



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA

TESI DI LAUREA

**NUOVI SVILUPPI NEL TRATTAMENTO
DELLA PSORIASI IN ETÀ PEDIATRICA**

RELATORE: PROF. ALESSANDRA SEMENZATO

LAUREANDO: ENRICO NICOLETTI

ANNO ACCADEMICO 2018/2019

Ai miei genitori

INDICE

INDICE ABBREVIAZIONI	3
CAPITOLO 1: LA PSORIASI NEL BAMBINO	5
1.1: Introduzione	5
1.2: Epidemiologia	6
1.3: Predisposizione genetica	8
1.4: Eziopatogenesi	11
1.5: Tipi di psoriasi nel bambino	12
1.6: Valutare la gravità della malattia	16
1.7: La psoriasis area and severity index (PASI)	16
CAPITOLO 2: COMORBILITÀ	19
2.1: Quadro generale	19
2.2: Rapporti tra obesità, psoriasi e artrite psoriasica	22
2.3: Insulino-resistenza	24
2.4: NAFLD	26
2.5: Dislipidemia aterogenica	28
2.6: Ipertensione	29
CAPITOLO 3: TRATTAMENTI FARMACOLOGICI	31
3.1: Trattamenti topici	31
3.2: Fototerapia	38
3.3: Trattamenti sistemici	40
3.4: Farmaci biologici	48
3.5: Opzioni terapeutiche emergenti nel trattamento della psoriasi	52
3.6: Algoritmo di trattamento	54
CAPITOLO 4: NUOVO APPROCCIO ALLA TERAPIA E PROSPETTIVE FUTURE	57
4.1: Ruolo della pelle	58
4.2: Il ruolo della filaggrina nella pelle e le conseguenze strutturali e biofisiche della carenza di filaggrina nella psoriasi	59
4.3: Fattori che determinano la patogenesi epidermica della psoriasi	63
4.4: Emollienti, idratanti e agenti cheratolitici	68
4.5: Nuove terapie topiche per il trattamento della psoriasi	75

CONCLUSIONI	81
BIBLIOGRAFIA	85
RINGRAZIAMENTI	91

INDICE ABBREVIAZIONI

ACE	ENZIMA DI CONVERSIONE DELL'ANGIOTENSINA
AD	DERMATITE ATOPICA
BB-UVB	BANDA LARGA ULTRAVIOLETTA B
BMI	INDICE DI MASSA CORPOREA
CHMP	COMITATO PER I MEDICINALI PER USO UMANO
CSA	CICLOSPORINA
FAE	ESTERI DELL'ACIDO FUMARICO
FDA	FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
HDL	LIPOPROTEINE AD ALTA DENSITÀ
HLA	ANTIGENE LEUCOCITARIO UMANO
IFN- γ	INTERFERONE GAMMA
IL12	INTERLEUCHINA 12
IL17A	INTERLEUCHINA 17A
IL17F	INTERLEUCHINA 17F
IL22	INTERLEUCHINA 22
IL23	INTERLEUCHINA 23
IR	RECETTORE DELL'INSULINA
IRS-1	SUBSTRATO 1 DEL RECETTORE DELL'INSULINA
JIA	ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE
LDL	LIPOPROTEINE A BASSA DENSITÀ
MAPK	PROTEIN-CHINASI RAS-MITOGEN ATTIVATA
MTX	METOTREXATO
NAFLD	STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA
NASA	STEATOEPATITE NON ALCOLICA
NKT	CELLULE NATURAL KILLER T
NMF	NATURAL MOISTURIZING FACTORS
OPN	OSTEOPONTINA
PASI	PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX
PGA	PHYSICIAN'S GLOBAL ASSESSMENT
PI3K	FOSFATIDILINOSITOLO 3-CHINASI
PSA	ARTRITE PSORIASICA
PSO	PSORIASI
PSORS	LOCUS DI SUSCETTIBILITÀ ALLA PSORIASI
PUVA	PSORALENI FOTOSENSIBILIZZANTI
SC	STRATO CORNEO

TCI	INIBITORI TOPICI DELLA CALCINEURINA
TCS	CORTICOSTEROIDI TOPICI
TEWL	TRANS EPIDERMAL WATER LOSS
Th17	LINFOCITI T – HELPER 17
TNF- α	FATTORE DI NECROSI TUMORALE ALFA
UE	UNIONE EUROPEA
VEGF	VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR
ω -3	OMEGA 3

CAPITOLO 1: LA PSORIASI NEL BAMBINO

1.1: Introduzione

La psoriasi, una malattia cronica che colpisce circa il 2-3% della popolazione, è caratterizzata da un'iperproliferazione anomala dei cheratinociti, con conseguente ispessimento dell'epidermide e dello strato corneo. Al giorno d'oggi è accettato che la psoriasi sia una malattia infiammatoria cronica, ricorrente, immuno-mediata, con una riconosciuta predisposizione genetica. Il difetto immunitario primario sembra essere un aumento della segnalazione cellulare attraverso chemochine e citochine, che agiscono regolando l'espressione genica, causando iperproliferazione dei cheratinociti. I linfociti T e le loro citochine e chemochine sembrano essere la causa dello sviluppo e della persistenza della lesione, sebbene altre cellule, come le cellule endoteliali, le cellule dendritiche, i neutrofili e i cheratinociti giocano anche un ruolo importante, insieme ad altre citochine e fattori di crescita¹. Attualmente, si pensa che lo sviluppo della psoriasi dipenda dall'infiltrazione cutanea delle cellule T helper (Th)1/Th17, che stimolano i macrofagi e le cellule dendritiche dermiche a rilasciare mediatori. Questi ultimi sostengono l'infiammazione e causano una proliferazione anomala dei cheratinociti. L'interleuchina IL-23 ha il giusto potenziale per attivare le cellule Th17, stimolando la loro sopravvivenza e proliferazione e funge da regolatore principale delle citochine nella psoriasi. Pertanto, l'asse IL-23 / Th17 sembra giocare un ruolo importante nella psoriasi e spiega l'iperplasia dei cheratinociti psoriasici e perché i neutrofili appaiono in una malattia infiammatoria cronica, quale la psoriasi².

I pazienti con psoriasi richiedono una gestione individuale e una pianificazione a lungo termine delle strategie terapeutiche. Il rapporto rischio-beneficio e il rapporto costo-efficacia dei diversi trattamenti devono essere attentamente valutati. La terapia viene scelta in base al tipo di pelle, alla storia clinica, all'età del paziente, alla gravità della patologia e alla risposta ai trattamenti pregressi. I farmaci topici sono, di solito, scelti per le forme più lievi, invece la fototerapia, la fotochemioterapia e i farmaci sistemici per psoriasi da moderata a grave. I farmaci

biologici, più recenti terapie per la psoriasi, sono particolarmente utilizzati nelle forme gravi.

1.2: Epidemiologia

La psoriasi colpisce circa 125 milioni di persone in tutto il mondo (National Psoriasis Foundation), è più comune nei caucasici e colpisce allo stesso modo uomini e donne. La prevalenza della psoriasi nella popolazione del Nord Europa e della Scandinavia è dell'1-3%. Mentre è relativamente comune nei giapponesi, è meno comune nei cinesi, eschimesi, africani occidentali e neri nordamericani, molto rara nei nativi nordamericani e sudamericani e negli aborigeni australiani³. In Italia la prevalenza è stimata tra il 2,8% e il 3,1% della popolazione; in pratica gli italiani affetti dalla malattia sono 1,5-2,5 milioni. Le cause delle variazioni fra popolazioni ed etnie diverse sono probabilmente genetiche e ambientali. A sostegno di questa tesi, studi basati sulla popolazione e sui gemelli indicano che la psoriasi è una malattia ereditaria con una modalità di ereditarietà poligenica⁴. In ogni caso, l'incidenza della psoriasi sembra essere influenzata anche dalla latitudine.

La psoriasi può manifestarsi in qualsiasi momento della vita e di solito persiste per tutta la vita, anche se a fasi alterne. L'età media di esordio è 33 anni e il 75% dei soggetti colpiti sviluppa la malattia prima dei 46 anni⁵. È stato anche osservato che, quando la psoriasi si manifesta in giovane età, l'esordio della malattia è bimodale, con un picco a 16-22 anni e un altro a 57-60 anni. L'età di esordio è leggermente più precoce nelle donne che negli uomini. La psoriasi è una malattia recidivante, sebbene la remissione naturale si verifichi in circa un terzo dei pazienti. Ci sono due tipi di psoriasi, definiti dall'età di insorgenza: tipo I, quando si verifica prima dei 40 anni di età e tipo II, quando si verifica dopo i 40 anni. La malattia di tipo I rappresenta oltre il 75% dei casi. Questi pazienti sono molto più propensi a esprimere suscettibilità nei loci dell'antigene leucocitario umano (HLA) e ad avere una malattia più grave e ricorrente rispetto ai pazienti con psoriasi di tipo II. Il decorso e il progresso della psoriasi sono apparentemente imprevedibili.

L'età media di esordio infantile è compresa tra 7 e 10 anni. Nei bambini, la prevalenza della malattia secondo la letteratura medica varia a seconda della popolazione e dell'età, con l'1% come cifra comune. Un terzo della psoriasi inizia nell'infanzia, e la psoriasi rappresenta il 4,1% di tutte le dermatosi osservate nei bambini di età inferiore ai 16 anni in Europa e Nord America. Questi dati potrebbero essere sottostimati, poiché alcuni pazienti con malattia lieve potrebbero non essere curati o potrebbero essere mal diagnosticati.

L'aumento delle diagnosi di psoriasi pediatrica registrate può derivare da fattori scatenanti come stress, infezione, trauma e obesità. L'età di esordio varia con il sottotipo di psoriasi; ad esempio, l'insorgenza precoce della malattia è stata segnalata per la psoriasi pustolosa. Circa il 30% dei bambini con psoriasi ha un parente di primo grado affetto, e una storia familiare positiva può predire l'insorgenza precoce della malattia. Poiché mancano studi sulla popolazione particolarmente approfonditi e validi per significativi periodi di tempo, l'epidemiologia e la storia della psoriasi ad esordio infantile sono argomento di particolare interesse scientifico⁶.

1.3: Predisposizione genetica

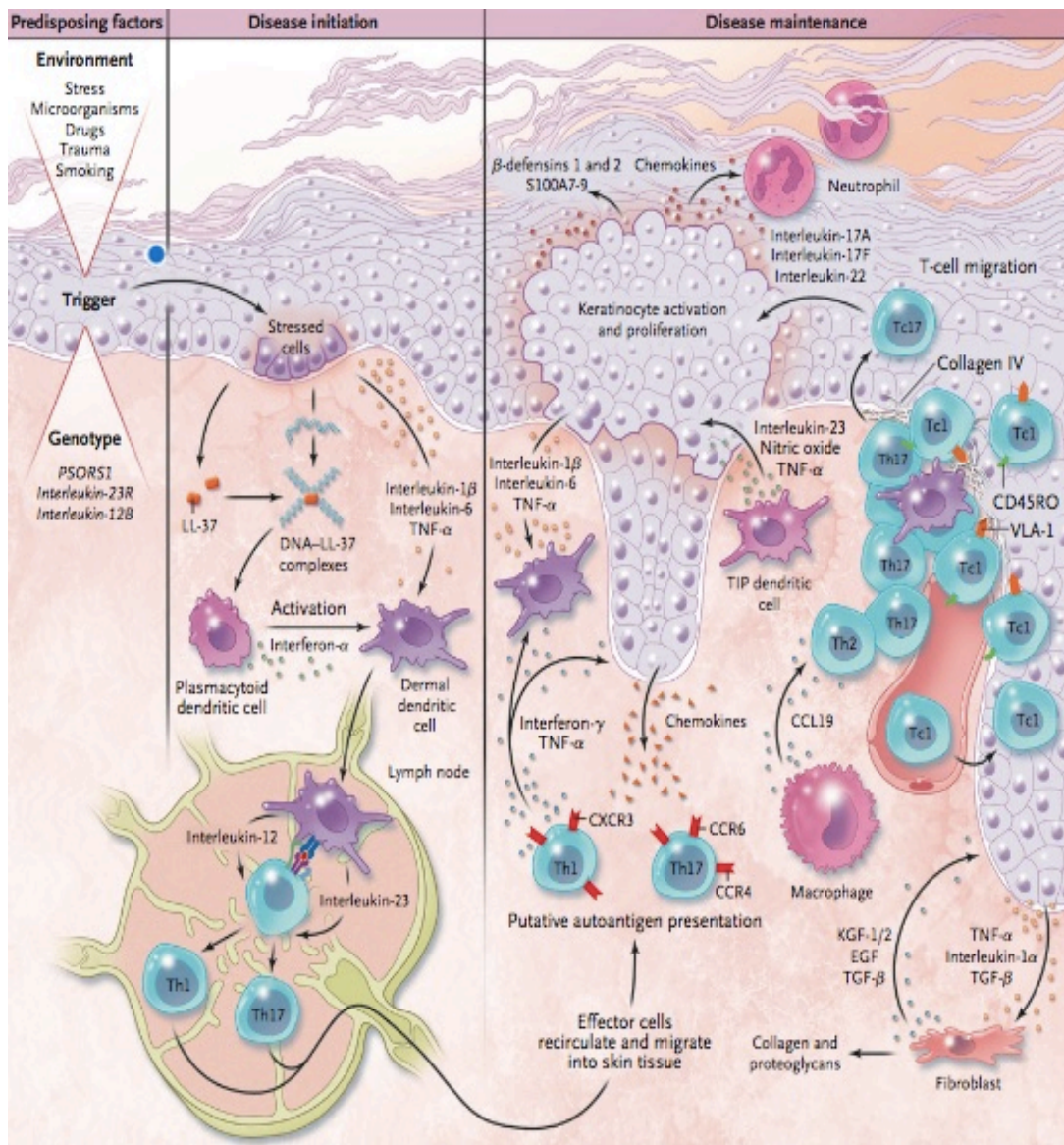


Figura 1.1: Panoramica della patogenesi della Psoriasi⁷

La psoriasi viene generalmente identificata da lesioni cutanee eritematose, esposte e squamose. Queste caratteristiche cliniche sono spiegate da una crescita e dilatazione dei vasi sanguigni superficiali e da un'iperplasia dell'epidermide. La crescita epidermica si verifica in uno schema definito iperplasia "psoriasiforme", che descrive sia l'ispessimento (acantosi), sia i cambiamenti di differenziazione⁷.

Nell'epidermide psoriasica, i cheratinociti proliferano e maturano rapidamente, cosicché la differenziazione terminale, che si verifica normalmente nei cheratinociti granulari e quindi nei corneociti, è incompleta. I cheratinociti anomali conservano i nuclei intatti (paracheratosi) e rilasciano pochi lipidi extracellulari che normalmente "cementano" i corneociti. L'incapacità dei corneociti psoriasici di impilarsi normalmente e di secernere i lipidi extracellulari causa il ridimensionamento della barriera protettiva e una sua interruzione, mentre una marcata dilatazione dei vasi sanguigni nel derma causa il visibile rossore delle lesioni cutanee psoriasiche. L'estesa infiltrazione di cellule immunitarie mononucleate nel derma e nell'epidermide (cellule T e cellule dendritiche del derma e leucociti polimorfonucleati come i neutrofili all'interno di piccoli focolai nello strato corneo) è un'altra caratteristica che definisce l'istopatologia della psoriasi e un punto chiave della sua patogenesi. La patogenesi della psoriasi è considerata un processo immunologicamente mediato che si svolge su un favorevole sfondo genetico. Secondo questa visione, la presenza di un antigene ancora sconosciuto causa la generazione di cellule T effettrici, che si infiltrano nella pelle e iniziano il processo infiammatorio⁷. Fondamentalmente due diversi tipi di cellule interagiscono nella formazione di una lesione psoriasica: cheratinociti e leucociti mononucleati. Mentre i cheratinociti possono essere visti non solo come cellule spettatrici in termini di attivazione immunitaria, è più probabile che siano partecipanti attivi nel reclutamento e nell'attivazione dei leucociti nelle lesioni psoriasiche. Quindi, nella lesione psoriasica, ci sono due serie di risposte cellulari: l'equilibrio tra l'attivazione di cellule immunitarie innate e acquisite e i fattori prodotti dai cheratinociti epidermici che influenzano direttamente le cellule T e le cellule dendritiche. La psoriasi è caratterizzata dall'attivazione di cellule T helper 1 (Th1), con produzione di interferone-gamma (IFN- γ) e di fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) sotto l'influenza dell'interleuchina-12 (IL-12). Tuttavia, in questa malattia infiammatoria, vi è una crescente evidenza dell'importanza di una nuova popolazione di cellule T, le cellule Th17. Le cellule Th17 sono stimulate da IL-23 (che condivide la subunità p40 con IL-12) per produrre IL-17 e anche IL-22, che è stato recentemente dimostrato essere un importante generatore di acantosi nella psoriasi⁷. Le cellule T non convenzionali, comprese le cellule natural killer T (NKT), contribuiscono al

progresso della malattia. I processi chiave nel mantenimento della malattia sono il rilascio di IL-23 da cellule dendritiche dermiche, la produzione di mediatori pro-infiammatori come IL-17A, IL-17F, IL-22 da cellule Th17 e Tc17 e cellule IFN- γ e TNF- α da cellule Th1 e Tc1 (Figura 1.1). Inoltre, nonostante le alterazioni intrinseche nei cheratinociti siano cruciali per lo sviluppo delle lesioni psoriasiche, una funzione deregolata di altre cellule cutanee residenti, come i fibroblasti e le cellule endoteliali, può anche contribuire alla patogenesi della malattia. L'interazione delle cellule epidermiche-dermiche è determinante per il mantenimento del fenotipo psoriasico, poiché garantisce la produzione locale di fattori di crescita e citochine che stimolano la proliferazione dei cheratinociti. Indagini più approfondite hanno identificato alti livelli di osteopontina (OPN) nelle placche psoriasiche. L'osteopontina è prodotta sia da cheratinociti sia da cellule T attivate. È una glicoproteina acida fosforilata di proprietà pleiotropiche ed è stata recentemente riconosciuta come una potenziale citochina infiammatoria. Inoltre l'OPN inibisce l'apoptosi dei cheratinociti, supportando in tal modo una maggiore proliferazione epidermica e, attraverso un effetto pro-angiogenico sulle cellule microvascolari endoteliali, promuove anche la formazione dei vasi, stimolando successivamente l'afflusso di cellule infiammatorie. Un ruolo chiave nella patogenesi della psoriasi lo hanno le citochine. Il TNF- α è una citochina proinfiammatoria chiave con un importante ruolo patogenetico nella psoriasi e nell'artrite psoriasica. Per quanto riguarda il TNF- α stesso, la produzione di questa citochina è principalmente attribuita alle cellule immunitarie; tuttavia, è interessante notare che i cheratinociti sono anche in grado di elaborare il TNF- α . Nella psoriasi, la risposta infiammatoria al TNF- α potrebbe essere autosufficiente: le cellule dendritiche attivate sono la principale fonte di TNF- α nelle lesioni da psoriasi, ma la sua sintesi e il suo rilascio dai cheratinociti sono notevolmente aumentati da lesioni, infezioni e irradiazione UV. L'eritema tipico delle lesioni psoriasiche è dovuto ai capillari dilatati e tortuosi che si estendono tra le colonne epidermiche che sporgono nel derma. La formazione di nuovi vasi sanguigni inizia con i primi cambiamenti psoriasici e scompare con la clearance della malattia. Diversi mediatori angiogenici come il VEGF, le angiopoietine e le citochine pro-angiogeniche, come TNF- α , IL-8 e IL-17, sono coinvolti nello sviluppo della

malattia. È interessante notare che già nella pelle non coinvolta, è stata osservata una significativa sovraespressione di diverse isoforme di VEGF in confronto a una cute sana di volontari non ammalati. Questi risultati suggeriscono che anche l'angiogenesi sia una delle caratteristiche chiave nella patogenesi della psoriasi. Nella psoriasi è stato riscontrato un forte aumento della produzione di VEGF da parte dei cheratinociti. Il VEGF è anche noto come fattore di permeabilità vascolare, in base alla sua capacità di indurre perdite vascolari. Il VEGF può inoltre contribuire alla proliferazione dei cheratinociti e all'omeostasi della barriera epidermica⁷.

1.4: Eziopatogenesi

La genetica sembra giocare un ruolo importante nell'eziologia della psoriasi, poiché quasi il 90% dei bambini affetti ha una storia familiare positiva. Studi genetici dimostrano che HLA-Cw6 è il principale gene di suscettibilità nella psoriasi. Molti studi hanno rilevato loci di suscettibilità alla psoriasi (PSORS) e finora sono stati studiati nove loci (PSORS1-9) in dettaglio. Si è scoperto che l'allele HLA-Cw6 è fortemente associato all'insorgenza precoce della psoriasi.⁸

1.5: Tipi di Psoriasi nel bambino

La psoriasi vulgaris o la psoriasi cronica a placche (figura 1.2), è la forma classica e più comune di psoriasi. È caratterizzata da placche papulosquamose ben definite dalla normale pelle circostante. Queste placche sono rosse o rosa salmone, coperte da squame bianche o argentee e le placche possono essere spesse, sottili, grandi o piccole. Sono più evidenti ai margini e sono, di solito, distribuite simmetricamente; si verificano comunemente su gomiti, ginocchia, cuoio capelluto, regione lombosacrale e ombelico. La psoriasi vulgaris può avere un decorso variabile, presentando lesioni o placche croniche stabili con un'insorgenza rapida e un coinvolgimento diffuso. È, di solito, sintomatica, con pazienti che lamentano prurito intenso o bruciore; circa il 30% dei pazienti soffre di prurito e dolore, principalmente a causa della secchezza e screpolatura della zona psoriasica. Le lesioni precoci iniziano spesso come piccole papille localizzate che, nella loro evoluzione, si propagano. La propagazione varia tra i pazienti e in diverse aree del corpo e la sua rimozione può rivelare piccoli punti di sanguinamento (segno di Auspitz)⁶. Un anello bianco, noto come anello di Woronoff, può essere osservato nella pelle che circonda la placca psoriasica. Nelle malattie dove non si verifica una proliferazione di placche, le poche esistenti rimangono con le stesse dimensioni e in loco non ne appaiono di nuove. Il peggioramento della malattia è associato all'ampliamento delle lesioni esistenti e alla comparsa di nuove piccole lesioni. Con un'estensione periferica progressiva, le placche possono sviluppare diverse configurazioni. Esistono varianti sito-specifiche della psoriasi vulgaris: la psoriasi inversa si verifica in siti intertriginosi; la psoriasi seborroica si verifica nelle sopracciglia, nelle pieghe naso-labiali, nei siti postauricolari e presternali. La psoriasi vulgaris può essere classificata in base alla configurazione delle lesioni e alla loro localizzazione. È anche classificata in base alla gravità della presentazione clinica in lieve, moderata e grave.



Figura 1.2: Psoriasi cronica a placche⁹

La psoriasi guttata (figura 1.3), una forma acuta di psoriasi che si sviluppa soprattutto nei bambini, negli adolescenti e nei giovani adulti, è caratterizzata da papule con meno di 1 cm di diametro che si sviluppano sul tronco e sulle estremità, circa due settimane dopo un'infezione virale e/o dopo eventi di vita stressanti. Di solito, è auto-limitata, risolvendosi in tre-quattro mesi, tuttavia la sua prognosi a lungo termine è sconosciuta. Alcuni individui affetti possono progredire verso una forma cronica di psoriasi a placche e lesioni guttate possono comparire durante il corso della psoriasi a placche cronica⁶.



Figura 1.3: Psoriasi guttata⁹

La psoriasi pustolosa (figura 1.4), è una forma acuta di psoriasi, in cui pustole piccole, monomorfiche e sterili si sviluppano in una pelle dolorante e infiammata. Può essere generalizzata e potenzialmente letale o può essere localizzata, presentandosi come pustolosi palmoplantare o acrodermatite continua di Hallopeau. L'acrodermatite continua è una rara, cronica eruzione pustolosa delle dita delle mani e dei piedi. La pustolosi palmoplantare è caratterizzata da ipercheratosi e grappoli di pustole sulle mani e/o sui piedi⁶. I pazienti con psoriasi pustolosa generalizzata possono avere una psoriasi a placche preesistente o svilupparla dopo episodi di pustole. Anche un'infezione intercorrente o la brusca interruzione di corticosteroidi topici sistemici possono innescare questa forma di psoriasi.



Figura 1.4: Psoriasi pustolosa⁹

Nella psoriasi eritrodermica, oltre il 90% della superficie cutanea è interessata, il che può portare a ipotermia, a causa di una compromissione della termoregolazione della pelle, insufficienza cardiaca ad alto rendimento, infezioni e cambiamenti metabolici. Questi cambiamenti includono ipoalbuminemia e anemia dovuta alla perdita di ferro, vitamina B12 e folato. Questa forma di psoriasi può essere una condizione pericolosa per la vita del paziente. Può presentarsi come una psoriasi a placche cronica che peggiora gradualmente, mentre le placche diventano confluenti ed estese. L'eritroderma può anche essere provocata da infezione, farmaci o sospensione di corticosteroidi⁶.

L'artrite psoriasica è una patologia infiammatoria delle articolazioni con una marcata diversità fenotipica e un decorso clinico vario. La diversità è presente non solo nelle caratteristiche muscolo-scheletriche, ma anche nelle manifestazioni cutanee, gastrointestinali e oculari che variano considerevolmente tra i pazienti. Sebbene rara nella popolazione generale, essa affligge una percentuale compresa tra il 6% e il 10% dei pazienti psoriasici, e fino al 40% dei pazienti affetti da psoriasi

severa. La patogenesi dell'artrite psoriasica sembra ricalcare quella della psoriasi. In questo caso, però, il processo autoimmune T linfocitario porterebbe alla attivazione delle cellule sinoviali articolari e all'induzione della distruzione ossea.

1.6: Valutare la gravità della malattia

Nella pratica clinica, per definire il trattamento più appropriato, vengono effettuate diverse valutazioni sulla gravità della psoriasi e il suo effetto sulla qualità della vita del paziente. Inoltre, negli studi clinici, la quantificazione della gravità della malattia è fondamentale per misurare l'efficacia del trattamento in esame, confrontando il decorso della malattia prima e dopo il trattamento. La gravità della psoriasi può essere definita dalla percentuale di superficie corporea coinvolta. Nei casi lievi, le lesioni coprono meno del 10% della superficie corporea, in casi moderati il 10%-20% e nei casi gravi le lesioni colpiscono più del 20% della superficie cutanea⁶. Ci sono molti altri approcci per misurare la gravità della psoriasi, che considerano non solo la quantità di superficie della pelle interessata, ma anche il grado di ridimensionamento e il tipo di infiltrazione.

1.7: La Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

È il prototipo delle misure per valutare la gravità della psoriasi ed è lo strumento più utilizzato negli studi clinici e nella pratica clinica. Il punteggio PASI varia da 0 a 72. Esso combina la valutazione di quattro aree del corpo: testa e collo, arti superiori, tronco e arti inferiori. Per valutare la superficie corporea interessata, un punteggio numerico rappresenta la proporzione di cute affetta dalla malattia. All'interno di ciascuna area del corpo interessata, la gravità delle lesioni è valutata da tre fattori: eritema, spessore/indurimento e desquamazione/ridimensionamento. Ciascuno dei tre fattori è valutato su una scala di cinque punti. Infine, il punteggio PASI viene calcolato secondo una formula appropriata (Figura 1.5).

Un punteggio PASI inferiore a 10 definisce la psoriasi come lieve, tra 10 e 20 come moderata, e un punteggio superiore a 20 come severa⁶. La valutazione di PASI presenta alcune soggettività, che si riducono quando i pazienti vengono valutati sempre dallo stesso dermatologo. Il sistema PASI ha due importanti vantaggi: è

Score	0	1	2	3	4	5	6
Erythema	none	mild	moderate	severe	very severe	—	—
Induration							
Desquamation							
True Area (%)	0	1-9	10-29	30-49	50-69	70-89	90-100

Head (H)		Score
Erythema		□
Induration		□
Desquamation		□
Sum		□ □
x Area		□
=		□ □
x 0.1 =		□ . □

Lower Limbs (LL)		Score
Erythema		□
Induration		□
Desquamation		□
Sum		□ □
x Area		□
=		□ □
x 0.4 =		□ . □

Trunk (T)		Score
Erythema		□
Induration		□
Desquamation		□
Sum		□ □
x Area		□
=		□ □
x 0.3 =		□ . □

Upper Limbs (UL)		Score
Erythema		□
Induration		□
Desquamation		□
Sum		□ □
x Area		□
=		□ □
x 0.2 =		□ . □

PASI = (H) □ . □ + (T) □ . □ + (UL) □ . □ + (LL) □ . □ = □ . □

Figura 1.5: Valutazione del punteggio di area e gravità della psoriasi (PASI) (H, testa, LL, arti inferiori, T, tronco, UL, arti superiori)⁶.

sensibile ai cambiamenti nell'area della pelle colpita e nella gravità delle lesioni, pertanto, i cambiamenti nel punteggio PASI riflettono il miglioramento o il peggioramento della malattia. Grazie al suo uso diffuso nel contesto della ricerca è possibile confrontare le informazioni provenienti da diversi studi. Quando si esegue una sperimentazione clinica per il trattamento della psoriasi, è richiesto un endpoint predeterminato, su cui sarà valutata l'efficacia del farmaco. È accertato che un miglioramento del 75% della PASI, definito come PASI 75, è un endpoint clinicamente significativo per gli studi clinici, e vi sono significative prove che dimostrano che il 50% di miglioramento della PASI (PASI 50) potrebbe essere

anche esso un endpoint clinicamente rappresentativo⁶. Una delle principali limitazioni del PASI è che non viene utilizzato di routine dai medici e, pertanto, è poco compreso sia dai clinici che dai pazienti. Esso presenta anche scarsa sensibilità ai cambiamenti in piccole aree coinvolte nella malattia. Pertanto, il PASI non è lo strumento migliore da utilizzare in pazienti con malattia lieve.

Un altro strumento di valutazione tradizionale per valutare la gravità della psoriasi è il **Physician's Global Assessment (PGA)**, uno strumento semplice che fornisce una valutazione globale soggettiva. Ci sono diverse varianti del PGA. In genere, al paziente viene chiesto di valutare la malattia, utilizzando una scala di sette categorie: "chiaro", "quasi chiaro", "lieve", "da lieve a moderato", "moderato", "da moderato a grave" e "grave". Esso è meno obiettivo del PASI, ma il risultato è più facilmente comprensibile dal paziente⁶.

CAPITOLO 2: COMORBILITÀ

2.1: Quadro generale

Negli ultimi anni, è diventato sempre più evidente che la psoriasi è spesso associata a comorbilità sistemiche, anche nei bambini. Mentre l'associazione nei pazienti adulti è ormai accertata, i modelli e i fattori predittivi di rischio di comorbilità nei bambini con psoriasi non sono ancora chiari. Ci sono prove crescenti che i bambini con psoriasi hanno più probabilità di essere obesi rispetto ai bambini sani¹⁰, ma questa scoperta pone la questione se le comorbilità sistemiche che si osservano nei bambini con psoriasi siano attribuibili all'obesità o se la psoriasi è in realtà un fattore di rischio indipendente per queste comorbilità. Si è anche scoperto che i bambini con psoriasi presentano più alti tassi di iperlipidemia ed ipertrigliceridemia, ipertensione, diabete, sindrome metabolica, sindrome dell'ovaio policistico, steatosi epatica non alcolica e risultati elevati al test di funzionalità epatica rispetto ai bambini che non hanno la psoriasi. Molte di queste scoperte sono nuove, mentre altre sono state precedentemente descritte solo in piccoli studi. In precedenti studi su larga e piccola scala sia negli Stati Uniti che in altri paesi, i bambini di tutte le età con psoriasi avevano una maggiore prevalenza di obesità rispetto ai bambini non affetti¹⁰. È stato riportato che gli adolescenti con psoriasi hanno tassi più elevati di iperlipidemia e ipertrigliceridemia e livelli elevati di funzionalità epatica. La scoperta di numerose nuove comorbilità nella psoriasi pediatrica è importante, ma non è ancora stato determinato quanto questo rischio sia attribuibile alla psoriasi stessa. Sapendo che queste comorbilità sono aggravate dalla presenza dell'obesità, che va di pari passo con la psoriasi, si è cercato di rispondere a due domande principali: quali sono gli effetti della psoriasi sui bambini obesi rispetto a soggetti che non sono obesi, e quali sono gli effetti dell'obesità sui bambini che hanno la psoriasi rispetto a quelli che non hanno la psoriasi? Un piccolo studio su venti bambini con psoriasi e venti controlli ha mostrato che i bambini con psoriasi e sindrome metabolica avevano un indice di massa corporea più alto (BMI) (calcolato come peso in chilogrammi diviso per il

quadrato dell'altezza in metri) rispetto a quelli con psoriasi ma senza la sindrome metabolica¹⁰, suggerendo quindi che l'obesità, piuttosto che nella psoriasi, ha un ruolo primario nello sviluppo della sindrome metabolica in questi bambini. Non è ancora dimostrato se la psoriasi sia un fattore di rischio per lo sviluppo della sindrome metabolica o altre comorbilità in assenza di obesità. La scoperta che la psoriasi aumenta il rischio di sviluppare iperlipidemia, ipertensione, diabete, sindrome metabolica, sindrome dell'ovaio policistico (figura 2.1), steatosi epatica non alcolica e livelli elevati di enzimi epatici (figura 2.2) nei bambini non obesi con pancreatite è rilevante. Questa evidenza suggerisce che coloro che si prendono cura dei bambini devono essere più attenti alla prevenzione dell'obesità perché è il fattore di comorbilità più significativo. Quando la psoriasi è associata all'obesità, vi è un aumento del rischio per i bambini di sviluppare altre patologie rispetto alla sola obesità (es. Diabete, sindrome dell'ovaio policistico, malattia epatica non alcolica ed enzima epatico elevato). Quindi, mentre lo screening per le comorbilità dovrebbe essere preso in considerazione per tutti i bambini che hanno la psoriasi, i risultati di diversi studi evidenziano l'importanza particolare dello screening dei pazienti obesi con psoriasi, perché l'obesità dà un contributo molto elevato nello sviluppo delle comorbilità.

E Cumulative incidence of polycystic ovarian syndrome

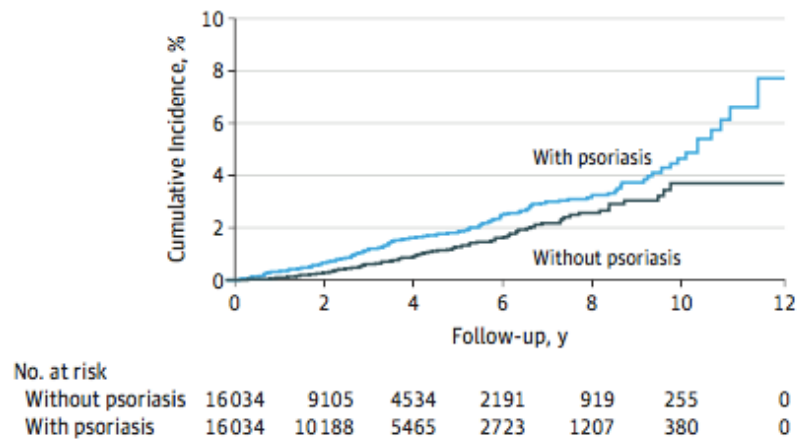


Figura 2.1: Incidenza di sindrome dell'ovaio policistico nei pazienti con o senza psoriasi¹⁰

G Cumulative incidence of elevated liver enzyme levels

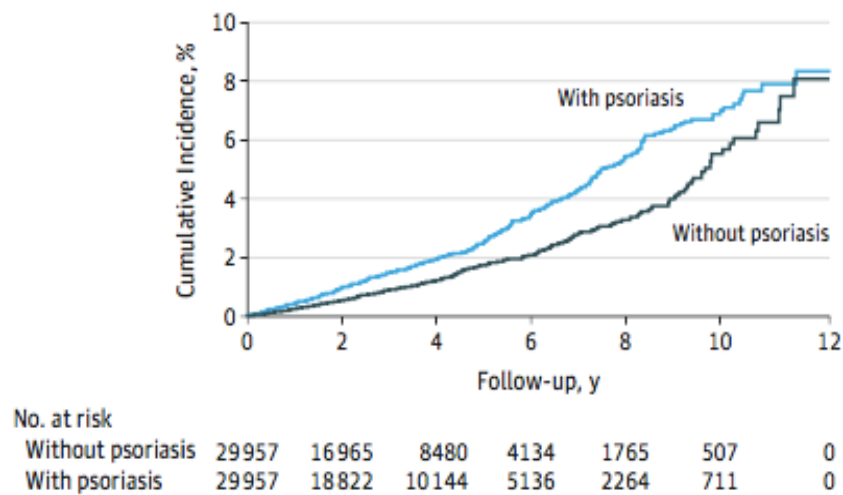


Figura 2.2: Incidenza di elevati enzimi del fegato nei pazienti con o senza psoriasi¹⁰

2.2: Rapporti tra obesità, psoriasi e artrite psoriasica

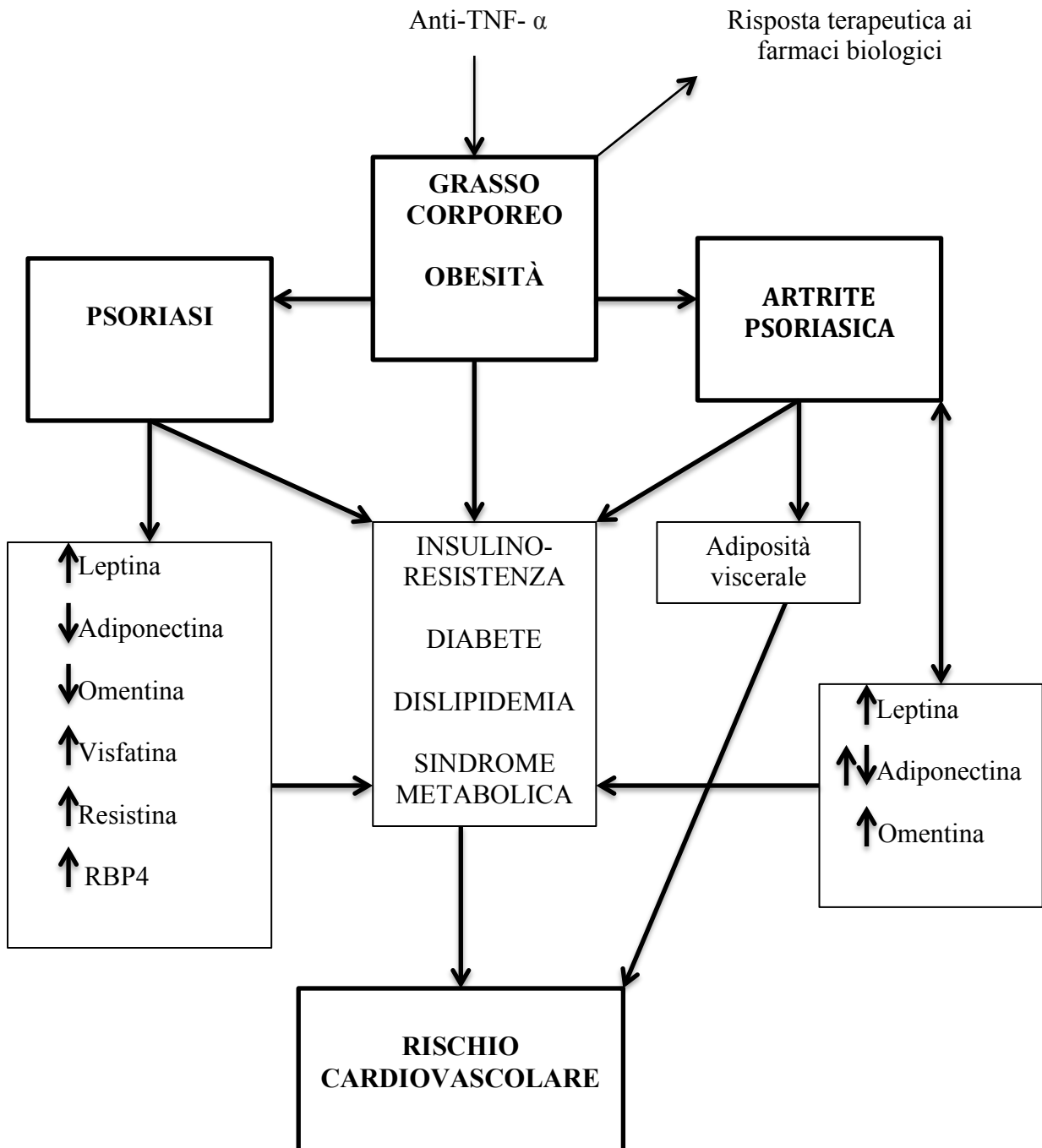


Figura 2.3: correlazioni tra tessuto adiposo, psoriasi (PSO) e artrite psoriasica (PSA)¹¹.

Vi sono prove convincenti che suggeriscono che sia la psoriasi (PSO) che l'artrite psoriasica (PSA) siano associati a un eccesso di tessuto adiposo¹¹ (figura 2.4). Inoltre, le comorbilità correlate all'obesità si accumulano in entrambe le condizioni, in particolare le comorbilità cardiovascolari e metaboliche portano a un aumento del carico cardiovascolare. Le citochine proinfiammatorie, come TNF- α e IL-6, e le adipochine leptina, resistina e visfatina prodotte dal tessuto adiposo contribuiscono a uno stato pro-infiammatorio in maniera sinergica. Entrambi PSO e PSA sono associati a cambiamenti nella composizione corporea, principalmente in PSA. Una domanda per ora senza risposta è la tempistica dei cambiamenti del tessuto adiposo in presenza di psoriasi: in altre parole, resta da chiarire se la massa grassa abbia un ruolo all'inizio (o prima dell'esordio) della malattia, o se l'infiammazione sistemica possa governare la modifica del peso e la redistribuzione del tessuto adiposo. Le adipochine prodotte dal tessuto adiposo nel contesto di PSO o PSA generano una vasta gamma di conseguenze. Un eccesso di massa grassa porta alla produzione di chemochine che contribuiscono ad aumentare i macrofagi residenti nel tessuto adiposo e questo a sua volta può innescare lo stato pro-infiammatorio¹¹. Il tessuto adiposo può produrre fattori pro-angiogenici come il fattore di crescita dell'endotelio vascolare, contribuendo rispettivamente alla patogenesi cutanea e sinoviale in PSO e PSA¹¹. Si ritiene che l'adiponectina abbia effetti anti-infiammatori. Bassi livelli sierici di adiponectina sono stati osservati in PSO (ma non in PSA) e un livello ridotto di adiponectina è associato a resistenza insulinica e ad effetti di protezione vascolare compromessi. Questi ridotti livelli di adiponectina possono quindi contribuire al rischio cardiovascolare in PSO. In alcuni studi trasversali, si è osservato che un eccesso di leptina ha caratterizzato entrambi i pazienti PSO e PSA, contribuendo a sviluppare l'infiammazione legata all'obesità. La leptina ha anche attività pro-angiogeniche ed è coinvolta nell'induzione della disfunzione endoteliale. Pertanto, alti livelli di leptina possono accelerare l'aterosclerosi nei pazienti con PSO e PSA. Gli alti livelli di visfatina e resistina partecipano inoltre allo stato pro-infiammatorio e alla resistenza all'insulina in PSO e PSA. Collettivamente, questi risultati sostengono fortemente il fatto che l'obesità e il tessuto adiposo hanno il potenziale per avviare e guidare molti dei noti meccanismi infiammatori alla base della patogenesi di PSO e PSA e anche delle

loro complicazioni cardio-metaboliche. Inoltre, l'importanza del tessuto adiposo sembra essere maggiore in PSA che in PSO e maggiore rispetto ad altre condizioni infiammatorie (figura 2.3).

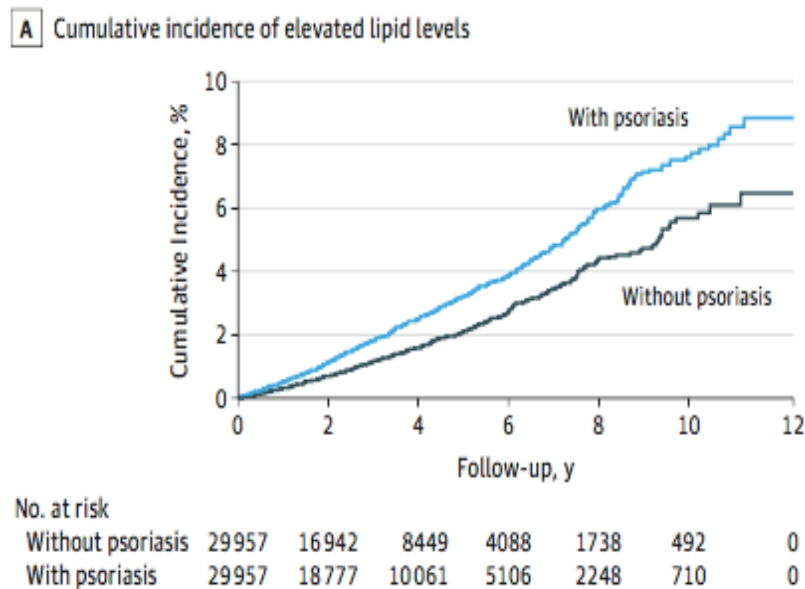


Figura 2.4: incidenza di obesità con o senza psoriasi¹⁰

2.3: Insulino-resistenza

Numerosi studi hanno dimostrato una potenziale associazione tra PSO e aumentati livelli glicemici a digiuno, iperinsulinemia, insulino-resistenza e diabete di tipo 2 (figura 2.5). Tuttavia, la resistenza all'insulina non è significativamente correlata con la gravità e la durata della malattia di PSO. La resistenza all'insulina è una caratteristica della maggior parte dei pazienti con diabete mellito di tipo 2. Come noto, l'insulina è un ormone pleiotropico che stimola il trasporto di nutrienti nelle cellule, regola l'espressione genica, modifica l'attività enzimatica e regola l'omeostasi energetica. L'insulina esercita queste molteplici funzioni attraverso diverse cascate di segnali intracellulari, come la via del fosfatidilinositolo 3-chinasi

(PI3K) e la via della protein-chinasi Ras-mitogen attivata (MAPK). PI3K è in gran parte responsabile dell'azione dell'insulina sulla captazione del glucosio e nella soppressione della gluconeogenesi, mentre MAPK media l'espressione genica e controlla la crescita e la differenziazione cellulare, interagendo con la prima via. L'azione dell'insulina è evidenziata sul tessuto bersaglio, come fegato, tessuto adiposo e muscolo scheletrico. Nel fegato, l'insulina regola il metabolismo del glucosio, mentre nel tessuto adiposo il segnale dell'insulina innesca una diminuita attività lipasica sensibile agli ormoni e questo effetto anti-lipolitico inibisce l'efflusso di acidi grassi liberi dagli adipociti. Livelli aumentati di TNF-alfa e IL-6 prodotti dal tessuto viscerale in eccesso possono causare resistenza all'insulina nel tessuto adiposo, nei muscoli scheletrici e nel fegato inibendo la trasduzione del segnale dell'insulina e possono determinare la produzione di altri fattori infiammatori. Il TNF-alfa causa una diminuzione dell'autofosforilazione dei residui di tirosina del recettore dell'insulina (IR) e della fosforilazione del substrato 1 del recettore dell'insulina (IRS-1). Pertanto, nella psoriasi l'obesità e la resistenza all'insulina hanno un effetto proinfiammatorio¹².

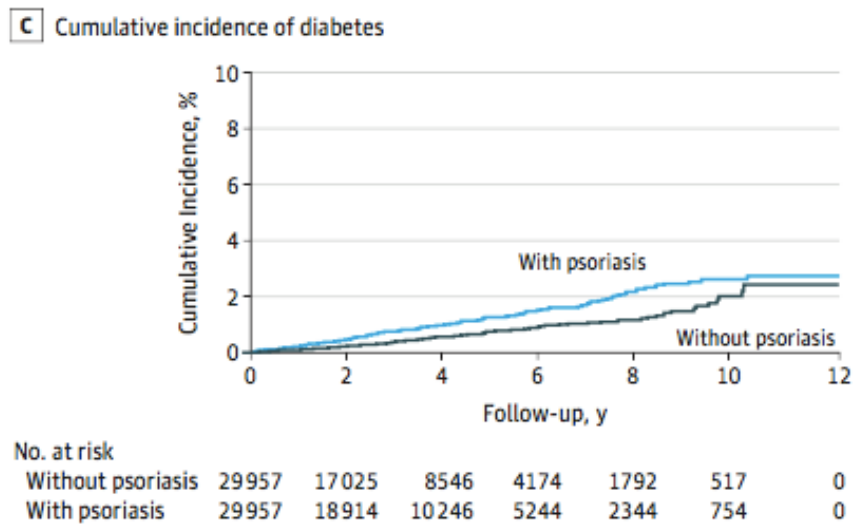


Figura 2.5: Incidenza di diabete nei pazienti con o senza psoriasi¹⁰

2.4: NAFLD

Il fegato svolge un ruolo centrale nel metabolismo dei lipidi, importando acidi grassi liberi nel siero e producendo, immagazzinando ed esportando lipidi e lipoproteine.

La NAFLD è l'acronimo per la steatosi epatica non alcolica e include un ampio spettro di patologie epatiche, dalla steatosi epatocellulare alla steatoepatite non alcolica (NASA). La prevalenza di NAFLD è del 10-25% nel mondo occidentale ed è una condizione emergente ora riconosciuta come la causa più frequente di test epatici anormali, specialmente negli individui obesi. La NAFLD è considerata la manifestazione epatica della sindrome metabolica strettamente associata all'obesità viscerale e all'insulino-resistenza. Adipocitochine, acidi grassi liberi, disfunzioni mitocondriali, endotossine batteriche e disturbi vascolari sono tutti implicati nello sviluppo dell'infiammazione epatica e della fibrosi in pazienti con NAFLD. La patogenesi della NAFLD è attualmente vista come un processo in due fasi,

inizialmente caratterizzato dall'accumulo di grasso epatico seguito dallo sviluppo di necroinfiammazione e fibrosi. La resistenza all'insulina si traduce in una maggiore lipolisi del tessuto adiposo e in un aumento della lipogenesi epatica che porta all'accumulo di lipidi negli epatociti, principalmente sotto forma di trigliceridi. Uno studio ha evidenziato che la NAFLD è molto diffusa tra i pazienti affetti da psoriasi e sembra che i pazienti con NAFLD e psoriasi siano a più alto rischio di fibrosi epatica grave (figura 2.6). Psoriasi, sindrome metabolica e NAFLD potrebbero condividere un meccanismo di base comune caratterizzato da uno stato infiammatorio caratterizzato da un'attivazione generalizzata di citochine pro-infiammatorie. Come nell'obesità e nella resistenza all'insulina, il TNF-alfa sembra avere un ruolo chiave: sia i livelli sierici che quelli epatici di TNF-alfa sono elevati nei pazienti con NAFLD¹².

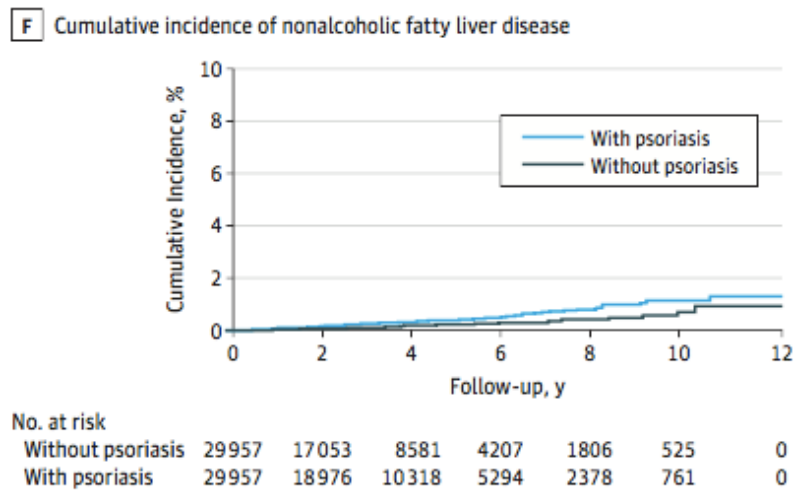


Figura 2.6: Incidenza di steatosi epatica non alcolica nei pazienti con o senza psoriasi¹⁰

2.5: Dislipidemia aterogenica

Molte evidenze suggeriscono un forte legame tra psoriasi e anomalie nel metabolismo degli acidi grassi (figura 2.7): i pazienti psoriasici mostrano dislipidemia con aumento del colesterolo plasmatico, trigliceridi (TG), colesterolo LDL, colesterolo VLDL e diminuzione colesterolo HDL e capacità antiossidante. In particolare, uno studio ha sottolineato che il profilo dislipidemico potrebbe precedere le manifestazioni della psoriasi. Studi sul profilo lipidico nei pazienti psoriasici sono stati condotti dal 1994, concentrandosi sulla presenza di un contenuto significativo nel colesterolo totale e del rapporto colesterolo/proteine nelle lipoproteine a bassa densità (LDL) e nelle lipoproteine ad alta densità (HDL) dei bambini psoriasici. Nei pazienti PSO, la rilevazione di livelli elevati di LDL e bassi livelli di colesterolo HDL è associata a malattia coronarica e mortalità per malattia cardiovascolare¹².

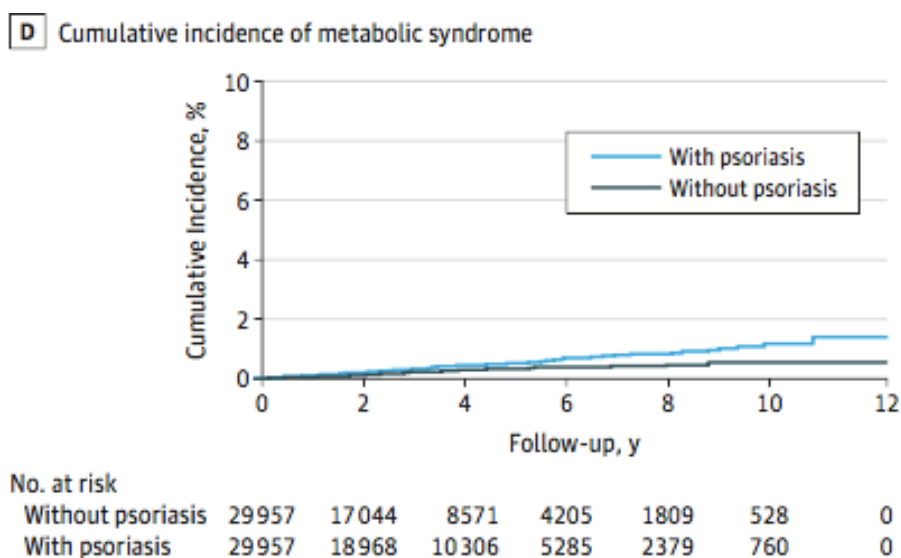
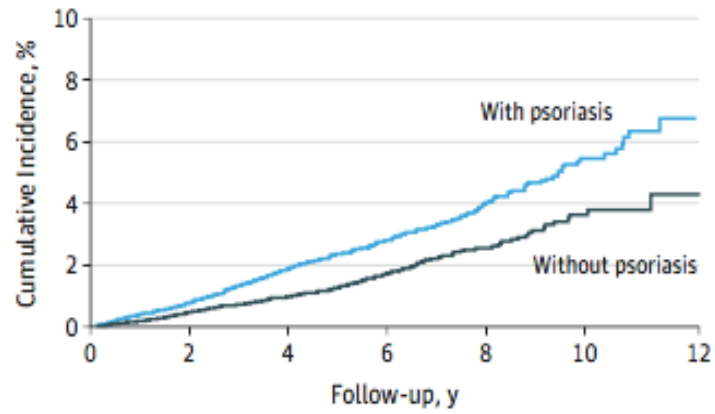


Figura 2.7: Incidenza di sindrome metabolica nei pazienti con o senza psoriasi¹⁰

2.6: Ipertensione

Nei pazienti con PSO è stata riportata una più alta insorgenza di ipertensione (figura 2.8). È stato discusso il meccanismo dell'ipertensione nella psoriasi e sono emerse molteplici ipotesi su questo argomento. La patogenesi dell'ipertensione nella psoriasi sembra essere collegata all'aumentata produzione di angiotensinogeno da parte del tessuto adiposo, successivamente convertita in angiotensina II attraverso l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). I livelli sierici di ACE sono aumentati nei pazienti affetti da psoriasi. L'angiotensina II non solo promuove la ritenzione di sali da parte dei reni, ma regola anche il tono vascolare, agisce come un vasocostrittore e stimola la proliferazione delle cellule T promuovendo l'infiammazione e lo sviluppo dell'aterosclerosi. L'associazione tra psoriasi e ipertensione può anche essere attribuita all'aumento dello stress ossidativo nei pazienti affetti da psoriasi. Livelli maggiori di specie reattive dell'ossigeno possono danneggiare la vasodilatazione dipendente. Altri studi hanno evidenziato il ruolo dell'endotelina-1 nello sviluppo dell'ipertensione tra i pazienti con PSO. L'endotelina-1 è una proteina prodotta da diversi tipi di cellule tra cui i cheratinociti; induce vasocostrizione dei vasi sanguigni aumentando la pressione sanguigna. Nei pazienti con PSO l'espressione di endotelina-1 sembra essere alterata nella cute lesionale e nel siero e correlata alla gravità della malattia da psoriasi¹².

B Cumulative incidence of hypertension



No. at risk	0	2	4	6	8	10	12
Without psoriasis	29957	16986	8509	4146	1773	508	0
With psoriasis	29957	18857	10152	5177	2317	730	0

Figura 2.8: incidenza di ipertensione nei pazienti con o senza psoriasi¹⁰

CAPITOLO 3: TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

La gestione della psoriasi pediatrica è una sfida attuale. Mancano linee guida standardizzate per il trattamento dei bambini con psoriasi, sebbene alcune linee guida pubblicate sulla psoriasi degli adulti affrontino diversi problemi che riguardano le popolazioni più giovani. Le terapie sistemiche disponibili per la psoriasi pediatrica e gli studi randomizzati controllati che supportano il loro uso sono limitati. Questo fa sì che i medici debbano fare affidamento sui dati di *case report* e casi clinici nel campo della dermatologia e sull'applicazione degli stessi farmaci in reumatologia o in condizioni pediatriche gastroenterologiche. Data la mancanza di linee guida, la scelta del trattamento più appropriato deve essere guidata da diversi fattori, come l'età del paziente, la gravità clinica della malattia, l'impatto sulla qualità della vita e la presenza di comorbidità (artrite psoriasica, obesità, ecc.), così come dagli esiti dei precedenti trattamenti del paziente¹³.

3.1: Trattamenti topici

La maggior parte dei bambini con psoriasi può essere curata con trattamenti topici, che sono considerati terapia di prima linea nella psoriasi. Tuttavia, la maggior parte di essi non è approvata per uso pediatrico e richiede prescrizioni off-label. Il veicolo per il trattamento è importante e dipende dalla localizzazione della psoriasi, dalle caratteristiche della lesione e dalle preferenze del paziente. I veicoli disponibili includono creme, unguenti, schiume, gel e lozioni.

I limiti di una terapia sistemica sicura portano ad una prevalenza della terapia topica nei bambini con psoriasi moderata e, in alcuni casi, grave. Nonostante il progresso dei farmaci sistemici, compreso l'avvento dei farmaci biologici, la terapia topica sembra preferibile per la stragrande maggioranza dei bambini con psoriasi. Questi agenti topici sono usati da soli o in combinazione con la terapia sistemica, a seconda delle esigenze individuali. Poiché la psoriasi è una malattia infiammatoria cronica che richiede spesso una terapia prolungata, la scelta della terapia topica deve essere presa tenendo in considerazione gli effetti collaterali a lungo termine, con particolare riferimento agli steroidi e agli agenti topici immunosoppressivi. La

maggior capacità di penetrazione della pelle dei bambini, dovuta al rapporto alterato tra la superficie della pelle e il peso corporeo, richiede un'attenzione ulteriore se si considerano i farmaci topici. L'obiettivo principale nel trattamento della psoriasi infantile è il controllo della malattia e non la completa clearance. Oltre agli emollienti, i corticosteroidi e la antralina sono gli agenti topici autorizzati all'uso nei bambini con psoriasi. Considerando altri farmaci non approvati, pazienti e genitori devono essere informati dettagliatamente, particolarmente sugli effetti collaterali a lungo termine, prima dell'inizio della terapia. La terapia topica è il cardine per la malattia lieve o localizzata con una PASI < 10. Emollienti, idratanti, cheratolitici, catrame, antralina, corticosteroidi, analoghi della vitamina D, inibitori della calcineurina e retinoidi sono vari preparati topici disponibili. La scelta dipenderà dall'età del bambino, dal tipo di psoriasi, dal punteggio PASI, dal sito di coinvolgimento, dalle comorbilità e dalle associazioni, dalla tolleranza e dall'accessibilità. L'uso di cheratolitici, cheratoplastici e agenti topici anti-prurito può essere preso in considerazione in casi selezionati al fine di ottenere risultati migliori entro un periodo più breve. Nei bambini di 2 anni, gli emollienti e i corticosteroidi lievi sono sicuri, mentre gli steroidi potenti e moderati sono riservati ai bambini di età compresa tra 2 e 12 anni, rispettivamente. I cheratolitici sono utili nel trattamento di placche spesse e psoriasi plantari, ma devono essere usati con cautela nei bambini. La terapia topica deve essere seguita da regolare cura della pelle durante il periodo di remissione. L'urea a diverse concentrazioni in crema lipofilica può essere usata come emolliente, anti-prurito e cheratolitica in bambini selezionati per un periodo limitato¹⁴.

Emollienti

Gli emollienti sono gli agenti topici più comunemente utilizzati nella gestione della psoriasi infantile. La paraffina white soft può ridurre la perdita di acqua transepidermica (TEWL), lenire e ammorbidire la pelle e ridurre il ridimensionamento. Gli emollienti migliorano l'idratazione dello strato corneo, migliorando così la funzione barriera, perché un'epidermide ben idratata è meno soggetta a traumi fisici e stress, che è un fattore aggravante della malattia comune. Nei bambini piccoli, è consigliabile iniziare il trattamento con uno qualsiasi dei suddetti agenti e attendere che la malattia evolva, prima di intraprendere qualsiasi altro farmaco più forte che abbia effetti collaterali.

Cheratolitici

I cheratolitici sono in grado di ridurre il ridimensionamento della pelle e quindi migliorare l'assorbimento di altri farmaci. L'acido salicilico e l'urea sono cheratolitici comunemente usati nei bambini con psoriasi a placche spessa. Questi agenti devono essere usati con molta cautela nei bambini, poiché l'assorbimento sistemico è molto più alto che negli adulti. Anche piccole quantità di acido salicilico possono portare a effetti collaterali del sistema nervoso centrale o danni renali che possono essere fatali. Nei bambini di età inferiore a 6 anni, questi agenti devono essere utilizzati solo su piccole aree con una concentrazione massima dello 0,5%. L'acido salicilico può essere usato per trattare lesioni spesse sul cuoio capelluto nei bambini di età superiore ai 6 anni; ma è meglio evitarne l'uso nei bambini più piccoli, a causa del potenziale rischio di salicilismo derivante dall'assorbimento percutaneo di salicilato. I preparati a base di acido salicilico devono essere evitati prima della fototerapia, poiché l'effetto filtrante dell'acido salicilico topico riduce l'efficacia della terapia con UVB¹⁵.

Catrame

Il catrame di carbone ha effetti sia antipruriginosi che antinfiammatori. Inoltre sopprime la sintesi del DNA e agisce come agente antiproliferativo. Si usa da solo o in combinazione con altri agenti come corticosteroidi, acido salicilico e terapia UV. Il catrame causa irritazione, se combinato con luce UV. È noto che esso induce aberrazione cromosomica nei linfociti periferici e favorisce il rilascio di proteine in seguito a shock termico. Non deve essere usato sul viso e nei bambini di età inferiore a 12 anni¹⁵.

Ditranolo

Ditranolo (antralina) ha effetti antinfiammatori e antiproliferativi, che sono attribuibili alla sua capacità di regolare la differenziazione dei cheratinociti e prevenire l'attivazione dei linfociti T. Il farmaco si accumula nei mitocondri dei cheratinociti epidermici e dissipa il potenziale della membrana mitocondriale. Questi cambiamenti portano all'induzione dell'apoptosi attraverso i mitocondri.

"La terapia a breve contatto" è il metodo preferito in cui le concentrazioni crescenti di antralina vengono applicate per un breve periodo di tempo (10-30 minuti), fino a quando si sviluppa una lieve irritazione; a quel punto, la dose e il tempo sono mantenuti costanti fino alla clearance delle lesioni. È stata osservata una remissione significativa nell'81% dei bambini con concentrazione dell'1%. Può essere combinata con la fototerapia UVB per migliorare l'efficacia. Antralina (1%) è raramente usata da sola perché provoca irritazione. L'uso si è ridotto con l'avvento di preparazioni topiche cosmeticamente accettabili¹⁵.

Corticosteroidi topici

I TCS (corticosteroidi topici) sono in uso dal 1952 con l'introduzione dell'idrocortisone, quando venivano usati come agenti antinfiammatori con notevole efficacia. I TCS sono gli agenti topici più frequentemente impiegati, specialmente nelle placche pruriginose. Gli steroidi topici sono adatti per il trattamento della psoriasi infantile in tutte le fasce d'età (da 2 mesi di età). Possiedono effetti antinfiammatori, antiproliferativi, immunosoppressivi e vasocostrittori. Secondo la classificazione dell'OMS, i TCS sono stati classificati in termini di potenza in quattro gruppi composti da sette classi. I TCS di Classe I sono i più potenti, mentre i TCS di classe VII sono i meno efficaci. I TCS delle classi V-VII sono preferiti per la pelle facciale e intertriginosa, mentre i TCS delle classi II-IV sono preferiti per le estremità e per il cuoio capelluto. Con un uso corretto di TCS, la maggior parte degli effetti collaterali può essere evitata. Si riscontra una rapida recidiva dopo sospensione della terapia anche con una terapia ben mirata. Il trattamento con TCS non deve essere interrotto bruscamente per i motivi sopra esposti e per timore di sviluppare lesioni pustolose. I TCS non dovrebbero essere usati su viso, genitali e nelle regioni intertriginose e non dovrebbero essere prescritti per più di due settimane. Il Clobetasolo Propionato può essere usato nei bambini di età superiore a 12 anni per le placche spesse. L'uso a lungo termine di TCS può portare a infezioni locali, atrofia cutanea, teleangectasia, striature, eruzione acneiforme e dermatite da contatto. Gli effetti collaterali sistemici sono più comuni nei bambini a causa di un maggiore rapporto tra massa corporea e massa superficiale, rispetto agli adulti. La selezione della forma corretta è di fondamentale importanza per prevenire complicanze. Gli unguenti devono essere evitati nella pelle flessuosa, facciale e genitale. Lozioni sono preferite per il cuoio capelluto peloso. Il TCS può anche essere combinato con altri agenti topici come calcipotriolo e tazarotene per aumentare l'efficacia e ridurre l'irritazione. Si dovrebbe ricordare che l'assorbimento è variabile in diversi siti anatomici. La pelle sulle palpebre assorbe di più (30%), mentre quella plantare è meno assorbente (0,05%); la pelle sul viso, l'ascella, l'avambraccio e palmare assorbono rispettivamente il 7%, il 4%, l'1% e lo 0,1%¹⁵.

Analoghi della vitamina D per uso topico

Gli analoghi della vitamina D per uso topico hanno azioni antinfiammatorie e antiproliferative. Inoltre inducono downregulation e correzione della differenziazione dei cheratinociti. Calcipotriolo, calcitriolo, maxacalcitolo e tacalcitolo sono i vari analoghi della vitamina D trovati utili nel trattamento della psoriasi a placche. Se combinato con betametasone, l'effetto è migliore rispetto a quello ottenuto se usato da solo. La fototerapia UVB aumenta l'efficacia del calcipotriolo. Tra gli eventi avversi più comuni vi è una sensazione di bruciore. L'analogo di vitamina D topico è sicuro quando la dose totale non supera la dose raccomandata di 75 g/settimana per i bambini di età superiore ai 12 anni e 50 g/settimana per i bambini tra i 6 e i 12 anni. Calcipotriene o calcitriolo sono consigliati per la psoriasi infantile, il secondo in particolare è meglio tollerato dalla pelle sensibile. La risposta clinica con vitamina D è evidente dopo due settimane di trattamento e un effetto massimo si osserva in 6-8 settimane. Durante i primi giorni di terapia può essere riportata lieve irritazione, che di solito si attenua durante l'ulteriore corso del trattamento. L'abuso di analoghi della vitamina D topici può portare all'ipocalcemia¹⁵.

Inibitori della calcineurina

Gli inibitori topici della calcineurina (TCI) agiscono come farmaci immunomodulatori non steroidei. Essi inibiscono la produzione di interleuchina-2 (IL-2), la successiva attivazione delle cellule T e la loro proliferazione bloccando l'enzima calcineurina. Tacrolimus e pimecrolimus sono le due molecole appartenenti a questa classe che, sebbene non approvate dalla Food and Drug Administration statunitense, hanno dimostrato efficacia. Esse sono utili per i regimi sequenziali e rotazionali, in modo da evitare gli effetti avversi dell'uso prolungato di TCS. I TCI possono essere utilizzati in siti come viso, punti di flessione e regione anogenitale, in cui il TCS non può essere usato con sicurezza. L'uso di TCI nei bambini di 2 anni non è approvato dalla Food and Drug Administration¹⁵.

I retinoidi

I retinoidi topici sono utili agenti nel trattamento della psoriasi a placche nei bambini più grandi. Il tazarotene è un retinoide di terza generazione che agisce sulla differenziazione dei cheratinociti, diminuendone l'iperproliferazione, e riduce anche l'espressione dei marcatori infiammatori. L'irritazione cutanea è l'effetto collaterale più comune e il suo utilizzo è quindi limitato a placche più spesse nei siti non interattivi. Il gel Tazarotene allo 0,05% è stato usato con successo per trattare la psoriasi delle unghie nei bambini¹⁵.

Eosina e olio di cade

La preparazione topica di eosina, al 2% da sola o in combinazione con olio di cade, è efficace nel trattamento della psoriasi nei bambini. La sua proprietà anti-infiammatoria ne permette l'utilizzo in siti in cui gli steroidi topici non possono essere utilizzati per un periodo prolungato¹⁵.

Combinazioni di trattamenti topici

Combinazioni efficaci nella gestione della psoriasi aiutano a ottenere una cura rapida, ridurre la necessità di un trattamento prolungato con TCS, ridurre gli effetti collaterali dei TCS e ridurre la durata e il costo della terapia. Tali combinazioni includono: TCS con antibiotici/agenti antifungini, vitamina D, acido salicilico, catrame e UVB, ditranolo con UVB e catrame con acido salicilico e UVB. Vale la pena ricordare che il calcipotriolo deve essere applicato solo dopo la fototerapia a causa del suo degrado fotolitico e della sua proprietà di filtro della luce. Allo stesso modo, il pretrattamento con acido salicilico può inattivare il calcipotriolo, quindi essi non dovrebbero essere combinati¹⁵.

3.2: Fototerapia

I bambini con psoriasi rispondono molto bene al trattamento con la fototerapia, che è considerata un trattamento appropriato in caso di psoriasi palmo-plantare debilitante, psoriasi diffusa che coinvolge più del 15-20% della superficie corporea, placca refrattaria / guttata / psoriasi pustolosa o pazienti che non possono ricevere farmaci sistemici per la psoriasi da moderata a grave. Ci sono tre alternative principali: banda larga ultravioletta B (BB-UVB, 280-320 nm), banda stretta (NB) - UVB e UVA (320-400 nm). La fototerapia inibisce la sintesi del DNA e la proliferazione dei cheratinociti e induce l'apoptosi dei linfociti T e la produzione di mediatori antinfiammatori. BB-UVB comprende la parte più attiva della radiazione solare e produce eccellenti risposte in caso di psoriasi guttata. NB-UVB è meno eritematogena di BB-UVB e si è dimostrato efficace soprattutto per la psoriasi guttata o la malattia della placca sottile; ora è considerata la fototerapia di prima linea, poiché ha effetti collaterali più lievi. Gli effetti collaterali a breve termine della fototerapia UVB sono stati ben descritti anche nella popolazione pediatrica e comprendono pelle secca, prurito, eritema, vesciche e insorgenza di herpes virus. D'altra parte, gli effetti collaterali a lungo termine nei bambini, costituiti principalmente da fotoinvecchiamento precoce e carcinogenesi, non sono ben documentati. Tuttavia, l'effetto cumulativo della fototerapia UVB e dell'esposizione cronica al sole è stato collegato al cancro della pelle. Quindi, un follow-up a lungo termine dei bambini psoriasici sottoposti a fototerapia è necessario per chiarire le associazioni con effetti avversi. La dose cumulativa di UVB e il rischio di cancro possono essere ridotti combinando la fototerapia con un trattamento sistemico o topico, come l'acitretina e il calcipotriolo, rispettivamente. NB-UVB è considerato il tipo di fototerapia più efficace e sicuro nei bambini. Nel 2011, uno studio retrospettivo su pazienti con psoriasi pediatrica ha mostrato una clearance completa nel 51% e una buona risposta (miglioramento almeno del 75%) nel 41% dei soggetti con una durata media del trattamento di 3,3 mesi. Di recente, Wong et al. hanno condotto uno studio retrospettivo su 12 pazienti pediatrici con psoriasi trattati con NB-UVB, eseguendo anche un'accurata revisione della letteratura, e hanno concluso che questo tipo di fototerapia è un trattamento sicuro ed efficace

per la psoriasi infantile e dovrebbe essere considerato nei bambini con risposta subottimale a terapia topica. Infatti, ci sono diverse serie di casi pubblicati nella letteratura che attestano l'efficacia della fototerapia UVB. In particolare la fototerapia NB-UVB è efficace nel trattamento della placca e della psoriasi guttata nei pazienti di età compresa tra 2 e 18 anni, con la maggioranza dei pazienti che raggiunge la remissione totale dopo una media di venticinque-trentaquattro trattamenti. Uno studio riporta una durata media della remissione in 8 mesi. Tuttavia, il potenziale effetto collaterale iniziale, insieme alla necessità di visite mediche ricorrenti e alla difficoltà di rimanere all'interno delle camere UV, spesso rendono la fototerapia inadatta ai bambini piccoli e ai neonati; anche la logistica e la frequenza degli appuntamenti potrebbero essere un problema per i genitori dei pazienti. Per quanto riguarda la fotochemioterapia, essa agisce attraverso l'uso di UVA e psoraleni fotosensibilizzanti (PUVA). La terapia PUVA è solitamente controindicata nei pazienti di età inferiore ai 12 anni anche a causa della sua tossicità legata all'ingestione, tra cui nausea e vomito, cefalea, tossicità oculare ed epatica, fotosensibilizzazione generalizzata che necessita di fotoprotezione per ventiquattro ore, possibilità di bruciore e rischio a lungo termine di cancro della pelle. In effetti, il PUVA è ora usato raramente nei bambini a causa della sua tossicità a lungo termine¹³.

3.3: Trattamenti sistemici

FARMACO	DOSAGGIO	EFFETTI COLLATERALI
CICLOSPORINA	Da 1,5 a 5 mg/kg/die	Tossicità renale, nausea, ipertensione, mialgia, mal di testa, valori anomali di elettroliti (ipercalemiemia, ipermagneemia) iperlipidemia, ipertricosi e iperplasia gengivale
ESTERI DELL'ACIDO FUMARICO	< 720 mg/die	Disturbi gastrointestinali, vampate, valori ematologici anomali (linfocitopenia e eosinofilia)
METOTREXATO	Da 0,2 a 0,7 mg/kg/settimana	Nausea, vomito, fatica generale, anomalie ematologiche, tossicità epatica, tossicità polmonare
RETINOIDI	Da 0,5 a 1 mg/kg/die	Cheiliti, xerosi, epistassi e aumento dei lipidi sierici e degli enzimi epatici, anomalie scheletriche, effetti teratogeni.

Figura 3.1: Dosaggi dei farmaci sistemici nel bambino¹³

La placca grave o refrattaria, la psoriasi pustolosa o eritrodermica e l'artrite psoriasica (PSA) richiedono farmaci sistemici (figura 3.1). Come negli adulti, i farmaci sistemici non biologici utilizzati per la psoriasi pediatrica includono acitretina, un retinoide non immunosoppressore, e gli immunosoppressori metotrexato (MTX) e ciclosporina (CSA). Nessuno di questi è etichettato dall'FDA per la psoriasi nei bambini, a causa della mancanza di studi randomizzati controllati in questa categoria di età. I dati sui benefici e sui rischi di queste terapie per la psoriasi derivano principalmente dall'uso a lungo termine in pazienti pediatriche affetti da altre malattie come ittiosi (acitretina), artrite reumatoide giovanile (MTX)

e trapianto di organi (CSA). A causa del rischio di reazioni avverse e di altri potenziali effetti avversi, l'uso di farmaci sistemici per il trattamento della psoriasi nei bambini è generalmente riservato alle malattie recalcitranti, alle malattie gravi e/o diffuse o alla presenza di PSA giovanile. Agenti sistemici possono essere combinati con l'uso di agenti topici e/o fototerapia al fine di migliorare l'efficacia e ridurre il rischio di effetti avversi. Un recentissimo studio retrospettivo multicentrico francese che ha raccolto dati dal 2000 al 2014 su 154 bambini con psoriasi da moderata a grave ha mostrato che l'acitretina è la terapia più frequentemente utilizzata (54,4%) ed è stata utilizzata principalmente come trattamento di prima linea (76,6%). Gli autori hanno anche evidenziato il favorevole profilo di sicurezza dei trattamenti sistemici nei bambini psoriasici che riportano gli effetti indesiderati solo nel 33,7% dei soggetti, la maggior parte dei quali è benigno e non presenta influenza sulla durata del trattamento. Sulla base di questo studio, acitretina, MTX e CSA possono essere considerati come terapia di prima linea per la psoriasi infantile con un'efficacia accettabile e pochi effetti avversi, con acitretina che sembra efficace sulla placca, la psoriasi pustolosa e palmoplantare, MTX sulla placca e la psoriasi guttata, e CSA sulla psoriasi eritrodermica e palmoplantare. Tuttavia, la scelta dell'agente rimane una sfida, a causa del numero limitato di studi clinici e della mancanza di linee guida nella fascia di età pediatrica. D'altra parte, anche altri trattamenti sistemici non biologici per la psoriasi pediatrica sono stati descritti in letteratura, anche se il loro uso sembra essere limitato a determinati paesi (Germania e Olanda per fumarati e Giappone per etretinato). Tuttavia, la maggior parte dei trattamenti sistemici non sono approvati per l'uso nei bambini e pertanto sono usati off-label. Pertanto, il processo decisionale clinico quotidiano può essere complicato e impegnativo¹³.

Acitretina

L'acitretina è un retinoide aromatico di seconda generazione adatto a bambini con riacutizzazioni generalizzate e psoriasi pustolosa. Viene utilizzato come terapia di salvataggio intermittente e in caso di psoriasi pustolosa, eritrodermica o grave psoriasi a placche e in pazienti più grandi come terapia a lungo termine. Questo farmaco può anche essere associato a farmaci topici e fototerapia NB-UVB. Tuttavia, non esistono studi controllati randomizzati per questo farmaco nella psoriasi infantile. I retinoidi orali sono sicuri nei bambini, come dimostrato dal follow-up a lungo termine dei pazienti con malattie da cheratinizzazione, ma richiedono sempre il monitoraggio. Le dosi di trattamento devono essere da 0,5 a 1 mg/kg/giorno per limitare la comparsa di tossicità. Eventi avversi comuni comprendono cheilite, xerosi e prurito, epistassi e un aumento dei lipidi sierici e degli enzimi epatici, che di solito non portano all'interruzione del trattamento. Teratogenicità e alterazioni ossee rappresentano gli eventi avversi più gravi. Le giovani donne in età fertile non dovrebbero usare acitretina o combinare il suo uso con la terapia contraccettiva orale, evitando la gravidanza per tre anni dopo l'interruzione del farmaco. Gli effetti sulle ossa sembrano essere associati solo all'uso a lungo termine di dosi elevate di acitretina, mentre il legame tra le modificazioni radiologiche del sistema scheletrico e l'uso a lungo termine di basse dosi di acitretina non è ancora chiaro. Non è stata riscontrata alcuna correlazione tra le anomalie scheletriche e la dose o la durata del trattamento e non sono state riportate evidenze di un legame tra iperostosi o aumento del rischio di osteoporosi e terapia retinoidea prolungata. Ciononostante, dovrebbe essere eseguita la radiografia delle ossa e della colonna vertebrale insieme alla valutazione regolare dei parametri di crescita nei bambini in terapia con retinoidi a lungo termine. Case report e piccole casistiche hanno mostrato l'uso di acitretina nella psoriasi infantile sia in monoterapia che in combinazione con corticosteroidi, MTX, NB-UVB fototerapia o PUVA, in particolare per il trattamento della psoriasi pustolosa e della psoriasi eritrodermica. Sebbene il miglioramento clinico sia stato generalmente riportato dopo due-tre mesi di terapia, è comune la recidiva di malattia, richiedendo

una terapia intermittente. Tuttavia, nel complesso l'uso di acitretina è stato ben tollerato e gli effetti avversi sono stati minimi¹³.

Metotrexato

Il metotrexato (MTX) è un antimetabolita che modula il sistema immunitario e i processi infiammatori. Il suo uso anti-psoriasico risale agli anni '50 e la sua prescrizione per la psoriasi grave è ancora la più frequente al mondo. Il MTX è considerato il trattamento sistemico di scelta per i bambini con psoriasi a placche da moderata a severa. Tuttavia, il suo uso nell'infanzia è appropriato anche per l'artrite psoriasica, psoriasi estesa, recalcitrante, grave o invalidante, e per la malattia pustolosa eritrodermica o generalizzata resistente alla terapia topica e alla fototerapia. Nei bambini, i vantaggi del MTX includono l'efficacia e la dose orale settimanale (0,2-0,7 mg / kg / settimana). È consigliato un aumento della dose di 1,25-5 mg/settimana fino al raggiungimento dei benefici clinici, seguito da un dosaggio di mantenimento. Tuttavia, ad oggi non vi è un consenso sul dosaggio del MTX e sulla durata del trattamento nella psoriasi pediatrica, anche perché la variabilità della sua farmacocinetica richiede un monitoraggio terapeutico e l'individualizzazione della dose all'inizio del trattamento. Non appena il controllo terapeutico è stato raggiunto, si raccomanda di ridurre la dose ad una dose di mantenimento efficace ma inferiore per ridurre gli effetti collaterali. Il MTX somministrato per via parenterale è usato solo in caso di terapia orale non efficace o effetti collaterali gastrointestinali. Questo farmaco è associato a molti potenziali effetti collaterali, principalmente nausea, vomito, affaticamento, anomalie ematologiche, epatotossicità, tossicità polmonare e interazioni farmacologiche, che richiedono un monitoraggio clinico di laboratorio. L'esperienza clinica di solito riporta effetti secondari minori a breve termine con l'uso di MTX. Tuttavia, poiché la dose cumulativa totale di MTX è legata all'epatotossicità, non dovrebbe essere utilizzato se sono richiesti molti anni di terapia sistemica. L'epatotossicità e la fibrosi al fegato sono molto più rare nei bambini che negli adulti. Generalmente, gli effetti collaterali a breve e a lungo termine associati a MTX sono meno frequenti e

gravi nei bambini psoriasici che negli adulti, probabilmente a causa della bassa frequenza di farmaci concomitanti e comorbidità in età pediatrica. L'acido folico viene somministrato di routine per migliorare la tollerabilità e diminuire la comparsa di nausea, anemia macrocitica, pancitopenia e ipertransaminasemia anche se la dose ottimale e i tempi della sua somministrazione non sono ancora chiaramente definiti. Infatti, alcuni medici prescrivono l'acido folico due giorni dopo ogni dose di MTX, mentre altri lo raccomandano ogni giorno eccetto il giorno della terapia con MTX. Una recente analisi di un esame prospettico ha dimostrato la sicurezza e l'efficacia di MTX orale e/o sottocutaneo in venticinque bambini con psoriasi a placche. Sulla base delle prove disponibili, MTX è considerato il trattamento sistemico di scelta nei bambini con psoriasi a placche da moderata a grave e le sue varianti. Un'analisi ha inoltre dimostrato che MTX presenta un effetto positivo sull'indice di gravità della psoriasi (PASI), migliora la qualità della vita e ha un ragionevole profilo di sicurezza. In particolare, è stata prescritta una dose massima di MTX tra 0,14 e 0,63 mg/kg una volta alla settimana in venticinque bambini, con PASI75 ottenuta nel 4,3% e 33,3% dei pazienti rispettivamente alla settimana 12 e alla settimana 24, nonché 40% e 28,6% alla settimana 36 e 48 rispettivamente. Ci sono anche diversi *case report* che dimostrano i benefici di MTX nel trattamento della psoriasi a placche recalcitrante, della psoriasi eritrodermica, della psoriasi pustolosa e della psoriasi palmoplantare grave nei bambini di due anni. Un significativo miglioramento clinico è stato notato dopo un minimo di cinque settimane di terapia e sono state riportate remissioni cliniche di durata variabile da un mese e mezzo a tre anni. Nausea e vomito sono stati comunemente segnalati come effetti avversi e sono stati osservati aumenti transitori negli enzimi epatici¹³.

Ciclosporina

La ciclosporina (CSA) è un immunosoppressore che inibisce IL-2 e la funzione dei linfociti T. La FDA ne ha approvato l'uso in adulti con psoriasi severa recalcitrante e in pazienti trapiantati pediatrici con più di sei mesi di età. Tuttavia, questo farmaco è utile anche nella psoriasi grave, comprese le varianti pustolose ed eritrodermiche della malattia, in caso di trattamento precedente inefficace e nella gestione delle crisi a breve termine. Infatti, diversi casi clinici supportano l'uso di CSA nel trattamento della placca recalcitrante e della psoriasi giovanile pustolosa a dosi di 1,5-5 mg/kg/die per 6 settimane-2 anni. Gli effetti di CSA possono essere osservati clinicamente in 4-8 settimane, e per questo viene considerato il farmaco ideale per il controllo della malattia instabile a causa del suo rapido meccanismo di azione¹³. Allo scopo di aumentarne l'efficacia e ridurre la tossicità, il farmaco può essere associato ai topici e ad altri trattamenti sistemici. La dose di CSA, che di solito va da 3 a 5,0 mg/kg/die, determina la velocità di miglioramento della patologia e si dovrebbe progressivamente ridimensionare il dosaggio per controllare la malattia. La CSA può presentare differenze farmacocinetiche tra bambini e adulti: nei bambini l'assorbimento orale può essere inferiore e la clearance è più rapida. Pertanto, i casi di psoriasi infantile possono richiedere dosaggi più elevati di CSA, e le dosi devono essere somministrate tre volte al giorno. In generale, la durata del trattamento non deve superare i 12 mesi e il monitoraggio della funzione renale è obbligatorio. Infatti, il rischio di tossicità renale, ipertensione e immunosoppressione limita l'uso di CSA; pertanto è necessario il monitoraggio della pressione arteriosa prima e durante il trattamento. Altri eventi avversi includono nausea, diarrea, mialgie, cefalea, alterazioni elettrolitiche (iperkaliemia e ipomagnesiemia), iperlipidemia, ipertricosi e iperplasia gengivale. Preoccupante, soprattutto nei bambini, è il rischio di sviluppare neoplasie, in particolare cancro della pelle e malattie linfoproliferative; tuttavia, questo rischio sembra essere trascurabile usando dosi di 5 mg/kg/die ed evitando l'associazione di CSA con altri trattamenti immunosoppressivi. Infatti, anche se CSA può essere combinata con diversi agenti topici o sistemici (acitretina), al fine di ridurre la dose totale e la durata della terapia, l'associazione con NB-UVB è solitamente evitata a causa del

potenziale di sviluppo del cancro della pelle. Si è visto in diversi case report che attestano l'uso di CSA in bambini di undici mesi, un miglioramento clinico generalmente notato dopo due-tre mesi di terapia, sia come monoterapia o in combinazione con terapia topica o corticosteroidi, nel trattamento della psoriasi pustolosa pediatrica, psoriasi eritrodermica, psoriasi a placche recalcitranti e psoriasi palmoplantare. La ciclosporina, se attentamente monitorata, può rappresentare un'alternativa terapeutica agli agenti immunosoppressivi sistemici attualmente utilizzati per la psoriasi infantile grave¹³.

Etretinato

L'Etretinato è un derivato dell'acido retinoico aromatico come l'acitretina, che è il suo acido libero. L'Etretinato agisce inibendo l'ipercheratinizzazione e la differenziazione cellulare. Oggigiorno l'uso di etretinato è generalmente sostituito dall'acitretina, poiché quest'ultima mostra un profilo farmacocinetico più favorevole a causa della sua emivita di eliminazione più breve rispetto all'etretinato. Infatti, l'etretinato presenta un'emivita di eliminazione molto estesa con livelli plasmatici di farmaco rilevabili per almeno 3-4 mesi dopo l'interruzione del trattamento. Pertanto, la scelta di utilizzare etretinato piuttosto che acitretina è rara e di solito caratterizza i paesi asiatici (soprattutto il Giappone) dove l'uso di acitretina non è approvato o rimborsabile dalle assicurazioni sanitarie. Il dosaggio variava da 0,25 a 1,5 mg/kg/die, mostrando miglioramenti notevoli o eccellenti nella maggior parte dei casi. Gli effetti collaterali comprendevano la xerosi, la fragilità cutanea e l'aumento transitorio degli enzimi epatici, della lattico deidrogenasi e dei livelli di colesterolo e trigliceridi. A parte la teratogenicità, per cui non dovrebbe essere usato nelle giovani donne in età fertile, il problema principale nel trattare i bambini con etretinato è il rischio di tossicità scheletrica; pertanto, le radiografie della colonna vertebrale e dell'età ossea dovrebbero essere monitorate periodicamente come nel caso dell'acitretina, date le loro somiglianze¹³

Esteri dell'acido Fumarico

Gli esteri dell'acido fumarico (FAE) sono piccole molecole con una vasta gamma di effetti immunomodulatori. L'uso di FAE è stato descritto in quattordici pazienti pediatrici con psoriasi a placche. La durata media del trattamento è stata di 48 settimane, con dosi giornaliere variabili tra 180 e 1200 mg, con miglioramenti nel 64,3% dei soggetti. Gli eventi avversi più comuni, di solito lievi e transitori, sono stati i disturbi gastrointestinali (92,9%) e le vampate (71,4%) seguite da linfocitopenia (45,5%) ed eosinofilia (36,4%). Inoltre, i dati ottenuti da uno studio che analizza centoventisette bambini o adolescenti psoriasici suggeriscono che la terapia FAE a lungo termine può essere efficace e sicura, mostrando anche che il dosaggio raccomandato per gli adulti è essenzialmente efficace per bambini e adolescenti e allo stesso modo ben tollerato. Le FAE sono considerate un'opzione alternativa valida nei pazienti psoriasici pediatrici quando è necessario un trattamento sistemico, specialmente nei Paesi Bassi e in Germania, dove è solitamente usato. Infatti, le FAE sono una terapia di prima linea raccomandata nella linea guida tedesca per il trattamento della psoriasi adulta, ma il suo uso rimane ancora un trattamento off-label nei pazienti pediatrici¹³.

3.4: Farmaci Biologici

FARMACO	DOSAGGIO	EFFETTI COLLATERALI
ETANERCEPT	0,8 mg/kg/settimana o 0,4 mg/kg/2 volte a settimana	Aumento rischio di infezioni, reazioni nel sito di iniezione, anafilassi, sviluppo di anticorpi anti-nucleari, lupus eritematoso indotto da farmaci, pancitopenia.
INFLIXIMAB	3-5 mg/kg/ alla settimana 0,2,6 e poi ogni 8 settimane	Aumento del rischio di infezioni, reazione acuta alle infusioni, reazione di ipersensibilità ritardata, anafilassi, sviluppo di anticorpi anti-nucleari, lupus eritematoso indotto da farmaci, pancitopenia.
ADALIMUMAB	0,8 (fino a un massimo di 40 mg in totale) alla settimana 0, 1 e poi ogni 2 settimane	Aumento rischio di infezioni, reazioni nel sito di iniezione, anafilassi, sviluppo di anticorpi anti-nucleari, lupus eritematoso indotto da farmaci, pancitopenia.
USTEKINUMAB	0,750 mg/kg (per pazienti <60 kg altrimenti lo stesso dosaggio degli adulti) alla settimana 0,4 poi ogni 12 settimane	Nei trial non sono stati riportati specifici effetti avversi.

Figura 3.2: Dosaggi farmaci biologici nel bambino¹³

I farmaci biologici sono una nuova classe di agenti farmacologici progettati per colpire specifici mediatori dell'infiammazione. Negli ultimi anni diversi studi randomizzati controllati hanno confermato l'efficacia della terapia mirata con gli antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF)- α (etanercept, infliximab e adalimumab) o dell'inibitore della via dell'interleuchina (IL)12/IL23 (ustekinumab) per il trattamento di psoriasi severa e/o recalcitrante e PSA negli adulti (figura 3.2). Tuttavia, mancano prove a sostegno del ruolo degli agenti biologici nel trattamento della psoriasi pediatrica. In effetti, il ruolo esatto dei biologici nel trattamento della psoriasi pediatrica rimane non definito, ma se ne stanno analizzando gli sviluppi. I biologici sono un'opzione interessante per l'uso nei bambini, perché offrono regimi di dosaggio più convenienti e un monitoraggio di laboratorio meno frequente rispetto ad altri agenti sistemici. La ricerca futura è necessaria per determinarne l'efficacia, il dosaggio pediatrico e la sicurezza a lungo termine.

Etanercept

La maggior parte dei contributi in letteratura raccomandano l'uso di Etanercept per la psoriasi infantile. È una proteina di fusione solubile che si lega reversibilmente al fattore di necrosi tumorale, somministrata due volte alla settimana mediante iniezione sottocutanea. Nei bambini, è stato approvato dalla FDA solo per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile (JIA), anche se, nel 2009, la Commissione Europea lo ha approvato per il trattamento di bambini di età maggiore di sei anni con psoriasi cronica grave a placche intolleranti o resistente a terapie sistemiche non biologiche, comprese anche la fototerapia. I migliori dati per la sua efficacia e sicurezza nella psoriasi pediatrica provengono da uno studio clinico randomizzato in doppio cieco di fase III in cui duecentoundici pazienti pediatrici di età compresa tra quattro e sedici anni con psoriasi a placche da moderata a severa sono stati trattati con etanercept (0,8 mg/kg/settimana) per quarantotto settimane. Non si è registrata nessuna infezione opportunistica, (compresa la tubercolosi), malattie demielinizzanti, tumori o decessi. Infezioni del tratto respiratorio superiore, faringite, reazioni al sito di iniezione e mal di testa

sono stati gli eventi avversi più frequenti che si sono verificati e non sono stati osservati nuovi problemi di sicurezza con il trattamento a lungo termine in questa popolazione di pazienti¹³.

Infliximab

Infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico che agisce prendendo di mira il TNF- α . È l'unico inibitore del TNF- α somministrato per infusione ed è stato approvato dalla FDA per il trattamento del morbo di Crohn nei bambini di età pari o superiore ai 6 anni. Sulla base dell'esperienza acquisita con la sua somministrazione in pazienti psoriasici adulti, infliximab è associato a un più alto rischio di infezioni, riattivazione della tubercolosi, reazioni all'infusione e insufficienza cardiaca congestizia rispetto ad altri inibitori del TNF- α e richiede cautela riguardo il rischio di epatotossicità. Mancano dati per la valutazione dell'uso di infliximab nella psoriasi pediatrica. Tuttavia, casi clinici sporadici hanno dimostrato la sua efficacia per il trattamento della psoriasi pustolosa o eritrodermica recalcitrante, generalizzata nei bambini dopo un fallimento del trattamento iniziale con metotrexato, ciclosporina e retinoidi orali¹³.

Adalimumab

Adalimumab è un anticorpo monoclonale contro TNF- α . Nel 2008, la FDA ha approvato adalimumab solo per il trattamento di bambini di età maggiore di 6 anni con colite ulcerosa e malattia di Crohn e l'UE ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile in pazienti pediatriche di età pari o superiore a due anni. Tuttavia, sono stati pubblicati numerosi studi che valutano la sicurezza a lungo termine di adalimumab per il trattamento della malattia di Crohn, della colite ulcerosa e di uveite nei pazienti pediatriche. Le infezioni e il dolore nel sito di iniezione sono stati segnalati come gli eventi avversi più comuni. L'uso di adalimumab nella psoriasi giovanile è limitato a

tre casi clinici in cui due pazienti pediatriche con psoriasi pustolosa, resistenti all'etanercept e ad altri farmaci sistemici, sono stati trattati con successo con adalimumab, alla dose di 40 mg ogni due settimane. Recentemente ad adalimumab è stata concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE per la psoriasi a placche cronica grave nei bambini di età pari o superiore a quattro anni che hanno avuto una risposta inadeguata ai trattamenti topici e alla fototerapia¹³.

Ustekinumab

Ustekinumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che agisce legando la subunità della proteina p40 condivisa dalle citochine infiammatorie IL-12 e IL-23. I dati sull'uso di ustekinumab per il trattamento di pazienti pediatriche sono limitati. In letteratura, ci sono solo tre casi di pazienti pediatriche affetti da psoriasi a placche grave trattati con successo con ustekinumab. Tuttavia, l'efficacia e la sicurezza di questo trattamento sono state recentemente valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo (studio CADMUS) in cui sono stati arruolati centodieci pazienti adolescenti (di età compresa tra 12 e 17 anni). Rispettivamente, il 78,4% e l'80,6% degli adolescenti trattati con dosaggio half-standard (0,375 mg / kg) e dosaggio standard (0,750 mg / kg) hanno raggiunto PASI75 a dodici settimane rispetto al 10,8% dei partecipanti trattati con placebo¹³.

3.5: Opzioni terapeutiche emergenti nel trattamento della psoriasi

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea per i medicinali ha raccomandato l'autorizzazione alla commercializzazione di due farmaci per la psoriasi adulta: **Secukinumab** e **Apremilast**. **Secukinumab** è un anticorpo monoclonale umano che inibisce l'interleuchina 17A. È somministrato per iniezione sottocutanea ed è stato raccomandato per il trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave negli adulti candidati alla terapia sistemica. **Apremilast**, un inibitore della fosfodiesterasi 4, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con artrite psoriasica attiva o con psoriasi a placche da moderata a grave candidati alla fototerapia o alla terapia sistemica (figura 3.3). È somministrato per via orale. Non ci sono case report o altri studi in letteratura che indagano l'uso di questi nuovi farmaci nei pazienti pediatrici¹⁶.

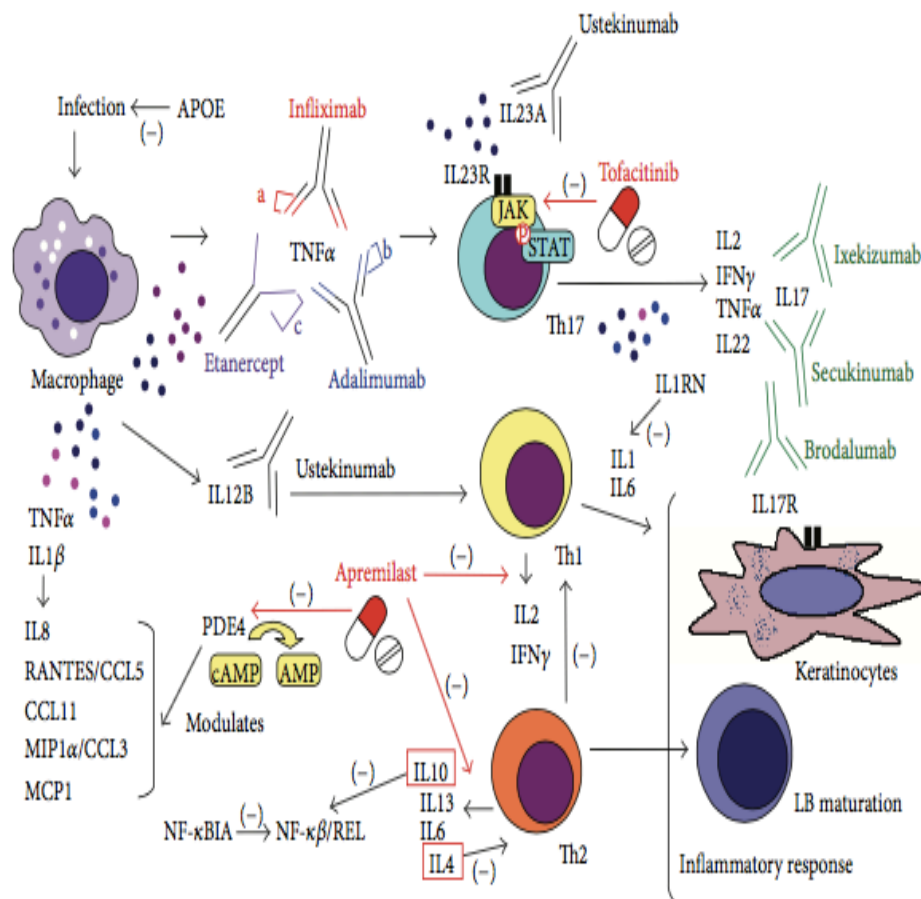


Figura 3.3: Rappresentazione semplificata dei principali mediatori dell'inflamazione nella psoriasi, i bersagli terapeutici dei farmaci biologici e le alternative orali attualmente in fase di sviluppo¹⁶.

3.6: Algoritmo di trattamento

Le strategie terapeutiche delineate rappresentano le prime raccomandazioni di trattamento basate su una revisione approfondita della letteratura. Viene suggerito il seguente algoritmo di trattamento (figura 3.4) per i bambini con psoriasi grave, tenendo conto che non sono approvati trattamenti sistemici convenzionali per la psoriasi pediatrica. Adalimumab è raccomandato in primo luogo perché ha un grado A di raccomandazione e ha ricevuto l'approvazione da EMA come terapia di prima linea per la psoriasi cronica a placche grave dall'età di 4 anni, seguita da fototerapia NB-UVB, metotrexato, ciclosporina e retinoidi che hanno un grado C o B/C (metotrexato). Etanercept e ustekinumab (grado A) sono raccomandati come seconda linea perché approvati dall'EMA per il trattamento di bambini di età ≥ 6 o ≥ 12 anni, rispettivamente, con psoriasi cronica a placche grave dopo una risposta inadeguata ad altre terapie sistemiche o fototerapia¹⁷.

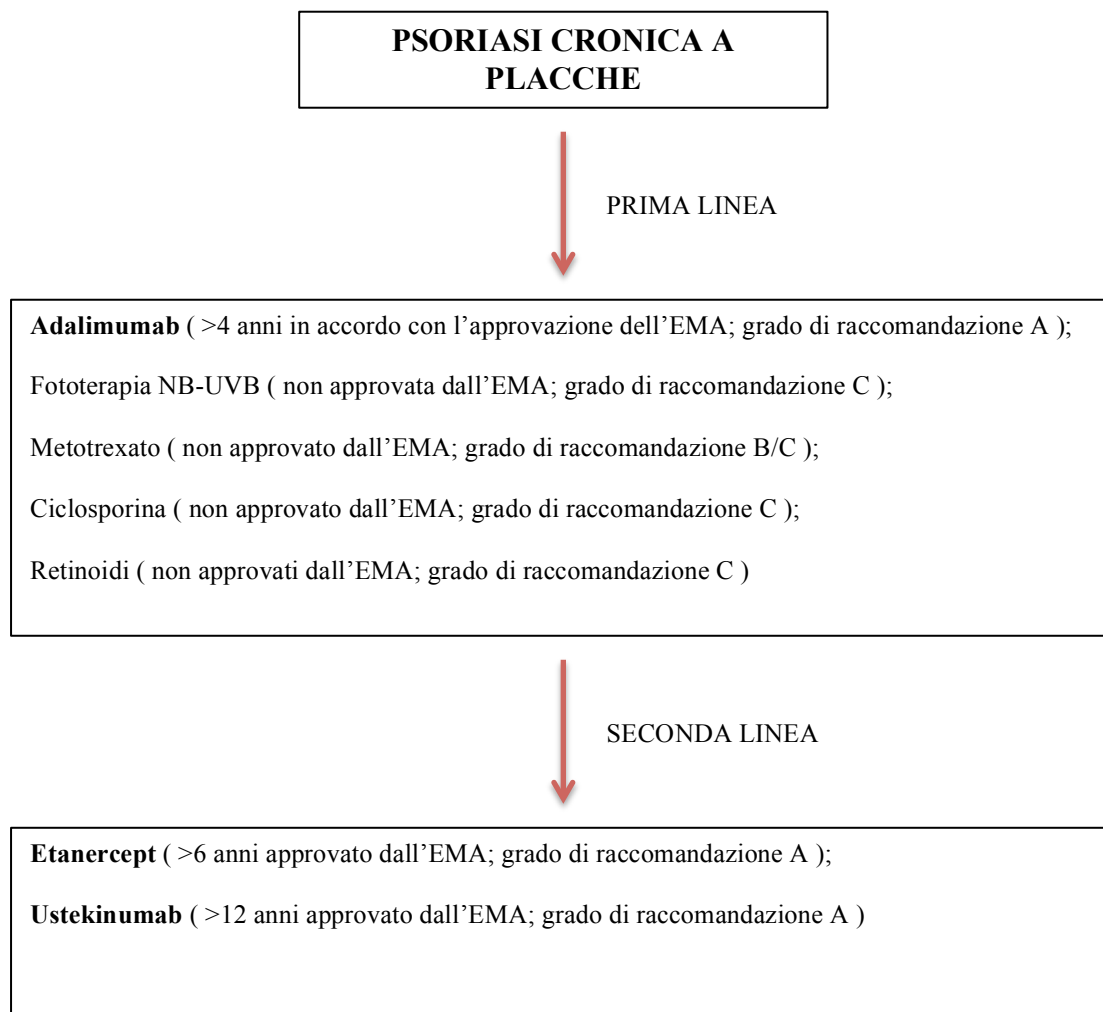


Figura 3.4: Algoritmo per il trattamento sistemico e la fototerapia della psoriasi a placche cronica grave nei bambini secondo il consenso del gruppo di esperti e l'approvazione dell'EMA¹⁷.

CAPITOLO 4: NUOVO APPROCCIO ALLA TERAPIA E PROSPETTIVE FUTURE

In questo capitolo si vuole prendere in esame un approccio diverso nella terapia della psoriasi, considerando la pelle come un organo vivo e in continuo cambiamento. Verranno descritti tutti i fattori che caratterizzano questo organo, e le componenti danneggiate nel caso di una sua disfunzione. Nel bambino affetto da psoriasi più che nell'adulto, un trattamento basato sulla riduzione dei fattori che innescano l'infiammazione è fondamentale. Agire quindi sull'epidermide con emollienti ed esfolianti per mantenere la pelle idratata ed evitare lesioni che poi inneschino il processo infiammatorio della psoriasi può essere una valida alternativa alle cure attuali, che intervengono solo quando la risposta infiammatoria è già innescata. Inoltre, nel bambino la maggior parte dei farmaci per trattare la psoriasi è ancora off-label, non essendo ancora dimostrata con sufficienti studi l'efficacia.

La psoriasi è una malattia cronica della pelle caratterizzata da variabili caratteristiche cliniche, con iperproliferazione dell'epidermide e reazioni infiammatorie. Le lesioni psoriasiche sono classificate come eritrosquamose, e sono caratterizzate da un tasso di turnover elevato di cheratinociti e da un ciclo cellulare abbreviato; inoltre, il processo di desquamazione è alterato. L'infiammazione è caratterizzata dal rilascio di citochine nelle lesioni psoriasiche dei pazienti affetti. Il quadro clinico è associato all'ipercheratosi, al prurito, all'infiammazione e alla secchezza dello strato corneo.

L'insorgenza della psoriasi costituisce una minaccia permanente. Ad oggi, è possibile solo il controllo della malattia o la terapia soppressiva. I trattamenti disponibili sono destinati a ridurre al minimo lo sviluppo di lesioni cutanee e sintomi associati. L'obiettivo di qualsiasi trattamento è la diminuzione o la remissione dell'infiammazione, il ridimensionamento, la riduzione del prurito, del bruciore e della secchezza.

4.1: Ruolo della pelle

Come noto, il ruolo della pelle è proteggere il corpo dai danni ambientali pur mantenendo adeguate proprietà meccaniche, compresa l'elasticità. La pelle sana è caratterizzata da un efficiente controllo della perdita d'acqua, consente il mantenimento di un buon livello di idratazione e, di conseguenza, una forte barriera fisica e chimica¹⁸. Lo strato corneo (SC), lo strato più esterno della pelle, protegge il corpo da agenti esterni e regola gli scambi con l'ambiente, in particolare la perdita d'acqua transepidermica (TEWL). L'organizzazione strutturale dello strato corneo consiste nella presenza di molecole igroscopiche, chiamate collettivamente NMF, che consentono allo strato corneo di trattenere l'acqua, mantenendo così l'epidermide idratata ed elastica. Lo strato corneo è composto da cheratinociti differenziati, chiamati corneociti, che sono disposti compatti in multistrato e tenuti insieme da corneodesmosomi. I corneociti sono incorporati in una matrice extracellulare lipidica idrofobica, involucro della cellula cornificata¹⁹. Sebbene la barriera fornita dallo strato corneo sia strutturalmente simile a un muro di mattoni, lo strato corneo possiede una natura dinamica e complessa. Infatti, l'involucro della cellula cornificata, che circonda i corneociti composti da cheratina, è un mezzo attivo composto da enzimi coinvolti nella differenziazione epidermica e nella formazione del NMF¹⁹. È necessario un livello appropriato di idratazione per mantenere le proprietà meccaniche della pelle, come forza, flessibilità e elasticità²⁰. L'acqua trovata nello strato corneo è per lo più assorbita dai corneociti, che possono gonfiarsi aumentando il loro peso fino al 50%²¹. In condizioni di bassa umidità relativa (RH), lo strato corneo è fragile, diventando più elastico con l'aumento di questa.

I cambiamenti nella umidità relativa alterano anche la mobilità dei filamenti di cheratina presenti nei corneociti, sostenendo un ruolo dell'acqua nella compattazione della cheratina²⁰. L'NMF è cruciale per il mantenimento di uno strato corneo sano poiché esso svolge un ruolo fondamentale nell'idratazione della pelle²². Una diminuzione dei livelli di NMF induce la perdita di acqua nello strato corneo e riduce l'elasticità epidermica¹⁸. L'NMF è composto da molecole che derivano da proteine e molecole secrete dalle ghiandole sebacee e sudoripare. La

degradazione di filaggrina, una proteina cheratina-aggregante dell'involucro delle cellule cornificate che si forma durante la differenziazione dei cheratinociti²³, è resa igroscopica da amminoacidi e altri sottoprodotti, compresa l'urea²⁴. In uno strato corneo sano, l'urea corrisponde al 7% del NMF, una percentuale che diminuisce con l'età¹⁸.

4.2: Il ruolo della filaggrina nella pelle e le conseguenze strutturali e biofisiche della carenza di filaggrina nella Psoriasi.

La pelle funge da barriera, per prevenire l'invasione di agenti patogeni. La barriera cutanea è composta da una barriera meccanica, una barriera permeabile e barriere immunitarie innate e adattive. La psoriasi è una malattia infiammatoria della pelle, che si sviluppa attraverso l'interazione tra cheratinociti epidermici e cellule immunitarie. È caratterizzata da una barriera compromessa, simile alla dermatite atopica (AD), in cui avvengono mutazioni del gene della filaggrina (figura 4.1). È noto che l'epidermide psoriasica mostra livelli diminuiti di ceramide rispetto all'epidermide normale e la capacità di ritenzione idrica e la funzione di barriera dell'epidermide sono alterate nelle lesioni psoriasiche.

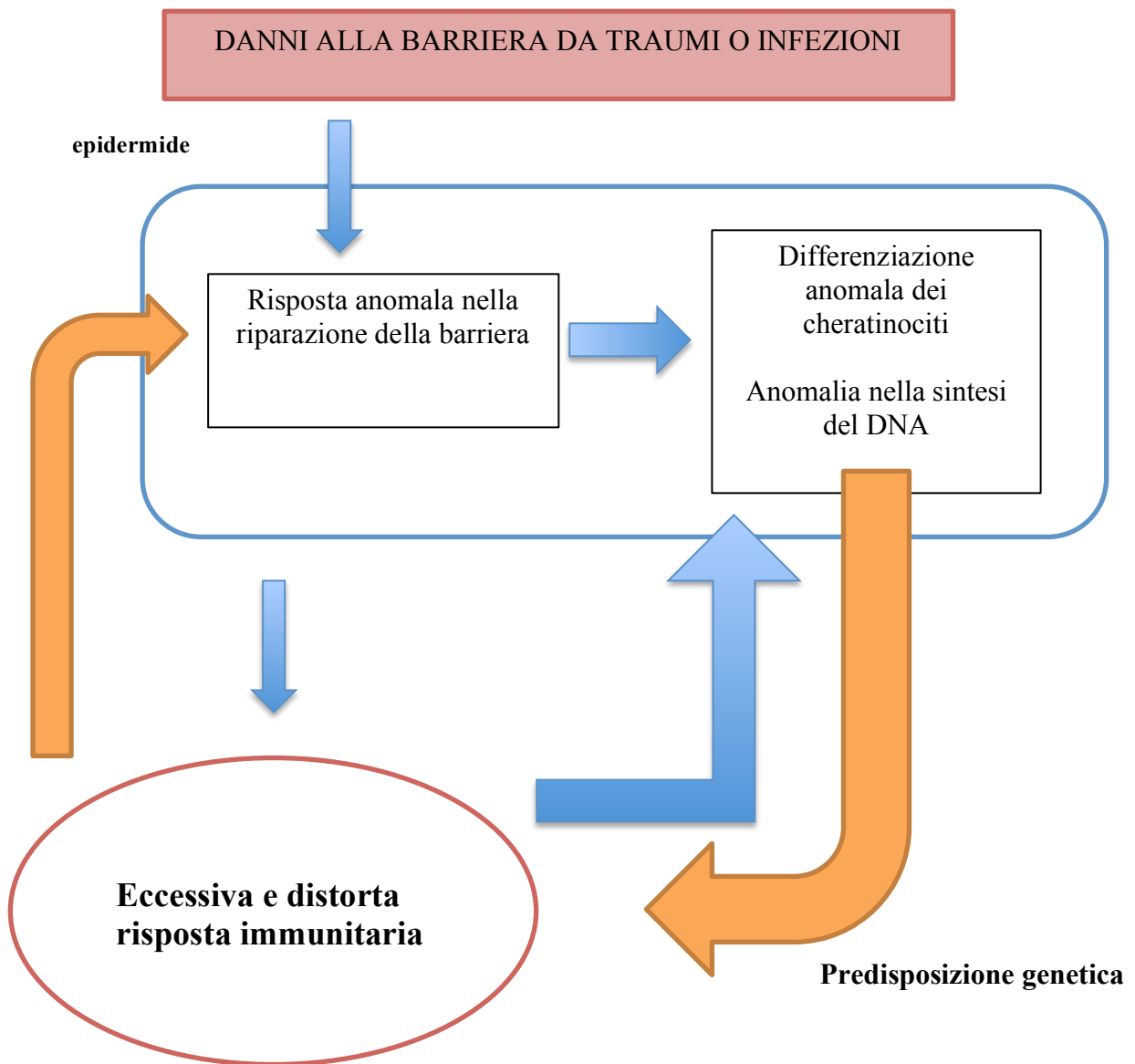


Figura 4.1: Riassunto che illustra il circolo vizioso del difetto della barriera, l'immunità innata e l'immunità adattativa per lo sviluppo della psoriasi²⁵.

I livelli di espressione della filaggrina, una proteina di importanza nota per la barriera, e della loricingrina sono, secondo quanto riferito, inferiori al normale nella cute psoriasica. Poiché le alterazioni nella differenziazione epidermica dovrebbero predire un'anomalia nella barriera, si è ipotizzato che la funzione epidermica anomala abbia un ruolo nella patogenesi della psoriasi.

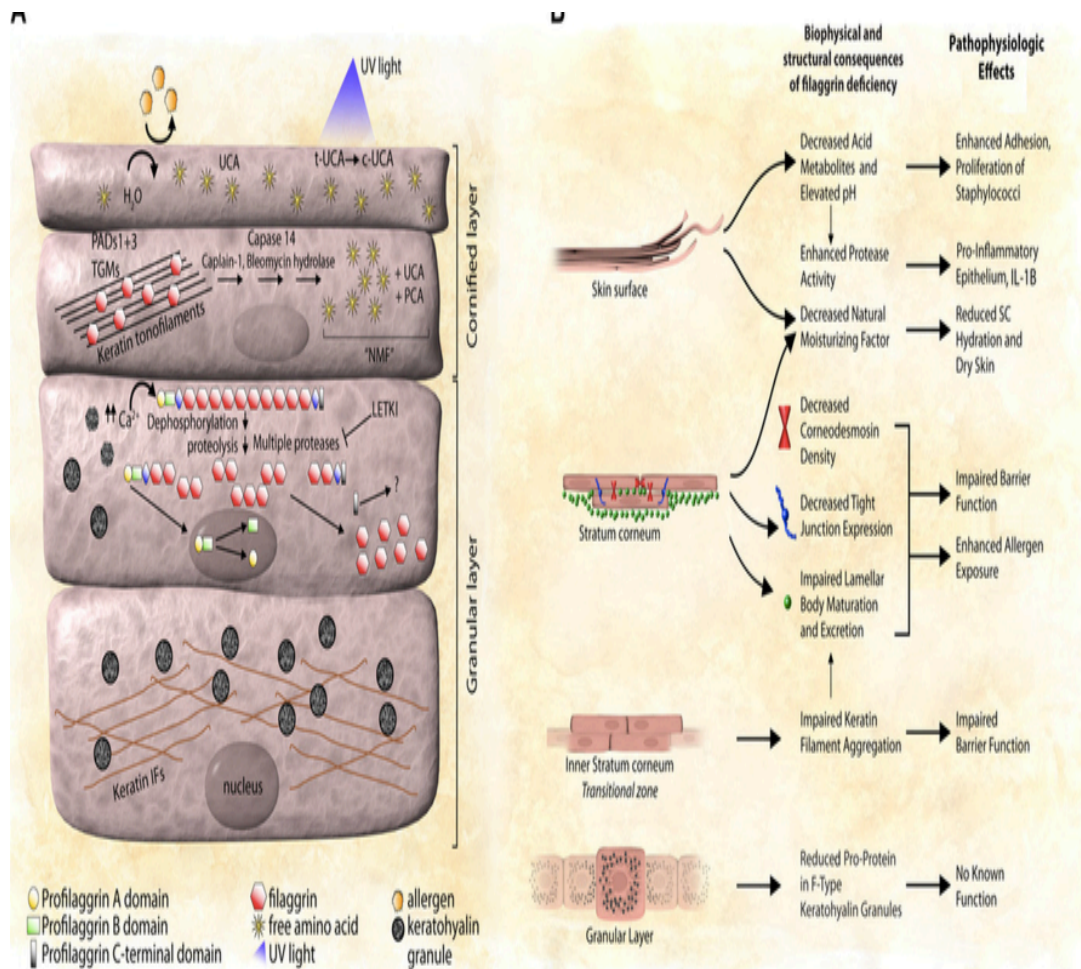


Figura 4.2: ruolo della fillagrina nella pelle²⁶

Lo strato corneo è prodotto da un processo di differenziazione altamente organizzato in cui i cheratinociti nello strato basale dell'epidermide si muovono attraverso lo strato spinoso e granulare. La profilaggrina è il costituente principale

dei granuli di cheratoialina nello strato granuloso ed è coinvolta nella differenziazione dei cheratinociti negli strati più esterni dell'epidermide umana. La differenziazione epidermica terminale è dipendente dal calcio e il calcio potrebbe essere coinvolto nel controllo dell'elaborazione della profilaggrina. Si pensa che i monomeri di filaggrina aggregano e allineano i fasci di cheratina nell'involucro delle cellule cornificate e contribuiscono quindi alla compattazione delle squame e quindi alla forza meccanica e all'integrità dello strato corneo. I prodotti di degradazione della filaggrina formano NMF, che contribuisce all'idratazione epidermica e alla funzione di barriera; aiuta a mantenere il gradiente del pH dell'epidermide, che è fondamentale per molte funzioni dello strato corneo, e probabilmente gioca un ruolo nella protezione dai raggi UV (Figura 4.2).

La barriera cutanea carente di filaggrina è associata a filamenti di cheratina disorganizzati, al corpo lamellare alterato e all'architettura anormale del doppio strato lamellare. Vi è anche una riduzione della densità dei corneociti e dell'espressione di giunzioni strette. Questi fattori potrebbero contribuire alla barriera disfunzionale della pelle e all'esposizione maggiore agli allergeni. Le mutazioni della filaggrina comportano anche una riduzione dei livelli di NMF, una ridotta idratazione dello strato corneo e un aumento della TEWL e della pelle clinicamente secca. Il pH acido dello strato corneo è fondamentale per molte funzioni; esso ha un effetto antimicrobico, è importante per l'attività funzionale degli enzimi coinvolti nel metabolismo della ceramide e modula l'attività della cascata della serina proteasica richiesta per la differenziazione epidermica coordinata e la formazione dell'involucro delle cellule cornificate. La riduzione degli amminoacidi della filaggrina degradati provoca un aumento del pH dello strato corneo. Questo pH più alcalino migliora l'attività della proteasi e potrebbe contribuire alla risposta proinfiammatoria dello strato corneo, oltre a facilitare l'adesione e la proliferazione di stafilococchi (Figura 4.3)²⁷.

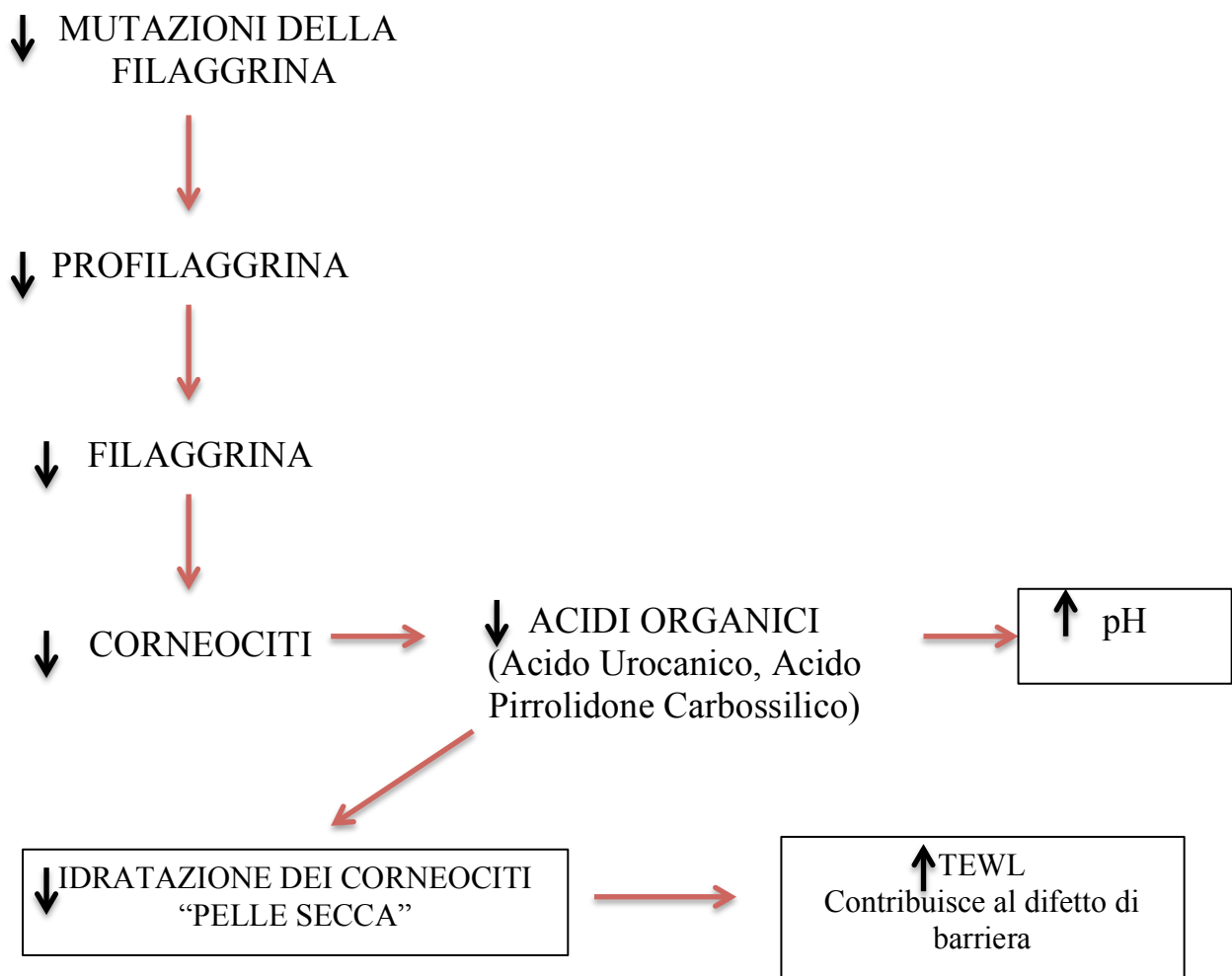


Figura 4.3: conseguenze nella mancanza di filaggrina²⁸

4.3: Fattori che determinano la patogenesi epidermica della psoriasi

Fattori che determinano la patogenesi epidermica della psoriasi sono la TEWL, la ricostituzione della barriera, il pH superficiale e l'idratazione dello strato corneo.

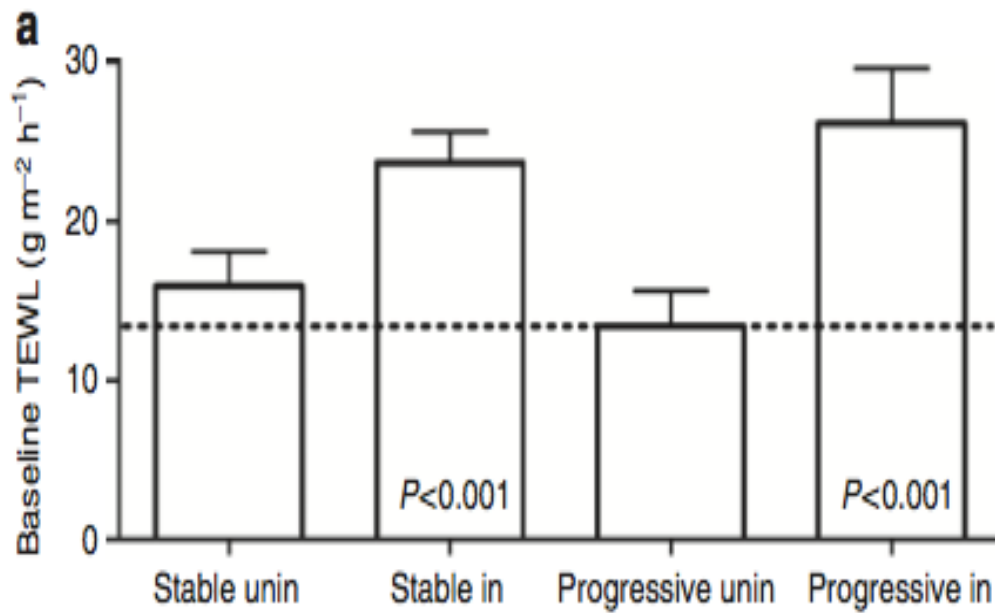


Figura 4.4 a: TEWL

Questo grafico mostra che sia le lesioni psoriasiche stabili sia quelle progressive hanno livelli basali di TEWL nettamente superiori rispetto al controllo senza patologia (Figura 4.4 a)²⁷.

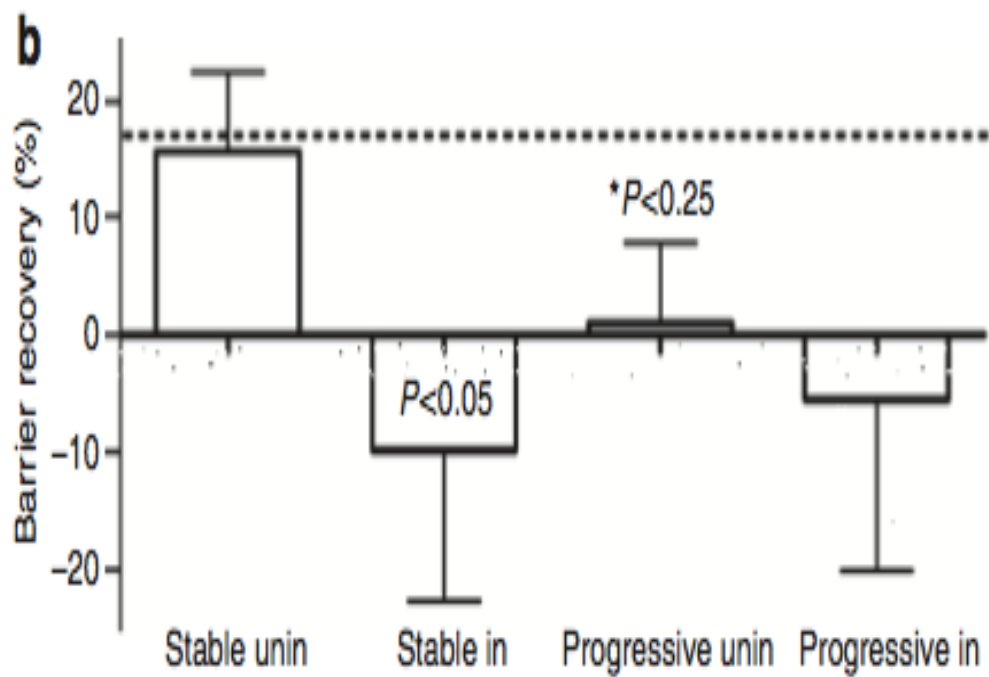


Figura 4.4 b: ricostituzione della barriera²⁷

Anche la ricostituzione della barriera è ritardata sia nella pelle con psoriasi progressiva che stabile (Figura 4.4 b).

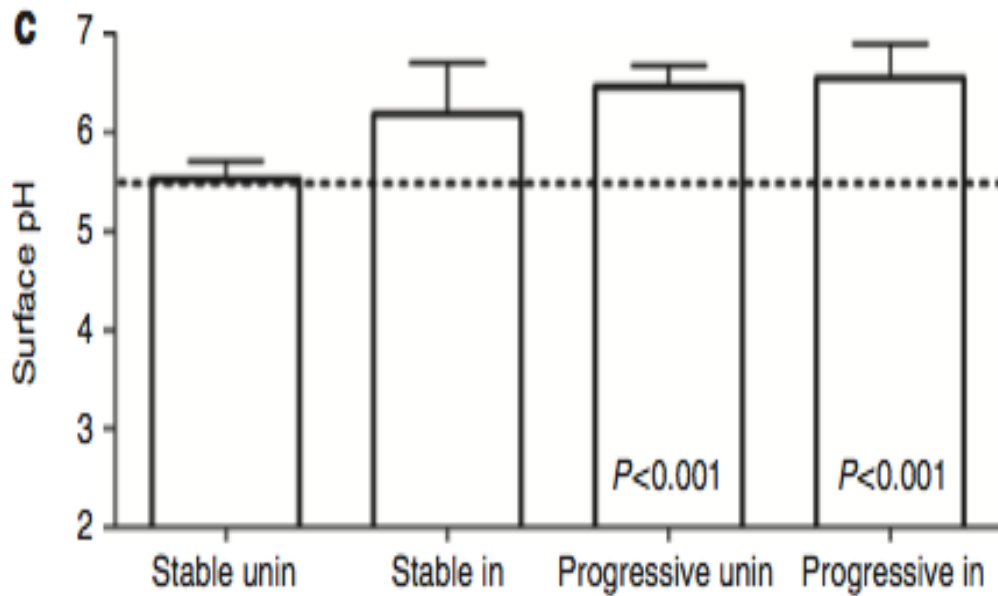


Figura 4.4 c: pH²⁷

Precedenti studi hanno dimostrato che l'innalzamento del pH dello strato corneo influenza l'omeostasi della barriera e la permeabilità, inoltre la rottura della barriera aumenta il pH dello strato corneo. Come visto in (Figura 4.4 c), il pH della superficie epidermica in pazienti con psoriasi progressiva è significativamente più alto rispetto a quello rilevato nei controlli senza la patologia; un'apparente elevazione del pH dello strato corneo è osservata anche in lesioni psoriasiche, sebbene i risultati non abbiano raggiunto significatività statistica.

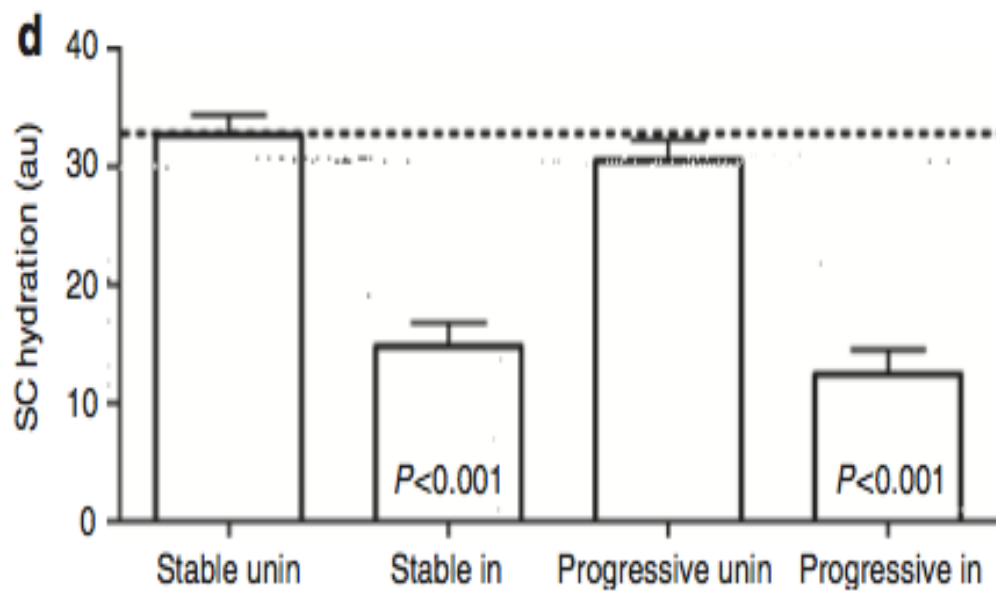


Figura 4.4 d: idratazione strato corneo²⁷

Poiché l'idratazione dello strato corneo è un regolatore critico della proliferazione epidermica e dell'infiammazione cutanea (figura 4.4 d), si è successivamente valutata l'idratazione dello strato corneo in siti di pelle psoriasica. L'idratazione dello strato corneo è marcatamente diminuita nelle pelli con psoriasi progressiva e stabile, mentre i livelli di idratazione sono normali nei controlli²⁷.

4.4: Emollienti, idratanti e agenti cheratolitici

Emollienti, idratanti e agenti cheratolitici sono essenziali nel trattamento topico della psoriasi dei bambini come coadiuvanti per i trattamenti classici. Il ruolo principale di emollienti e idratanti è quello di supporto nel normalizzare l'iperproliferazione, la differenziazione dei cheratinociti e l'apoptosi; inoltre, esercitano effetti anti-infiammatori, per esempio, attraverso lipidi fisiologici. Migliorare la funzione di barriera e aumentare l'idratazione dello strato corneo rende l'epidermide più resistente agli agenti esterni e riduce l'induzione del fenomeno di Koebner. Questo fenomeno è caratterizzato dalla comparsa, in sede di traumi (anche lievi) e di processi infiammatori, di tipiche lesioni della dermatosi in atto. La maggior parte degli emollienti è ricca di lipidi. Gli agenti cheratolitici, in particolare l'acido salicilico e l'urea dovrebbero essere utilizzati nella fase cheratolitica iniziale, mentre prodotti idratanti ed emollienti sono particolarmente adatti nella fase intermedia e cronica e nella fase di remissione della psoriasi.

Emollienti

Gli emollienti sono sostanze progettate per ammorbidire lo strato corneo e renderlo più elastico aumentando la sua idratazione e riducendo le scaglie superficiali. Sono i prodotti più frequenti usati in dermatologia, che producono un film occlusivo che limita l'evaporazione dell'acqua dalle parti più profonde della pelle e che permette allo strato corneo di reidratarsi. Inoltre, l'applicazione di fattori idratanti naturali induce un aumento della capacità di legare l'acqua dello strato corneo. L'uso regolare di emollienti e idratanti è importante. Diversi prodotti sono disponibili oggi, per esempio, creme idratanti, unguenti e oli da bagno. Creme e unguenti sono preferibili alle lozioni. Tendono a essere più spesse, più occlusive e quindi più efficaci. Gli emollienti tuttavia non funzionano come monoterapia, e dovrebbero essere usati in combinazione con altre terapie. L'idratazione dello strato corneo porta ad una maggiore permeazione di glucocorticosteroidi topici. Uno studio

preliminare ha dimostrato che la paraffina morbida bianca può inibire il fenomeno di Koebner nella psoriasi. Gli emollienti cambiano le proprietà elettrochimiche dello strato corneo e queste sostanze hanno una spiccata attività anti-infiammatoria. Essi possono causare alcuni effetti collaterali, come dermatite allergica da contatto, allergia alle fragranze o allergia ad altri costituenti, acne pungente e disturbi pigmentari. Tuttavia, alcuni studi indicano un effetto potenzialmente negativo degli emollienti sulla suscettibilità dello strato corneo a sostanze irritanti dopo un uso a lungo termine. Sono disponibili due forme di formulazioni per il bagno, oli da bagno a dispersione e oli da bagno spalmabili; il secondo è più efficace nell'idratazione dello strato corneo e nella riparazione della barriera. Per quanto riguarda la detergenza del cuoio capelluto, dovrebbe essere utilizzato uno shampoo con composti che potenziano la desquamazione. Dopo il lavaggio dei capelli, lozioni con agenti cheratolitici dovrebbero essere applicate sui capelli asciutti e soprattutto sul cuoio capelluto. Un trattamento della psoriasi lieve a base di emollienti ha portato a una normalizzazione della proliferazione e differenziazione di marcatori dell'infiammazione. L'accettazione da parte dei pazienti degli emollienti è eccellente. Un ulteriore vantaggio è che sono relativamente poco costosi (per il sistema sanitario); tuttavia, in molti paesi non sono disponibili rimborsi da parte del sistema sanitario per specifici emollienti nella psoriasi. Questo è un grosso problema, perché i pazienti con una grave secchezza dello strato corneo potrebbero utilizzare più di 250 g di emollienti al giorno. Nel bambino, gli emollienti sono molto importanti, poiché più che nell'adulto è fondamentale mantenere la superficie cutanea idratata, per evitare lesioni che inneschino il processo infiammatorio²⁹.

Urea

L'urea è una molecola polare igroscopica prodotta dal corpo umano e si trova anche nella pelle. L'urea è originata dal metabolismo di proteine e altri composti organici dell'azoto ed espulsa con le urine e il sudore. Come uno dei componenti del NMF, l'urea contribuisce alla conservazione della salute e dei livelli di idratazione della pelle. Nonostante la continua scoperta di nuovi ingredienti e nuove formulazioni per la cura della pelle, l'urea è ancora una delle molecole più utili disponibili per i dermatologi a causa delle sue caratteristiche molecolari e funzionali. L'urea viene usata anche nel bambino nel mantenimento dell'integrità della pelle e nel trattamento di altre malattie che comportano disfunzione della barriera cutanea.

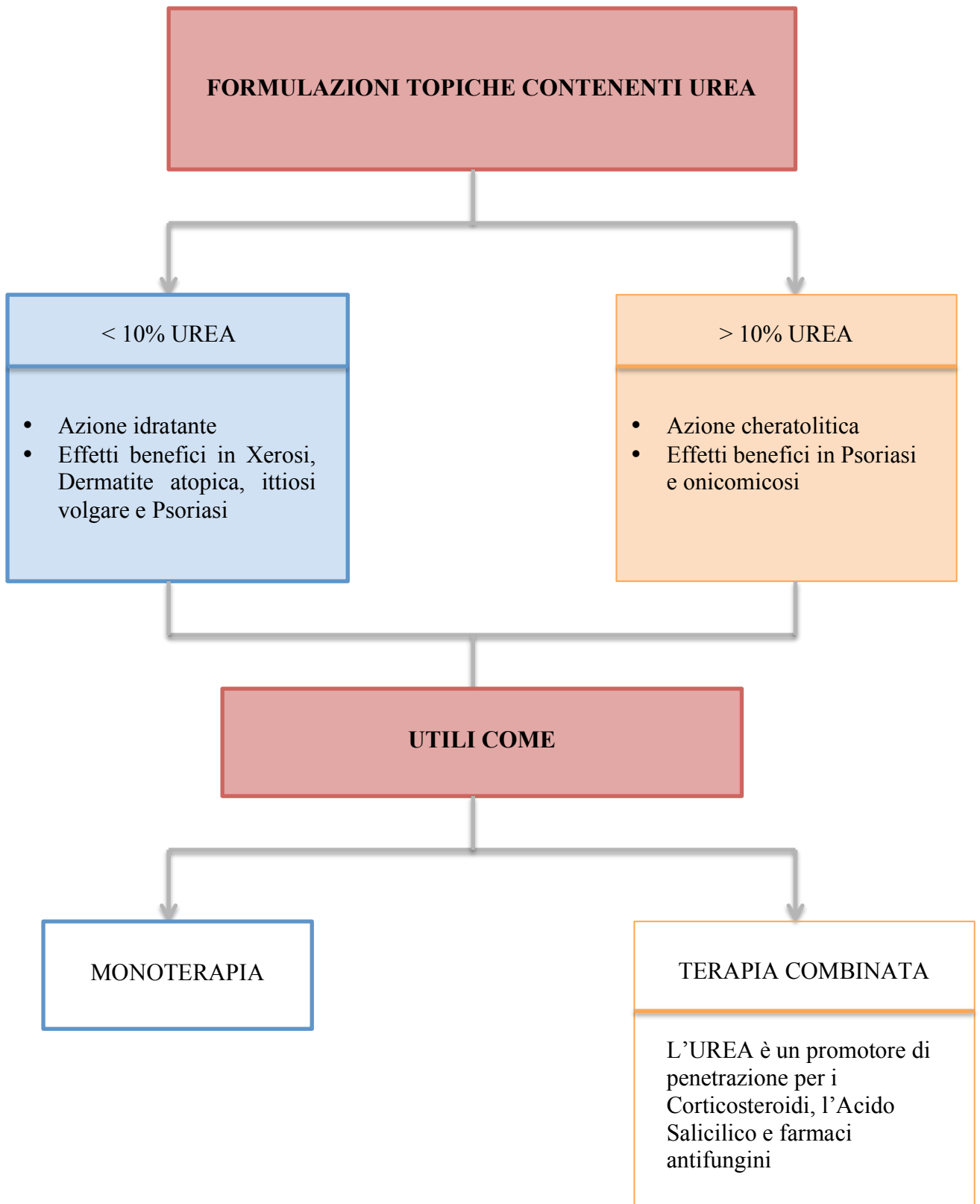


Figura 4.5: Riassunto degli effetti noti delle formulazioni topiche contenenti urea in ambito clinico³⁰

Nel corso degli anni è stata studiata l'azione idratante dell'urea in vivo. L'urea ha dimostrato di ridurre la TEWL, migliorando l'idratazione e la ritenzione idrica. Inoltre, l'urea può aumentare la quantità di acqua libera in condizioni di alta umidità e agisce come un potente idratante e agente esfoliante per la pelle. È interessante notare che tutti gli studi clinici condotti finora hanno utilizzato formulazioni topiche, come crema, emulsione o schiuma, con concentrazioni di urea del 10% o meno (Figura 4.5). Non sono stati segnalati eventi avversi, a conferma della sicurezza di uso di formulazioni di urea topiche. Per i ridotti effetti collaterali può essere una valida cura per il paziente pediatrico. L'urea aumenta il contenuto d'acqua nello strato corneo agendo da umettante ma anche mantenendone la fluidità. Funziona come un umettante naturale endogeno sostituendo l'acqua in condizioni di bassa umidità e mantenendo uno strato corneo fluido. A concentrazioni più elevate (> 10%), l'urea esercita un'azione emolliente/cheratolitica. Ad alte concentrazioni, l'urea è in grado di dissolvere la cheratina, promuovendo la rottura dei legami a idrogeno. Ulteriori studi hanno dimostrato che l'urea può indurre cambiamenti conformazionali della cheratina, causando denaturazione della struttura proteica. Oltre a fungere da umettante, mantiene la fluidità della membrana promuovendo la denaturazione della cheratina; l'urea può anche essere coinvolta nella regolazione dell'espressione genica. Sebbene siano necessari ulteriori studi per ottenere una migliore comprensione del coinvolgimento dell'urea nella regolazione dell'espressione genica nello strato corneo, un ruolo attivo dell'urea come induttore dell'espressione genica nell'epidermide può spiegare i suoi effetti positivi nella conservazione della funzione di barriera della pelle³⁰.

Acido salicilico

Dall'inizio del ventesimo secolo, l'acido salicilico è conosciuto per esercitare un effetto specifico sullo strato corneo. L'acido salicilico è ampiamente usato come agente cheratolitico nel trattamento delle dermatosi ipercheratosiche, per esempio, la psoriasi. Viene utilizzato principalmente in concentrazioni da 0,5% a 60% in quasi tutti i veicoli. È stato proposto con un meccanismo di azione basato sul legame intercellulare, che produce desquamazione dei corneociti, idratazione dello strato corneo, gonfiore dei corneociti e ammorbidimento dello strato corneo. L'acido salicilico è più vantaggioso in placche psoriasiche estremamente spesse o squamose. È il più efficace dei noti composti cheratolitici. Parecchi shampoo da banco e soluzioni per il cuoio capelluto mirati per il trattamento del cuoio capelluto squamoso contengono acido salicilico. Un trattamento efficace della psoriasi del cuoio capelluto avviene con un gel di acido salicilico con assorbimento sistemico minimo. L'acido salicilico può essere usato in monoterapia, e le concentrazioni utilizzate per questo scopo sono dal 2% al 10%. Il problema principale nel trattamento topico della psoriasi con acido salicilico è il potenziale di tossicità sistemica con sintomi che colpiscono la mucosa orale, mal di testa, sintomi che colpiscono il sistema nervoso centrale, deviazione di pH (acidosi metabolica), nausea, vomito, e sintomi gastrici. Questi sintomi possono verificarsi nel trattamento topico di grandi superfici del corpo, soprattutto nei bambini. Sono segnalati anche casi letali quindi, concentrazioni superiori al 10% e applicazioni su ampie superfici, specialmente nei bambini, non sono adatte. L'acido salicilico non deve essere applicato su più del 20% della superficie del corpo. Se superfici più ampie richiedono un trattamento con acido salicilico per cheratolisi iniziale con un'importante ipercheratosi, è utile un trattamento sequenziale, (ad es. applicazione la sera sulle aree colpite nella parte superiore del corpo e la mattina sulla parte inferiore del corpo). Un attento monitoraggio clinico aiuta ad evitare intossicazione da acido salicilico. Va notato che alcuni trattamenti topici di psoriasi, come il calcipotriolo, inattivano l'acido salicilico²⁹.

Alfa-idrossiacidi

Gli alfa-idrossiacidi, come acido glicolico o acido lattico, sono acidi organici presenti in fonti naturali (es. frutta, vino e latte). Esercitano benefici specifici sulla struttura e funzione della pelle. Gli alfa-idrossiacidi sono proposti come opzioni terapeutiche nelle condizioni di pelle ipercheratotica, come la psoriasi nel bambino. Penetrando nell'epidermide, inducono un aumento del turnover dello strato corneo. Il meccanismo preciso con cui gli alfa-idrossiacidi regolano la desquamazione non è completamente compreso, ma sembra che riducano la coesione dei corneociti. È stata dimostrata la sinergia terapeutica tra alfa-idrossiacidi e glucocorticosteroidi in pazienti con psoriasi. Non provocano irritazioni ed effetti collaterali sistemici e per questo motivo, sono indicati nella psoriasi pediatrica. Gli alfa-idrossiacidi sono utili non solo nel controllo dell'ipercheratosi, ma anche nella modulazione della proliferazione dei cheratinociti²⁹.

ω-acidi grassi

Supplementi orali o topici di acido eicosapentaenoico o i derivati ω-3 possono ridurre la secchezza della pelle e la gravità delle malattie infiammatorie della pelle, come la psoriasi. ω-3 sono presenti nelle membrane cellulari e sono usati come substrato per l'attività delle fosfolipasi. Questo potrebbe portare ad un aumento di acido eicosapentaenoico libero, che può essere utilizzato come substrato per le attività delle cicloossigenasi e delle lipossigenasi, con la risultante di un'aumentata produzione di leucotrieni e prostaglandine. Formulazioni contenenti acidi grassi omega-3 e 6 possono aiutare nel ripristino delle proprietà della barriera. Una più alta efficacia di questi prodotti può essere raggiunta combinando diverse classi di lipidi dello strato corneo²⁹.

4.5: Nuove terapie topiche per il trattamento della psoriasi

Gli idratanti aiutano a mantenere l'idratazione e l'integrità generale dello strato corneo. Inoltre, insieme agli agenti cheratolitici, inducono un miglioramento della penetrazione di farmaci antipsoriasici per via topica (ad esempio, urea). Un composto usato frequentemente è il calcipotriolo usato nel trattamento con glucocorticosteroidi.

Calcipotriolo + Betametasone dipropionato nella terapia topica della Psoriasi

Le attuali linee guida per il trattamento di prima linea della psoriasi da lieve a moderata raccomandano l'uso topico di analoghi della vitamina D e corticosteroidi³¹. Problemi di sicurezza tipicamente associati a queste terapie includono irritazione cutanea e ipercalcemia per analoghi della vitamina D, oltre ad atrofia cutanea, soppressione surrenale e crescita stentata con uso a lungo termine di corticosteroidi. Una preparazione topica contenente calcipotriene, analogo della vitamina D, e il betametasone dipropionato, corticosteroide, è stata sviluppata ed è ben tollerata, con un'efficacia superiore rispetto agli altri trattamenti della psoriasi volgare³². Il beneficio terapeutico si ottiene con la combinazione dei due principi attivi, promuovendo maggiori effetti anti-infiammatori e antiproliferativi rispetto a entrambi i principi attivi applicati da soli, insieme a una risposta più rapida e a minori preoccupazioni sulla sicurezza rispetto alle monoterapie³³. La scelta del veicolo per il trattamento topico influenza l'aderenza del paziente ed è un fattore chiave che influisce sull'efficacia della terapia. Alcune formulazioni, come gli unguenti, sono spesso percepiti come meno facili da utilizzare, con un'applicazione che richiede tempo e che può dissuadere i pazienti dall'aderire al regime di trattamento³⁴. L'aderenza ai trattamenti per la cura della pelle è particolarmente scarsa negli adolescenti, che spesso scelgono di non usare i farmaci, con il risultato di disagi psicologici e sociali³⁵. Una formulazione topica in sospensione lipofilica, senza alcool, può offrire un'opzione terapeutica utile per gli adolescenti, fornendo accettabilità cosmetica, praticità e facilità d'uso.

Il prurito è un aspetto doloroso comune della psoriasi, e può essere particolarmente fastidioso³⁶. Può causare diversi disagi, spesso associati a una perdita di sonno, e può influenzare negativamente le attività quotidiane, come la possibilità di frequentare la scuola o il lavoro e una riduzione della produttività³⁷. La riduzione del prurito può quindi offrire un miglioramento significativo alla qualità della vita di un paziente. La sospensione topica calcipotriene più betametasone dipropionato va oltre l'obiettivo diretto di migliorare le lesioni cutanee, riducendo anche l'inconveniente del prurito. Questa formulazione è anche applicabile al bambino, nel quale è importante facilitare l'aderenza alla terapia per avere un maggior risultato terapeutico.

Enstilar (Leo Pharma)

Recentemente, una formulazione in schiuma di una combinazione a dose fissa giornaliera di un analogo della vitamina D + corticosteroide sintetico (calcipotriolo 50 µg/g + betametasone dipropionato 0,5 mg/g) [Enstilar®, Leo Pharma GmbH, Francoforte, Germania] è stato introdotto per il trattamento topico della psoriasi a placche. Questa formulazione in schiuma, senza alcool, in cui i principi attivi vengono sciolti in una miscela di propellenti volatili (butano e dimetil etere) per formare una soluzione stabile, è associata ad una maggiore penetrazione cutanea e maggiore biodisponibilità, maggiore efficacia, miglioramento della soddisfazione del paziente e maggiore aderenza del paziente rispetto a un unguento e preparazioni in gel³⁸ (Figura 4.6, 4.7, 4.8).

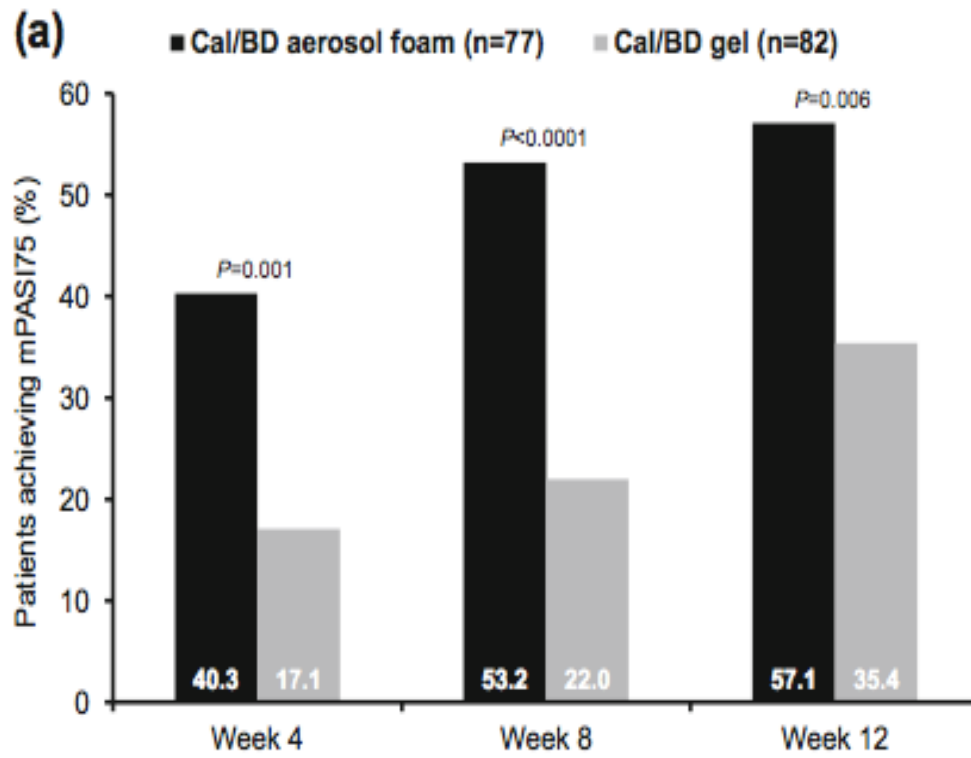


Figura 4.6: Percentuale di pazienti con miglioramento della psoriasi moderata-severa mPASI75³⁹.

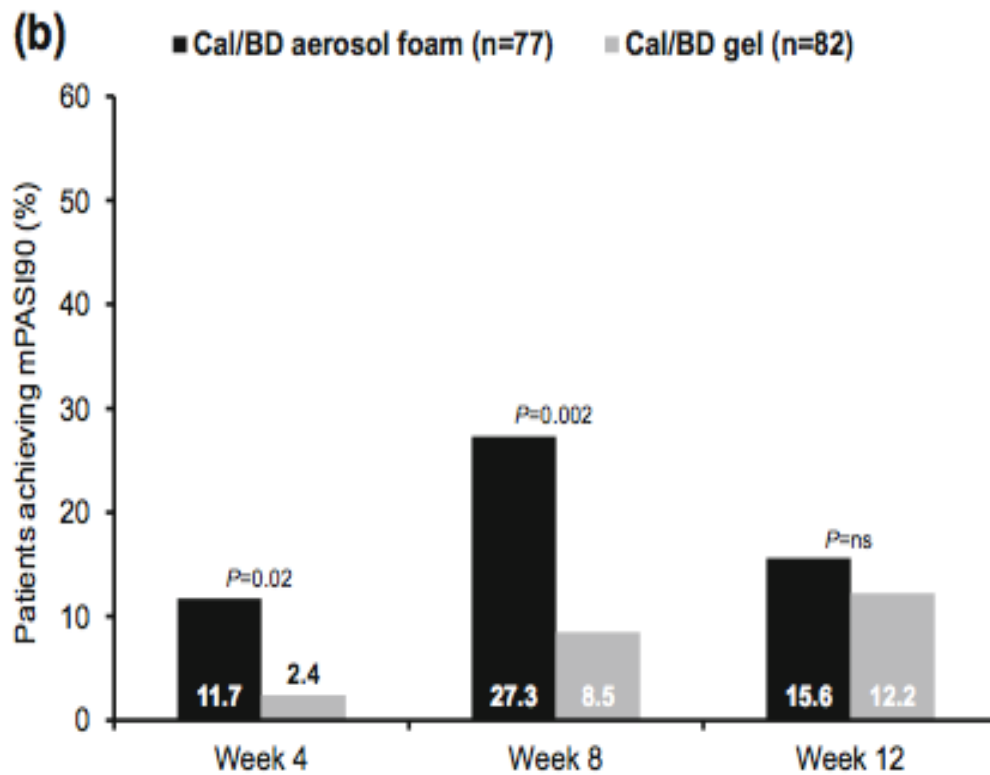


Figura 4.7: Percentuale di pazienti con miglioramento della psoriasi moderata-severa mPASI90³⁹.

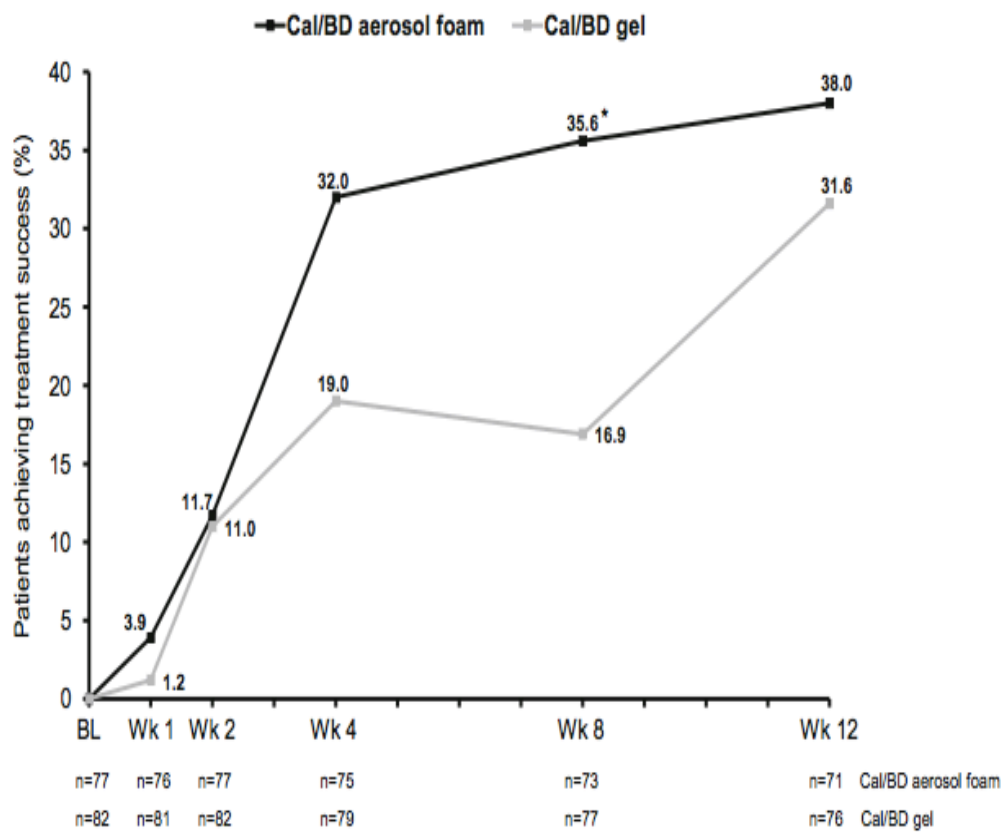


Figura 4.8: Successo del trattamento della psoriasi con calcipotriolo+betametasone dipropionato schiuma rispetto al gel³⁹.

CONCLUSIONI

La psoriasi, malattia infiammatoria cronica della pelle, pur essendo abbastanza diffusa nei bambini, non ha dato origine a studi che abbiano prodotto sin qui sufficienti e soddisfacenti risultati sia sul piano della ricerca che sul piano dell'approfondimento clinico. La constatazione che la malattia inizi nell'infanzia in quasi un terzo dei casi e che aumenti in prevalenza e incidenza spinge comunque a suscitare l'interesse per un suo studio più approfondito. I medici innanzitutto devono mantenere un sospetto clinico per la diagnosi di psoriasi a tutte le età, principalmente per l'età pediatrica. Lo scopo principale nel trattamento della psoriasi infantile è il controllo della malattia e non la completa clearance. Anche se sono disponibili terapie sia topiche che sistemiche, il trattamento della psoriasi pediatrica può spesso essere difficile, soprattutto a causa dell'assenza di linee guida standardizzate e dei dati molto limitati basati sull'evidenza di studi randomizzati e controllati. In particolare, le evidenze sull'efficacia e sulla sicurezza del trattamento sistemico sono ancora limitate e mancano dati a lungo termine nei pazienti pediatrici. I medici pertanto devono, solitamente, fare affidamento sull'esperienza pubblicata da *case reports* e *case series* anche di altre condizioni pediatriche provenienti dalle discipline di reumatologia, gastroenterologia e oncologia. Nella pratica quotidiana, i clinici devono quindi seguire un approccio generale che massimizzi il rapporto rischio-beneficio. La scelta terapeutica dovrebbe essere fatta caso per caso, con una forte considerazione dell'effetto della malattia sul paziente e sulla sua famiglia. Indubbiamente, sono necessari più studi prospettici per valutare le terapie sistemiche nella psoriasi pediatrica, per sviluppare linee guida internazionali sul trattamento. Nonostante il progresso dei farmaci sistemici, compreso l'avvento dei farmaci biologici, la terapia topica sembra preferibile per la stragrande maggioranza dei bambini con psoriasi. Poiché la psoriasi è una malattia infiammatoria cronica, che richiede spesso una terapia prolungata, la scelta della terapia topica deve essere presa tenendo in considerazione gli effetti collaterali a lungo termine, con particolare riferimento agli steroidi e agli agenti topici immunosoppressivi. La maggiore capacità di penetrazione della pelle dei bambini, dovuta al rapporto alterato tra la superficie della pelle e il peso corporeo, richiede

un'attenzione ulteriore se si considerano i farmaci topici. I trattamenti disponibili sono destinati a ridurre al minimo lo sviluppo di lesioni cutanee e sintomi associati. L'obiettivo è la diminuzione o la remissione dell'infiammazione, il ridimensionamento, la riduzione del prurito, del bruciore e della secchezza. Come è stato descritto nell'ultimo capitolo di questa tesi, agire sull'epidermide con emollienti ed esfolianti per mantenere la pelle idratata ed evitare lesioni che poi inneschino il processo infiammatorio della psoriasi, può essere una valida alternativa alle cure attuali, che intervengono solo quando la risposta infiammatoria è già innescata.

Un'ulteriore problematica che caratterizza questa malattia è l'effetto psicologico che può avere sul paziente.

La psoriasi può essere un fattore di stress fin da bambini, in quanto può essere una malattia della pelle sfigurante che causa uno stigma sociale. Di conseguenza, i pazienti spesso soffrono di un significativo disagio interpersonale e psicologico. Essi incontrano comunemente difficoltà nelle interazioni sociali, specialmente nell'incontrare nuovi individui e nel formare relazioni. In generale, la maggior parte dei pazienti mostra conseguenze psicologiche avverse, tra cui scarsa autostima, ansia, depressione e, per alcuni, anche l'ideazione suicidaria. Proprio perchè la psoriasi può causare uno stress considerevole per i pazienti e un aumento dei livelli di stress può esacerbare la malattia, il processo patologico diventa quindi un circolo vizioso che si autoalimenta. Pertanto, a volte è necessario che il trattamento della psoriasi debba essere accompagnato da metodi di psicoterapia e farmacoterapia in grado di ridurre lo stress.

Lo studio sin qui condotto ha quindi evidenziato come la psoriasi non sia una patologia da sottovalutare e da trascurare, particolarmente nell'età pediatrica.

La maggiore attenzione che solo recentemente si è posta sul fatto che può manifestarsi fin da bambini, ha cercato di indirizzare la terapia verso nuove prospettive:

- trattamenti topici che garantiscano una miglior condizione di vita al paziente, con l'obiettivo di ridurre le lesioni cutanee e quindi il rischio di infiammazione e le comorbilità ad esso correlate, come l'uso di emollienti ed esfolianti;

- nuovi sviluppi tecnologici per veicolare i farmaci in maniera più efficace, arrecando meno disagi possibili al paziente per migliorare la compliance alla terapia, come l'introduzione di schiume più semplici da applicare;
- studi sulla patogenesi della malattia per scoprire nuovi target farmacologici e quindi sviluppare nuovi farmaci sempre più efficaci, come lo sviluppo dei farmaci biologici.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Chen S. C., De Groot M., et al. "Expression of chemokine receptor CXCR3 by lymphocytes and plasmacytoid dendritic cells in human psoriatic lesions." *Archives of Dermatological research* 302 (2002): 113-23.
- 2- Di Cesare A., Di Meglio P., et al. "The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis." *Journal of Investigative Dermatology* 129 (2009): 1339-50.
- 3- Langley, R. G., Krueger G. G., et al. "Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life." *Annals of Rheumatic Diseases* 64 Suppl 2 (2005): 18-23.
- 4- Elder, J. T., Nair R. P., et al. "The genetics of psoriasis." *Archives of Dermatological research* 130 (1994): 216-24.
- 5- Nevitt, G. J. and Hutchinson P. E. "Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients beliefs and attitudes towards the disease." *Br Journal of Dermatology* 135 (1996): 533-7.
- 6- Susana Coimbra, Hugo Oliveira, Américo Figueiredo, Petronila Rocha-Pereira and Alice Santos-Silva. "Psoriasis: Epidemiology, Clinical and Histological Features, Triggering Factors, Assessment of Severity and Psychosocial Aspects" *IntechOpen* (2012): 69-88.
- 7- Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. "Mechanisms of Disease: Psoriasis". *New England Journal of Medicine* 361 (2009): 496-509.
- 8- Jayakar Thomas, Kumar Parimalam. "Treating pediatric plaque psoriasis: challenges and solutions". *Dove Press journal: Pediatric Health, Medicine and Therapeutics* (2016): 25–38.
- 9- Jennifer Aileen, Ang Tangtatco, Irene Lara-Corrales. "Update in the management of pediatric psoriasis". *Current Opinion* (2017): 434–442.

- 10- Megha M. Tollefson, Holly K. Van Houten, Dennis Asante, Xiaoxi Yao, Hilal Maradit Kremers. “Association of Psoriasis with comorbidity development in children with Psoriasis”. *JAMA Dermatology* 154 (2018): 286-292.
- 11- Éric Toussiro, François Aubin, Gilles Dumoulin. “Relationships between adipose tissue and psoriasis, with or without arthritis”. *Frontiers in Immunology* 368 (2014): 1-7.
- 12- Giulia Ganzetti, Anna Campanati, Giulia Liberati, Annamaria Offidani. “Metabolic Features in Psoriasis”. Dr. Jennifer Soung (Ed.) (2012): 107-120.
- 13- Maddalena Napolitano, Matteo Megna, Anna Balato, Fabio Ayala, Serena Lembo, Alessia Villani, Nicola Balato. “Systemic Treatment of Pediatric Psoriasis: A Review”. *Dermatologic Therapy* (2016): 125–142.
- 14- Bronckers J., Van Geel M. J., Van de Kerkhof M., Seyger B. “Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities”. *Pediatric Drugs* 17 (2015): 373–384.
- 15- Jayakar Thomas, Kumar Parimalam. “Treating pediatric plaque psoriasis: challenges and Solutions”. Dove press, *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics* 7 (2016): 25–38.
- 16- Rocío Prieto-Pérez, Teresa Cabaleiro, Esteban Daudén, Dolores Ochoa, Manuel Roman, Francisco Abad-Santos. “Genetics of Psoriasis and Pharmacogenetics of Biological Drugs”. Hindawi Publishing Corporation *Autoimmune Diseases* (2013).
- 17- Anna Belloni Fortina, Federico Bardazzi, Samantha Berti, Claudia Carnevale, Vito Di Lernia, Maya El Hachem, Iria Neri, Carlo Mario Gelmetti , Viviana Lora, Carlo Mazzatenta, Mirella Milioto, Gaia Moretta , Annalisa Patrizi, Ketty Peris, Alberto Villani. “Treatment of severe psoriasis in children: recommendations of an Italian expert group”. *European Journal of Pediatrics* (2017) 176:1339–1354.
- 18- Verdier-Sévrain S., Bonté F. “Skin hydration: A review on its molecular mechanisms”. *Journal of Cosmetic Dermatology* 6 (2007): 75–82.

- 19- Pouillot A., Dayan N., Polla A. S., Polla L. L., Polla B. S. “The stratum corneum: A double paradox”. *Journal of Cosmetic Dermatology* 7 (2008): 143–148.
- 20- Mojumdar E. H., Pham Q. D., Topgaard D., Sparr E. “Skin hydration: Interplay between molecular dynamics, structure and water uptake in the stratum corneum”. *Scientific Reports* 7 (2017).
- 21- Richter T., Müller J. H., Schwarz U. D., Wepf R., Wiesendanger R. “Investigation of the swelling of human skin cells in liquid media by tapping mode scanning force microscopy”. *Applied Physics A* 72 (2001): 125-128.
- 22- Robinson M., Visscher M., Laruffa A., Wickett R. “Natural moisturizing factors (NMF) in the stratum corneum (SC). Effects of lipid extraction and soaking”. *Journal of Cosmetic Science* 61 (2010): 13–22.
- 23- Simon M., Haftek M., Sebbag M., Monté Zin M., Girbal-Neuhauser E., Schmitt D., Serre G. “Evidence that filaggrin is a component of cornified cell envelopes in human plantar epidermis” *Biochemical Journal* 317 (1996): 173–177.
- 24- Björklund S., Andersson J. M., Pham Q. D., Nowacka A., Topgaard D., Sparr E. “Stratum corneum molecular mobility in the presence of natural moisturizers”. *Soft Matter*, 10 (2014): 4535–4546.
- 25- Shigetoshi Sano . “Psoriasis as a barrier disease”. *Dermatologica Sinica* 33 (2015): 64-69.
- 26- Maeve A. McAleer, Alan D. Irvine. “The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease”. *American Academy of Allergy, Asthma e Immunology* (2013).
- 27- Virginia J. Reeder, Meredith G. Mahan, Iltefat H. Hamzavi. “Abnormal Epidermal Barrier Recovery in Uninvolved Skin Supports the Notion of an Epidermal Pathogenesis of Psoriasis”. *Journal of Investigative Dermatology* 134 (2014): 2843–2846.
- 28- Peter M. Elias. “Primary role of barrier dysfunction in the pathogenesis of atopic dermatitis”. *Experimental Dermatology* 27 (2018): 847–851.

- 29- Joachim W. Fluhr, Claudia Cavallotti, Enzo Berardesca. "Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis". Elsevier Inc. (2008).
- 30- Leonardo Celleno. "Topical urea in skincare: A review". *Dermatologic Therapy* (2018).
- 31- Menter A, Korman NJ, Elmets CA 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". *Journal of the American Academy of Dermatology* 60 (2009): 643–659.
- 32- Menter A, Gold L.S., Bukhalo M. et al. "Calcipotriene plus betamethasone dipropionate topical suspension for the treatment of mild to moderate psoriasis vulgaris on the body: a randomized, double-blind, vehicle controlled trial". *Journal of Drugs in Dermatology* 12 (2013): 92–98.
- 33- Langley R.G., Gupta A., Papp K. et al. "Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with tacalcitol ointment and the gel vehicle alone in patients with psoriasis vulgaris: a randomized, controlled clinical trial". *Dermatology* 222 (2011):148–156.
- 34- Fouere S., Adjadj L., Pawin H. "How patients experience psoriasis: results from a European survey". *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 19 (2005): 2–6.
- 35- Ou H.T., Feldman S.R., Balkrishnan R. "Understanding and improving treatment adherence in pediatric patients". *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 29 (2010):137–140.
- 36- Kimball A.B., Jacobson C., Weiss S. et al. "The psychosocial burden of psoriasis". *American Journal of Clinical Dermatology* 6 (2005): 383–392.
- 37- Globe D., Bayliss M.S., Harrison D.J. "The impact of itch symptoms in psoriasis: results from physician interviews and patient focus groups". *Health Qual Life Outcomes* (2009): 7-62.

- 38- Andreas Pinter, Henrik Thormann, Flavia Angeletti, Ahmad Jalili. “Calcipotriol/betamethasone dipropionate aerosol foam for the treatment of psoriasis vulgaris: case series and review of the literature”. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 11 (2018): 451–459.
- 39- Carle Paul, Craig Leonardi, Alan Menter, Kristian Reich, Linda Stein Gold, Richard B. Warren, Anders Møller, Mark Lebwohl. “Calcipotriol Plus Betamethasone Dipropionate Aerosol Foam in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Sub-Group Analysis of the PSO-ABLE Study”. *American Journal of Clinical Dermatology* 18 (2017): 405–411

RINGRAZIAMENTI

Per molte ragioni la preparazione di una tesi di laurea rappresenta sicuramente una delle esperienze più significative per chi porta a compimento gli studi universitari. Innanzitutto come verifica del livello di crescita culturale e di maturità intellettuale raggiunto nel corso degli studi. In secondo luogo quale occasione di ulteriore miglioramento delle personali capacità di analisi, di concentrazione, di organizzazione e di sintesi che un impegno di questo tipo richiede; infine, in quanto momento ufficiale e celebrativo del congedo dagli studi universitari. Per me questa esperienza ha significato non solo tutto questo. Essa ha anche rappresentato una preziosa opportunità per poter beneficiare degli importanti insegnamenti, all'insegna della massima disponibilità, di chi mi ha indirizzato e seguito in questa impegnativa prova, contribuendo in modo significativo al mio arricchimento culturale ed educativo.

Ringrazio la Professoressa Alessandra Semenzato, il suo aiuto è stato prezioso e determinante. In primo luogo per avermi consentito frequenti occasioni di confronto e di commento sulle idee ed i contenuti alla base del presente studio, pur lasciandomi sempre libero di scegliere un'impostazione personale da dare alla tesi.

Un grazie sentito va al Dottor Umberto Rizzotti, per avermi insegnato il valore della professione del Farmacista durante l'esperienza di tirocinio.

Infine un ringraziamento speciale va ai miei genitori, per avermi sostenuto fino ad oggi e avermi permesso di raggiungere questo obiettivo.