoriasi moderata-severa. Questa relazione potrebbe dipendere dal fatto che l'artrite psoriasica indichi l'esistenza di un'inflammazione muscolo-scheletrica in un contesto di infiammazione sistemica maggiore favorevole allo sviluppo di forme di psoriasi più gravi. Inoltre, la maggiore prevalenza di comorbilità tra i pazienti con malattia psoriasica più grave è un dato che è stato osservato in diversi studi.<sup>186</sup>

---

## CONCLUSIONI

Il nostro studio, che presenta la casistica maggiore di pazienti con psoriasi a placche di grado lieve finalizzata alla valutazione dei fattori predittivi di peggioramento a psoriasi moderata-grave, mostra che alcuni fattori prognostici come l'età, il sesso, la gravità all'esordio e la presenza di artrite psoriasica sono in grado di fornire informazioni utili per quanto riguarda l'eventuale aggravamento dell'andamento clinico del paziente con psoriasi di grado lieve. Queste informazioni possono essere impiegate, in ambito clinico, per poter identificare specifici sottogruppi di pazienti psoriasici a maggior rischio di evoluzione in senso peggiorativo in grado di trarre maggior benefici, sul lungo periodo, da un trattamento sistemico precoce.

---

**BIBLIOGRAFIA**

1. Kang S, editor. Fitzpatrick's dermatology. Ninth edition. New York: McGraw-Hill Education; 2019.
2. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, Lebwohl MG, Gladman DD, Wu JJ, et al. Psoriasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Nov 24;2:16082.
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 Feb;133(2):377–85.
4. Saraceno R, Mannheimer R, Chimenti S. Regional distribution of psoriasis in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 Mar;22(3):324–9.
5. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schäfer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol*. 2010 Mar;162(3):633–6.
6. 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):40–5.
7. Seminara NM, Abuabara K, Shin DB, Langan SM, Kimmell SE, Margolis D, et al. Validity of The Health Improvement Network (THIN) for the study of psoriasis: Validity of THIN for the study of psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2011 Feb;no-no.
8. Plunkett A, Merlin K, Gill D, Zuo Y, Jolley D, Marks R. The frequency of common nonmalignant skin conditions in adults in central Victoria, Australia. *International Journal of Dermatology*. 1999 Dec;38(12):901–8.
9. Brandrup F, Green A. The prevalence of psoriasis in Denmark. *Acta Derm Venereol*. 1981;61(4):344–6.
10. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis Is Common, Carries a Substantial Burden Even When Not Extensive, and Is Associated with Widespread Treatment Dissatisfaction. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2004 Mar;9(2):136–9.
11. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Feb;31(2):205–12.
12. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: A population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009 Mar;60(3):394–401.

- 
13. Vena GA, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Chimenti S, 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 Oct;20(5):593–8.
  14. Bell LM, Sedlack R, Beard CM, Perry HO, Michet CJ, Kurland LT. Incidence of psoriasis in Rochester, Minn, 1980-1983. *Arch Dermatol*. 1991 Aug;127(8):1184–7.
  15. Huerta C, Rivero E, Rodríguez LAG. Incidence and Risk Factors for Psoriasis in the General Population. *Arch Dermatol*. 2007 Dec 1 [cited 2022 May 20];143(12).
  16. Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014 Mar;70(3):512–6.
  17. Langley RGB. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005 Mar 1;64(suppl\_2):ii18–23.
  18. Capon F. The Genetic Basis of Psoriasis. *IJMS*. 2017 Nov 25;18(12):2526.
  19. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *IJMS*. 2019 Mar 23;20(6):1475.
  20. Andressen C, Henseler T. [Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories]. *Hautarzt*. 1982 Apr;33(4):214–7.
  21. Alshobaili HA, Shahzad M, Al-Marshood A, Khalil A, Settin A, Barrimah I. Genetic background of psoriasis. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2010 Jan;4(1):23–9.
  22. Farber, E.M. and Nall, L. (1998) Epidemiology: Natural History and Genetics. In: Roenigk Jr., H.H. and Maibach, H.I., Eds., *Psoriasis*, Dekker, New York, 107-115.
  23. Capon F, Trembath RC, Barker JN. An update on the genetics of psoriasis. *Dermatologic Clinics*. 2004 Oct;22(4):339–47.
  24. Allen MH, Ameen H, Veal C, Evans J, Ramrakha-Jones VS, Marsland AM, et al. The Major Psoriasis Susceptibility Locus PSORS1 Is not a Risk Factor for Late-Onset Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005 Jan;124(1):103–6.
  25. Balendran N, Lee Clough R, Rafael Arguello J, Barber R, Veal C, Jones AB, et al. Characterization of the Major Susceptibility Region for Psoriasis at Chromosome 6p21.3. *Journal of Investigative Dermatology*. 1999 Sep;113(3):322–8.

- 
26. Capon F, Munro M, Trembath R, Barker J. Searching for the Major Histocompatibility Complex Psoriasis Susceptibility Gene. *Journal of Investigative Dermatology*. 2002 May;118(5):745–51.
  27. Mallon E, Bunker CB, Newson R. HLA-Cw6 and the Genetic Predisposition to Psoriasis: a Meta-Analysis of Published Serologic Studies. *Journal of Investigative Dermatology*. 1999 Oct;113(4):693–5.
  28. Singh S, Pradhan D, Puri P, Ramesh V, Aggarwal S, Nayek A, et al. Genomic alterations driving psoriasis pathogenesis. *Gene*. 2019 Jan;683:61–71.
  29. Elomaa O, Asumalahti K, Kariniemi AL, Karvonen SL, Peltonen J, Kere J, et al. HCR, a Candidate Gene for Psoriasis, Is Expressed Differently in Psoriasis and Other Hyperproliferative Skin Disorders and Is Downregulated by Interferon- $\gamma$  in Keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003 Dec;121(6):1360–4.
  30. Allen M, Ishida-Yamamoto A, McGrath J, Davison S, Iizuka H, Simon M, et al. Corneodesmosin Expression in Psoriasis Vulgaris Differs from Normal Skin and Other Inflammatory Skin Disorders. *Lab Invest*. 2001 Jul;81(7):969–76.
  31. Jonca N, Leclerc EA, Caubet C, Simon M, Guerrin M, Serre G. Corneodesmosomes and corneodesmosin: from the stratum corneum cohesion to the pathophysiology of genodermatoses. *European journal of dermatology: EJD*. 2011 May;21 Suppl 2:35–42.
  32. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NVC, Jenisch S, et al. Sequence and Haplotype Analysis Supports HLA-C as the Psoriasis Susceptibility 1 Gene. *The American Journal of Human Genetics*. 2006 May;78(5):827–51.
  33. Arakawa A, Siewert K, Stöhr J, Besgen P, Kim SM, Rühl G, et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *Journal of Experimental Medicine*. 2015 Dec 14;212(13):2203–12.
  34. Mabuchi T, Hirayama N. Binding Affinity and Interaction of LL-37 with HLA-C\*06:02 in Psoriasis. *The Journal of investigative dermatology*. 2016;136(9):1901–3.
  35. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of Psoriasis. *Annu Rev Immunol*. 2014 Mar 21;32(1):227–55.
  36. Hollox EJ, Huffmeier U, Zeeuwen PLJM, Palla R, Lascorz J, Rodijk-Olthuis D, et al. Psoriasis is associated with increased  $\beta$ -defensin genomic copy number. *Nat Genet*. 2008 Jan;40(1):23–5.
  37. Prans E, Kingo K, Traks T, Silm H, Vasar E, Kõks S. Copy number variations in IL22 gene are associated with Psoriasis vulgaris. *Human Immunology*. 2013 Jun;74(6):792–5.

- 
38. Wu Y, Zhang Z, Tao L, Chen G, Liu F, Wang T, et al. A High Copy Number of FCGR3B Is Associated with Psoriasis Vulgaris in Han Chinese. *Dermatology*. 2014;229(2):70–5.
  39. Coin LJM, Cao D, Ren J, Zuo X, Sun L, Yang S, et al. An exome sequencing pipeline for identifying and genotyping common CNVs associated with disease with application to psoriasis. *Bioinformatics*. 2012 Sep 15;28(18):i370–4.
  40. Xie S, Chen Z, Wang Q, Song X, Zhang L. Comparisons of gene expression in normal, lesional, and non-lesional psoriatic skin using DNA microarray techniques. *Int J Dermatol*. 2014 Oct;53(10):1213–20.
  41. Xu N, Meisgen F, Butler LM, Han G, Wang XJ, Söderberg-Nauclér C, et al. MicroRNA-31 Is Overexpressed in Psoriasis and Modulates Inflammatory Cytokine and Chemokine Production in Keratinocytes via Targeting Serine/Threonine Kinase 40. *J Invest Dermatol*. 2013 Jan 15;123(1):178–88.
  42. Liu Q, Wu DH, Han L, Deng JW, Zhou L, He R, et al. Roles of microRNAs in psoriasis: Immunological functions and potential biomarkers. *Exp Dermatol*. 2017 Apr;26(4):359–67.
  43. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *IJMS*. 2019 Sep 5;20(18):4347.
  44. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2002 May;16(3):241–8.
  45. Raychaudhuri SP, Jiang WY, Raychaudhuri SK. Revisiting the Koebner Phenomenon. *The American Journal of Pathology*. 2008 Apr;172(4):961–71.
  46. 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 Dec;7(1):1723.
  47. Rutter KJ, Watson REB, Cotterell LF, Brenn T, Griffiths CEM, Rhodes LE. Severely Photosensitive Psoriasis: A Phenotypically Defined Patient Subset. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009 Dec;129(12):2861–7.
  48. Ockenfels HM. Triggermechanismen der Psoriasis. *Hautarzt*. 2003 Mar;54(3):215–23.
  49. Bologna JL, editor. *Dermatology: ExpertConsult*. 3rd edition ff. Edinburgh: Elsevier; 2012.
  50. Balak D, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *PTT*. 2017 Dec;Volume 7:87–94.

- 
51. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clinics in Dermatology*. 2007 Nov;25(6):606–15.
  52. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2014 Feb;170(2):304–14.
  53. Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E, et al. Relationship Between Smoking and the Clinical Severity of Psoriasis. *Arch Dermatol* [Internet]. 2005 Dec 1 [cited 2022 May 22];141(12).
  54. Farkas Á, Kemény L. Alcohol, Liver, Systemic Inflammation and Skin: A Focus on Patients with Psoriasis. *Skin Pharmacol Physiol*. 2013;26(3):119–26.
  55. Setty AR. Obesity, Waist Circumference, Weight Change, and the Risk of Psoriasis in Women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med*. 2007 Aug 13;167(15):1670.
  56. Jensen P, Skov L. Psoriasis and Obesity. *Dermatology*. 2016;232(6):633–9.
  57. Holm JG, Thomsen SF. Type 2 diabetes and psoriasis: links and risks. *PTT*. 2019 Jan;Volume 9:1–6.
  58. Salihbegovic E, Hadzigraphic N, Suljagic E, Kurtalic N, Hadzic J, Zejcirovic A, et al. Psoriasis and Dyslipidemia. *Mater Sociomed*. 2015;27(1):15.
  59. Phan C, Sigal ML, Lhafa M, Barthélémy H, Maccari F, Estève E, et al. Metabolic comorbidities and hypertension in psoriasis patients in France. Comparisons with French national databases. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2016 Apr;143(4):264–74.
  60. de Brouwer SJM, van Middendorp H, Stormink C, Kraaimaat FW, Sweep FCGJ, de Jong EMGJ, et al. The psychophysiological stress response in psoriasis and rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol*. 2014 Apr;170(4):824–31.
  61. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, Borsellino G, Romanelli M. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. *IJMS*. 2018 Jan 8;19(1):179.
  62. de la Fuente-Núñez C, Silva ON, Lu TK, Franco OL. Antimicrobial peptides: Role in human disease and potential as immunotherapies. *Pharmacology & Therapeutics*. 2017 Oct;178:132–40.
  63. Alexander H, Nestle FO. Pathogenesis and immunotherapy in cutaneous psoriasis: what can rheumatologists learn? *Current Opinion in Rheumatology*. 2017 Jan;29(1):71–8.



- 
64. Dombrowski Y, Peric M, Koglin S, Kammerbauer C, Göß C, Anz D, et al. Cytosolic DNA Triggers Inflammasome Activation in Keratinocytes in Psoriatic Lesions. *Sci Transl Med* [Internet]. 2011 May 11 [cited 2022 May 23];3(82).
  65. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S. Interleukin 17A: Toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014 Jul;71(1):141–50.
  66. Calzavara Pinton P, Saurat JH. *Dermatologia e malattie sessualmente trasmesse*. Milano: Edra; 2019.
  67. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet*. 2007 Jul;370(9583):263–71.
  68. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmunity Reviews*. 2014 Apr;13(4–5):490–5.
  69. Zattra E, Belloni Fortina A, Peserico A, Alaibac M. Erythroderma in the era of biological therapies. *Eur J Dermatol*. 2012 Apr;22(2):167–71.
  70. Sarac G, Koca TT, Baglan T. A brief summary of clinical types of psoriasis. *North Clin Istanbul*. 2016;3(1):79–82.
  71. Petley Adam A, Balkrishnan R, Rapp SR, Fleischer AB, Feldman SR. Patients with palmoplantar psoriasis have more physical disability and discomfort than patients with other forms of psoriasis: implications for clinical practice. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003 Aug;49(2):271–5.
  72. Kim KH, Kim HL, Suh HY, Jeon JW, Ahn JY, Park MY, et al. A Case of Acrodermatitis Continua Accompanying with Osteolysis and Atrophy of the Distal Phalanx That Evoluted into Generalized Pustular Psoriasis. *Ann Dermatol*. 2016 Dec;28(6):794–5.
  73. Griffiths CEM, van de Kerkhof P, Czarnecka-Operacz M. Psoriasis and Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelberg)*. 2017 Jan;7(Suppl 1):31–41.
  74. Guilhou JJ. *Psoriasis : diagnostic et étiopathogénie*. EMC - Dermatologie. 2006 Jan;1(1):1–17.
  75. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665–73.
  76. Oliveira M de FSP de, Rocha B de O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015 Feb;90(1):9–20.

- 
77. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. The Risk of Mortality in Patients With Psoriasis: Results From a Population-Based Study. *Arch Dermatol* [Internet]. 2007 Dec 1 [cited 2022 Jun 4];143(12).
  78. Gulliver W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2008 Sep;159:2–9.
  79. Binus AM, Han J, Qamar AA, Mody EA, Holt EW, Qureshi AA. Associated comorbidities in psoriasis and inflammatory bowel disease: Comorbidities in psoriasis and inflammatory bowel disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012 May;26(5):644–50.
  80. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999 Sep;41(3):401–7.
  81. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol*. 2001 Mar;137(3):280–4.
  82. Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *The Lancet*. 2006 Jan;367(9504):29–35.
  83. Ferreira BR, Pio-Abreu JL, Reis JP, Figueiredo A. Analysis of the Prevalence of Mental Disorders in Psoriasis: The Relevance of Psychiatric Assessment in Dermatology. *Psychiatr Danub*. 2017 Dec;29(4):401–6.
  84. Masmoudi J, Maalej I, Masmoudi A, Rached H, Rebai A, Turki H, et al. [Alexithymia and psoriasis: a case-control study of 53 patients]. *Encephale*. 2009 Feb;35(1):10–7.
  85. Fraga NA de A, Oliveira M de FP de, Follador I, Rocha B de O, Rêgo VR. Psoriasis and uveitis: a literature review. *An Bras Dermatol*. 2012 Dec;87(6):877–83.
  86. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Psoriasis: A Population-Based Study in the United Kingdom. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012 Mar;132(3):556–62.
  87. Davidovici BB, Sattar N, Jörg PC, Puig L, Emery P, Barker JN, et al. Psoriasis and Systemic Inflammatory Diseases: Potential Mechanistic Links between Skin Disease and Co-Morbid Conditions. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010 Jul;130(7):1785–96.

- 
88. Tablazon ILD, Al-Dabagh A, Davis SA, Feldman SR. Risk of Cardiovascular Disorders in Psoriasis Patients: Current and Future. *Am J Clin Dermatol*. 2013 Feb;14(1):1–7.
  89. Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, Krishnamoorthy P, Shin DB, Troxel AB, et al. Attributable Risk Estimate of Severe Psoriasis on Major Cardiovascular Events. *The American Journal of Medicine*. 2011 Aug;124(8):775.e1-775.e6.
  90. Miele L, Vallone S, Cefalo C, La Torre G, Di Stasi C, Vecchio FM, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *Journal of Hepatology*. 2009 Oct;51(4):778–86.
  91. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The Risk of Lymphoma in Patients with Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2006 Oct;126(10):2194–201.
  92. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and Risk of Incident Cancer: An Inception Cohort Study with a Nested Case–Control Analysis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009 Nov;129(11):2604–12.
  93. Stern RS, Laird N, for the Photochemotherapy Follow-up Study. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. *Cancer*. 1994 Jun 1;73(11):2759–64.
  94. Benotmane MB Kada. Cardiovascular Complications of Psoriasis: Does Obstructive Sleep Apnoea Play a Role? *Acta Dermato-Venereologica*. 1999 May 28;79(3):234–234.
  95. Dreiherr J, Weitzman D, Shapiro J, Davidovici B, Cohen AD. Psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study. *British Journal of Dermatology*. 2008 Oct;159(4):956–60.
  96. Chiang YY, Lin HW. Association between psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study in Taiwan: Association between psoriasis and COPD in Taiwan. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012 Jan;26(1):59–65.
  97. Millard TP, Antoniades L, Evans AV, Smith HR, Spector TD, Barker JNWN. Bone mineral density of patients with chronic plaque psoriasis: Bone mineral density in psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2001 Jul;26(5):446–8.
  98. Hofbauer LC, Schoppet M, Christ M, Teichmann J, Lange U. Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and osteoprotegerin serum levels in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2006 Aug 9;45(10):1218–22.

- 
99. Attia EAS, Khafagy A, Abdel-Raheem S, Fathi S, Saad AA. Assessment of osteoporosis in psoriasis with and without arthritis: correlation with disease severity: Assessment of osteoporosis in psoriasis. *International Journal of Dermatology*. 2011 Jan;50(1):30–5.
  100. Goulding JMR, Price CL, Defty CL, Hulangamuwa CS, Bader E, Ahmed I. Erectile dysfunction in patients with psoriasis: increased prevalence, an unmet need, and a chance to intervene: Erectile dysfunction in patients with psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2011 Jan;164(1):103–9.
  101. Wylie G, Evans CD, Gupta G. Reduced libido and erectile dysfunction: rarely reported side-effects of methotrexate. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2009 Oct;34(7):e234–e234.
  102. Rossi M, Pellegrino M. Acitretin-associated erectile dysfunction: a case report. *Cases Journal*. 2009 Dec;2(1):210.
  103. Sheu JJ, Wang KH, Lin HC, Huang CC. Psoriasis is associated with an increased risk of parkinsonism: A population-based 5-year follow-up study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013 Jun;68(6):992–9.
  104. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *The Lancet*. 2015 Sep;386(9997):983–94.
  105. Gladman DD. Clinical Features and Diagnostic Considerations in Psoriatic Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2015 Nov;41(4):569–79.
  106. Llamas-Velasco M, de la Cueva P, Notario J, Martínez-Pilar L, Martorell A, Moreno-Ramírez D. Moderate Psoriasis: A Proposed Definition. *Actas Dermosifiliogr*. 2017 Dec;108(10):911–7.
  107. Schmitt J, Wozel G. The Psoriasis Area and Severity Index Is the Adequate Criterion to Define Severity in Chronic Plaque-Type Psoriasis. *Dermatology*. 2005;210(3):194–9.
  108. Long CC, Finlay AY, Averill RW. The rule of hand: 4 hand areas = 2 FTU = 1 g. *Arch Dermatol*. 1992 Aug;128(8):1129–30.
  109. Ramsay B, Lawrence CM. Measurement of involved surface area in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 1991 Jun;124(6):565–70.
  110. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238–44.
  111. Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): Why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012 Mar;66(3):369–75.

- 
112. Feldman SR. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005 Mar 1;64(suppl\_2):ii65–8.
  113. Feldman SR, Fleischer AB, Reboussin DM, Rapp SR, Lyn Exum M, Clark AR, et al. The Self-Administered Psoriasis Area and Severity Index Is Valid and Reliable. *Journal of Investigative Dermatology*. 1996 Jan;106(1):183–6.
  114. SNLGI-ISS. *Il Trattamento Della Psoriasi Nell'adulto.*; 2016.
  115. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol*. 2005 May;152(5):861–7.
  116. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Edwards G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD005028.
  117. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Apr;60(4):643–59.
  118. Papp K, Gulliver W, Lynde C, Poulin Y, Ashkenas J, Canadian Psoriasis Guidelines Committee. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview. *J Cutan Med Surg*. 2011 Aug;15(4):210–9.
  119. Ashcroft DM. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ*. 2000 Apr 8;320(7240):963–7.
  120. Weinstein GD, Koo JYM, Krueger GG, Lebwohl MG, Lowe NJ, Menter MA, et al. Tazarotene cream in the treatment of psoriasis: Two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled studies of the safety and efficacy of tazarotene creams 0.05% and 0.1% applied once daily for 12 weeks. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003 May;48(5):760–7.
  121. Veraldi S, Caputo R, Pacifico A, Peris K, Soda R, Chimenti S. Short Contact Therapy with Tazarotene in Psoriasis Vulgaris. *Dermatology*. 2006;212(3):235–7.
  122. Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of Association between Exposure to Topical Calcineurin Inhibitors and Skin Cancer in Adults. *Dermatology*. 2007;214(4):289–95.
  123. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol*. 1999 Jan;38(1):16–24.

- 
124. Tiplica GS, Salavastru C. Mometasone furoate 0.1% and salicylic acid 5% vs. mometasone furoate 0.1% as sequential local therapy in psoriasis vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009 Aug;23(8):905–12.
  125. Jekler J, Swanbeck G. One-minute dithranol therapy in psoriasis: a placebo-controlled paired comparative study. *Acta Derm Venereol*. 1992 Nov;72(6):449–50.
  126. De Korte J, Van Der Valk PGM, Sprangers MAG, Damstra RJ, Kunkeler ACM, Lijnen RLP, et al. A comparison of twice-daily calcipotriol ointment with once-daily short-contact dithranol cream therapy: quality-of-life outcomes of a randomized controlled trial of supervised treatment of psoriasis in a day-care setting: Calcipotriol vs. dithranol for psoriasis: quality of life outcomes. *British Journal of Dermatology*. 2007 Dec 7;158(2):375–81.
  127. Hutchinson PE, Marks R, White J. The efficacy, safety and tolerance of calcitriol 3 microg/g ointment in the treatment of plaque psoriasis: a comparison with short-contact dithranol. *Dermatology*. 2000;201(2):139–45.
  128. Mahrle G. Dithranol. *Clin Dermatol*. 1997 Oct;15(5):723–37.
  129. Jones SK, Campbell WC, Mackie RM. Out-patient treatment of psoriasis: short contact and overnight dithranol therapy compared. *Br J Dermatol*. 1985 Sep;113(3):331–7.
  130. Fleischmann HE. Short-contact anthralin therapy for psoriasis. *West J Med*. 1987 Oct;147(4):461.
  131. Loffler H, Effendy I, Happle R. Skin susceptibility to dithranol: contact allergy or irritation? *Eur J Dermatol*. 1999 Feb;9(1):32–4.
  132. Péc J, Strmenová M, Palencárová E, Pullmann R, Funiaková S, Visnovský P, et al. Salicylate intoxication after use of topical salicylic acid ointment by a patient with psoriasis. *Cutis*. 1992 Oct;50(4):307–9.
  133. Ramsay B, Lawrence CM, Bruce JM, Shuster S. The effect of triethanolamine application on anthralin-induced inflammation and therapeutic effect in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Jul;23(1):73–6.
  134. Koo J. Systemic sequential therapy of psoriasis: A new paradigm for improved therapeutic results. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999 Sep;41(3):S25–8.
  135. Lebwohl M, Drake L, Menter A, Koo J, Gottlieb AB, Zanolli M, et al. Consensus conference: Acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001 Oct;45(4):544–53.

- 
136. Weinstein GD, Frost P. Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch Dermatol.* 1971 Jan;103(1):33–8.
  137. Jeffes EWB, McCullough JL, Pittelkow MR, McCormick A, Almanzor J, Liu G, et al. Methotrexate Therapy of Psoriasis: Differential Sensitivity of Proliferating Lymphoid and Epithelial Cells to the Cytotoxic and Growth-Inhibitory Effects of Methotrexate. *Journal of Investigative Dermatology.* 1995 Feb;104(2):183–8.
  138. Buccheri L, Katchen BR, Karter AJ, Cohen SR. Acitretin therapy is effective for psoriasis associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol.* 1997 Jun;133(6):711-5.
  139. Saporito FC, Menter MA. Methotrexate and psoriasis in the era of new biologic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2004 Feb;50(2):301–9.
  140. Mahrle G, Schulze HJ, Bräutigam M, Mischer P, Schopf R, Jung EG, et al. Anti-inflammatory efficacy of low-dose cyclosporin A in psoriatic arthritis. A prospective multicentre study. *Br J Dermatol.* 1996 Nov;135(5):752–7.
  141. Malatjalian DA, Ross JB, Williams CN, Colwell SJ, Eastwood BJ. Methotrexate hepatotoxicity in psoriatics: report of 104 patients from Nova Scotia, with analysis of risks from obesity, diabetes and alcohol consumption during long term follow-up. *Can J Gastroenterol.* 1996 Oct;10(6):369–75.
  142. Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, Marchesoni A, Cutolo M, Ferraccioli G, et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2001 Oct;28(10):2274–82.
  143. Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, Schwartz L. Cyclosporin-induced hypertension: incidence, pathogenesis and management. *Drug Saf.* 1999 May;20(5):437–49.
  144. American Academy of Dermatology Work Group, Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jul;65(1):137–74.
  145. Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet.* 2001 Sep 29;358(9287):1042–5.
  146. Gollnick H, Altmeyer P, Kaufmann R, Ring J, Christophers E, Pavel S, et al. Topical calcipotriol plus oral fumaric acid is more effective and faster

- 
- acting than oral fumaric acid monotherapy in the treatment of severe chronic plaque psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 2002;205(1):46–53.
147. Kolbach DN, Nieboer C. Fumaric acid therapy in psoriasis: results and side effects of 2 years of treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Nov;27(5 Pt 1):769–71.
148. Mrowietz U, Asadullah K. Dimethylfumarate for psoriasis: more than a dietary curiosity. *Trends Mol Med*. 2005 Jan;11(1):43–8.
149. Roll A, Reich K, Boer A. Use of fumaric acid esters in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007 Apr;73(2):133–7.
150. Man I, Crombie IK, Dawe RS, Ibbotson SH, Ferguson J. The photocarcinogenic risk of narrowband UVB (TL-01) phototherapy: early follow-up data. *Br J Dermatol*. 2005 Apr;152(4):755–7.
151. Lui H. Phototherapy of psoriasis: update with practical pearls. *J Cutan Med Surg*. 2002 Jun;6(3 Suppl):17–21.
152. Zanolli M. Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Aug;49(2 Suppl):S78-86.
153. Ozawa M, Ferenczi K, Kikuchi T, Cardinale I, Austin LM, Coven TR, et al. 312-nanometer ultraviolet B light (narrow-band UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions. *J Exp Med*. 1999 Feb 15;189(4):711–8.
154. Raschka C, Koch HJ. Longterm treatment of psoriasis using fumaric acid preparations can be associated with severe proximal tubular damage. *Hum Exp Toxicol*. 1999 Dec;18(12):738–9.
155. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JYM, Lebwohl M, Lim HW, van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010 Jan;62(1):114–35.
156. Walters IB, Burack LH, Coven TR, Gilleaudeau P, Krueger JG. Suberythemogenic narrow-band UVB is markedly more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Jun;40(6 Pt 1):893–900.
157. Johnson R, Staiano-Coico L, Austin L, Cardinale I, Nabeya-Tsukifuji R, Krueger JG. PUVA treatment selectively induces a cell cycle block and subsequent apoptosis in human T-lymphocytes. *Photochem Photobiol*. 1996 May;63(5):566–71.



- 
158. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011 Jan;303(1):1–10.
  159. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Läärä E, Poikolainen K, Karvonen J. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol.* 2000 Mar;114(3):587–90.
  160. Helliwell PS. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2005 Mar 1;64(suppl\_2):ii3–8.
  161. Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Cinque B, Millimaggi D, Morera R, Ricevuti L, et al. Defective mucosal T cell death is sustainably reverted by infliximab in a caspase dependent pathway in Crohn’s disease. *Gut.* 2004 Jan;53(1):70–7.
  162. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D’ Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn’s disease. *N Engl J Med.* 2003 Feb 13;348(7):601–8.
  163. Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, Pangan AL, Kupper H, Fitzpatrick SB, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jul;65(7):889–94.
  164. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008 Feb;117(2):244–79.
  165. Campa M, Mansouri B, Warren R, Menter A. A Review of Biologic Therapies Targeting IL-23 and IL-17 for Use in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016 Mar;6(1):1–12.
  166. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. *N Engl J Med.* 2014 Jul 24;371(4):326–38.
  167. Mu X, Fardy J, Reid S, Trahey J. Severe drug-associated colitis with Crohn’s features in setting of ixekizumab therapy for chronic plaque psoriasis. *BMC Gastroenterol.* 2021 Dec;21(1):361.
  168. Johansson E, Nuñez M, Svedbom A, Dilla T, Hartz S. Cost effectiveness of ixekizumab versus secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in Spain. *CEOR.* 2018 Nov;Volume 10:747–59.
  169. Fiorentino D, Ho V, Lebwohl MG, Leite L, Hopkins L, Galindo C, et al. Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2017 Nov;77(5):845-854.e5.

- 
170. Ruiz-Villaverde R, Rodriguez-Fernandez-Freire L, Armario-Hita JC, Pérez-Gil A, Galán-Gutiérrez M. Guselkumab: Mid-term effectiveness, drug survival, and safety in real clinical practice. *Dermatologic Therapy* [Internet]. 2021 Mar [cited 2022 Jun 6];34(2).
  171. Al-Salama ZT, Scott LJ. Guselkumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Dec;19(6):907–18.
  172. Näslund-Koch C, Zachariae C, Skov L. Tildrakizumab: An Evidence-Based Review of Its Use in the Treatment of Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:903–16.
  173. Horn EJ, Chambers CD, Menter A, Kimball AB. Pregnancy outcomes in psoriasis: Why do we know so little? *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009 Aug;61(2):e5–8.
  174. Weatherhead S, Robson SC, Reynolds NJ. Management of psoriasis in pregnancy. *BMJ*. 2007 Jun 9;334(7605):1218–20.
  175. Lam J, Polifka JE, Dohil MA. Safety of dermatologic drugs used in pregnant patients with psoriasis and other inflammatory skin diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008 Aug;59(2):295–315.
  176. Griffiths CEM. Management of psoriasis in pregnancy: time to deliver? *British Journal of Dermatology*. 2010 Aug;163(2):235–235.
  177. Yang YW, Chen CS, Chen YH, Lin HC. Psoriasis and pregnancy outcomes: A nationwide population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011 Jan;64(1):71–7.
  178. Bandoli G, Johnson DL, Jones KL, Lopez Jiminez J, Salas E, Mirrasoul N, et al. Potentially modifiable risk factors for adverse pregnancy outcomes in women with psoriasis: Risk factors for adverse pregnancy outcomes with psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2010 Aug;163(2):334–9.
  179. Koo K, Nakamura M, Lebwohl M. Article Commentary: The Natural Course of Psoriasis: Data from a Rare ‘Experiment of Nature’ in Maoist China. *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*. 2017 Jun;2(3):39–40.
  180. Özkesici-Kurt B, Dönmez L, Nazlım B, Bozkurt S, Akman-Karakaş A, Yılmaz E, et al. Defining the Natural Course of Psoriasis: A Single-Center Cohort Study of 100 Patients. *tdd*. 2018 Apr 2;12(1):33–7.
  181. Svedbom A, Mallbris L, Larsson P, Nikamo P, Wolk K, Kjellman P, et al. Long-term Outcomes and Prognosis in New-Onset Psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2021 Jun 1;157(6):684.

- 
182. Sakai R, Matsui S, Fukushima M, Yasuda H, Miyauchi H, Miyachi Y. Prognostic Factor Analysis for Plaque Psoriasis. *Dermatology*. 2005;211(2):103–6.
  183. Cemil BC, Cengiz FP, Atas H, Ozturk G, Canpolat F. Sex hormones in male psoriasis patients and their correlation with the Psoriasis Area and Severity Index. *J Dermatol*. 2015 May;42(5):500–3.
  184. Theodorakopoulou E, Yiu ZZN, Bundy C, Chularojanamontri L, Gittins M, Jamieson LA, et al. Early- and late-onset psoriasis: a cross-sectional clinical and immunocytochemical investigation. *Br J Dermatol*. 2016 Nov;175(5):1038–44.
  185. Sobhan M, Farshchian M. Associations between body mass index and severity of psoriasis. *CCID*. 2017 Nov;Volume 10:493–8.
  186. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Mar;15(3):153–66.



## **RINGRAZIAMENTI**

Questo spazio lo dedico alle persone che, con il loro supporto, mi hanno aiutato ad arrivare fin qui e a portare a termine questo percorso di studi.

Non posso non ringraziare la mia famiglia che da sempre mi sostiene nella realizzazione dei miei progetti.

Grazie ai miei amici e coinquilini per essere stati sempre presenti e un ringraziamento speciale a Pietro per aver ascoltato i miei sfoghi e per tutti i momenti di spensieratezza.