



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari

Clinica di Dermatologia e Venereologia

**RAGGIUNGIMENTO DELLA “MINIMAL DISEASE ACTIVITY”
COME OBIETTIVO TERAPEUTICO DEL TRATTAMENTO ANTI-
IL17 NEL PAZIENTE PSORIASICO**

Tesi di Laurea di:

Carlotta Braga

RELATORE:

Prof.ssa Anna Maria Offidani

CORRELATORE:

Dott.ssa Anna Campanati

Anno Accademico 2019-2020

Sommario

Presentazione	1
CAPITOLO 1:	2
LA PSORIASI	2
<i>Definizione ed Epidemiologia</i>	2
<i>Eziologia</i>	2
Locus Genetici	2
Antigeni	3
Immunopatogenesi	4
<i>Fattori di rischio</i>	5
Fenomeno di Koebner	6
Inquinamento ambientale e l'esposizione solare	6
Psoriasi farmaco-correlata	6
Infezioni	7
Fumo e Alcol	8
Dieta	8
Obesità	8
Diabete mellito	9
Dislipidemia	10
Ipertensione	10
Stress psichico	10
<i>Diagnosi</i>	11
<i>Anatomia Patologica</i>	13
<i>Quadro Clinico</i>	13
Psoriasi a placche.....	14
Psoriasi guttata	16
Psoriasi inversa	16
Eritroderma	17
Psoriasi pustolosa generalizzata (von Zumbusch)	18
Pustolosi palmoplantare (PPP)	18
Psoriasi Ungueale	19
<i>Terapia</i>	19
Terapia Topica	20

Terapia Sistemica	22
CAPITOLO 2	26
COMORBIDITÀ	26
<i>Artrite psoriasica (PsA)</i>	26
<i>Malattie infiammatorie croniche intestinali</i>	31
<i>Disturbi Psicologici</i>	32
<i>Uveite</i>	33
<i>Sindrome Metabolica e Rischio Cardiovascolare</i>	33
<i>Steatosi Epatica Non Alcolica (Non Alcolic Fatty Liver Disease, NAFLD)</i>	35
<i>Linfomi ed altre Neoplasie</i>	36
<i>Sindrome dell'apnea ostruttiva notturna / ipopnea (OSAHS) e disturbi del sonno</i>	36
<i>Malattia polmonare ostruttiva cronica (BPCO)</i>	38
<i>Osteoporosi</i>	38
<i>Disfunzione erettile</i>	38
<i>Morbo di Parkinson</i>	39
<i>Comorbidità legate ai Farmaci</i>	39
Considerazioni pratiche	40
CAPITOLO 3	41
SCALE VALUTATIVE	41
<i>Psoriatic Area Severity Index (PASI)</i>	41
<i>Body Surface Area (BSA)</i>	42
<i>Physician's Global Assessment (PGA)</i>	42
<i>Investigator's global assessment (5-point IGA)</i>	43
<i>Altri indici utilizzati</i>	45
<i>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</i>	45
Utilizzo Nella Pratica Clinica	46
<i>Minimal Disease Activity (MDA)</i>	47
STUDIO CLINICO	50
Raggiungimento della "Minimal Disease Activity" da parte dei pazienti psoriasici in trattamento farmacologico con Secukinumab: Risultati dallo Studio SUPREME	50
Sommario	50
Materiali e Metodi	51
Risultati	55
Discussione	60

Conclusione	64
Tabelle	65
<i>Bibliografia</i>	68
<i>Ringraziamenti</i>	81

Presentazione

La psoriasi è un tipo di patologia dermatologica comune, e colpisce più del 2% dell'intera popolazione mondiale.

È obsoleto, ormai, pensare alla psoriasi come un disordine immunitario limitato alla cute, essendo infatti molto più ampio rispetto a ciò che appare. Infatti, la placca psoriasica che si estrinseca sulla cute, sottende un quadro infiammatorio cronico sistemico, che non risparmia altri distretti dell'organismo. Tipico è l'interessamento delle articolazioni, dove si estrinseca l'artrite psoriasica. Altri apparati coinvolti sono il cardiovascolare, il gastrointestinale e l'occhio.

L'obiettivo delle strategie terapeutiche è oggi quello di ottenere una remissione completa dalle lesioni presenti sulla cute, che sottende una riduzione complessiva dello stato infiammatorio generale. Questo obiettivo viene sintetizzato nel concetto di “*Minimal Disease Activity*”, uno standard contemporaneo di target terapeutico che sta emergendo in ambito dermatologico.

Obiettivo di questa tesi è definire le principali caratteristiche di minimal disease activity correlato alla psoriasi, in relazione all'utilizzo del farmaco Secukinumab.

CAPITOLO 1:

LA PSORIASI

Definizione ed Epidemiologia

La psoriasi è una dermatosi infiammatoria eritemato-desquamativa caratterizzata da un decorso cronico recidivante, ad elevato impatto sociale. La prevalenza nella popolazione generale italiana è del 2,8% e colpisce maggiormente il sesso maschile rispetto quello femminile¹. Si può stimare che esistano circa 1.800.000 pazienti colpiti dalla malattia in Italia². Di questi, il 10-20% soffre di forme medio-gravi, mentre circa il 0,1% soffre di varianti molto gravi o complicate, come la psoriasi eritrodermica e la psoriasi pustolosa generalizzata². La prevalenza varia a seconda dell'etnia, probabilmente a causa di una diversa suscettibilità genetica e fattori ambientali³.

Eziologia

La placca, tipico segno cutaneo di malattia, è causata da un disordine dei cheratinociti nella loro proliferazione e maturazione. Alla base di questo processo vi è una disregolata interazione tra sistema immunitario e cheratinocita che, in un paziente geneticamente predisposto e in presenza di uno stimolo ambientale, determina l'estrinsecazione della malattia⁴.

Locus Genetici

È stato dimostrato che il locus genetico HLA-c*06:02 è fortemente associato ad una maggiore suscettibilità di ammalarsi di psoriasi. I soggetti che presentano questo allele hanno un esordio in giovane età, con caratteristiche più gravi rispetto a chi non lo possiede.

Questo allele si può riscontrare in più del 60% dei pazienti con psoriasi ed il rischio di malattia è aumentato di 8.9 volte, se ereditato in eterozigosi, e di 23.1 volte, se in omozigosi⁵. In uno studio condotto su popolazione cinese, si riscontra una correlazione tra questo locus e la psoriasi guttata⁶. Inoltre, sono maggiormente colpite zone come le gambe e il tronco ed è più frequente il fenomeno di Koebner, ovvero la comparsa di lesioni psoriasiche in porzioni di cute soggette a trauma. I pazienti negativi sono soggetti principalmente a lesioni psoriasiche palmo-plantari, con coinvolgimento ungueale e del cuoio capelluto⁷.

Antigeni

Cruciale nello sviluppo della psoriasi, così come per molte altre patologie autoimmunitarie, è la perdita della tolleranza nei confronti di antigeni self.

Sebbene gli antigeni coinvolti nella genesi della psoriasi non siano ancora del tutto chiariti, quattro di essi sono stati identificati⁸:

- catelicidina (LL-37), peptide antimicrobico che viene prodotto quando i cheratinociti sono danneggiati da batteri. La sua presenza facilita l'invasione dell'epidermide da parte dei neutrofili⁹.
- metalloproteasi denominata ADAMTSL5, espresso dai melanociti, in associazione ad HLA-C*06:02, che viene riconosciuto dai linfociti T CD8+. Il peptide ADAMTSL5 aumenta il numero delle cellule T CD8 + nell'epidermide, con produzione di IL-17A e IFN- γ ¹⁰.
- cheratina 17. L'esordio della psoriasi guttata è associata ad una infezione faringea da parte dello streptococco beta emolitico. L'antigene M presente sul capsido dello streptococco può provocare una cross reattività con la cheratina 17 a causa di un meccanismo di mimetismo molecolare. Il riconoscimento della cheratina 17 da

parte dei linfociti T aumenta la sintesi di IFN- γ nei pazienti psoriasici, mentre non si verifica molto nei pazienti sani¹¹.

- antigeni lipidici prodotto da una fosfolipasi A2, chiamata PLA2G4D. PLA2G4D è stato trovato nelle lesioni psoriasiche ed è sintetizzata principalmente dai mastociti. Le cellule dendritiche cutanee, esprimenti CD1a, presentano gli antigeni lipidici ai linfociti T autoreattivi. I linfociti T reattivi, a loro volta, producono IL-17A, IFN- γ e IL-22¹².

Immunopatogenesi

I linfociti T riconoscono antigeni self presentati dalle cellule dendritiche (DC) cutanee, come LL-37, ADAMTSL5, cheratina 17, in associazione ad HLA-c*06:02 (Figura 1). In particolare, i linfociti T helper, che si differenziano in senso Th1 o Th17, si ritengono responsabili della patogenesi della psoriasi⁴.

La maggior parte dei linfociti TCD4+ si differenziano nella serie Th1 e producono IFN- γ , IL-2, IL-12⁴. Tuttavia, terapie volta al blocco dell'INF- γ non hanno dato particolari benefici¹³, e ciò ha portato a considerare l'asse infiammatorio IL-23/Th17, insieme al suo corteo citochinico, il maggior responsabile nella patogenesi della malattia. Infatti, TNF- α , IL-23, IL-17 hanno un ruolo primario nel regolare la psoriasi, dato il franco beneficio che si ottiene quando queste molecole vengono bersagliate¹⁴. Le DC epidermiche presentanti l'antigene, secernono TNF- α e IL-23, che a loro volta stimolano la produzione di IL-17A da parte dei linfociti Th17^{15,16,17}. Le lesioni cutanee del soggetto psoriasico mostrano una sovra-espressione di geni quali TNF, IL23, IL17A¹⁸. In particolare, la famiglia genica per IL17 contiene 6 sottotipi di geni, nominati dalla lettera A alla lettera F. IL17A, IL17C e IL17F sono over espressi nella placca psoriasica, anche se non si conosce il ruolo degli ultimi due citati^{19,20}. IL17A, prodotta dai linfociti Th17 e dai Tc17, induce la proliferazione

Fenomeno di Koebner

Si definisce *fenomeno di Koebner* l'insorgenza di lesioni tipiche in porzioni di cute precedentemente sana, dopo che sia stato inferto un determinato stimolo meccanico.

Vengono compresi la radioterapia, gli UVB e irritazioni aspecifiche della cute²⁶. Quando il trauma meccanico coinvolge sia epidermide che derma (con particolare coinvolgimento delle papille dermiche), è più facile che il fenomeno di Koebner si verifichi, dal momento che il trauma aumenta il flusso sanguigno e i mediatori dell'inflammatione nella porzione di cute interessata²⁷.

Inquinamento ambientale e l'esposizione solare

Il *cadmio* è uno degli agenti presenti nell'inquinamento atmosferico più implicati nella patogenesi, poiché potrebbe interferire con il sistema immunitario²⁸. Le *radiazioni UV* (che sono di due tipi 95% (A), con 315-400 nm e 1-5% UV(B) 280-315nm) sono ampiamente usate per il trattamento nella psoriasi²⁹. Vi è tuttavia un sottogruppo di pazienti che peggiorano con l'esposizione solare e con l'utilizzo della fototerapia²⁹. Spesso sono pazienti giovani, in cui è forte l'aggregazione familiare, prevalentemente femmine e positivi per HLA-Cw * 0602.

Psoriasi farmaco-correlata

Esordisce spesso come psoriasi a placche, psoriasi palmo-plantare, psoriasi ungueale, psoriasi del cuoio capelluto, psoriasi pustolosa e psoriasi eritrodermica³⁰. Nella maggior parte dei casi, i risultati istopatologici della psoriasi farmacologica sono praticamente indistinguibili da quelli della psoriasi convenzionale.

L'ingestione di farmaci può comportare l'esacerbazione della psoriasi preesistente, oppure provocare il coinvolgimento della cute precedentemente non coinvolta.

I farmaci implicati sono: b-bloccanti, litio, antimalarici, interferone, imiquimod, ACE inibitori, terbinafina, tetraciline, FANS, fibrati ³¹. I meccanismi sono ancora sconosciuti. Tuttavia, è noto come alcuni farmaci influenzino la proliferazione dei cheratinociti e l'asse IL-23 / IL-17. L'adenosina monofosfato ciclico (cAMP) è un messaggero intracellulare che attiva vie per la differenziazione cellulare e l'inibizione della proliferazione. I beta-bloccanti portano a una diminuzione del cAMP intraepidermico, causando iperproliferazione dei cheratinociti³².

È nota l'associazione tra somministrazione di vaccini ed esacerbazione della psoriasi. Sono segnalate associazioni con il vaccino BCG (bacillus Calmette-Guerin), utilizzato per la tubercolosi oppure come immunoterapia per tumore della vescica ³³, con i vaccini contro *difterite, tetano, Adenovirus e Pneumococco*³⁴. Sono, tuttavia, eventi molto rari; la vaccinazione nel paziente psoriasico è comunque sempre raccomandata, in quanto le terapie farmacologiche volte al contenimento della psoriasi agiscono primariamente sul sistema immunitario³⁵.

Infezioni

L'associazione tra psoriasi e *infezioni streptococciche* è ben documentata. Il fenotipo più frequentemente correlato è la forma guttata³⁶. La tonsillectomia è un potenziale trattamento nei pazienti con ricadute di psoriasi che si verifica in concomitanza a tonsillite. Altri microrganismi coinvolti possono essere quelli del microbioma cutaneo, in particolare lo *Stafilococco Aureo* e la *Candida Albicans* possono colonizzare le lesioni³⁸. La *Candida Albicans*, inoltre, stimola l'immunità antifungina, con conseguente peggioramento della psoriasi³⁹. Anche l'infezione da *HIV* è annoverato tra i fattori di rischio, anche se non è ancora noto il meccanismo patogenetico e può risultare quasi paradossale, dal momento che vi è una conta bassa di linfociti CD4+⁴⁰.

Fumo e Alcol

Il fumo è correlato ad un aumento di rischio dell'insorgenza di psoriasi ed è associato alla forma pustolosa. È importante valutare sia la *quantità* di pacchetti all'anno, sia la *durata* del vizio del fumo. Per quanto riguarda l'alcol, in un'ultima revisione si riscontravano prove insufficienti per stabilire se fosse effettivamente un fattore di rischio⁴¹. Tuttavia, i pazienti psoriasici sono generalmente più dediti all'alcol rispetto alla popolazione generale, in più l'abuso è correlato alla gravità della psoriasi e alla ridotta efficacia del trattamento. La relazione tra psoriasi e consumo di alcol è complessa e multifattoriale, ma appare consistente e di rilievo, anche nell'ottica di un incremento della mortalità⁴².

Dieta

Il cambiamento della dieta influisce sul microbioma intestinale e le citochine da esso secrete possono intervenire nel processo patogenetico⁴³. Acidi grassi poli-insaturi, acido folico, vitamina D e antiossidanti non devono mai mancare nella dieta dei soggetti con psoriasi⁴².

Obesità

L'obesità è spesso associata alla sindrome metabolica, comune nei pazienti con psoriasi. L'aumento di peso può coincidere con l'inizio della malattia. I pazienti con psoriasi presentano una prevalenza significativamente più elevata di obesità rispetto i soggetti sani^{25,44,45} e un rischio più elevato di diventare obesi. L'obesità si associa a forme gravi di psoriasi⁴⁶. Un alto valore di BMI correla con l'aumento di incidenza di psoriasi, tuttavia, dato che non distingue tra massa magra/grassa, non sarebbe la misura più opportuna da utilizzare. È preferibile valutare la circonferenza vita, misura più affidabile per definire il grasso corporeo e sembra essere molto associata all'insorgenza della psoriasi⁴⁷.

Il ruolo negativo che l'obesità riveste nell'insorgenza della psoriasi è da ricercarsi nelle molecole secrete dagli adipociti bianchi. Queste sono: TNF- α , IL-6, leptina e adiponectina. La *leptina* è un importante regolatore del metabolismo e del sistema immunitario⁴⁸, infatti aumenta la produzione di citochine infiammatorie macrofagiche, stimola la chemiotassi granulocitaria e aumenta la proliferazione dei Th17⁴⁹. La leptina inibisce anche la differenziazione delle cellule T in senso regolatorio, quindi si perde un importante meccanismo di tolleranza. I livelli sierici sono più elevati nei pazienti con psoriasi rispetto ai controlli sani⁵⁰. Inoltre, si riscontrano elevati livelli di leptina nella cute dei pazienti con psoriasi⁵¹. L'*adiponectina* ha un ruolo nell'omeostasi energetica e metabolica dell'organismo ma, a differenza della leptina, protegge le cellule dall'apoptosi e riduce l'infiammazione. Non è ancora chiara la sua associazione con la psoriasi⁵².

La perdita di peso può migliorare o, addirittura, portare alla remissione clinica della psoriasi. Tuttavia, la sola perdita di peso potrebbe non essere sufficiente per controllare la malattia⁴¹. Infine, l'impatto dell'obesità sulla risposta al trattamento e, viceversa, l'impatto dei farmaci antipsoriasici sulla sindrome metabolica, devono ancora essere chiariti. Al momento si è rilevata la tendenza alla riduzione dei valori PASI e DLQI grazie all'adozione di una dieta a basso contenuto calorico. Tuttavia, solo l'impatto sul DLQI si è mostrato statisticamente significativo⁴².

Diabete mellito

Ci si riferisce in questa sede al Diabete Mellito tipo 1 e al Diabete Mellito tipo 2. Il primo è caratterizzato da una carenza insulinica, dovuta alla distruzione autoimmune delle cellule β pancreatiche, che porta all'iperglicemia. Il secondo, è una condizione di insulino-resistenza dei tessuti, con conseguente secrezione aumentata di insulina, fino ad arrivare alla perdita completa della funzione delle cellule β pancreatiche. I legami tra DM1 e psoriasi nascono

dalle citochine proinfiammatorie che queste due patologie hanno in comune, come TNF α , IL-23 e IL-17^{53,54}. I legami tra DM2 e psoriasi è tuttora non chiaro. I pazienti con psoriasi, indipendentemente dalla loro gravità, hanno un rischio significativamente più elevato di incorrere in un DM di tipo 2. Non è noto il contrario, ovvero se il DM2 aumenti il rischio di psoriasi⁵⁵. L'obesità è comunque il denominatore comune di queste due patologie, concorrendo nel determinare entrambe.

Dislipidemia

I pazienti con psoriasi hanno una maggiore prevalenza di dislipidemia, che probabilmente aumenta con la gravità della psoriasi^{56,57,58}. In particolare, vengono comunemente riscontrati ipertrigliceridemia e diminuzione di lipoproteine ad alta densità (HDL). La dislipidemia può anche esacerbarsi in relazione all'assunzione di terapie sistemiche per la psoriasi⁵⁸. I retinoidi, ad esempio, aumentano i livelli di trigliceridi, colesterolo totale, LDL, VLDL, e diminuzione dei livelli di HDL^{57,59}. La ciclosporina, invece, smaschera una situazione di ipertrigliceridemia che da lieve può diventare moderata⁶⁰. È importante un monitoraggio del profilo lipidico durante il trattamento. Non è ancora noto se la dislipidemia influenzi l'insorgenza e l'esacerbazione della psoriasi.

Ipertensione

Vi è una maggiore prevalenza ed incidenza di ipertensione nei soggetti psoriasici, soprattutto tra quelli più gravi. L'ipertensione nei pazienti psoriasici è in genere più grave rispetto a quella riscontrata nella popolazione generale e può essere associata all'insorgenza della psoriasi stessa. L'associazione tra ipertensione e psoriasi risulta indipendente dal fumo e dall'obesità^{61,62,63}.

Stress psichico

Lo stress psichico è una sensazione di tensione e pressione, causata da percezioni interne che portano all'ansia o ad altre emozioni negative. Questa situazione si verifica quando gli individui pensano che le esigenze richieste superino le proprie capacità di gestirle. Lo stress psichico è comunemente considerato un fattore scatenante la psoriasi o che semplicemente aggravi una psoriasi già presente. I pazienti soffrono molto per la loro condizione, come dimostrato dai questionari rivolti all'indagine della qualità della vita. La relazione tra stress e psoriasi è in realtà complessa. Nonostante le considerazioni appena fatte, non vi sono ancora prove convincenti a sostegno dell'idea che uno stress passato possa in effetti causare l'insorgenza della psoriasi e non è nemmeno chiaro se abbia un'influenza sul decorso clinico della malattia⁶⁴.

Al contrario, uno studio prospettico ha concluso che, sia i modelli cognitivi/comportamentali sulla gestione dello stress, sia la presenza di lesioni da grattamento sulla cute, in risposta al prurito, sono entrambi indipendentemente correlati alla gravità della malattia^{64,65}. La lesione da grattamento o graffio porta ad un ciclo "prurito-graffio-prurito" che provoca l'esacerbazione della psoriasi. Ulteriori studi sono attualmente in corso per chiarire l'associazione tra stress mentale e psoriasi.

Diagnosi

La diagnosi si basa sulla clinica e generalmente non necessita di ulteriori approfondimenti. Se invece il paziente presenta lesioni atipiche, che implicano una diagnosi differenziale (ad es. tinea corporis, micosi fungoide, lupus discoide, dermatite seborroica), è opportuno procedere con una biopsia cutanea⁶⁶. La biopsia è un'indagine invasiva e non può essere utilizzata per valutare l'andamento della malattia. In questo caso vengono in aiuto il dermatoscopio (una lente in grado di aumentare fino a 10-20 volte) e l'ultrasonografia ad alta frequenza. Il primo è utile anche per la diagnosi iniziale quando le placche si

presentano in regioni meno caratteristiche, come a livello del cuoio capelluto, unghie, palmo della mano e nella regione genitale. Il dermatoscopio è in grado di identificare la vascolarizzazione, sottoforma di piccoli punti rossi distribuiti in maniera regolare. La seconda, invece, trova indicazioni per il monitoraggio della malattia⁶⁷. Possiamo visualizzare nella Figura 2. la banda iper-ecogena che identifica l'ipercheratosi e sotto una banda ipo-ecogena data dall'allungamento delle papille dermiche (A); cute normale (B)⁶⁷.

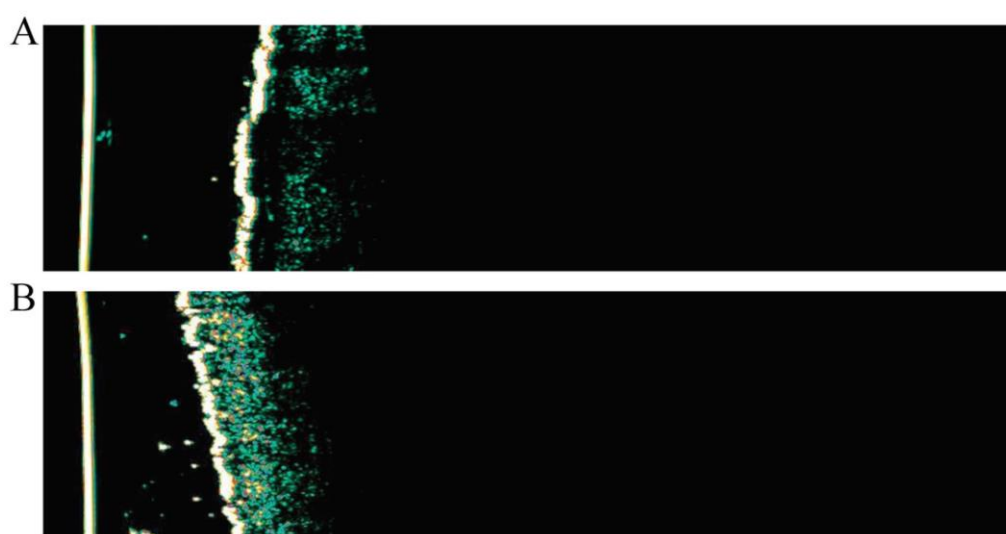
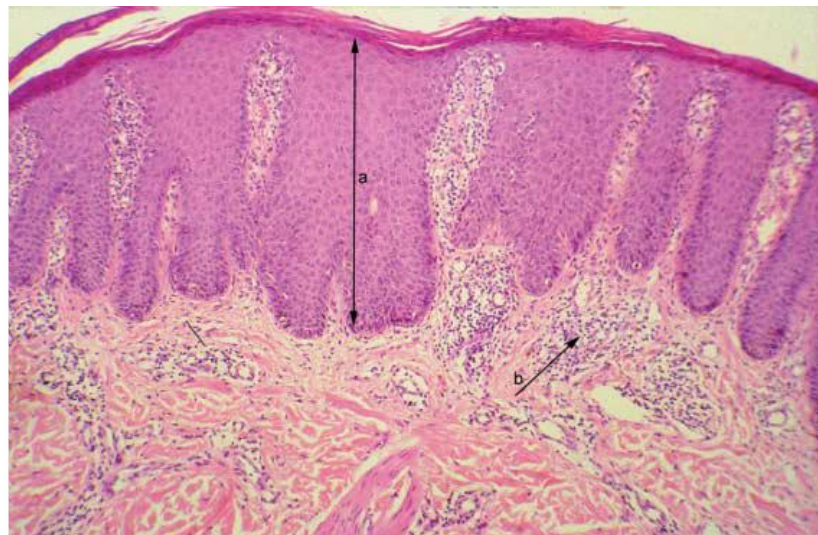


Figura 2. Ultrasonografia. Tratto da "Imaging techniques in the diagnosis and monitoring of psoriasis" Ioana-Alina Grajdeanu, Laura Statescu

Anatomia Patologica

Il quadro istologico mostra acantosi (iperplasia epidermica), infiltrato infiammatorio composto da neutrofili, cellule dendritiche, macrofagi, cellule T e una ricca neovascolarizzazione a livello del derma (Figura 3). In particolare, l'acantosi è il risultato di una proliferazione e maturazione dei cheratinociti molto accelerata: se un ciclo normale impiega 28 giorni circa, nella placca psoriasica il tutto avviene nel giro di 3-4 giorni⁶⁶.



*Figura 3. Quadro istopatologico della Psoriasi. Tratto da
"Psoriasis and its management" Catherine H Smith,
JNWNBarker*

Quadro Clinico

La variabilità di manifestazioni cutanee ed extracutanee è ampia.

Le lesioni possono presentarsi sottoforma di placche croniche e stabili, oppure in modo acuto con una progressione rapida e un coinvolgimento diffuso del corpo. Queste distinzioni sul piano clinico sulla morfologia, distribuzione, gravità e decorso delle lesioni

sono importanti per definire la prognosi, l'impatto sulla qualità della vita e per la scelta della terapia⁶⁸. La papula è una lesione con rilevanza circoscritta della cute, con diametro inferiore ad 1 cm, e più papule possono confluire tra loro e formare placche, che misurano più di 1 cm. La diagnosi differenziale va fatta con infezioni da tinea, pitiriasi rosea e lichen planus. Le lesioni della psoriasi sono, rispetto a quest'ultime, caratterizzate da aree circoscritte eritematose, circolari, sormontate da una squama grigia o bianco-argentea⁶⁹. La distribuzione è prevalentemente simmetrica su cuoio capelluto, gomiti, ginocchia, area lombosacrale e nelle pieghe del corpo⁶⁹. La psoriasi può anche svilupparsi nel sito di un trauma, noto come fenomeno di Koebner. I sintomi possono variare dal prurito intenso o bruciore. Se la psoriasi è progressiva e incontrollata, può provocare l'eritrodermia progressiva generalizzata.

Occasionalmente, può coinvolgere la mucosa orale e la lingua. Quando è coinvolta la lingua, la superficie dorsale può presentare macchie rosse circoscritte rotondeggianti, con bordo bianco-giallo. Le placche possono evolversi e assumere forme anulari distinte, fino ad arrivare alla presentazione della lingua "a carta geografica"⁷⁰. La letteratura, anche se scarsa, riferisce la presenza di psoriasi che si localizza a livello genitale. Questa è spesso sottodiagnosticata ma in realtà colpisce gran parte dei pazienti. E' spesso difficile da stabilire se le lesioni siano puramente psoriasiche o se coesistano altri disturbi della mucosa e della cute genitale⁷¹.

Psoriasi a placche

È la forma più comune, colpendo il 90% dei soggetti, caratterizzata da placche nettamente circoscritte, tonde-ovali, a forma di moneta (nummulari) (Figura 4).

Le lesioni possono iniziare come *macule* eritematose piatte, oppure sottoforma di *papula*, fino ad estendersi perifericamente e fondersi tra loro, andando a formare *placche* di diversi

centimetri. In più può essere presente un contorno bianco che circonda queste lesioni, denominato “l'anello di Woronoff”. A seconda delle forme che vanno a delineare sulla cute, la psoriasi prende diverse denominazioni:

1. psoriasi gyrata - in cui le lesioni assumono caratteristiche lineari-spiraliformi
2. Psoriasi anulare - in cui le forme ad anello si sviluppano secondariamente ad una centrale
3. psoriasi follicolare - in cui piccole papule squamose sono in prossimità dei dotti di sbocco pilosebaceo⁶⁹

La squama che riveste la papula, se rimossa, mostra dei microsanguiamenti, definito “segno di Auspitz”. La squama è più o meno presente a seconda dei pazienti: è meno rappresentata nel caso di psoriasi infiammatoria acuta o esantematica, dove infatti è l'eritema il segno clinico predominante.



Figura 4. Lesione nummulare. “Psoriasis: Epidemiology, Clinical Features, and Quality of Life” Langley, Krueger, Griffiths

Psoriasi guttata

La psoriasi guttata rappresenta il 2% delle casistiche totali della psoriasi. Caratterizza da lesioni da 2 a 10 mm, la distribuzione della psoriasi guttata è in senso centripeto, senza risparmiare la testa e gli arti. Classicamente, l'esacerbazione avviene poco dopo un'infezione acuta faringo-tonsillare da parte dello Streptococco beta-emolitico di gruppo B. Il numero di lesioni può variare da una decina fino oltre 100. Nei bambini il processo è autolimitante; negli adulti, può sovrapporsi alla malattia cronica della placca. Un studio ha rivelato che il 33% dei pazienti con psoriasi guttata acuta ha successivamente sviluppato una psoriasi a placca⁷².

Psoriasi inversa

Colpisce le pieghe, in particolare nella regione infra-mammaria, perineale e ascellare (Figura 5). La squama non è presente e appaiono come placche rosse, lucide, ben delimitate⁷³. Calore, traumi e infezioni possono contribuire al suo sviluppo. Spesso vengono erroneamente diagnosticate come infezioni da candida, impetigine e dermatofiti⁶⁹.



Figura 5. Psoriasi inversa ascellare

“Psoriasis” NANCY WEIGLE, SARAH McBANE

Eritroderma

Condizione di grave interessamento della cute (Figura 6), con possibile insufficienza d'organo che causa:

- alterazione della capacità termoregolatoria della cute, con conseguente ipotermia
- insufficienza cardiaca ad alta portata
- alterazioni metaboliche: ipoalbuminemia, anemia dovuta a perdita di ferro, vitamina B12, acido folico

L'eritrodermia può svilupparsi da una preesistente psoriasi a placche cronica che nel tempo peggiora, oppure essere una esacerbazione di psoriasi instabile, causata da infezioni, catrame, droghe o da sospensione di terapia corticosteroidea⁶⁹.



Figura 6. Psoriasi eritrodermica. "Psoriasis" NANCY WEIGLE, SARAH McBANE

Psoriasi pustolosa generalizzata (von Zumbusch)

Rara, rappresenta una forma instabile. Come nella forma eritrodermica, può essere scatenata dalla sospensione di corticosteroidi sistemici o da infezioni. Il paziente può presentare febbre e la cute è eritematosa, dolente, cosparsa di pustole monomorfe e sterili. Spesso richiedono l'ospedalizzazione⁷⁴.

Pustolosi palmoplantare (PPP)

Si presenta come pustole sterili di colore giallo su uno sfondo eritematoso e con desquamazione (Figura 7). Colpisce il palmo e / o la pianta dei piedi; evolvono poi in croste rosso-marroni. Spesso vi è coinvolgimento dell'unghia. Si discute se la PPP sia un'entità patologica unica o un sottotipo della psoriasi, in quanto non è associato all'allele HLA Cw 0602. In ogni caso, il 20% dei soggetti con PPP presenta in concomitanza la psoriasi a placche; in più le due condizioni hanno caratteristiche istologiche simili. Colpisce più le donne (F:M/9: 1), si presenta più comunemente tra i 40-60 anni ed è associata al fumo, anche negli ex fumatori. La PPP provoca disabilità lavorativa e ha un forte impatto sulla qualità della vita⁷³.



Figura 7. Psoriasi Pustolosa Palmare. "Psoriasis"

NANCY WEIGLE, SARAH McBANE

Psoriasi Ungueale

La malattia dell'unghia viene definita onicodistrofia psoriasica e si verifica nell'80-90% dei pazienti ed è particolarmente associata all'artrite psoriasica (PsA) ⁶⁹. Le unghie delle mani sono più colpite rispetto alle unghie dei piedi (Figura 8). Le caratteristiche fenotipiche sono molteplici, di cui si ricordano il “pitting” (piccole fossette puntiformi che si formano per un difetto della matrice ungueale), l'onicolisi (unghia che tende a staccarsi dal letto ungueale) e l'ipercheratosi subungueale, che si manifesta come materiale giallo che si accumula sotto l'unghia⁶⁹.

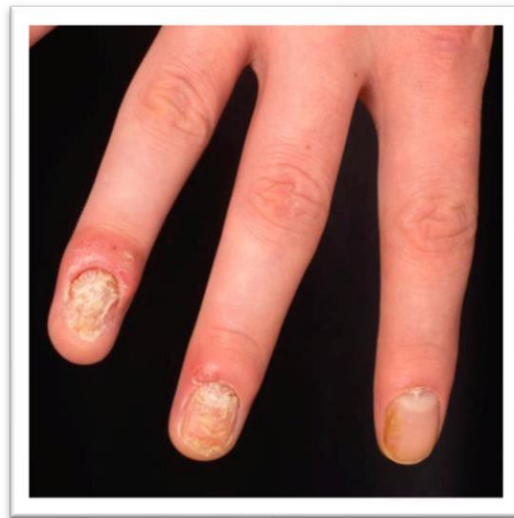


Figura 8. Psoriasi Ungueale.

“Psoriasis Pathogenesis and Treatment” Adriana Rendon e Knut Schäkel

Terapia

La scelta del trattamento si basa sulla gravità della malattia e sulla presenza di comorbidità, con particolare attenzione all'artrite psoriasica. I parametri di riferimento sono il PASI score, il BSA e la scala valutativa della qualità della vita (DLQI).

In questo modo possiamo differenziare tra pazienti con patologia lieve-moderata, i quali possono beneficiare di un trattamento topico e pazienti con patologia moderata-grave, che invece necessitano di un trattamento sistemico⁷⁵.

La tonsillectomia viene proposta per la psoriasi guttata e volgare, che sono strettamente associate alle tonsilliti, mentre per gli altri tipi non è consigliata in quanto non ci sono ancora evidenze certe di un potenziale beneficio⁷⁶.

Terapia Topica

Corticosteroidi topici. In formulazioni di creme, sono di semplice applicazione e sono cosmeticamente accettate. Non macchiano, né irritano la cute.

Gli effetti dei cortisonici, a livello cellulare, sono definiti *genomici* e *non genomici*. I primi sono determinati da un'attività indiretta del farmaco, che, attraverso il legame con il suo recettore, attiva una via intracellulare che conduce ad una trans-repressione e una trans-attivazione di geni. Questa attività necessita di alcuni giorni per espletarsi e media il silenziamento di geni pro-infiammatori, con abbassamento del TNF- α circolante. Il secondo meccanismo genomico o diretto, si occupa di modificazioni della fluidità delle membrane cellulari⁷⁷. Tra gli effetti collaterali vi sono l'atrofia della cute, l'effetto rebound da fine utilizzo e la tachifilassi (diminuzione della risposta al trattamento)⁷⁸.

La vitamina D e i suoi analoghi, Calcipotriene. Sono efficaci quando applicati in maniera topica. Il calcipotriene avvia un signalling cellulare che provoca il rallentamento della proliferazione, un differenziamento cellulare e diminuzione di IL-1. Gli effetti collaterali sono ipercalcemia e ipercalciuria^{79,80}.

Cheratolitici. L'urea e l'acido sialico possono essere utilizzati per ridurre lo spessore e la squama della cute.

Antralina. Inibisce la crescita cellulare e consente la differenziazione. Potrebbe macchiare cute, unghie, capelli e vestiti di un colore marrone-viola ed inoltre deve essere applicata solo sulla cute lesionata poiché è un potenziale irritante. Oggi viene meno utilizzata.

Catrame vegetale. Contiene fino a 10.000 composti chimici diversi. Viene utilizzato singolarmente, in pazienti con psoriasi lieve-moderata o in combinazione con radiazioni ultraviolette B, in casi refrattari ad altre modalità di trattamento⁸¹.

Retinoidi. Mediano la differenziazione cellulare ed interferiscono con la proliferazione. Sono stati utilizzati in passato per via sistemica nella psoriasi severa, ma sono stati abbandonati per gli effetti collaterali troppo importanti, quali teratogenicità, aumento dei lipidi sierici, aumento delle transaminasi, tossicità muco-cutanea, perdita di capelli e problemi ossei. Il Tazatorene viene oggi utilizzato a livello topico quando la psoriasi coinvolge il 20% della cute. Va applicato solo a livello delle lesioni per evitare irritazione e prurito della cute sana. E' importante escludere la presenza di una gravidanza prima dell'inizio del trattamento a causa del rischio teratogeno^{82,83}.

PUVA fototerapia

Prevede l'utilizzo degli UVA (lunghezza d'onda 320-400 nm) insieme allo psoralene metoxalene. Lo psoralene agisce come agente intercalante il DNA: questo ingombro causa l'apoptosi cellulare quando vi è l'esposizione agli UVA. Il trattamento agisce sulla proliferazione dei cheratinociti e sopprime la risposta immunologica cellulo-mediata. Il ruolo dello psoralene è quello di fotosensibilizzare la cute, ed è assunto oralmente un paio di ore prima della fotoesposizione. Gli effetti collaterali sono: irritazione cutanea, disordini gastrointestinali e tumori cutanei. Oggi si preferisce applicare lo psoralene direttamente sulle lesioni, per diminuire gli effetti sistemici (Bath PUVA)⁸⁴.

Terapia Sistemica

1. Terapia “Small Molecule”

Metotrexato (MTX), è l'unico tra questi che necessita di una somministrazione sottocute. Il

MTX è un analogo dell'acido folico che inibisce la sintesi del DNA andando a bloccare la sintesi della timidina. A 6 settimane di trattamento, il 47% dei pazienti raggiunge un PASI 50-75 e un punteggio di 0 di DLQI. Non è chiara la sua efficacia per l'artrite psoriasica.

Tra gli effetti collaterali vi sono nausea, vomito, leucopenia, innalzamento transaminasi, teratogenicità.

Ciclosporina. Assunta per via orale, è un immunosoppressore che agisce a livello dei linfociti T, inducendo una remissione della malattia che permane per un paio di anni dalla sua sospensione. Gli effetti collaterali sono ipertensione, tossicità renale (dipende dalla durata del trattamento), tumori cutanei non melanocitari.

Esteri dell'Acido fumarico. Il meccanismo d'azione sembra coinvolga il glutathione con l'effetto finale di inibire la via di trascrizione operata da NF- κ B. Migliorano sia la psoriasi cutanea, sia la psoriasi ungueale, sia l'artrite psoriasica. Gli effetti collaterali sono: sintomi gastrointestinali, flushing, leucopenia.

Apremilast. Grazie all'inibizione della fosfodiesterasi 4, viene bloccata l'idrossilazione del secondo messaggero cAMP. Si verifica una riduzione di TNF- α , IFN- γ e un aumento di IL-10. Il PASI75 viene raggiunto dal 33% dei soggetti, entro la 16^a settimana. Ha effetto positivo anche per la forma di psoriasi palmo-plantare, per quella localizzata al cuoio capelluto e per l'artrite psoriasica. Effetti collaterali sono nausea, diarrea, infezioni del tratto respiratorio superiore^{85,86,87,88}.

2. Farmaci Biologici

Comprendono anticorpi monoclonali che agiscono su specifiche vie infiammatorie.

Vengono somministrati sottocute. I bersagli principali (Figura 9) sono:

- TNF- α
- asse infiammatorio IL23/TH17

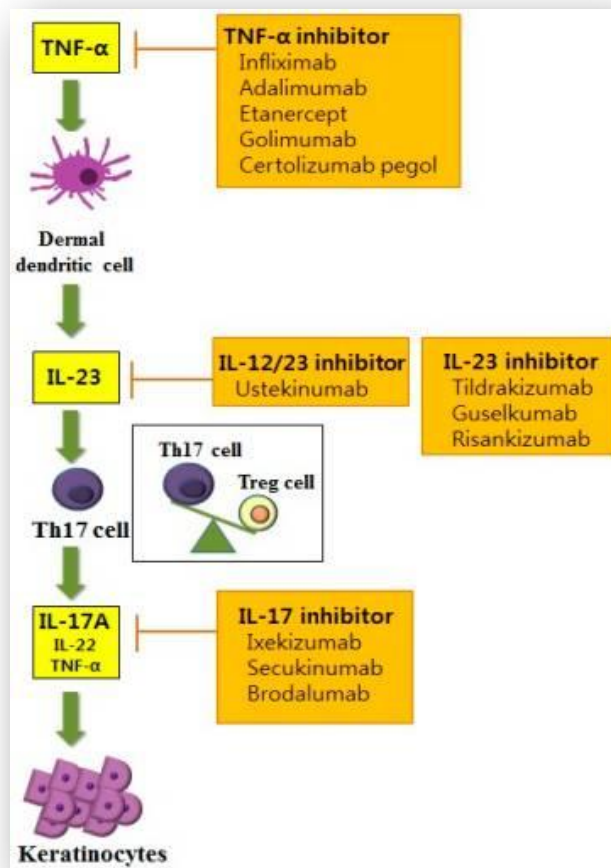


Figura 9. Target dei Farmaci Biologici "Molecular Mechanisms and Management of a Cutaneous Inflammatory Disorder: Psoriasis"

Yu Ri Woo ID, Dae Ho Cho e Hyun Jeong Park

Farmaci inibitori del TNF- α

- Etanercept, è una molecola di fusione tra una porzione del recettore per TNF α e un frammento Fc di un anticorpo IgG1.
- Infliximab, è un anticorpo monoclonale IgG1 chimerico.
- Adalimumab, è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato.
- Certolizumab, può essere impiegato in gravidanza poiché non possiede la frazione Fc e quindi non passa la placenta.

Farmaci inibitori dell'asse infiammatorio IL23/Th17

IL23 è un dimero composto da due subunità, p40 e p19.

- Ustekinumab è un anticorpo monoclonale che agisce contro la subunità p40. Dal momento che p40 costituisce anche parte dell'IL12, vi è il contemporaneo blocco di queste due citochine. IL12 si occupa della differenziazione dei linfociti in Th1 quindi, l'effetto finale è il blocco sia dei linfociti Th1 che dei Th17. Questo farmaco è risultato efficace anche per l'artrite psoriasica. Raggiunge un PASI75 nel 72,4%, al dosaggio di 90 mg. I possibili effetti collaterali sono: rinofaringiti, infezioni del tratto delle prime vie aeree, fatigue e cefalea. Il blocco della via Th1 è responsabile dell'insorgenza delle infezioni, in quanto viene meno l'attività di immunocompetenza nei confronti di virus e batteri. Si stanno quindi cercando nuove terapie dirette verso p19, specifica per IL23^{89,90}.
- Secukinumab, rivolto contro la citochina IL17A, è stato il primo di questa classe ad essere approvato per la psoriasi e per l'artrite psoriasica. Alla 12° settimana, l'81,6% dei pazienti raggiungono un PASI75 e il 26,8% raggiungono un PASI 100. Secukinumab, se confrontato con Ustekinumab, è molto più rapido nel raggiungimento del PASI 75 nella prima settimana, e lo sorpassa definitivamente in

termini di efficacia alla 16° e alla 52° settimana^{91,92}. Dopo la sospensione del trattamento con Secukinumab, il 21% dei soggetti non presenta recidive dopo un anno. Questo dato suggerisce che il farmaco abbia un ruolo nel modificare il decorso naturale della malattia e possa perciò ristabilire l'omeostasi infiammatoria a lungo termine. Nello studio SCULPTURE viene evidenziata l'efficacia e la sicurezza dell'assunzione di questo farmaco fino a cinque anni⁹³. Secukinumab, come Ixekizumab, riesce a migliorare anche la psoriasi del cuoio capelluto e ungueale.

- Ixekizumab blocca IL-17A. Il 50% dei soggetti raggiunge un PASI90 nel giro di 8 settimane. Alla 12° settimana, l'89,1% raggiunge un PASI75 e un 35,3% un PASI100⁸⁶.
- Brodalumab è diretto contro il recettore di IL-17. In questo caso, l'83.3% delle persone raggiunge un PASI 75, il 70.3% un PASI 90, and 41.9% PASI 100 alla 12° settimana, con un buon profilo di sicurezza^{94,95}.

Gli effetti collaterali dei farmaci biologici più comunemente riportati consistono in reazioni a livello del sito di iniezione, con comparsa di rossore, bruciore, prurito. Sono documentate infezioni opportunistiche, come quelle indotte da Candida Albicans, fortunatamente non gravi, che non necessitano di sospensione della terapia. Sono riportate inoltre infezioni alle vie aeree superiori, con necessità di prestare attenzione soprattutto alla riattivazione della TBC latente, che è più probabile con farmaci anti TNF- α rispetto ai farmaci contro IL-17 ed IL-23⁷³. Altri effetti collaterali, meno comuni, sono: esacerbazione di insufficienza cardiaca, epatopatia, sindrome lupus-like, aumento del rischio di tumori cutanei, linfomi e tumori solidi⁹⁶.

CAPITOLO 2

COMORBIDITÀ

Le comorbidity psoriasiche sono molteplici, e si possono dividere in 4 categorie: classiche, emergenti, associate allo stile di vita e associate alla terapia ⁹⁷. Le classiche consistono in: artrite psoriasica (PsA), malattia di Crohn (CD), disturbi psicologici / psichiatrici (DPP) ed uveite. Le emergenti sono: la sindrome metabolica, la celiachia, la steatosi epatica non alcolica (NAFLD) e disfunzione erettile.

Artrite psoriasica (PsA)

Epidemiologia: L'artrite psoriasica è un'artrite infiammatoria sieronegativa con varie presentazioni cliniche⁹⁶. Si sviluppa in media 12 anni dopo l'insorgenza delle lesioni cutanee e colpisce prevalentemente tra i 30 e i 50 anni di età ⁹⁸. La prevalenza varia dal 6 al 42% dei pazienti con psoriasi, con uomini e donne ugualmente colpiti. La gravità dell'artrite psoriasica non è correlata alla gravità della malattia della pelle. Il tasso di concordanza tra gemelli monozigoti è del 70%, mentre tra i gemelli dizigotici arriva fino al 20%¹⁰⁰.

Fattori di rischio generali: infezioni (Streptococco, HIV), farmaci, traumi articolari (specialmente nei bambini), stress emotivo, sovrappeso e obesità ¹⁰¹. La gravità della psoriasi cutanea e il numero di siti coinvolti sono associati ad un aumento del rischio di PsA.

Fattori di rischio genetici: con la psoriasi cutanea condivide la suscettibilità genetica data dall'HLA0602, ed in più vi è un polimorfismo per il gene della citochina IL-13, che predisporrebbe maggiormente all'artrite psoriasica e non alla psoriasi cutanea ¹⁰¹.

HLA-B * 27, HLA-B * 38, HLA-B * 08 e HLA-B * 39 sono stati osservati in PsA e associati ad alcuni fenotipi di PsA¹⁰².

Immunopatogenesi: A livello del liquido sinoviale, si possono riscontrare valori aumentati di CD4+ rispetto ai CD8+, con rapporto 2:1, mentre nelle entesi prevalgono i CD8+⁹⁹.

I segni e i sintomi comprendono l'edema, il dolore e la rigidità delle articolazioni, dei legamenti e dei tendini (entesite e dattilite). La concomitante presenza di sinovite ed entesite in un unico dito della mano o del piede, prende il nome di "dattilite" o "dito a salsicciotto" (Figura 10) ed è identificata nel 30% dei pazienti con PsA¹⁰⁰.

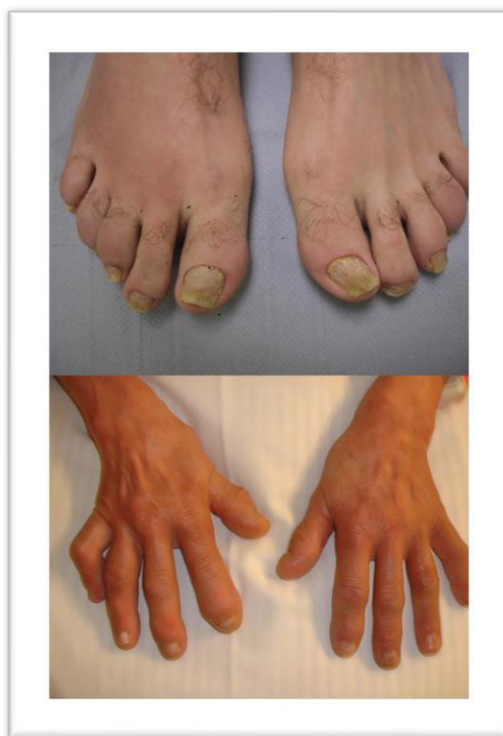


Figura 10. Dattilite 3° dito piede dx, 4° dito piede sx, 2° e 4° dito mano dx, 2° dito mano sx.

"Psoriatic arthritis: state of the art review"

Laura C Coates e Philip S Helliwell

Il 20% dei pazienti è colpito da forme che sono progressivamente distruttive e mutilanti¹⁰³.

Accanto al danno articolare, vi è spesso il coinvolgimento ungueale, riscontrato nell'80%

dei pazienti con PsA (psoriasi cutanea presenta nel 40% lesioni ungueali)¹⁰⁴. L'artrite ha un andamento progressivo con periodi di remissione. Tuttavia, può portare ad una infiammazione persistente, se non trattata. La psoriasi cutanea, che il più delle volte è il *tipo a placche*, può:

- precedere l'artrite psoriasica nel 75% dei casi
- essere concomitanti nel 10%
- seguire nel 15% dei casi la PsA, definita PsA sine psoriasi¹⁰⁵.

Classificazione. Vengono comunemente utilizzati cinque sottogruppi descritti da Moll e Wright (Tabella 1). Un paziente, nel corso del tempo, può spostarsi da un gruppo all'altro, data l'evoluzione della malattia^{106,107}.

Oligoartrite asimmetrica	<5 articolazioni coinvolte.
Poliartrite simmetrica	>5 articolazioni coinvolte simmetricamente, simile all'artrite reumatoide.
Artrite distale	Coinvolgimento delle articolazioni interfalangee distali.
Artrite mutilante	Deformità articolari.
Spondiloartropatia	Coinvolgimento della spina dorsale (spondylitis), della articolazione sacro-iliaca (sacroiliitis) o della coxofemorale, con o senza artrite periferica.

Tabella 1. Classificazione dei sottogruppi di PSA secondo Moll e Wright

Criteri diagnostici. Vengono utilizzati i criteri (CASPAR) , altamente sensibili (91-100%) e specifici (97-99%) che consentono anche la diagnosi di “PsA sine psoriasi“ e in pazienti con fattore reumatoide positivo¹⁰⁸. Uno score > 3 punti consente la diagnosi di PaA (Tabella 2).

Table 3. Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR)^{13,21}

Criteria	Point Value ^a
Current psoriasis	2
Personal history of psoriasis (in the absence of current psoriasis)	1
Family history of psoriasis (in the absence of current psoriasis or a personal history of psoriasis)	1
Dactylitis (current or personal history)	1
Juxta-articular new bone formation	1
Rheumatoid factor negativity	1
Psoriatic nail dystrophy (onycholysis, pitting, and/or hyperkeratosis)	1

^aThe diagnosis of psoriatic arthritis requires a total score of ≥ 3 in patients with psoriasis and musculoskeletal symptoms (arthritis, enthesitis, and/or spondylitis). Reprinted from *Dermatol Clin*, 33(1), Tintle SJ, Gottlieb AB, Psoriatic arthritis for the dermatologist, 127-148, Copyright (2015), with permission from Elsevier.

Tabella 2

Questionari. Lo sviluppo di strumenti di screening ha aiutato la diagnosi precoce di PsA. I più utilizzati sono il “Toronto PsA Screen” (ToPAS), il “Psoriasis Arthritis Screening and Evaluation Questionnaire” (PASE) e lo “Psoriasis Epidemiology Screening Tool”(PEST). Nonostante questi strumenti di screening dimostrino una buona sensibilità e specificità durante il loro sviluppo, nella pratica clinica non vengono molto utilizzati^{104,109,110}. I dermatologi utilizzano in genere il questionario (PASE) Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation, come strumento di screening per aumentare il rilevamento di PsA. Si tratta di

un questionario in cui un punteggio maggiore di 47 ha una sensibilità dell'82% e una specificità del 73% per i sintomi di PsA¹¹¹.

Imaging. L'indagine radiografica classica evidenzia frequentemente proliferazione ossea, periostite, calcificazioni, anchilosi, erosioni (Figura 11).



Figura 11. Radiografia del piede, dattilite psoriasica: edema dei tessuti molli a livello del primo e secondo dito, proliferazione periostale della falange prossimale del secondo dito.

“Dactylitis: A hallmark of psoriatic arthritis” Gurjit S.Kaeley LihiEder, Sibel Z.Aydin, MarwinGutierrez CatherineBakewell

L'ecografia permette di indagare l'esistenza di un processo infiammatorio a carico dei tessuti molli: entesite, tendinite, peritendinite, borsite.

L'impiego della risonanza magnetica nucleare appare utile per la definizione clinica e l'individuazione peculiare di sinoviti-tenosinoviti ed erosioni.

L'uso della risonanza magnetica nucleare (RMN) ha portato ad una maggiore comprensione della PsA. Ha contribuito a riconoscere come l'infiammazione sinoviale sia generalmente un fenomeno secondario rispetto all'infiammazione extrasinoviale (entesite e dattilite), il che attualmente viene adottato come il maggior criterio distintivo nella diagnosi differenziale con l'artrite reumatoide¹¹².

Trattamento. Gli obiettivi primari nella gestione dei pazienti con PsA sono: ridurre la progressione del danno strutturale articolare, ridurre i parametri di attività infiammatoria, diminuire il rischio di deformità, abbassare la morbidità e la mortalità tra i pazienti con questa condizione e migliorare la qualità della vita. Le classi di farmaci utilizzati spaziano dai FANS ai glucocorticoidi, per la malattia lieve-moderata, mentre si utilizzano gli DMARDs e i farmaci biologici anti-TNF α ed inibitori dell'asse IL17-23 per malattia refrattaria o moderata-grave^{113,114,115}.

Prognosi. La PsA compromette la qualità della vita dei pazienti e causa un danno funzionale significativo¹¹⁵. Coloro che presentano alla diagnosi cinque o più articolazioni colpite, hanno più rischio di erosione e di deformità¹¹⁶. Inoltre, le malattie cardiovascolari sono più presenti nei pazienti con PsA rispetto alla popolazione generale.

Malattie infiammatorie croniche intestinali

Alla psoriasi è spesso associato il morbo di Crohn (CD) mentre è meno associata alla Rettocolite Ulcerosa. Psoriasi e CD hanno una forte predisposizione genetica come dimostrato dall'alta concordanza delle due malattie nei gemelli monozigoti. I pazienti con CD hanno un rischio 7 volte maggiore di sviluppare la psoriasi ed i pazienti con psoriasi hanno un rischio 2,9 volte più elevato di sviluppare CD, rispetto alla popolazione generale^{117,118}. In aggiunta, i pazienti che presentano entrambe le patologie hanno un tasso più elevato di comorbidità (artrite sieronegativa, tiroidite, diabete e linfoma) rispetto ai

pazienti con sola psoriasi e questo può essere spiegato dal fatto che condividono gli stessi percorsi infiammatori e la stessa predisposizione genetica ¹¹⁹. In uno studio recente, sono stati identificati sette loci di suscettibilità condivisi da psoriasi e CD (9p24 vicino a JAK2, 10q22 a ZMIZ1, 11q13 vicino a PRDX5, 16p13 vicino a SOCS1, 19p13 presso FUT2, 17q21 a STAT3, 22q11 a YDJC)¹²⁰. I linfociti Th-17 sembrano avere un ruolo centrale nella patogenesi della psoriasi e della IBD. Tuttavia, le terapie volte a contrastare l'attività Th-17 nelle MICI non hanno avuto successo. Questa evidenza ha portato a chiedersi se il microbioma intestinale avesse un ruolo nella patogenesi. In effetti, studi recenti hanno riportato una diminuzione del *Faecalibacterium Prausnitzii* sia nei pazienti con psoriasi sia in quelli con IBD^{121,122}. Il microbioma intestinale gioca un ruolo nel regolare l'infiammazione e, in particolar modo, nel regolare IL-1 ¹²³.

Disturbi Psicologici

L'impatto fisico, emotivo e sociale della psoriasi è simile e, talvolta, anche peggiore di quello osservato in pazienti con cardiopatia ischemica, cancro, artrite e diabete mellito ¹²⁴. Bassa autostima, ansia e disturbi depressivi (rispettivamente 30% e 60%) sono in genere presenti nel soggetto che soffre di psoriasi. Circa il 10% dei pazienti con psoriasi considera la possibilità di suicidio^{125,126,127}. La lesione cutanea diventa motivo di isolamento sociale, il quale diventa poi causa di disturbi comportamentali. Anche dal punto di vista immunologico, il TNF- α prodotto va ad agire sulla neuroinfiammazione e svolge un ruolo attivo nell'insorgenza di queste malattie⁹⁷. Bassa autostima, ansia e disturbi depressivi non dipendono dalla gravità delle lesioni cutanee, anche se un buon controllo farmacologico delle lesioni stesse, può influire positivamente sulla depressione. Infatti, l'Etanercept ha mostrato una riduzione delle lesioni cutanee e, parallelamente, anche un miglioramento della gravità e della frequenza degli episodi depressivi¹²⁸.

Uveite

La sua prevalenza è pari al 2% nei pazienti con psoriasi cutanea ¹²⁹. Colpisce di più il sesso maschile, in particolare coloro che hanno un esordio in età avanzata della malattia. L'uveite associata alla psoriasi è generalmente insidiosa e, se non trattata, può condurre a l'ipopion (raccolta di materiale purulento nella camera anteriore dell'occhio), a sinechie posteriori e a vasculite retinica⁹⁷. Pertanto, sebbene questa patologia oculare abbia una frequenza inferiore rispetto le altre comorbidità, non va sottovalutata viste le sue complicanze²⁹.

Sindrome Metabolica e Rischio Cardiovascolare

La sindrome metabolica (SM), i cui criteri diagnostici sono elencati nella Tabella 3, accompagna molto spesso la psoriasi, soprattutto quando grave. L'obesità, l'ipertrigliceridemia e l'iperglicemia aumentano la gravità della psoriasi, indipendentemente dalle altre componenti della SM¹³⁰. La presenza di SM è un forte predittore per lo sviluppo di malattie cardiovascolari (CVD). I pazienti con storia di malattia di psoriasi da più di 8 anni, presentano una maggiore prevalenza di malattia coronarica¹³¹. Fattore che avvalora questo legame, è l'evidenza che l'utilizzo di farmaci biologici per la psoriasi sembra influenzare positivamente i fattori di rischio della CVD ¹³².

Table 1. Clinical Diagnosis of the Metabolic Syndrome.

Risk Factors	Defining Level
Abdominal obesity, given as waist circumference ^{a,b}	
Men	>102 cm (>40 in)
Women	>88 cm (>35 in)
Triglycerides	≥ 150 mg/dL
HDL cholesterol	
Men	<40 mg/dL
Women	<50 mg/dL
Blood pressure	≥ 130/≥ 85 mm Hg
Fasting glucose	≥ 110 mg/dL

Abbreviations: BMI, body mass index; HDL, high-density lipoprotein.

^aOverweight and obesity are associated with insulin resistance and the metabolic syndrome. However, the presence of abdominal obesity is more highly correlated with the metabolic risk factors than is an elevated BMI. Therefore, the simple measure of waist circumference is recommended to identify the body weight component of the metabolic syndrome.

^bSome male patients can develop multiple metabolic risk factors when the waist circumference is only marginally increased, for example, 94 to 102 cm (37 to 39 in). Such patients may have a strong genetic contribution to insulin resistance. They should benefit from changes in life habits, similarly to men with categorical increases in waist circumference.

Tabella 3. Criteri Diagnostici della Sindrome Metabolica.

Fisiopatologia: Come già precedentemente menzionato, la psoriasi cutanea è determinata da una infiammazione cronica determinata dall'asse TNF- α /IL-23/IL-17. Il rilascio di grandi quantità di TNF-alfa e di IL-1 determina uno stato infiammatorio cronico di basso grado. Quest'ultimo, è alla base dell'insulina resistenza, dell'adiposità viscerale, dell'ipertensione e della dislipidemia¹³³. Tutti questi fattori sono anche i substrati per la genesi dell'aterosclerosi. La via comunemente riconosciuta di questo processo è quella mediata da TNF- α , la quale antagonizza direttamente l'insulina. L'effetto finale è la minor secrezione di ossido nitrico (NO) da parte dell'endotelio vasale e secondariamente il verificarsi di disfunzioni endoteliali. E' stata riconosciuta una seconda via, chiamata "marcia psoriasica", che interviene nell'aumento del rischio CV in maniera indipendente dalla via citochinica infiammatoria ¹³³. Protagonista è il tessuto adiposo secernente ormoni

definiti “adipochine”, in particolare la leptina e la resistina. Queste antagonizzano l’insulina, come fa il TNF- α . I livelli nel sangue di queste molecole nei pazienti psoriasici sono simili a quelle dei soggetti pre-diabetici. In più, la leptina ha un ruolo nella immunoregolazione: aumenta l’attività macrofagica, up-regola TNF- α e IL-6, stimola la sintesi di PCR e aumenta l’espressione di molecole di adesione sulle cellule endoteliali ¹³⁴. Tutte queste condizioni incrementano il rischio di diabete mellito di tipo 2 e di malattia cardiovascolare¹³³.

Eliminando altri fattori di rischio quali fumo, diabete, obesità, ipertensione e iperlipidemia, la probabilità di infarto miocardico acuto rimane maggiore nei pazienti con psoriasi rispetto alla popolazione generale⁹⁷. Alla luce di queste considerazioni, la psoriasi viene vista come fattore di rischio cardiovascolare indipendente.

Steatosi Epatica Non Alcolica (Non Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)

La prevalenza di NAFLD nei pazienti con psoriasi varia dal 17-60%^{135,136} ed è ancora maggiore nei pazienti con psoriasi grave e PsA ¹³⁵. La NAFLD può contribuire alla gravità della psoriasi attraverso il rilascio di mediatori infiammatori dal fegato, comprese le specie reattive dell'ossigeno (ROS), PCR e IL-6, che fungono anche da mediatori dell'aterogenesi¹³⁷. Inoltre, i pazienti con psoriasi e NAFLD, hanno un rischio maggiore di sviluppare steato-epatite non alcolica (NASH) e cirrosi, rispetto ai pazienti con NAFLD senza psoriasi^{135,138}. La progressione della NAFLD verso la NASH è associata ad un aumento del rapporto TNF α / adiponectina¹³⁹.

Linfomi ed altre Neoplasie

Studi recenti hanno dimostrato che pazienti con psoriasi hanno una probabilità maggiore di sviluppare linfomi¹⁴⁰. In particolare, si è osservata un'alta incidenza di linfomi a cellule T e linfoma di Hodgkin (RR = 10,75 e 3,18, rispettivamente)¹⁴¹.

Oltre all'incrementato rischio di sviluppare neoplasie del sistema ematopoietico vi è anche un aumento del rischio di sviluppare cancro del pancreas, del colon, della vescica e dei reni. Questo aumento può essere dovuto a meccanismi immunologici coinvolti nella patogenesi della psoriasi¹⁴². Non è stato dimostrato un aumento del rischio di cancro della cute (melanoma e non melanoma). Tuttavia, vi sono sottopopolazioni con un rischio più elevato di sviluppare tumori cutanei. Ad esempio, soggetti bianchi che hanno ricevuto più di 250 sessioni di PUVA hanno un rischio aumentato di 14 volte di sviluppare carcinoma a cellule squamose, rispetto a chi, invece, si è sottoposto a meno sedute¹⁴². I trattamenti protratti con PUVA, metotrexato e ciclosporina ad alte dosi, possono contribuire alla carcinogenesi¹⁴⁵.

Sindrome dell'apnea ostruttiva notturna / ipopnea (OSAHS) e disturbi del sonno

Le informazioni in letteratura sulla relazione tra OSAHS e la psoriasi sono scarse e incoerenti. I dati disponibili suggeriscono una prevalenza più elevata rispetto alla popolazione generale¹⁴⁶. Vi è una maggiore prevalenza di apnea ostruttiva del sonno (OSA) con una prevalenza del 36% -81,8% nella psoriasi rispetto al 2% -4% nella popolazione generale. C'è stato anche un aumento della prevalenza della sindrome delle gambe senza riposo del 15,1% -18% nella psoriasi rispetto al 5% -10%.

Si ritiene che questa associazione sia dovuta ad un aumento della prevalenza dell'obesità in questi individui, senza escludere la partecipazione di mediatori infiammatori.

L'OSA è associato a obesità, ipertensione, diabete, sindrome metabolica e disturbi psichiatrici, i quali sono tutti stati pro-infiammatori^{147,148,149,150,151}. D'altro canto, anche la psoriasi ha un'associazione indipendente con obesità, diabete, ipertensione, morbidità cardiovascolare e depressione. La relazione tra queste condizioni è troppo complessa per poter sperare che il trattamento della psoriasi possa influenzare direttamente i sintomi dell'OSA¹⁵². È più probabile che un trattamento rivolto alla cura sia della psoriasi, sia dei disordini metabolici sottostanti, possa migliorare la condizione dell'OSA. Il prurito ed il dolore possono inoltre causare problemi di insonnia. I trattamenti che riducono questi sintomi cutanei hanno successo nei confronti dell'insonnia, ma non hanno mostrato miglioramenti dell'OSA¹⁵³.

Fisiopatologia. Tra le funzioni della cute vi è la regolazione in maniera circadiana della temperatura corporea (CBT). La diminuzione della CBT in tarda sera è un meccanismo importante per l'inizio del sonno. La CBT diminuisce a causa di minor produzione di calore metabolico, in più vi è un aumento del flusso sanguigno cutaneo e di verifica vasodilatazione periferica, con dissipazione del calore e perdita d'acqua trans-epidermica (transepidermal water loss, TEWL). La psoriasi è stata associata a problemi di termoregolazione e di ridotta capacità di dissipare il calore, andando ad interferire con l'inizio del sonno¹⁵⁴. Anche il prurito è regolato da meccanismi circadiani.

La soglia del prurito, infatti, è più bassa di sera quando diminuiscono i livelli di cortisolo circolanti. Altri meccanismi che abbassano la soglia sono la riduzione di funzione di barriera epidermica e l'incremento del gradiente termico da distale a prossimale a livello della cute (ovvero, l'aumento della temperatura cutanea che si verifica per dissipare il

calore), entrambi presenti nel soggetto psoriasico¹⁵⁵. Il prurito nella psoriasi si manifesta o si aggrava principalmente la sera e di notte, andando spesso ad interrompere il sonno¹⁵⁵.

Malattia polmonare ostruttiva cronica (BPCO)

Vi sono ancora pochi studi che confermano l'associazione tra psoriasi e BPCO, tuttavia la prevalenza di malattie respiratorie ostruttive sembra aumentata nei pazienti psoriasici rispetto la popolazione generale¹⁵⁶.

Osteoporosi

il TNF α e IL-6 agiscono stimolando il riassorbimento osseo. Livelli elevati di queste citochine si trovano nelle donne in menopausa e nei bambini con osteoporosi idiopatica¹⁵⁷.

Non sono state osservate differenze tra la densità ossea osservata a livello delle vertebre lombari, dei soggetti sani e dei soggetti con psoriasi.

Invece, i pazienti con PsA mostrano una minor densità ossea¹⁵⁸. La perdita di massa ossea in PsA sembra ancora essere correlata alla durata della malattia, alla sua gravità (misurata dalla PASI) e al numero di articolazioni colpite¹⁵⁹. Alcuni studi smentiscono queste osservazioni, rilevando somiglianza nella densità ossea tra controlli sani, individui con psoriasi e individui con PsA. Tuttavia, le fratture osteoporotiche sono più comuni nei pazienti con psoriasi e PsA¹⁶⁰. È chiaro, quindi, che i dati in letteratura siano controversi, perché alcuni autori sostengono ancora che non esista alcuna associazione tra psoriasi e osteoporosi¹⁶¹.

Disfunzione erettile

Gli studi attuali suggeriscono che esista una maggiore prevalenza di disfunzione erettile negli individui con psoriasi ed intuitivamente quelli con lesioni genitali subiscono un impatto negativo molto importante¹⁶². La psoriasi ha un effetto deleterio sulla qualità della

vita e, in particolar modo, sulla vita sessuale degli individui, sebbene non vi sia consenso unanime che costituisca un fattore di rischio indipendente per la disfunzione erettile ¹⁶³. La sua associazione è probabilmente dovuta all'aterosclerosi pelvica incipiente, ed è, pertanto, un predittore precoce di malattie cardiovascolari¹⁶⁴. La depressione non sembrerebbe avere un' ulteriore effetto negativo sulla disfunzione sessuale ¹⁶⁵. I farmaci possono contribuire al problema; infatti, durante l'uso del metotrexato e dei retinoidi, sono stati riportati diminuzione della libido e disfunzione erettile^{164,166}. Allo stato attuale, si raccomanda di valutare con attenzione il rischio cardiovascolare nei pazienti con disfunzione erettile.

Morbo di Parkinson

Recentemente, è stato osservato che i pazienti con psoriasi hanno maggiori probabilità di sviluppare il morbo di Parkinson. Tuttavia, gli studi sull'associazione di queste sono ancora in corso¹⁶⁷.

Comorbidità legate ai Farmaci

Gli stessi farmaci sistemici usati nel trattamento della psoriasi possono peggiorare queste comorbidità^{168,169,170}.

- La ciclosporina è nefrotossica in più può causare ipertensione e dislipidemia.
- Il metotrexato non si può utilizzare in pazienti con NAFLD
- L'acitretina può causare dislipidemia ed epatotossicità¹⁶⁹.

Dalla parte opposta, alcuni farmaci usati per trattare le comorbidità possono andare a peggiorare la psoriasi¹⁷⁰.

Considerazioni pratiche

I pazienti affetti da psoriasi debbono essere valutati nel loro insieme, tenendo conto delle possibili comorbidità e dello stile di vita, in particolar modo indagando fattori di rischio come il fumo e l'abitudine all'alcol⁹⁷. L'esame clinico deve comprendere la valutazione del peso corporeo, l'altezza, il BMI, la circonferenza vita. Si raccomanda di effettuare un esame oftalmologico annualmente. Importante valutare la gravità della psoriasi, attraverso la compilazione di questionari (PASI e DLQI); monitorare gli esami di laboratorio includendo glicemia, profilo lipidico, profilo epatico e funzionalità renale¹⁷¹.

CAPITOLO 3

SCALE VALUTATIVE

Idealmente, la misurazione di gravità della psoriasi dovrebbe considerare i seguenti parametri:

- estensione delle lesioni
- intensità dei segni locali
- prurito
- comorbidità
- grado di disabilità sociale e psicologico
- risposta a precedenti terapie².

In letteratura sono presenti innumerevoli scale in grado di quantificare la gravità della psoriasi. Questo implica l'assenza di una modalità univoca e standardizzata di procedere, data la difficile definizione degli indici clinici di gravità¹⁷².

Possiamo distinguere tra:

- 1.scale di valutazione che indagano l'*attività di malattia*
- 2.scale di valutazione che indagano la *qualità della vita* del paziente.

Psoriatic Area Severity Index (PASI)

Nel 1978, il PASI è stato sviluppato per valutare gli effetti dei retinoidi sulla psoriasi¹⁷³.

L'*area* interessata e le *caratteristiche* della lesione sono inserite in una formula che risulta in un punteggio da 0 a 72.

E' la misura più frequentemente adottata nella ricerca clinica, ed è tuttora la più usata per definire la gravità delle manifestazioni cliniche nella psoriasi². Il PASI è stato tuttavia

criticato per l'elevato costo in termini di risorse, per la sua complessità, per la scarsa sensibilità e accuratezza ed in quanto non sia una scala lineare^{174,175}. Nonostante questo, viene utilizzato come misura standard per la convalida di nuove misure¹⁷⁶.

Limiti del PASI:

- non distingue tra differenti profili di distribuzione delle lesioni;
- non permette di valutare differenti sottotipi clinici della malattia;
- riflette di fatto un giudizio soggettivo e perde di sensibilità nelle forme di malattia meno estese¹⁷².

Body Surface Area (BSA)

In alternativa al PASI, può essere considerata la Body Surface Area (BSA), cioè l'estensione della superficie cutanea interessata da lesioni.

Viene utilizzata la “regola del 9”. La testa, il collo, il tronco, il dorso, ciascun arto superiore, gli arti inferiori anteriormente e posteriormente, valgono ciascuno circa il 9% della superficie totale dell'organismo. I genitali rappresentano invece un 1%. Il BSA si può valutare utilizzando come unità di misura il palmo della mano, comprese le dita, del soggetto affetto. Vi si attribuisce la misura dell' 1% e si va così a calcolare l'estensione dell'area interessata¹⁷⁶. Valori di indice PASI superiori a 10 o di BSA superiori al 10% indicano una psoriasi moderata-grave².

Physician's Global Assessment (PGA)

Divide la malattia in lieve, moderata, severa. Il PGA è una semplice misurazione *soggettiva* dei segni clinici della psoriasi, in particolare prende in considerazione l'eritema, l'indurimento (ovvero lo spessore) e la squama (Tabella 4). Tuttavia, questo metodo non è standardizzato. Ci sono molte versioni in uso, con differenti gradi di gravità della malattia

e diverse descrizioni di questi. Il più comune è quello che indica 5 punti di gravità di malattia (5 point IGA)¹⁷⁵, illustrato nella Tabella 5. È possibile utilizzare il PGA per mostrare eventuali miglioramenti, confrontando il PGA iniziale con quello attuale (PGA dinamico) oppure può essere una valutazione effettuata in un preciso momento (PGA statico).

Affidabilità del PGA. Il PGA correla bene con i sintomi, con il HRQoL e il PASI ^{175,178,179}.

Il PGA è anche correlato al BSA, sebbene l'estensione delle aree colpite non vengano indagate con questo strumento¹⁷⁹. Infine, L'esperienza dell'operatore sembra avere un effetto trascurabile sulla valutazione del PGA¹⁷⁹. E' quindi un parametro affidabile¹⁷⁶.

SEVERA	Spessore della placca, squama e/o eritema molto marcati
MODERATA-SEVERA	Spessore della placca, squama e/o eritema marcati
MODERATA	Spessore della placca, squama e/o eritema moderati
LIEVE	Spessore della placca, squama e/o eritema blandi
QUASI ASSENTE	Spessore, squama e/o eritema tra lieve ed assente
ASSENTE	Assenza di lesioni (iper-pigmentazione residua può essere presente)

Tabella 4. Esempio di PGA

Investigator's global assessment (5-point IGA)

La scala valutativa 5-point IGA (investigator's global assessment) del 2011, è tipicamente usata nei trial clinici e valuta la severità della psoriasi in rapporto al grado del coinvolgimento cutaneo (Tabella 5). Vengono valutati, come nella PGA, l'eritema, lo

spessore e la presenza di squame. Rispetto ai sistemi precedenti, il 6-point IGA e al PGA, è in grado di definire meglio il *grado più lieve di malattia*.

5-point IGA è molto efficace per sondare le caratteristiche della malattia ma, se preso da solo, è poco affidabile per comprenderne la reale gravità. Si preferisce quindi utilizzare nella pratica clinica il 5-point IGA associato al BSA¹⁸⁰.

5-Point IGA mod 2011 scale used in phase 3 trials (41)		
Score	Short descriptor	Detailed descriptor
0	Clear	No signs of psoriasis; postinflammatory hyperpigmentation may be present
1	Almost clear	No thickening; normal to pink coloration; no to minimal focal scaling
2	Mild	Just detectable to mild thickening; pink to light red coloration; predominantly fine scaling
3	Moderate	Clearly distinguishable to moderate thickening; dull to bright red, clearly distinguishable to moderate thickening; moderate scaling
4	Severe	Severe thickening with hard edges; bright to deep dark red coloration; severe/coarse scaling covering almost all or all lesions

Tabella 5. Descrizione della scala 5-point IGA utilizzata nella fase 3 del trial clinico su Secukinumab

Correlazione tra segni fisici e gravità: eritema, ridimensionamento e indurimento Le caratteristiche della placca più importanti da valutare sono l'eritema, il ridimensionamento e l'indurimento (spessore). Questi consentono di definire la gravità e la remissione della psoriasi. Questi segni, sommati, vengono valutati con PGA sopracitato. Tuttavia la valutazione dell'*eritema* potrebbe essere influenzata da diversi fattori tra cui la geometria della lesione, l'illuminazione ambientale, abbronzatura della pelle circostante, edema e l'esperienza e acuità visiva dell'osservatore¹⁸¹. In più, il *ridimensionamento* della lesione è visto dai pazienti come un forte indicatore di remissione/gravità della malattia. Tuttavia,

l'utilizzo di creme idratanti può influenzare quest'ultimo, rendendolo un parametro instabile.

L'*indurimento* delle lesioni psoriasiche è probabilmente il parametro più specifico dell'attività della psoriasi, valutabile con l'ecografia^{178,179,182}.

Altri indici utilizzati

PaGA: scala di valutazione compilata dal paziente, con score da moderato a molto severo.

SAPASI: è come il PASI, ma è compilata dal paziente.

PASS: considera l'area affetta e le caratteristiche della placca, rientrando in uno score da 0 a 140.

LS-PGA: integra il BSA con la morfologia della placca, in particolare considera l'infiltrazione ed è il parametro con maggior peso.

SPASI: vi è una media tra le lesioni, andando a considerare i parametri eritema, spessore, squama, moltiplicati successivamente per la percentuale di corpo colpita¹⁷⁶.

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

La valutazione clinica non può considerarsi completa senza prendere in esame la misurazione del grado di disabilità associato alla malattia.

La DLQI, di semplice e rapida esecuzione, è una scala valutativa specificatamente utilizzata dai dermatologi per indagare la HRQoL (Health Related Quality Of Life). Viene compilata direttamente dal paziente e comprende dieci domande in cui vengono indagati: sintomi, stato d'animo, attività quotidiane, attività nel tempo libero, lavoro e scuola, relazioni personali e i trattamenti farmacologici. Ogni risposta va da 0 a 3 punti, dove 0 punti indicano assenza di coinvolgimento dell'ambito indagato, mentre 3 punti indicano il

massimo raggiungibile. La risposta viene calcolata sulla somma di questi valori con range da 0 a 30. Valori superiori a 10 indicano un peggiore HRQoL¹⁸⁰.

Utilizzo Nella Pratica Clinica

La combinazione di PASI, BSA e DLQI può aiutare nel fornire un quadro completo della gravità della malattia ed infine suggerire un adeguato trattamento della malattia.

Tale concetto, definito “regola del 10”, prevede che:

1. Se i tre parametri (BSA, PASI e DLQI) risultano tutti < a 10, la psoriasi è da considerarsi lieve. In questo caso viene consigliata una terapia topica oppure la fototerapia.
2. Se BSA >10% e/o PASI >10 e/o DLQI >10 la psoriasi sia definita severa (moderata-grave). In tale contesto è possibile un’ulteriore distinzione, anche se di scarsa utilità pratica, fra:
 - psoriasi moderata (BSA 10-25% e/o PASI 10-20 e/o DLQI ≥10);
 - psoriasi grave (BSA >25% e/o PASI >20 e/o psoriasi instabile e rapidamente progressiva). In questi casi viene considerata una terapia sistemica.

Tuttavia, specifiche situazioni cliniche possono determinare un aggravamento del grado di psoriasi indipendentemente dal valore PASI. Infatti, il coinvolgimento di aree visibili (quali volto e mani) o della regione genitale può di fatto qualificare una psoriasi come moderata o severa. Infine, è da considerarsi comunque severa la psoriasi associata ad un quadro infiammatorio extracutaneo correlato (artropatia, malattie infiammatorie croniche intestinali, uveiti)¹⁷².

Come ovviare i limiti del PASI nella realtà clinica. A fronte di una forte richiesta pubblica sulla qualità, trasparenza, e responsabilità dell'assistenza sanitaria, è necessario stabilire

un'unità di misura clinicamente utile che, così come il PASI, incorpori sia l'estensione che le qualità delle lesioni al fine di valutare d'esito di un trattamento.

La misura che sta attualmente ricevendo attenzione deriva dall'unione di sPGA e BSA.

Lo studio clinico UNCOVER confronta le misure "BSA", "BSA x PGA" e "PASI"¹⁸³.

I risultati suggeriscono che BSA e PGA x BSA siano adeguati nel rappresentare il PASI, in particolare quando l'obiettivo del trattamento prevede un alto grado di risposta clinica (cioè basso residuo della malattia)¹⁸³. Vi è comunque una maggior concordanza tra PASI ed PGA x BSA, rispetto l'utilizzo del solo BSA¹⁸³. Questi risultati suggeriscono che BSA x PGA possa sostituire il PASI nella vita di tutti i giorni¹⁸³.

In conclusione, PGA X BSA è una semplice misurazione che correla con la gravità della psoriasi e con la risposta al trattamento. PGA X BSA ha dimostrato avere sensibilità per i cambiamenti terapeutici e con la PASI, valutando la risposta clinica¹⁸⁴.

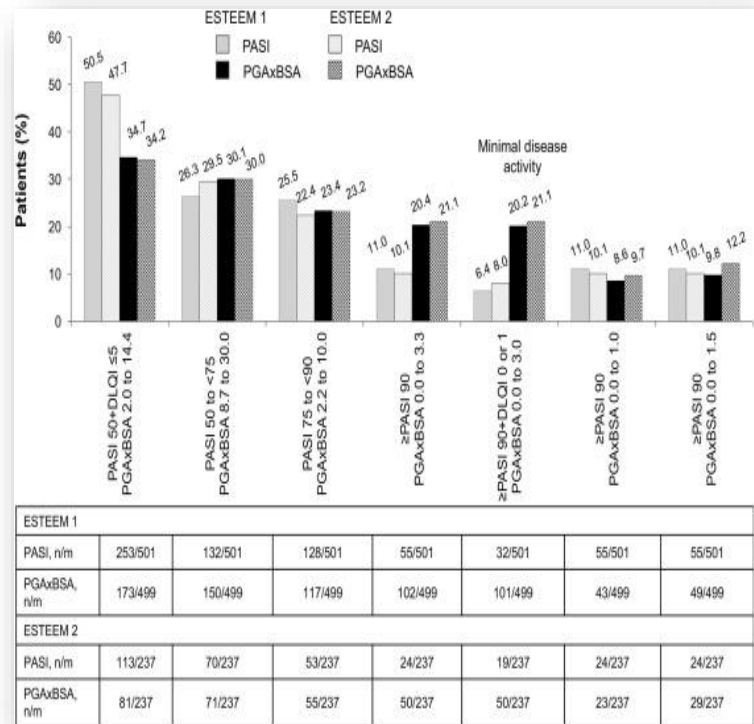
Minimal Disease Activity (MDA)

Il più recente parametro introdotto per la definizione di gravità di malattia è la minimal disease activity (MDA), valutato e validato in due studi post hoc analysis "ESTEEM 1 e 2"¹⁸⁵.

MDA viene definita sulla scala di valori del PGA X BSA, e per farlo si impiegano le scale PASI e DLQI¹⁸⁶. La mediana assoluta di PGA X BSA e lo scarto interquantile IQR (la differenza tra il terzo ed il primo quartile, ovvero l'ampiezza dei valori che contiene la metà "centrale" dei valori osservati), sono stati osservati nei gruppi di pazienti che raggiungono un certo PASI e/o DLQI (es. PASI90 oppure PASI 90+DLQI di 0 o 1) alla 16° settimana¹⁸⁶. Il miglioramento clinico definito dal PASI o dal PASI/DLQI si traduce in un abbassamento dello score della mediana PGA X BSA e dell' IQR¹⁸⁶.

Per stabilire la riproducibilità di queste considerazioni, lo score IQR è stato utilizzato come target per valutare il trattamento.¹⁸⁶ Vi è buona correlazione tra IQR, PASI o PASI/DLQI, soprattutto quando il PASI raggiunto è molto elevato (in particolare, da PASI 50 si passa a 75 e da PASI 75 si passa a 90). Tuttavia, ponendo uno score <3 del PGA x BSA vi sono risposte discrepanti per quanto riguarda l'MDA, verso il corrispondente PASI 90+ DLQI 0 o 1¹⁸⁶. In realtà, quando PGA x BSA è < 1-1,5 l' MDA meglio correla al PASI 90 e al PASI 90+DLQI 0 o 1¹⁸⁶. (Figura 12, Figura 13)

*Figura 12. Tratto da
"Assessing clinical
response and defining
minimal disease activity in
plaque psoriasis with the
Physician Global
Assessment and body
surface area (PGA 3 BSA)
composite tool: An
analysis of apremilast
phase 3 ESTEEM data"*



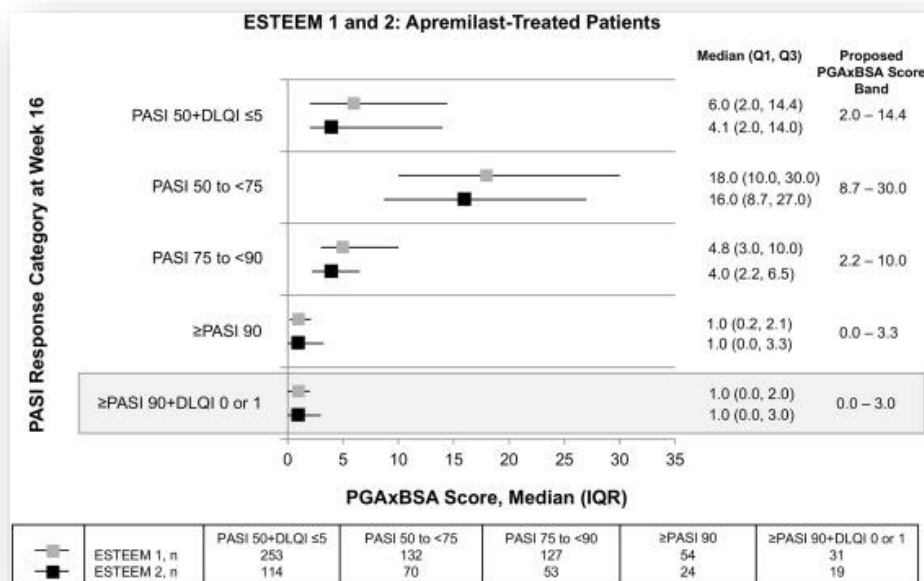


Figura 13. Tratto da “Assessing clinical response and defining minimal disease activity in plaque psoriasis with the Physician Global Assessment and body surface area (PGA 3 BSA) composite tool: An analysis of apremilast phase 3 ESTEEM data”

Si può quindi proporre per la MDA uno score $PGA \times BSA < 1$ per i pazienti che desiderano raggiungere una completa remissione dalla patologia cutanea, mentre valori maggiori possono rappresentare pazienti che riferiscono una accettabile qualità di vita, nonostante il perdurare delle lesioni cutanee¹⁸⁶.

Quindi, $PGA \times BSA$ è un semplice calcolo che può essere utilizzato per valutare la risposta clinica al trattamento e per valutare la MDA nei pazienti con psoriasi.

In conclusione, PASI e DLQI sono stati utilizzati come “ancore” per individuare i corrispettivi score del $PGA \times BSA$ ¹⁸⁶.

STUDIO CLINICO

Raggiungimento della “Minimal Disease Activity” da parte dei pazienti psoriasici in trattamento farmacologico con Secukinumab: Risultati dallo Studio SUPREME

Sommario

Background: L'obiettivo più sostenibile per trattamento farmacologico nel soggetto psoriasico è il raggiungimento della Minimal Disease Activity (MDA). Tuttavia, nella letteratura odierna ancora non sono presenti definizioni certe che identifichino con chiarezza la MDA.

Obiettivo: Il primo scopo di questo studio è valutare gli effetti di secukinumab sul raggiungimento della MDA cercando di delinearne le caratteristiche principali e di arrivare ad una definizione adeguata della stessa. Il secondo è quello di valutare quali fattori clinici siano in grado di influenzare il raggiungimento della MDA.

Metodi: Questa è un'analisi a posteriori della Fase 3b, dello studio prospettivo SUPREME.

La MDA è stata definita secondo i criteri seguenti: PASI90 e DLQI 0/1 (MDA-1) oppure PASI score < 1 o BSA < 3% (MDA-2). È stata inoltre calcolata la percentuale dei pazienti che raggiungeva una MDA calcolata come IGA x BSA, considerando i due valori cut-off ottenuti dalla MDA-1 e dalla MDA-2, chiamati rispettivamente MDA-1a e MDA-2a.

Risultati: La percentuale dei pazienti che hanno raggiunto MDA-1 e MDA-2 alla 16° settimana è di 65,4% e 75,8% rispettivamente; alla 24° settimana di 70,1% e 82,9%, rispettivamente. L'età, la depressione, il BMI, il livello sierico di C3 e la PCR ad alta sensibilità sono i fattori principali che influenzano il raggiungimento della MDA alla 16° settimana. Infine, la percentuale dei pazienti che hanno raggiunto la MDA-1a e la MDA-2a erano il 64,3% e il 74,3% alla 16° settimana e di 70,1% e 80,9% alla 24° settimana.

Conclusioni: Un elevato numero di pazienti trattati con secukinumab riesce ad ottenere la MDA. La percentuale di pazienti va dal 65% al 76% alla sedicesima settimana e dal 70% all'83% alla 24° settimana. I fattori che influiscono positivamente sul raggiungimento della MDA alla 16° settimana sono la giovane età, basso peso corporeo e basso BMI, mancanza di depressione e di sindrome metabolica, bassi livelli sierici di C3 e di PCR ad alta sensibilità (hs-PCR).

Materiali e Metodi

Disegno dello studio e della popolazione dei pazienti

Si tratta di una post-hoc analysis dello studio prospettico SUPREME (NCT02394561)¹⁸⁷. Tale studio è di tipo prospettico, di Fase 3b e multicentrico, condotto su 50 centri in Italia, in un periodo di 48 settimane. Lo scopo è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di secukinumab 300 mg nei pazienti HLA-Cw6 positivi (Cw6-POS) e HLA-Cw6 negativi (Cw6-NEG), affetti da psoriasi a placche da moderata a severa. I pazienti arruolati nello studio (433) hanno ricevuto 300 mg di secukinumab sottocutaneo ogni settimana per 5 settimane, seguito da 300 mg ogni 4 settimane fino alla 24° settimana. I pazienti giudicati responder al trattamento sono rientrati nella fase di estensione successiva, della durata di 72 settimane, dove continuano la somministrazione ogni 4 settimane fino alla 72°

settimana. Criteri di inclusione prevedevano l'arruolamento di pazienti maschi e femmine di età >18 anni con diagnosi di psoriasi a placche moderata-severa da almeno 6 mesi (sono stati inclusi anche pazienti con concomitante psoriasi ungueale, al cuoio capelluto, artrite psoriasica secondo i criteri CASPAR). La psoriasi moderata-severa veniva definita con PASI score ≥ 10 oppure PASI score compreso tra 5 e 10 e DLQI ≥ 10 ¹⁸⁸.

Prima di partecipare allo studio, tutti i pazienti hanno fornito il consenso informato scritto; il comitato di revisione istituzionale di ogni centro partecipante ha approvato lo studio, che è stato condotto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki, con le buone pratiche cliniche ed è in conformità con tutti i requisiti federali, locali e regionali.

Misure di valutazione clinica

La valutazione della MDA è stata effettuata attraverso l'impiego delle seguenti scale clinimetriche: PASI, IGA, BSA, DLQI.

Il "Psoriatic Area Severity Index" (PASI) è un indice clinimetrico che unisce la valutazione della gravità delle lesioni cutanee con l'estensione delle aree coinvolte, con un singolo score che va da 0 (assenza di malattia) a 72 (massima gravità)¹⁸⁹. Questo score viene applicato molto nei trials clinici ma è meno pratico nell'attività quotidiana.

L' "Investigator Global Assessment" (IGA) è un semplice strumento di valutazione soggettivo della gravità complessiva della malattia. Nell'ambito del trial clinico su secukinumab (AIN457), sono state sviluppate nuove scale IGA sulla base di ciò che è emerso dagli investigatori dei trials clinici e dalle autorità di controllo (una scala 6-point IGA è stata usata nella fase 2b e una scala 5-point IGA per la fase attuale di fase 3)^{190,191}. La FDA ha raccomandato di utilizzare la 5-point IGA per i trials sulla psoriasi, unendo le categorie "grave" e "molto grave" della 6-point IGA in un'unica voce (tabella 5)¹⁷⁷.

La “Body Surface Area” (BSA) è un altro indice, frequentemente utilizzato, per valutare la psoriasi. Un modo per definirlo è la “regola del 9”¹⁹², oppure tramite la regola dell’impronta della mano, che identifica l’1% della superficie corporea^{192,193}.

Infine, la “Dermatology Life Quality Index” (DLQI) è un questionario di 10 domande che indaga la qualità della vita del soggetto. Lo score va da 0 a 30, dove il punteggio massimo indica un impatto importante della malattia sul paziente¹⁹⁴.

MDA è stata definita a priori sulla base del raggiungimento del PASI 90 e DLQI 0/1 (MDA-1) oppure il raggiungimento di PASI score ≤ 1 o BSA $<3\%$ (MDA-2). È stata inoltre fornita una modalità di valutazione differente per MDA, interpretata come IGA X BSA estrapolata attraverso un’analisi a ritroso dei valori MDA-1 e MDA¹⁸⁶ e definita quindi MDA-1a e MDA-2a.

Queste modalità di definizione di MDA si sono ispirate ad un recente studio di Gottlieb e colleghi (2018), i quali, attraverso un’analisi retrospettiva a posteriori di un trial clinico di fase 3 che includeva pazienti con psoriasi severa-moderata, randomizzati in un gruppo che assumeva secukinumab 150/300 mg e un gruppo placebo (CAIN457A2302, CAIN457A2303, CAIN457A2308 and CAIN457A2309) o etanercept (CAIN457A2303), ha determinato l’associazione tra IGA x BSA e le due definizioni di MDA (PASI 90 e DLQI 0/1 oppure PASI score ≤ 1 o BSA $<3\%$)¹⁹⁵.

Nell’ambito del nostro studio vengono presentati i dati riguardanti la MDA nei pazienti reclutati nello studio SUPREME, trattati con secukinumab 300 mg ogni 4 settimane fino alla 24° settimana. È stata calcolata la percentuale di pazienti che hanno raggiunto la MDA, secondo i criteri: PASI 90 e DLQI 0/1 (MDA-1) oppure PASI score ≤ 1 o BSA $<3\%$ (MDA-2)^{185,186}. Più in dettaglio, MDA-1 era calcolata alla 16° settimana e alla 24° (mentre

il DLQI è stato indagato all'inizio, alla 16° e alla 24° settimana) e MDA-2 era calcolata ad ogni visita (ovvero, ogni settimana fino alla quarta settimana, poi ogni 4 settimane).

In più, sono stati analizzati fattori demografici e clinici che potevano influenzare il raggiungimento della MDA, in modo da osservare differenze intra e inter gruppi.

Finalità dello studio

Il primo obiettivo è quello di valutare l'effetto di secukinumab nel raggiungimento dell'MDA dopo 16 e 24 settimane di trattamento. Il secondo è di determinare i fattori clinici che possano influenzare il raggiungimento dell'MDA, in particolare alla 16° settimana.

Analisi Statistica

Per la sicurezza del set, si sono inclusi nello studio tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di secukinumab e di cui era disponibile un PASI al basale (N= 433).

La percentuale di pazienti con MDA, in ogni momento, sarà fornita dalla coorte Cw6 e complessivamente.

Di seguito le tre definizioni di MDA utilizzate:

1. PASI 90 and DLQI 0/1 (MDA-1)
2. PASI score ≤ 1 or BSA $< 3\%$ (MDA-2)
3. IGA x BSA (MDA-1a e MDA-2a)

Per il terzo metodo sono stati proposti diversi cut-off in letteratura e ancora non si è arrivati ad una definizione univoca^{186,195}. Perciò, in questa sub analisi, il cut-off è stato determinato con il Youden's index (YI), calcolato come (sensibilità + specificità – 1).

I *dati categorici* vengono espressi come frequenza assoluta e relativa, mentre le *variabili continue* come media, deviazione standard (SD) e mediana.

È stato utilizzato un test t, o Wilcoxon, basato sulla distribuzione dei dati, al fine di valutare la differenza tra i pazienti che hanno raggiunto o meno la MDA.

Per determinare la risposta sono state utilizzati modelli di regressione logistica univariate e multivariate sui pazienti che raggiungevano la MDA alla 16° settimana e quelli che non la raggiungevano. Le variabili considerate erano: portatore del locus Cw6, ansia/depressione valutate secondo lo score “Hospital Anxiety and Depression Scale”(HADS-A: <11 vs ≥ 11 ; HADS-D: <11 vs ≥ 11), età, durata della malattia, peso e BMI, ANA (anticorpi anti-nucleo)(positivo vs negativo), C3, C4, hs-PCR al basale.

La HADS è una scala valutativa di 14 voci, dove 7 di queste indagano l’ansia (HADS-A) e le altre 7 la depressione (HADS-D). Nella HADS si ricercano in particolar modo i sintomi dell’ansia generalizzata e dell’anedonia, che è il principale sintomo della depressione.

Risultati

Tra i 433 pazienti selezionati per lo studio SUPREME, 184 (42,49%) erano Cw6-POS, 246 (56,81%) erano Cw6-NEG e per tre di loro non è stato possibile valutarlo.

MDA-1 definito come PASI 90 e DLQI 0/1

Dopo 16 settimane di terapia il 65.36% dell’intera popolazione (n = 384 pazienti) ha raggiunto l’MDA-1. Tenendo conto dell’espressione del locus CW6, la MDA è stata raggiunta dal 66.26% dei pazienti Cw6-POS e dal 64.84% dei pazienti Cw6-NEG (figura 14).

Alla 24° settimana, il 70.10% dell'intera popolazione (n = 408 pazienti) ha raggiunto l'MDA-1; in particolare, la MDA-1 veniva raggiunta dal 72.51% dei pazienti Cw6-POS e dal 67.95% dei pazienti Cw6-NEG (figura 14).

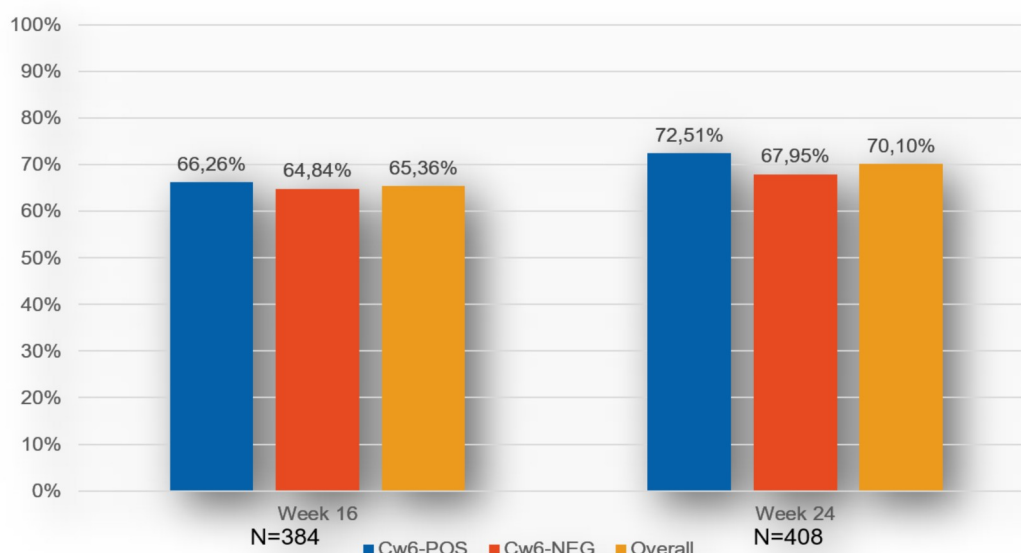


Figura 14. MDA-1. Tratto da "GoldMine Project on AHEAD 2 MDA"

Nella tabella 6, vi sono i dati antropometrici e demografici alla 16° settimana dei pazienti divisi nei due gruppi: MDA-1 responder (N=251) e MDA-1 non-responder (N=133). I soggetti che non hanno ottenuto la MDA-1, se paragonati a chi l'ha raggiunta, hanno età più avanzata (media $\pm$ SD, 48.45 anni $\pm$ 13.92 vs 43.01 $\pm$ 12.78 anni $p = 0.0001$), con più alta percentuale di soggetti over 65 anni (13.53% vs 5.98% $p = 0.0119$), peso corporeo più elevato (media $\pm$ SD, 84.20 $\pm$ 17.62 Kg vs 78.37 $\pm$ 17.83 Kg $p = 0.0011$), maggiore BMI (media $\pm$ SD 29.64 $\pm$ 5.87 Kg / m² vs 26.57 $\pm$ 4.86 Kg / m² $p = 0.0002$) e circonferenza vita più elevata (media $\pm$ SD, 103.84 $\pm$ 15.33 cm vs 94.10 $\pm$ 14.51 cm $p = 0.0004$). Non c'era differenza statisticamente significativa per quanto riguarda il genere, la razza, il fumo di sigaretta, nè per l'area geografica di provenienza (Sud-Centro-Nord Italia). Per quanto riguarda le caratteristiche della psoriasi (PsO) al basale (tabella 7), i pazienti che non

hanno raggiunto la MDA-1 avevano alla diagnosi un'età più avanzata, (media $\pm$ DS, $30,35 \pm 15,15$ anni contro $25,43 \pm 13,12$ anni $p = 0,0045$), una maggior prevalenza di PsA in concomitanza ($29,32\%$ vs $14,34\%$ $p = 0,0004$) e sindrome metabolica ($22,56\%$ vs $11,95\%$ $p = 0,0065$). I modelli di regressione logistica univariata evidenziano che l'assenza di depressione (valutata attraverso la HADS-D), l'assenza d' ansia (valutata attraverso la HADS-A), la giovane età, il basso peso, il basso BMI e la riduzione dei livelli sierici di C3 siano correlati al raggiungimento della MDA-1 (Tabella 8).

MDA-2 definito come PASI <1 o BSA $<3\%$

Dopo 16 settimane di secukinumab, il 75.79% della popolazione totale ($n=409$) ha raggiunto la MDA-2. Tenendo conto dell'espressione del locus CW6, hanno raggiunto l'MDA-2 il 78.74% dei pazienti Cw6-POS ed il 73.71% dei pazienti Cw6-NEG. Alla 24^a settimana, l' 82.89% di tutta la popolazione ($n=409$) ha raggiunto la MDA; in particolare MDA è stata raggiunta dall' 83.72% dei pazienti Cw6-POS e dall' 82.05% dei pazienti Cw6-NEG (Fig.15).

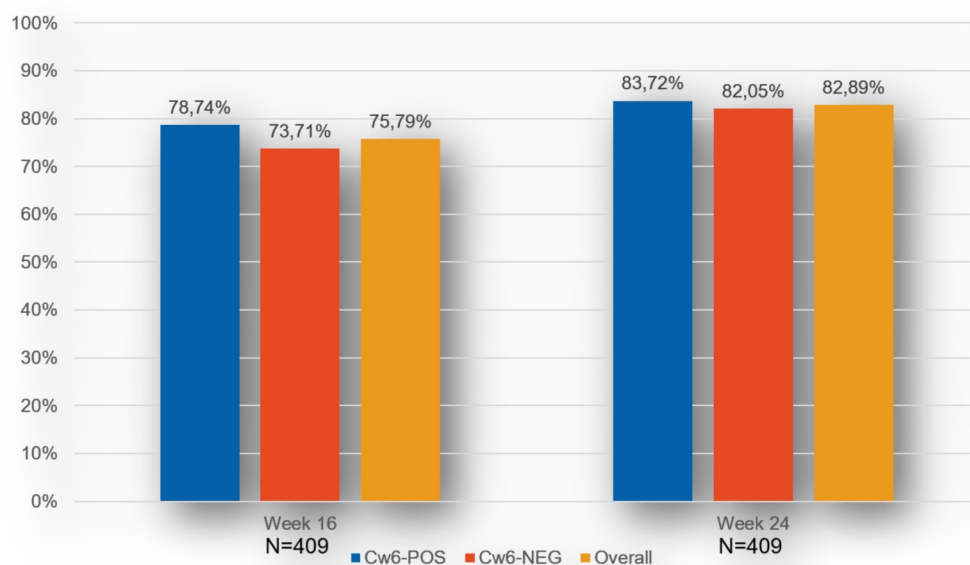


Figura 15. MDA-2. Tratto da “GoldMine Project on AHEAD 2 MDA”

I dati antropometrici e demografici riferiti ai due gruppi, divisi in MDA-2 responders (N=310) e MDA-2 non responders (N=99), alla 16^o settimana, sono riassunti nella tabella 9.

Alla settimana 16, i pazienti che non sono riusciti a raggiungere la MDA-2, rispetto a quelli che l' hanno raggiunta, erano più anziani (media $\pm$ DS, 49,87 anni $\pm$ 12,30 contro 43,59 $\pm$ 13,12 anni $p < 0,0001$), avevano un peso maggiore (media $\pm$ DS, 88,43 $\pm$ 17,87 Kg contro 78,37 $\pm$ 15,97 Kg $p < 0,0001$), un BMI più elevato (media $\pm$ DS 29,64 $\pm$ 5,87 Kg / m² vs 26,57-4,86 Kg / m² $p = 0,0002$) e una circonferenza vita maggiore (media $\pm$ DS, 103,84 $\pm$ 15,33 cm contro 94,10 $\pm$ 14,51 cm $p < 0,0001$). Inoltre, nella coorte di pazienti che non riuscivano a raggiungere la MDA-2 vi era una percentuale maggiore di pazienti con BMI ≥ 25 (74,75% vs 59,68% $p = 0,0068$). Sesso, razza e altezza non erano determinanti per il raggiungimento della MDA-2. Per quanto riguarda il fumo, i risultati sono inaspettati: la percentuale dei fumatori era minore tra i non-responder MDA-2 rispetto ai responders. (42,42% vs 48,06%) (tabella 9).

Per quanto riguarda le caratteristiche della PsO al basale, i pazienti che non sono riusciti a raggiungere la MDA-2 hanno successivamente avuto re-insorgenza di psoriasi (media $\pm$ DS, $30,27 \pm 13,14$ anni contro $26,32 \pm 14,12$ anni $p = 0,0071$), avevano punteggio PASI più alto alla diagnosi (media $\pm$ DS, $24,0 \pm 11,01$ vs $20,19 \pm 8,69$ $p = 0,0020$), così come i punteggi IGA più alti alla diagnosi ($59,60\%$ vs $36,77\%$) e maggior prevalenza della sindrome metabolica ($28,28\%$ vs $12,26\%$ $p = 0,0002$). La presenza di PsA alla diagnosi non era diversa tra i pazienti responders per l'MDA-2 rispetto ai non responders per l'MDA-2, alla 16° settimana (tabella 10).

Infine, il modello di regressione multivariata ha mostrato che i fattori che influenzano l'MDA erano: età, BMI, livelli sierici di C3 e hs-PCR. Pazienti più magri ($p < .0001$), più giovani ($p < .0001$), con livelli sierici bassi di hs-PCR e C3 hanno una maggiore probabilità di raggiungere l'MDA-2 (tabella 11).

MDA come IGA X BSA

I valori cut-off per calcolare la MDA tramite IGA X BSA sono stati determinati utilizzando l'indice di Youden (YI), calcolato come sensibilità + specificità - 1. L'indice di Youden è stato definito per tutti i punti di una curva ROC, ed il valore massimo dell'indice è stato utilizzato come criterio per selezionare il cut-off ottimale. Pertanto, considerando per MDA-1a il valore cut-off 0,5 alla settimana 16, e il valore 0,0 alla settimana 24, la percentuale di pazienti che hanno raggiunto la MDA era simile: alla 16° settimana la percentuale di pazienti con MDA-1a era del 64% e alla 24° settimana del 70% (fig. 16). Usando per MDA-2a il cut-off 2,8, sia alla 16° settimana che alla 24° settimana, la percentuale registrata di pazienti con MDA-2a era del 74% alla 16° settimana e dell'81% alla 24° settimana (fig. 16).

La valutazione dell'MDA calcolata sui valori IGA x BSA è di semplice utilizzo ed è in grado di fornire, in maniera indiretta, informazioni sulla capacità di raggiungere il PASI 90 e DLQI 0/1 (MDA-1a) o PASI ≤ 1 o BSA $< 3\%$ (MDA-2a).

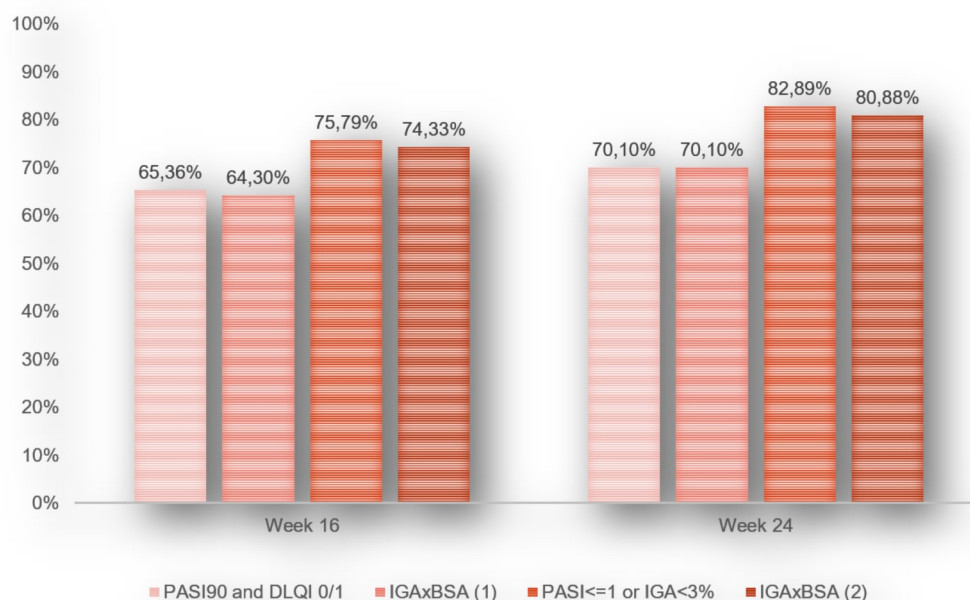


Figura 16. IGABSA(1) si basa su PASI90 e DLQI0/1 (cut-offs: 0.5 alla settimana 16 e 0.0 alla settimana 24); IGABSA(2) si basa su PASI ≤ 1 o BSA $< 3\%$ (cut-offs: 2.8 alla settimana 16 e alla settimana 24). Tratto da "GoldMine Project on AHEAD 2 MDA"

Discussione

La psoriasi è una patologia frequente nella popolazione, con andamento cronico recidivamente e coinvolgimento sistemico, dovuta ad un disordine immunitario e si manifesta con una tipica placca, sebbene si riconoscano altre forme quali la guttata, la flessoria (inversa), l'eritrodermica, la pustulare, la palmo-plantare e/o la psoriasi ungueale^{196,197}. Attualmente sono disponibili numerosi trattamenti, che vanno dalla terapia topica, fototerapia, terapia sistemica, fino ai farmaci biologici¹⁹⁸.

Secukinumab, farmaco diretto contro IL17A (citochina maggiormente coinvolta nel processo patologico) è uno tra i farmaci biologici più efficaci attualmente disponibili per la cura della psoriasi¹⁹⁹. Il trattamento è volto alla regressione a lungo termine delle lesioni cutanee ed al conseguente miglioramento della qualità della vita dei pazienti²⁰⁰. La MDA, ovvero la Minimal Disease Activity, è un obiettivo sostenibile e ambizioso al quale oggi si presta molta attenzione.

La MDA, considerando le varie sfaccettature della patologia, si riferisce ad uno stato di soddisfazione generale del paziente in funzione dell'espressione clinica della malattia, piuttosto che ad un cambiamento della malattia dallo stato basale; in più, rappresenta una misura riproducibile per il confronto tra terapie diverse.

Tuttavia, criteri specifici per la definizione di MDA nella psoriasi sono ancora assenti in letteratura. Seppur con scopi differenti, viene richiesto sia dai medici, sia dai finanziatori dell'assistenza sanitaria, un obiettivo terapeutico comune in grado di guidare le decisioni terapeutiche in merito al continuo, interruzione o modifica del trattamento. Inoltre, le linee guida della "National Psoriasis Foundation" raccomandano una strategia terapeutica mirata, la quale consenta a medici e pazienti di lavorare insieme al fine di semplificare le decisioni terapeutiche, ridurre il carico di malattia e migliorare i risultati clinici²⁰¹.

Nell'era del "Treat to Target", il raggiungimento della MDA nei pazienti sottoposti a un trattamento specifico, potrebbe essere considerato un "gold target"^{186,195} e, l'identificazione di un valore cut-off per l'attività di malattia minima (MDA) rappresenta un' emergente necessità medica, non ancora soddisfatta.

La MDA potrebbe essere identificata come una risposta PASI, combinata ad una misura della qualità della vita, quindi PASI 90 e DLQI <1, o, in alternativa, un punteggio residuo PASI o una superficie corporea residua interessata (BSA), quindi $PASI \leq 1$ o $BSA <$

3%^{185,186}. Nel nostro studio, dopo 24 settimane di trattamento con secukinumab 300 mg, il 70,10% della popolazione complessiva (n = 408 pazienti) ha raggiunto la MDA-1, definita come risposta PASI 90 e DLQI 0/1, mentre se si calcola la MDA-2 come PASI ≤ 1 o BSA $< 3\%$, la percentuale arriva all'82,89% della popolazione complessiva (n = 409), sempre dopo le 24 settimane.

Alcuni fattori sembrano influenzare la probabilità di raggiungere la MDA. Tra questi l'età, in quanto soggetti giovani al momento dello studio e i soggetti con diagnosi di psoriasi in età giovanile hanno più probabilità di essere rispondenti; per quanto riguarda il peso / BMI / girovita, i pazienti magri hanno maggiori probabilità di raggiungere la MDA. Questi risultati non sono sorprendenti visto il carattere sistemico e lo stato infiammatorio generalizzato presente nella psoriasi, ampiamente dimostrato in letteratura. Pertanto, qualsiasi condizione in grado di peggiorare l'infiammazione, come l'età avanzata e l'obesità, potrebbe influenzare negativamente il raggiungimento della MDA²⁰².

I fattori quali PsA, sindrome metabolica, ansia e depressione influiscono negativamente sulla risposta MDA quando questo è impostato su PASI 90 e DLQI 0/1, mentre un alto punteggio PASI e di IGA al basale sono fattori che influenzano negativamente MDA, quando calcolato come PASI ≤ 1 o BSA $< 3\%$. Livelli sierici elevati del fattore complemento C3, nonché della hs-PCR, influenzano la capacità di raggiungere la MDA, indipendentemente dal modo in cui questa venga calcolata, ma in particolare quando è definito come PASI < 1 o BSA $< 3\%$.

Al contrario, lo stato di portatore HLA-Cw6 non influenza il raggiungimento della MDA ed è conforme ai risultati ottenuti dallo studio Supreme, che infatti sostengono l'alta efficacia di secukinumab indipendentemente dall'espressione di HLA cw6¹⁸⁷.

Nella pratica clinica, l'utilizzo del PASI e dei questionari QoL risulta scarsamente maneggevole, mentre sembra più semplice valutare l'MDA calcolando IGA x BSA, che sono due misure di facile esecuzione ed utilizzate nel contesto clinico abituale. In questo senso, risulta fondamentale stabilire dei valori cut-off specifici, in modo da identificare la MDA corrispondente calcolata con queste due misurazioni. In questa analisi a posteriori, la MDA è stata ricalcolata come IGA X BSA, considerando due diversi valori cut-off rappresentativi del raggiungimento della MDA, nominati rispettivamente MDA-1a e MDA-2a, estrapolati attraverso l'analisi a ritroso dei valori di IGA X BSA nei pazienti che avevano raggiunto MDA-1 e MDA -2 ¹⁸⁶. Dopo 24 settimane di trattamento, la percentuale di pazienti che avevano raggiunto la MDA-1a era del 70% e la MDA-2a era dell'81%, con una stretta correlazione con la risposta PASI 90 e la normalizzazione della qualità della vita in caso di MDA-1a, e basso coinvolgimento cutaneo residuo con PASI <1 o BSA <3% nel caso di MDA-2a.

In particolare, la MDA-1a sembra essere più di un generico strumento clinico, in quanto fornisce informazioni sullo stato clinico dei pazienti ed include sia il coinvolgimento cutaneo residuo, sia l'impatto della malattia residua sulla qualità della vita: si supera, così, la necessità del calcolo di DLQI e PASI. Infatti, la valutazione dell'MDA utilizzando i valori IGA x BSA, in base ai cut-off proposti, fornisce informazioni indirette sulla capacità di raggiungere obiettivi terapeutici molto rilevanti, come PASI 90 e DLQI 0/1 (MDA-1a) e PASI <1 o BSA < 3% (MDA-2a), il che consente di superare il dispendioso calcolo PASI per i medici e la fastidiosa elaborazione del questionario DLQI per i pazienti.

La MDA (IGA x BSA) riflette lo stato infiammatorio dei pazienti in corso di trattamento e fornisce informazioni sul beneficio clinico della terapia, rimanendo coerente con la visione contemporanea della psoriasi come malattia sistemica dalle forti ripercussioni metaboliche

e cardiovascolari. Pertanto, la valutazione della MDA (IGA x BSA) potrebbe diventare un obiettivo terapeutico ed il suo utilizzo per la valutazione della risposta, potrebbe essere proposto nella pratica quotidiana per i pazienti psoriasici trattati con farmaci biotecnologici. Alla luce di queste considerazioni, è ragionevole sostenere come secukinumab, efficace nel raggiungimento della MDA in una elevata percentuale di pazienti, possa significativamente contribuire nel ridurre o limitare lo stato infiammatorio. Questa evidenza può avere ripercussioni cliniche significative per prevenire la catena di passaggi della cosiddetta "marcia psoriasica" e avere ripercussioni positive per ridefinire il collocamento delle risorse mediche all'interno delle sottospecialità dermatologiche.

Conclusione

I pazienti trattati con secukinumab hanno raggiunto percentuali di MDA (indipendentemente dal metodo utilizzato per il calcolo) che vanno dal 65% al 76% alla 16° settimana e dal 70 all'83% alla 24° settimana. La MDA fornisce una valutazione affidabile dell'attività della malattia nei pazienti che iniziano il trattamento con secukinumab. I nostri risultati, quindi, sostengono l'utilizzo della MDA per aiutare a guidare le decisioni terapeutiche durante le visite cliniche di routine. Tuttavia, è importante segnalare che alcuni pazienti potrebbero impiegare più di 6 mesi per raggiungere la MDA. Per i pazienti che tollerano la terapia, mostrano segni di miglioramento ma non hanno ancora raggiunto la MDA, si potrebbe proporre di proseguire il trattamento per > 6 mesi, prima di modificare la terapia in corso.

Tabelle

		No MDA at week 16 N= 133	MDA at week 16 N= 251	p-value
Age (yrs). mean $\pm$ SD		48.45 (13.92)	43.01 (12.78)	0.0001
Age $\geq$ 65yrs. (%)		18 (13.53)	15 (5.98)	0.0119
Male. (%)		93 (69.82)	183 (72.91)	0.5361
Caucasian. (%)		129 (96.99)	249 (99.20)	0.3178
Geographical region. (%)	North	44 (33.08)	88 (35.06)	0.4166
	South	36 (27.07)	53 (21.12)	
	Central	53 (39.85)	110 (43.82)	
Weight (kg). mean $\pm$ SD		84.20 (17.62)	78.37 (15.83)	0.0011
Height (cm). mean $\pm$ SD		171.67 (9.22)	171.90 (9.03)	0.8137
BMI (kg/m²). mean $\pm$ SD		28.53 (5.46)	26.47 (4.86)	0.0002
BMI $\geq$ 25. (%)		95 (71.43)	146 (58.17)	0.0105
Waist (cm). mean $\pm$ SD		99.87 (16.00)	94.00 (14.24)	0.0004
Smoking status. (%)	Current	54 (40.60)	129 (51.39)	0.1216
	Former	24 (18.05)	34 (13.55)	
	Never	55 (41.35)	88 (35.06)	

*Tabella 6. Profilo demografico e antropometrico di base dei pazienti, stratificati secondo il raggiungimento dell'MDA-1 alla 16° settimana (PASI90 e DLQI0/1) **

		No MDA at week 16 N= 133	MDA at week 16 N= 251	p-value
Type of PsO. other than plaque. (%)				
	Nail	54 (40.60)	95 (37.85)	0.5984
	Scalp	104 (78.20)	194 (77.29)	0.8397
Age at PsO diagnosis (yrs). mean $\pm$ SD		30.35 (15.05)	25.43 (13.12)	0.0045
Time since PsO diagnosis (yrs). mean $\pm$ SD		18.67 (13.04)	18.17 (11.57)	0.9823
Presence of PsA. (%)		39 (29.32)	36 (14.34)	0.0004
	polyarticular	31 (79.49)	33 (91.67)	
	monoarticular	4 (10.26)	0 (0.00)	
	axial	4 (10.26)	7 (19.44)	
	enthesitis	7 (17.95)	7 (19.44)	
	dactylitis	9 (23.08)	7 (19.44)	
Time since PsA diagnosis (yrs). mean $\pm$ SD		7.43 (7.25)	10.58 (9.32)	0.1084
PASI score. mean $\pm$ SD		20.96 (10.28)	21.06 (9.03)	0.9214
IGA mod 2011. (%)				
	Mild	6 (4.51)	6 (2.39)	0.1134
	Moderate	62 (46.62)	143 (56.97)	
	Severe	65 (48.87)	102 (40.64)	
Metabolic Syndrome. (%)		30 (22.56)	30 (11.95)	0.0065

*Tabella 7. Profilo basale della malattia dei pazienti, stratificati secondo il raggiungimento dell'MDA-1 alla 16° settimana (PASI90 e DLQI0/1) **

	Logistic regression		
	Odds Ratio (95% CI)	Beta	P-value
Cw6 status: Positive vs Negative	1.06 (0.69 - 1.63)	0.06	0.7736
Anxiety score: <11 vs ≥11	1.93 (1.19 - 3.14)	0.66	0.0078
Depression: score <11 vs ≥11	3.17 (1.56 - 6.47)	1.16	0.0015
Age (years)	-	-0.03	0.0002
Time since first diagnosis of psoriasis (years)	-	-0.00	0.6979
Weight (Kg)	-	-0.02	0.0013
BMI (Kg/m²)	-	-0.08	0.0003
Antinuclear antibodies (ANA): Positive vs Negative	0.99 (0.56 - 1.77)	-0.01	0.9763
Complement C3 (g/L)	-	-1.16	0.0113
Complement C4 (g/L)	-	-1.48	0.3008
High Sensitivity C-reactive Protein (mg/L) – log2 transformed	-	-0.16	0.0547

Tabella 8. Fattori che possono influenzare la risposta MDA-1 alla 16° settimana definita come PASI90 e DLQI 0/1: modello di regressione univariato *

		No MDA at week 16 N= 99	MDA at week 16 N= 310	p-value
Age (yrs). mean ± SD		49.87 (12.30)	43.59 (13.12)	<.0001
Age ≥ 65yrs. (%)		13 (13.13)	22 (7.10)	0.0617
Male. (%)		74 (74.75)	221 (71.29)	0.5042
Caucasian. (%)		98 (98.99)	305 (98.39)	0.8126
Geographical region. (%)	North	43 (43.43)	105 (33.87)	0.2256
	South	20 (20.20)	72 (23.23)	
	Central	36 (36.36)	133 (42.90)	
Weight (kg). mean ± SD		88.43 (17.87)	78.37 (15.97)	<.0001
Height (cm). mean ± SD		172.83 (9.57)	171.56 (9.16)	0.2362
BMI (kg/m²). mean ± SD		29.64 (5.87)	26.57 (4.86)	<.0001
BMI ≥ 25. (%)		74 (74.75)	185 (59.68)	0.0068
Waist (cm). mean ± SD		103.84 (15.33)	94.10 (14.51)	<.0001
Smoking status. (%)	Current	42 (42.42)	149 (48.06)	0.0217
	Former	23 (23.23)	37 (11.94)	
	Never	34 (34.34)	124 (40.00)	

Tabella 9. Profilo demografico e antropometrico di base dei pazienti, stratificati secondo il raggiungimento dell'MDA-2 alla 16° settimana (PASI<1 o BSA<3%) *

	No MDA at week 16 N= 99	MDA at week 16 N= 310	p-value
Type of PsO. other than plaque. (%)			
Nail	42 (42.42)	118 (38.06)	0.4390
Scalp	78 (78.79)	240 (77.42)	0.7756
Age at PsO diagnosis (yrs). mean ± SD	30.27 (13.14)	26.32 (14.12)	0.0071
Time since PsO diagnosis (yrs). mean ± SD	20.15 (11.83)	17.85 (12.01)	0.0729
Presence of PsA. (%)			0.1538
polyarticular	24 (24.24)	55 (17.74)	
monoarticular	20 (83.33)	47 (85.45)	
axial	2 (8.33)	3 (5.45)	
enthesitis	3 (12.50)	8 (14.55)	
dactylitis	5 (20.83)	10 (18.18)	
Time since PsA diagnosis (yrs). mean ± SD	9.41 (8.02)	8.90 (8.76)	0.5773
PASI score. mean ± SD	24.00 (11.01)	20.19 (8.69)	0.0020
IGA mod 2011. (%)			
Mild	2 (2.02)	10 (3.23)	
Moderate	38 (38.38)	186 (60.00)	0.0003
Severe	59 (59.60)	114 (36.77)	
Metabolic Syndrome. (%)	28 (28.28)	38 (12.26)	0.0002

*Tabella 10. Profilo basale della malattia dei pazienti, stratificati secondo il raggiungimento dell'MDA-2 alla 16° settimana (PASI<1 o BSA<3%) **

	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	Beta	P-value
Cw6 status: Positive vs Negative	1.32 (0.83 - 2.11)	0.28	0.2420
Anxiety score: <11 vs >=11	1.55 (0.92 - 2.59)	0.44	0.0988
Depression: score <11 vs >=11	1.31 (0.62 - 2.75)	0.27	0.4746
Age (years)	-	-0.04	<.0001
Time since first diagnosis of psoriasis (years)	-	-0.02	0.0975
Weight (Kg)	-	-0.04	<.0001
BMI (Kg/m2)	-	-0.11	<.0001
Antinuclear antibodies (ANA): Positive vs Negative	0.90 (0.48 - 1.68)	-0.11	0.7386
Complement C3 (g/L)	-	-2.26	<.0001
Complement C4 (g/L)	-	-2.70	0.0702
High Sensitivity C-reactive Protein (mg/L) – log 2 transformed	-	-0.02	0.0077

*Tabella 11. Fattori che possono influenzare la risposta MDA-2 alla 16° settimana definita come PASI<1 o BSA<3%: modello di regressione univariata **

**GoldMine Project on AHEAD 2 MDA*

Bibliografia

1. Naldi, L. *et al.* Study design and preliminary results from the pilot phase of the PraKtis study: self-reported diagnoses of selected skin diseases in a representative sample of the Italian population. *Dermatology* **208**, 38–42 (2004).
2. Naldi, L., Pini, P. & Girolomoni, G. Per il medico di medicina generale e lo specialista ambulatoriale Gestione clinica della Psoriasi Gruppo di lavoro. (2016).
3. Enamandram, M. & Kimball, A. B. Psoriasis epidemiology: the interplay of genes and the environment. *J. Invest. Dermatol.* **133**, 287–289 (2013).
4. Woo, Y. R., Cho, D. H. & Park, H. J. Molecular mechanisms and management of a cutaneous inflammatory disorder: Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* **18**, (2017).
5. Gudjonsson, J. E. *et al.* Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *Br. J. Dermatol.* **148**, 233–235 (2003).
6. Yin, X. *et al.* Common variants explain a large fraction of the variability in the liability to psoriasis in a Han Chinese population. *BMC Genomics* **15**, 87 (2014).
7. Wu, D., Wu, Y., Liu, J. L., Wang, B. & Zhang, X. D. Association between HLA-Cw*0602 polymorphism and psoriasis risk: a meta-analysis. *Genet. Mol. Res.* **10**, 3109–3120 (2011).
8. Furue, M. & Kadono, T. The contribution of IL-17 to the development of autoimmunity in psoriasis. *Innate Immun.* **25**, 337–343 (2019).
9. Dorschner, R. A. *et al.* Cutaneous injury induces the release of cathelicidin antimicrobial peptides active against group A Streptococcus. *J. Invest. Dermatol.* **117**, 91–97 (2001).
10. Arakawa, A. *et al.* Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J. Exp. Med.* **212**, 2203–2212 (2015).
11. Gudmundsdottir, A. S. *et al.* Is an epitope on keratin 17 a major target for autoreactive T lymphocytes in psoriasis? *Clin. Exp. Immunol.* **117**, 580–586 (1999).
12. Cheung, K. L. *et al.* Psoriatic T cells recognize neolipid antigens generated by mast cell phospholipase delivered by exosomes and presented by CD1a. *J. Exp. Med.* **213**, 2399–2412 (2016).
13. Harden, J. L. *et al.* Humanized anti-IFN- γ (HuZAF) in the treatment of psoriasis. *The Journal of allergy and clinical immunology* vol. 135 553–556 (2015).
14. Furue, K., Ito, T. & Furue, M. Differential efficacy of biologic treatments targeting the TNF- α /IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis. *Cytokine* **111**, 182–188 (2018).
15. Zaba, L. C. *et al.* Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J. Exp. Med.* **204**, 3183–3194 (2007).
16. Lowes, M. A., Suárez-Fariñas, M. & Krueger, J. G. Immunology of psoriasis. *Annu. Rev. Immunol.* **32**, 227–255 (2014).
17. Cheng, S. *et al.* Blockade of IL-23 ameliorates allergic lung inflammation via

- decreasing the infiltration of Tc17 cells. *Arch. Med. Sci.* **12**, 1362–1369 (2016).
18. Lowes, M. A., Russell, C. B., Martin, D. A., Towne, J. E. & Krueger, J. G. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol.* **34**, 174–181 (2013).
 19. Guttman-Yassky, E. & Krueger, J. G. IL-17C: A Unique Epithelial Cytokine with Potential for Targeting across the Spectrum of Atopic Dermatitis and Psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* **138**, 1467–1469 (2018).
 20. Papp, K. A. *et al.* Dual neutralization of both interleukin 17A and interleukin 17F with bimekizumab in patients with psoriasis: Results from BE ABLE 1, a 12-week randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 2b trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* **79**, 277–286.e10 (2018).
 21. Krueger, J. G. *et al.* IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **130**, 145–54.e9 (2012).
 22. Ha, H.-L. *et al.* IL-17 drives psoriatic inflammation via distinct, target cell-specific mechanisms. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **111**, E3422 LP-E3431 (2014).
 23. Nograles, K. E. *et al.* Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br. J. Dermatol.* **159**, 1092–1102 (2008).
 24. Liu, Y. *et al.* Regulation of the psoriatic chemokine CCL20 by E3 ligases Trim32 and Piasy in keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* **130**, 1384–1390 (2010).
 25. Kamiya, K., Kishimoto, M., Sugai, J., Komine, M. & Ohtsuki, M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 4347 (2019).
 26. Müller, H., Fäh, J. & Dummer, R. [Unusual Koebner phenomenon in psoriasis caused by varicella and UVB]. *Hautarzt.* **48**, 130–132 (1997).
 27. Ji, Y.-Z. & Liu, S.-R. Koebner phenomenon leading to the formation of new psoriatic lesions: evidences and mechanisms. *Biosci. Rep.* **39**, BSR20193266 (2019).
 28. Liaw, F.-Y., Chen, W.-L., Kao, T.-W., Chang, Y.-W. & Huang, C.-F. Exploring the link between cadmium and psoriasis in a nationally representative sample. *Sci. Rep.* **7**, 1723 (2017).
 29. Rutter, K. J. *et al.* Severely photosensitive psoriasis: a phenotypically defined patient subset. *J. Invest. Dermatol.* **129**, 2861–2867 (2009).
 30. Kim, G. K. & Del Rosso, J. Q. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated?: understanding pathophysiology and clinical relevance. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* **3**, 32–38 (2010).
 31. Balak, D. M. & Hajdarbegovic, E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis (Auckland, N.Z.)* **7**, 87–94 (2017).
 32. Fry, L. & Baker, B. S. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin. Dermatol.* **25**, 606–615 (2007).
 33. Koca, R., Altinyazar, H. C., Numanoğlu, G. & Unalacak, M. Guttate psoriasis-like lesions following BCG vaccination. *J. Trop. Pediatr.* **50**, 178–179 (2004).
 34. Macias, V. C. & Cunha, D. Psoriasis triggered by tetanus-diphtheria vaccination.

- Cutan. Ocul. Toxicol.* **32**, 164–165 (2013).
35. Rahier, J.-F. *et al.* Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. **49**, 1815–1827 (2010).
 36. Telfer, N. R., Chalmers, R. J., Whale, K. & Colman, G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch. Dermatol.* **128**, 39–42 (1992).
 37. Rachakonda, T. D., Dhillon, J. S., Florek, A. G. & Armstrong, A. W. Effect of tonsillectomy on psoriasis: a systematic review. *J. Am. Acad. Dermatol.* **72**, 261–275 (2015).
 38. Visser, M. J. E., Kell, D. B. & Pretorius, E. Bacterial Dysbiosis and Translocation in Psoriasis Vulgaris. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **9**, 7 (2019).
 39. Pietrzak, A. *et al.* Prevalence and Possible Role of Candida Species in Patients with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mediators Inflamm.* **2018**, 9602362 (2018).
 40. Mallon, E. & Bunker, C. B. HIV-Associated Psoriasis. *AIDS Patient Care STDS* **14**, 239–246 (2000).
 41. Brenaut, E. *et al.* Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **27 Suppl 3**, 30–35 (2013).
 42. Murzaku, E. C., Bronsnick, T. & Rao, B. K. Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **71**, 1053.e1–1053.e16 (2014).
 43. Brown, K., DeCoffe, D., Molcan, E. & Gibson, D. L. Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients* **4**, 1095–1119 (2012).
 44. Lindegård, B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica* **172**, 298–304 (1986).
 45. Debbaneh, M., Millsop, J. W., Bhatia, B. K., Koo, J. & Liao, W. Diet and psoriasis, part I: Impact of weight loss interventions. *J. Am. Acad. Dermatol.* **71**, 133–140 (2014).
 46. Armstrong, A. W., Harskamp, C. T. & Armstrong, E. J. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr. Diabetes* **2**, e54 (2012).
 47. Aune, D. *et al.* Body mass index, abdominal fatness, weight gain and the risk of psoriasis: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur. J. Epidemiol.* **33**, 1163–1178 (2018).
 48. Francisco, V. *et al.* Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin. *Front. Physiol.* **9**, 640 (2018).
 49. Naylor, C. & Petri, W. A. J. Leptin Regulation of Immune Responses. *Trends Mol. Med.* **22**, 88–98 (2016).
 50. Zhu, K.-J. *et al.* Leptin levels in patients with psoriasis: a meta-analysis. *Clin. Exp. Dermatol.* **38**, 478–483 (2013).
 51. Cerman, A. A. *et al.* Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression

- in psoriasis. *Br. J. Dermatol.* **159**, 820–826 (2008).
52. Zhu, K.-J. *et al.* Adiponectin levels in patients with psoriasis: a meta-analysis. *J. Dermatol.* **40**, 438–442 (2013).
 53. Alnek, K. *et al.* Increased Blood Levels of Growth Factors, Proinflammatory Cytokines, and Th17 Cytokines in Patients with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *PLoS One* **10**, e0142976 (2015).
 54. Honkanen, J. *et al.* IL-17 immunity in human type 1 diabetes. *J. Immunol.* **185**, 1959–1967 (2010).
 55. Holm, J. G. & Thomsen, S. F. Type 2 diabetes and psoriasis: links and risks. *Psoriasis (Auckland, N.Z.)* **9**, 1–6 (2019).
 56. Rocha-Pereira, P. *et al.* Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin. Chim. Acta.* **303**, 33–39 (2001).
 57. Uyanik, B. S. *et al.* Serum lipids and apolipoproteins in patients with psoriasis. *Clin. Chem. Lab. Med.* **40**, 65–68 (2002).
 58. Pietrzak, A. & Lecewicz-Toruń, B. Activity of serum lipase [EC 3.1.1.3] and the diversity of serum lipid profile in psoriasis. *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* **8**, CR9–CR13 (2002).
 59. Corbetta, S., Angioni, R., Cattaneo, A., Beck-Peccoz, P. & Spada, A. Effects of retinoid therapy on insulin sensitivity, lipid profile and circulating adipocytokines. *Eur. J. Endocrinol.* **154**, 83–86 (2006).
 60. Grossman, R. M., Delaney, R. J., Brinton, E. A., Carter, D. M. & Gottlieb, A. B. Hypertriglyceridemia in patients with psoriasis treated with cyclosporine. *J. Am. Acad. Dermatol.* **25**, 648–651 (1991).
 61. Armstrong, A. W., Harskamp, C. T. & Armstrong, E. J. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Hypertens.* **31**, 433 (2013).
 62. Europepmc_Citation.
 63. Kim, H.-N., Han, K., Song, S.-W. & Lee, J. H. Hypertension and risk of psoriasis incidence: An 11-year nationwide population-based cohort study. *PLoS One* **13**, e0202854 (2018).
 64. Verhoeven, E. W. M. *et al.* Individual differences in the effect of daily stressors on psoriasis: a prospective study. *Br. J. Dermatol.* **161**, 295–299 (2009).
 65. Snast, I. *et al.* Psychological stress and psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* **178**, 1044–1055 (2018).
 66. Warren, R. B. *et al.* Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J. Invest. Dermatol.* **135**, 2632–2640 (2015).
 67. Grajdeanu, I.-A. *et al.* Imaging techniques in the diagnosis and monitoring of psoriasis. *Exp. Ther. Med.* **18**, 4974–4980 (2019).
 68. Naldi, L. & Gambini, D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin. Dermatol.* **25**,

- 510–518 (2007).
69. Langley, R. G. B., Krueger, G. G. & Griffiths, C. E. M. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann. Rheum. Dis.* **64 Suppl 2**, ii18-23; discussion ii24-5 (2005).
 70. Wagner, G., Luckasen, J. R. & Goltz, R. W. Mucous membrane involvement in generalized pustular psoriasis: Report of three cases and review of the literature. *Arch. Dermatol.* **112**, 1010–1014 (1976).
 71. Meeuwis, K. A. P., de Hullu, J. A., Massuger, L. F. A. G., van de Kerkhof, P. C. M. & van Rossum, M. M. Genital psoriasis: A systematic literature review on this hidden skin disease. *Acta Derm. Venereol.* **91**, 5–11 (2011).
 72. Martin, B. A., Chalmers, R. J. & Telfer, N. R. How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate psoriasis? *Archives of dermatology* vol. 132 717–718 (1996).
 73. Dopytalska, K., Sobolewski, P., Błaszczak, A., Szymańska, E. & Walecka, I. Psoriasis in special localizations. *Reumatologia* **56**, 392–398 (2018).
 74. INGRAM, J. T. Pustular Psoriasis. *AMA. Arch. Derm.* **77**, 314–318 (1958).
 75. Rendon, A. & Schäkel, K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, (2019).
 76. Thorleifsdottir, R. H. *et al.* HLA-Cw6 homozygosity in plaque psoriasis is associated with streptococcal throat infections and pronounced improvement after tonsillectomy: A prospective case series. *J. Am. Acad. Dermatol.* **75**, 889–896 (2016).
 77. Kim, W. B., Jerome, D. & Yeung, J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can. Fam. Physician* **63**, 278–285 (2017).
 78. du Vivier, A. & Stoughton, R. B. Tachyphylaxis to the action of topically applied corticosteroids. *Arch. Dermatol.* **111**, 581–583 (1975).
 79. Bourke, J. F., Berth-Jones, J., Iqbal, S. J. & Hutchinson, P. E. High-dose topical calcipotriol in the treatment of extensive psoriasis vulgaris. *Br. J. Dermatol.* **129**, 74–76 (1993).
 80. Bourke, J. F., Berth-Jones, J., Mumford, R., Iqbal, S. J. & Hutchinson, P. E. High dose topical calcipotriol consistently reduces serum parathyroid hormone levels. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. **41**, 295–297 (1994).
 81. Dodd, W. A. TARS. Their role in the treatment of psoriasis. *Dermatol. Clin.* **11**, 131–135 (1993).
 82. Marks, R. Early clinical development of tazarotene. *Br. J. Dermatol.* **135 Suppl**, 26–31 (1996).
 83. Weinstein, G. D. *et al.* Tazarotene gel, a new retinoid, for topical therapy of psoriasis: vehicle-controlled study of safety, efficacy, and duration of therapeutic effect. *J. Am. Acad. Dermatol.* **37**, 85–92 (1997).
 84. Zhang, P. & Wu, M. X. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med. Sci.* **33**, 173–180 (2018).

85. Oehrl, S. *et al.* The phosphodiesterase 4 inhibitor apremilast inhibits Th1 but promotes Th17 responses induced by 6-sulfo LacNAc (sIa) dendritic cells. *J. Dermatol. Sci.* **87**, 110–115 (2017).
86. Papp, K. *et al.* Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J. Am. Acad. Dermatol.* **73**, 37–49 (2015).
87. Bissonnette, R. *et al.* Apremilast for the treatment of moderate-to-severe palmoplantar psoriasis: results from a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **32**, 403–410 (2018).
88. Rich, P. *et al.* Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J. Am. Acad. Dermatol.* **74**, 134–142 (2016).
89. Sawyer, L. M. *et al.* Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS One* **14**, e0220868 (2019).
90. van den Reek, J. M. P. A. *et al.* ‘Happy’ drug survival of adalimumab, etanercept and ustekinumab in psoriasis in daily practice care: results from the BioCAPTURE network. *Br. J. Dermatol.* **171**, 1189–1196 (2014).
91. Langley, R. G. *et al.* Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N. Engl. J. Med.* **371**, 326–338 (2014).
92. Thaçi, D. *et al.* Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* **73**, 400–409 (2015).
93. Bissonnette, R. *et al.* Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **32**, 1507–1514 (2018).
94. Puig, L. Brodalumab: the first anti-IL-17 receptor agent for psoriasis. *Drugs Today (Barc)*. **53**, 283–297 (2017).
95. Papp, K. A. *et al.* A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.* **175**, 273–286 (2016).
96. Rendon, A. & Schäkel, K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 1–28 (2019).
97. Oliveira, M. de F. S. P. de, Rocha, B. de O. & Duarte, G. V. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An. Bras. Dermatol.* **90**, 9–20 (2015).
98. Moll, J. M. & Wright, V. Psoriatic arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* **3**, 55–78 (1973).

99. Gottlieb, A. *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J. Am. Acad. Dermatol.* **58**, 851–864 (2008).
100. Mease, P. & Goffe, B. S. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **52**, 1–19 (2005).
101. Bowes, J. *et al.* Evidence to support IL-13 as a risk locus for psoriatic arthritis but not psoriasis vulgaris. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 1016–1019 (2011).
102. Gladman, D. D., Farewell, V. T., Kopciuk, K. A. & Cook, R. J. HLA markers and progression in psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.* **25**, 730–733 (1998).
103. Gladman, D. D., Antoni, C., Mease, P., Clegg, D. O. & Nash, P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann. Rheum. Dis.* **64 Suppl 2**, ii14–7 (2005).
104. Ocampo D, V. & Gladman, D. Psoriatic arthritis. *F1000Research* **8**, F1000 Faculty Rev-1665 (2019).
105. Torre Alonso, J. C. *et al.* Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br. J. Rheumatol.* **30**, 245–250 (1991).
106. Ruderman, E. M. & Tambar, S. Psoriatic arthritis: prevalence, diagnosis, and review of therapy for the dermatologist. *Dermatol. Clin.* **22**, 477–86, x (2004).
107. Kyle, S. *et al.* Guideline for anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. **44**, 390–397 (2005).
108. Taylor, W. *et al.* Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* **54**, 2665–2673 (2006).
109. Coates, L. C. *et al.* Comparison of three screening tools to detect psoriatic arthritis in patients with psoriasis (CONTEST study). *Br. J. Dermatol.* **168**, 802–807 (2013).
110. Irigorri, N., Hazlewood, G., Manns, B., Danthurebandara, V. & Spackman, E. Psoriatic arthritis screening: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. **58**, 692–707 (2019).
111. Husni, M. E., Meyer, K. H., Cohen, D. S., Mody, E. & Qureshi, A. A. The PASE questionnaire: pilot-testing a psoriatic arthritis screening and evaluation tool. *J. Am. Acad. Dermatol.* **57**, 581–587 (2007).
112. Schwenzer, N. F. *et al.* The role of dynamic contrast-enhanced MRI in the differential diagnosis of psoriatic and rheumatoid arthritis. *AJR. Am. J. Roentgenol.* **194**, 715–720 (2010).
113. Gelfand, J. M. *et al.* Patient-reported outcomes and health-care resource utilization in patients with psoriasis treated with etanercept: continuous versus interrupted treatment. *Value Heal. J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* **11**, 400–407 (2008).
114. Rodgers, M. *et al.* Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.* **15**, i–xxi, 1–329 (2011).
115. Husted, J. A., Gladman, D. D., Farewell, V. T. & Cook, R. J. Health-related quality

- of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **45**, 151–158 (2001).
116. Queiro-Silva, R., Torre-Alonso, J. C., Tintur -Eguren, T. & L pez-Lagunas, I. A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **62**, 68–70 (2003).
 117. Gulliver, W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol.* **159 Suppl**, 2–9 (2008).
 118. Christophers, E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. *Clin. Exp. Dermatol.* **26**, 314–320 (2001).
 119. Binus, A. M. *et al.* Associated comorbidities in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **26**, 644–650 (2012).
 120. Ellinghaus, D. *et al.* Combined analysis of genome-wide association studies for Crohn disease and psoriasis identifies seven shared susceptibility loci. *Am. J. Hum. Genet.* **90**, 636–647 (2012).
 121. Eppinga, H. *et al.* Similar Depletion of Protective Faecalibacterium prausnitzii in Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease, but not in Hidradenitis Suppurativa. *J. Crohns. Colitis* **10**, 1067–1075 (2016).
 122. Fujimoto, T. *et al.* Decreased abundance of Faecalibacterium prausnitzii in the gut microbiota of Crohn's disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **28**, 613–619 (2013).
 123. Z kostelsk , Z. *et al.* Intestinal Microbiota Promotes Psoriasis-Like Skin Inflammation by Enhancing Th17 Response. *PLoS One* **11**, e0159539 (2016).
 124. Rapp, S. R., Feldman, S. R., Exum, M. L., Fleischer, A. B. J. & Reboussin, D. M. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J. Am. Acad. Dermatol.* **41**, 401–407 (1999).
 125. Krueger, G. *et al.* The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch. Dermatol.* **137**, 280–284 (2001).
 126. Esposito, M., Saraceno, R., Giunta, A., Maccarone, M. & Chimenti, S. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology* **212**, 123–127 (2006).
 127. Gupta, M. A. & Gupta, A. K. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br. J. Dermatol.* **139**, 846–850 (1998).
 128. Tying, S. *et al.* Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet (London, England)* **367**, 29–35 (2006).
 129. Fraga, N. A. de A., Oliveira, M. de F. P. de, Follador, I., Rocha, B. de O. & R go, V. R. Psoriasis and uveitis: a literature review. *An. Bras. Dermatol.* **87**, 877–883 (2012).
 130. Langan, S. M. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J. Invest. Dermatol.* **132**, 556–562 (2012).

131. Li, W.-Q. *et al.* Psoriasis and risk of nonfatal cardiovascular disease in U.S. women: a cohort study. *Br. J. Dermatol.* **166**, 811–818 (2012).
132. Arumugam, R. & McHugh, N. J. Mortality and causes of death in psoriatic arthritis. *J. Rheumatol. Suppl.* **89**, 32–35 (2012).
133. Furue, M., Tsuji, G., Chiba, T. & Kadono, T. Cardiovascular and Metabolic Diseases Comorbid with Psoriasis: Beyond the Skin. *Intern. Med.* **56**, 1613–1619 (2017).
134. Boehncke, W.-H. Systemic Inflammation and Cardiovascular Comorbidity in Psoriasis Patients: Causes and Consequences. *Front. Immunol.* **9**, 579 (2018).
135. Miele, L. *et al.* Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J. Hepatol.* **51**, 778–786 (2009).
136. Paschos, P. & Paletas, K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia* **13**, 9–19 (2009).
137. Gisondi, P., Targher, G., Zoppini, G. & Girolomoni, G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J. Hepatol.* **51**, 758–764 (2009).
138. Wenk, K. S., Arrington, K. C. & Ehrlich, A. Psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **25**, 383–391 (2011).
139. Puig-Sanz, L. [Psoriasis, a systemic disease?]. *Actas Dermosifiliogr.* **98**, 396–402 (2007).
140. Gelfand, J. M. *et al.* The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* **126**, 2194–2201 (2006).
141. Yin, L., Hu, Y. Y., Jameel, A. A. Bin, Xu, J. L. & Yin, Z. Q. Psoriasis and skin cancer. *Biomed. Res.* **28**, 2111–2113 (2017).
142. Brauchli, Y. B., Jick, S. S., Miret, M. & Meier, C. R. Psoriasis and risk of incident cancer: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *J. Invest. Dermatol.* **129**, 2604–2612 (2009).
143. Stern, R. S. & Laird, N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. Photochemotherapy Follow-up Study. *Cancer* **73**, 2759–2764 (1994).
144. Griffiths, C. E. & Barker, J. N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet (London, England)* **370**, 263–271 (2007).
145. Haynes, K. *et al.* Tumor necrosis factor α inhibitor therapy and cancer risk in chronic immune-mediated diseases. *Arthritis Rheum.* **65**, 48–58 (2013).
146. Buslau, M. & Benotmane, K. Cardiovascular complications of psoriasis: does obstructive sleep apnoea play a role? *Acta dermato-venereologica* vol. 79 234 (1999).
147. Gami, A. S. *et al.* Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, 610–616 (2013).
148. Lanfranco, F. *et al.* Neuroendocrine alterations in obese patients with sleep apnea syndrome. *Int. J. Endocrinol.* **2010**, 474518 (2010).
149. Isidoro, S. I. *et al.* Effect of obstructive sleep apnea diagnosis on health related quality of life. *Health Qual. Life Outcomes* **13**, 68 (2015).

150. Rich, J., Raviv, A., Raviv, N. & Brietzke, S. E. An epidemiologic study of snoring and all-cause mortality. *Otolaryngol. neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol. Neck Surg.* **145**, 341–346 (2011).
151. Wall, H., Smith, C. & Hubbard, R. Body mass index and obstructive sleep apnoea in the UK: a cross-sectional study of the over-50s. *Prim. Care Respir. J.* **21**, 371–376 (2012).
152. Maari, C., Bolduc, C., Nigen, S., Marchessault, P. & Bissonnette, R. Effect of adalimumab on sleep parameters in patients with psoriasis and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J. Dermatolog. Treat.* **25**, 57–60 (2014).
153. Gupta, M. A., Simpson, F. C. & Gupta, A. K. Psoriasis and sleep disorders: A systematic review. *Sleep Med. Rev.* **29**, 63–75 (2016).
154. Leibowitz, E., Seidman, D. S., Laor, A., Shapiro, Y. & Epstein, Y. Are psoriatic patients at risk of heat intolerance? *Br. J. Dermatol.* **124**, 439–442 (1991).
155. Smolensky, M. H. *et al.* Diurnal and twenty-four hour patterning of human diseases: acute and chronic common and uncommon medical conditions. *Sleep Med. Rev.* **21**, 12–22 (2015).
156. Dreier, J., Weitzman, D., Shapiro, J., Davidovici, B. & Cohen, A. D. Psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study. *Br. J. Dermatol.* **159**, 956–960 (2008).
157. Kastelan, D., Kastelan, M., Massari, L. P. & Korsic, M. Possible association of psoriasis and reduced bone mineral density due to increased TNF-alpha and IL-6 concentrations. *Med. Hypotheses* **67**, 1403–1405 (2006).
158. Millard, T. P. *et al.* Bone mineral density of patients with chronic plaque psoriasis. *Clin. Exp. Dermatol.* **26**, 446–448 (2001).
159. Attia, E. A. S., Khafagy, A., Abdel-Raheem, S., Fathi, S. & Saad, A. A. Assessment of osteoporosis in psoriasis with and without arthritis: correlation with disease severity. *Int. J. Dermatol.* **50**, 30–35 (2011).
160. Pedreira, P. G., Pinheiro, M. M. & Szejnfeld, V. L. Bone mineral density and body composition in postmenopausal women with psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res. Ther.* **13**, R16 (2011).
161. Grazio, S. *et al.* Osteoporosis in psoriatic arthritis: Is there any? *Wien. Klin. Wochenschr.* **123**, 743–750 (2011).
162. Türel Ermercan, A. *et al.* Sexual dysfunction in patients with psoriasis. *J. Dermatol.* **33**, 772–778 (2006).
163. Meeuwis, K. A. P. *et al.* Quality of life and sexual health in patients with genital psoriasis. *Br. J. Dermatol.* **164**, 1247–1255 (2011).
164. Wylie, G., Evans, C. D. & Gupta, G. Reduced libido and erectile dysfunction: rarely reported side-effects of methotrexate. *Clinical and experimental dermatology* vol. 34 e234 (2009).
165. Hofbauer, L., Schoppet, M., Christ, M., Teichmann, J. & Lange, U. Hofbauer LC, Schoppet M, Christ M, Teichmann J, Lange U Tumour necrosis factor-related

- apoptosis-inducing ligand and osteoprotegerin serum levels in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 45:1218-1222. *Rheumatology (Oxford)*. **45**, 1218–1222 (2006).
166. Rossi, M. & Pellegrino, M. Acitretin-associated erectile dysfunction: a case report. *Cases J.* **2**, 210 (2009).
 167. Sheu, J.-J., Wang, K.-H., Lin, H.-C. & Huang, C.-C. Psoriasis is associated with an increased risk of parkinsonism: a population-based 5-year follow-up study. *J. Am. Acad. Dermatol.* **68**, 992–999 (2013).
 168. Gupta, M. A., Schork, N. J., Gupta, A. K., Kirkby, S. & Ellis, C. N. Suicidal ideation in psoriasis. *Int. J. Dermatol.* **32**, 188–190 (1993).
 169. Vena, G. A., Vestita, M. & Cassano, N. Psoriasis and cardiovascular disease. *Dermatol. Ther.* **23**, 144–151 (2010).
 170. Barker, J. *et al.* Assessment and management of methotrexate hepatotoxicity in psoriasis patients: report from a consensus conference to evaluate current practice and identify key questions toward optimizing methotrexate use in the clinic. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **25**, 758–764 (2011).
 171. Daudén, E. *et al.* Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **27**, 1387–1404 (2013).
 172. Alcover, M. *et al.* Il trattamento della psoriasi nell’adulto. (2013).
 173. Fredriksson, T. & Pettersson, U. Oral treatment of pustulosis palmo-plantaris with a new retinoid, Ro 10-9359. *Dermatologica* **158**, 60–64 (1979).
 174. Harari, M. *et al.* Clinical evaluation of a more rapid and sensitive Psoriasis Assessment Severity Score (PASS), and its comparison with the classic method of Psoriasis Area and Severity Index (PASI), before and after climatotherapy at the Dead-Sea. *Int. J. Dermatol.* **39**, 913–918 (2000).
 175. Berth-Jones, J. *et al.* A study examining inter- and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: Psoriasis Area and Severity Index, Physician’s Global Assessment and Lattice System Physician’s Global Assessment. *Br. J. Dermatol.* **155**, 707–713 (2006).
 176. Spuls, P. I. *et al.* How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis: Quantitative evaluation in a systematic review. *J. Invest. Dermatol.* **130**, 933–943 (2010).
 177. Langley, R. G. B., Feldman, S. R., Nyirady, J., van de Kerkhof, P. & Papavassilis, C. The 5-point Investigator’s Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials. *J. Dermatolog. Treat.* **26**, 23–31 (2015).
 178. Gottlieb, A. B., Chaudhari, U., Baker, D. G., Perate, M. & Dooley, L. T. The National Psoriasis Foundation Psoriasis Score (NPF-PS) system versus the Psoriasis Area Severity Index (PASI) and Physician’s Global Assessment (PGA): a comparison. *J. Drugs Dermatol.* **2**, 260–266 (2003).
 179. Langley, R. G. & Ellis, C. N. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity

- Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J. Am. Acad. Dermatol.* **51**, 563–569 (2004).
180. Strober, B. *et al.* Impact of psoriasis severity on patient-reported clinical symptoms, health-related quality of life and work productivity among US patients: real-world data from the Corrona Psoriasis Registry. *BMJ Open* **9**, e027535–e027535 (2019).
 181. Lahti, A., Kopola, H., Harila, A., Myllylä, R. & Hannuksela, M. Assessment of skin erythema by eye, laser Doppler flowmeter, spectroradiometer, two-channel erythema meter and Minolta chroma meter. *Arch. Dermatol. Res.* **285**, 278–282 (1993).
 182. Ormerod, A. D., Dwyer, C. M., Weller, R., Cox, D. H. & Price, R. A comparison of subjective and objective measures of reduction of psoriasis with the use of ultrasound, reflectance colorimetry, computerized video image analysis, and nitric oxide production. *J. Am. Acad. Dermatol.* **37**, 51–57 (1997).
 183. Merola, J. F. *et al.* Evaluation of sPGA $\times$ BSA as an Outcome Measure and Treatment Target for Clinical Practice. *J. Invest. Dermatol.* **138**, 1955–1961 (2018).
 184. Walsh, J. A. *et al.* Product of the Physician Global Assessment and body surface area: a simple static measure of psoriasis severity in a longitudinal cohort. *J. Am. Acad. Dermatol.* **69**, 931–937 (2013).
 185. Duffin, K. C. *et al.* Evaluation of the Physician Global Assessment and Body Surface Area Composite Tool for Assessing Psoriasis Response to Apremilast Therapy: Results from ESTEEM 1 and ESTEEM 2. *J. Drugs Dermatol.* **16**, 147–153 (2017).
 186. Gottlieb, A. B., Merola, J. F., Chen, R., Levi, E. & Duffin, K. C. Assessing clinical response and defining minimal disease activity in plaque psoriasis with the Physician Global Assessment and body surface area (PGA $\times$ BSA) composite tool: An analysis of apremilast phase 3 ESTEEM data. *Journal of the American Academy of Dermatology* vol. 77 1178–1180 (2017).
 187. Costanzo, A. *et al.* Secukinumab shows high efficacy irrespective of HLA-Cw6 status in patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: SUPREME study. *Br. J. Dermatol.* **179**, 1072–1080 (2018).
 188. Papini, M. *et al.* Secukinumab shows high efficacy irrespective of HLA-Cw6 status in patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: results from extension phase of the SUPREME study. *The British journal of dermatology* vol. 181 413–414 (2019).
 189. Mattei, P. L., Corey, K. C. & Kimball, A. B. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **28**, 333–337 (2014).
 190. Gottlieb, A. B. & Armstrong, A. W. Psoriasis outcome measures: a report from the GRAPPA 2012 annual meeting. *J. Rheumatol.* **40**, 1428–1433 (2013).
 191. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical

- investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. 1–18 (2004).
192. Ramsay, B. & Lawrence, C. M. Measurement of involved surface area in patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol.* **124**, 565–570 (1991).
 193. Thomas, C. L. & Finlay, A. Y. The ‘handprint’ approximates to 1% of the total body surface area whereas the ‘palm minus the fingers’ does not. *The British journal of dermatology* vol. 157 1080–1081 (2007).
 194. Finlay, A. Y. & Khan, G. K. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin. Exp. Dermatol.* **19**, 210–216 (1994).
 195. Gottlieb, A. B., Germino, R., Herrera, V., Meng, X. & Merola, J. F. Exploration of the Product of the 5-Point Investigator’s Global Assessment and Body Surface Area (IGA × BSA) as a Practical Minimal Disease Activity Goal in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis. *Dermatology* **235**, 348–354 (2019).
 196. Campanati, A. *et al.* Characterization and profiling of immunomodulatory genes in resident mesenchymal stem cells reflect the Th1-Th17/Th2 imbalance of psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* **306**, 915–920 (2014).
 197. Hawkes, J. E., Chan, T. C. & Krueger, J. G. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J. Allergy Clin. Immunol.* **140**, 645–653 (2017).
 198. Diotallevi, F., Campanati, A., Radi, G., Molinelli, E. & Offidani, A. Ixekizumab for treatment of moderate to severe plaque psoriasis: real world clinical experience. *G. Ital. di dermatologia e Venereol. organo Uff. Soc. Ital. di dermatologia e Sifilogr.* (2018) doi:10.23736/S0392-0488.18.06094-7.
 199. Jaleel, T., Elmets, C., Weinkle, A., Kassira, S. & Elewski, B. Secukinumab (AIN-457) for the treatment of Psoriasis. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* **9**, 187–202 (2016).
 200. Mrowietz, U. & Reich, K. Psoriasis--new insights into pathogenesis and treatment. *Dtsch. Arztebl. Int.* **106**, 11–19 (2009).
 201. Hsu, S. *et al.* Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Arch. Dermatol.* **148**, 95–102 (2012).
 202. Reich, K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **26 Suppl 2**, 3–11 (2012).

Ringraziamenti

Arrivata alla fine di questo lungo percorso, in maniera istintiva capita di voltarsi indietro e osservare tutti i piccoli passi fatti, che nel loro insieme hanno portato ad un momento gioioso e di soddisfazione come questo.

Ringrazio i Professori e Professoressa che mi hanno seguita in questo percorso di studi, e che hanno partecipato in maniera diretta ed indiretta alla mia formazione.

Ringrazio la Professoressa Anna Maria Offidani che, con il suo sapere e la didattica coinvolgente, è riuscita a farmi avvicinare alla Dermatologia.

Ringrazio la dottoressa Anna Campanati per avermi dato l'esempio della gentilezza e disponibilità nella professione medica e, in particolare, per essere sempre stata pronta ad aiutarmi.

Vorrei ringraziare ed abbracciare forte tutti i miei Compagni di Viaggio, che in maniera semplice e spontanea sono diventati prima i punti cardinali nella città di Ancona e poi, più in grande, nella mia vita.

Un ringraziamento speciale va a Carolina che, da coinquilina, è passata alla nomina di sorella acquisita; è difficile esprimere l'importanza di questi anni insieme, credo che per comprenderlo bisognerebbe viverlo. Le persone che le stanno accanto, sono persone bacciate dalla fortuna. Ringrazio con estremo affetto, viscerale, Margherita, donna speciale dalle mille risorse, un piccolo tornado che quando entra nella tua vita riesce a sconvolgerla sempre in meglio, e alla quale devo parte della mia crescita personale; Simone, l'amico che stimolo per la sua capacità di trasformare le situazioni pesanti in leggere, pur essendo una persona estremamente sensibile; Sonia, donna dalla dolcezza rara che, come me, crede nel forte valore dell'amicizia; Flavia, per avermi trasmesso la grinta e spigliatezza che spesso sento mancarmi; Diego, per avermi dato la possibilità di conoscermi meglio e per aver condiviso momenti davvero speciali. Ringrazio gli amici della mia città di origine, in particolare Rosa, Miriam, Camilla, Maddalena, Valentina, Francesca, Marta, Leonardo, Alberto, Gianluca.

Ringrazio Michele, persona che spero faccia sempre parte della mia vita, per essere capace di capirmi e di volermi bene davvero, per la sua capacità di starmi accanto in maniera delicata e sensibile.

Infine, un particolare grazie alla zia Anna, donna geniale, che mi ha seguita come una mamma, un'amica, una compagna di studi. Grazie allo Zio Isidoro per il tuo esempio di uomo dai grandi valori: il suo sguardo genuino è sempre nel mio cuore. Grazie alla nonna e allo zio Carlo, per il loro affetto smisurato. Grazie a mio fratello e alle mie sorelle, che sono semplicemente i miei occhi, le mie mani, il mio cuore.

Un grazie speciale a mia mamma, per essere sempre presente e per avermi sostenuta, per avermi dato la serenità di poter studiare senza altre preoccupazioni, per avermi trasmesso l'amore per la conoscenza e l'umanità per applicarla e un grazie per avermi trasmesso la sua stessa forza.

L'ultimo grazie va a mio padre, che mi ha preso per mano all'inizio di questo percorso e che purtroppo l'ha lasciata poco prima della fine. Grazie per tutti gli insegnamenti che mi hai dato ma, soprattutto, per l'amore che non mi hai mai fatto mancare.