

LA PSORIASI: MODERNE DINAMICHE CLINICO-ASSISTENZIALI

Professione

ANTONELLA GRECO, GINO VENA*

Specialista in Dermatologia e Venereologia, Responsabile Area Dermatologica SIMG;

**Clinica Dermatologica II, Università di Bari*

La psoriasi è una malattia cutanea infiammatoria cronico-recidivante molto frequente, interessando circa il 3% della popolazione generale. Colpisce in egual misura entrambi i sessi, anche se nelle donne spesso insorge più precocemente.

Si presenta con molteplici espressioni cliniche. La forma classica (psoriasi volgare o a placche) è quella di più comune riscontro, osservandosi infatti in circa l'85% dei casi; si manifesta con lesioni eritemato-squamose, di colorito rosso-vivo, con margini regolari, nettamente delimitate, di diversa forma e con variabile infiltrazione. Le squame sono tipicamente di colorito bianco argenteo e aderenti. Le lesioni si associano spesso a prurito, un sintomo per lungo tempo sottostimato. La psoriasi può presentarsi in qualsiasi sede cutanea, anche se le localizzazioni più frequenti sono le regioni estensorie degli arti (soprattutto i gomiti e le ginocchia) (Figg. 1, 2), la regione sacrale, il cuoio capelluto e i genitali. La localizzazione alle pieghe cutanee (psoriasi invertita) si associa a lesioni di colorito rosso acceso con desquamazione minima o assente. Vi può essere un concomitante interessamento ungueale, particolarmente frequente nei soggetti con psoriasi artropatica, che talvolta può essere la prima manifestazione della malattia, caratterizzato da alterazioni di vario tipo (depressioni cupoliformi, chiazze a macchia d'olio del letto ungueale, onicolisi, ipercheratosi subungueale, distrofia anche totale della lamina).



Figura 1

Placche psoriasiche localizzate al gomito.



Figura 2

Psoriasi del ginocchio: sono evidenti chiazze eritematose ricoperte da squame bianco-argentee al terzo inferiore arto.

I pazienti affetti da psoriasi possono sviluppare manifestazioni reumatologiche associate. Si parla in questi casi di psoriasi artropatica, malattia inquadrata nelle spondiloartropatie sieronegative, che oggi viene considerata una forma più aggressiva di quanto si riteneva in passato. La psoriasi artropatica interessa mediamente il 10% dei pazienti psoriasici, con stime che oscillano dal 6 al 42% a seconda delle varie casistiche. Nella maggior parte dei casi (75%) è la psoriasi a precedere la comparsa dell'artrite, che nei rimanenti casi può essere contemporanea o successiva.

Altre varianti cliniche comprendono: la psoriasi guttata,

caratterizzata dall'eruzione di piccole chiazze, spesso secondaria a faringite post-streptococcica e non di rado forma d'esordio nel bambino; la psoriasi pustolosa, a sua volta distinta in forme localizzate (palmo-plantari) e generalizzate; la psoriasi eritrodermica, in cui si assiste al coinvolgimento dell'intero o di gran parte dell'ambito cutaneo. La variante eritrodermica e quella pustolosa generalizzata sono forme particolarmente gravi poiché possono causare ripercussioni sullo stato generale del paziente.

Secondo gli studi più recenti, alla psoriasi si riconosce una patogenesi immunomediata in cui le cellule effettrici principali sono i linfociti T autoreattivi e i cui organi bersaglio sono rappresentati dalla cute e dalle articolazioni. L'attivazione abnorme di questi linfociti porterebbe alla formazione di citochine pro-infiammatorie con successiva iperproliferazione dei cheratinociti e infiammazione e ulteriore attivazione di un circolo vizioso che si automantiene e porta alla formazione delle placche psoriasiche, contraddistinte da enorme accelerazione nel processo di ricambio delle cellule epidermiche. Nella cute normale il ciclo di maturazione cellulare impiega circa 28 giorni per passare dallo strato basale (fase iniziale) allo strato corneo (fase ultima, che si conclude con il successivo sfaldamento). Nella cute del malato psoriasico vi è un ricambio estremamente più rapido: il ciclo subisce un'accelerazione, che può completarsi in soli 3-4 giorni. I meccanismi responsabili della psoriasi, soltanto in parte conosciuti, prevedono

l'intervento di una predisposizione genetica e di fattori di rischio di tipo ambientale (ereditarietà multifattoriale) che, laddove possibile, possono essere riconosciuti e modificati (Tab. I).

ITER DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

La psoriasi è una delle patologie dermatologiche di più frequente osservazione da parte del Medico di Medicina Generale (MMG), anche per il suo carattere di cronicità. Abitualmente il MMG viene interpellato al momento della prima diagnosi, ad esempio quando compare una chiazza eritematosa o una forma anche minima del cuoio capelluto. In alcuni casi la diagnosi è semplice, per le caratteristiche cliniche (eritema a limiti netti, associato a desquamazione, in sedi tipiche), oppure perché è presente una storia di psoriasi in famiglia (anamnesi familiare). Altre volte, la diagnosi non è così agevole o immediata e richiede ulteriori esami diagnostici come, ad esempio, la biopsia cutanea o la capillaroscopia, o, nel caso di sintomi articolari, l'ecografia e altri esami strumentali. La diagnosi precoce, anche nella variante con interessamento articolare, permette di impostare terapie specifiche.

La Tabella II mostra la frequenza di casi di psoriasi nella popolazione attiva al 31 dicembre 2005, secondo una ricerca effettuata da *Health Search* nell'anno 2005 su un campione di 400 medici.

La gestione del malato psoriasico, per la cronicità della malattia e per l'interessamento cutaneo, a volte anche

Tabella I
Fattori scatenanti.

- **Traumi** (induzione del fenomeno di Koebner): possibile comparsa di lesione psoriasica dopo un trauma fisico
- **Infezioni** streptococchi (ad es. infezioni faringo-tonsillari nella psoriasi guttata), HIV
- **Stress**: periodi di forte stress possono esacerbare o riacutizzare la psoriasi
- **Farmaci**: possono scatenare o peggiorare la psoriasi i beta-bloccanti, i sali di litio, l'interferone-alfa, gli antimalarici di sintesi, e tanti altri agenti farmacologici
- **Fattori comportamentali**: fumo di sigaretta, obesità, aumento indice di massa corporea

Tabella II
Distribuzione per sesso e area geografica.

Prevalenza di casi di psoriasi nella popolazione attiva al 31 dicembre 2005 dei pazienti valutati da un campione di 400 medici. Distribuzione per fasce d'età, sesso e area geografica.

AREA GEOGRAFICA	SESSO		TOTALE < 65	SESSO		TOTALE ≥ 65	SESSO		TOTALE
	F < 65	M < 65		F ≥ 65	M ≥ 65		F	M	
Centro	865	867	1732	249	284	533	1114	1151	2265
Isole	582	494	1076	136	185	321	718	679	1397
Nord-occidente	1437	1404	2841	409	447	856	1846	1851	3697
Nord-orientale	1317	1291	2608	344	352	696	1661	1643	3304
Sud	1418	1320	2738	373	420	793	1791	1740	3531
Totale	5619	5376	10.995	1511	1688	3199	7130	7064	14.194

in maniera importante, merita particolari attenzioni, che non si concludono con la prescrizione farmacologica ma che necessitano di monitoraggio nel tempo, di aggiustamenti terapeutici, interessamento sulla vita del paziente stesso, familiari, possibilità di integrazione con altri specialisti (dermatologo e reumatologo), al fine di poter assicurare una buona qualità di vita.

La collaborazione tra MMG e dermatologo o reumatologo permette di offrire un'assistenza continuativa e adeguata al malato. La gestione dipende dalla varietà clinica, dall'estensione, dalla sede, dall'età e dalle condizioni generali del paziente. I trattamenti si dividono in trattamenti topici, trattamenti con luce ultravioletta (UVB e PUVA) e trattamenti sistemici, che possono essere utilizzati da soli o in combinazione, o, come spesso accade, in sequenza.

Alla diagnosi, in Medicina Generale, abitualmente segue una prescrizione di terapie topiche, lasciando la gestione delle situazioni più complicate al dermatologo, il quale abitualmente viene interpellato nelle forme più impegnative e nei pazienti *non-responder* alle terapie tradizionali. Purtroppo accade che il ponte tra MMG e specialisti talvolta si rompa, e il malato si trova in una mal-gestione della malattia che lo porta anche a una gestione autonoma nei periodi di riacutizzazione. In questa malattia cronica con frequenti periodi di riacutizzazione lo scopo principale del trattamento è quello di rendere sopportabile il carico della malattia riducendo al minimo le conseguenze sulla vita quotidiana e garantendo una qualità di vita soddisfacente.

Alla prima visita il medico dovrebbe effettuare un'attenta anamnesi per ottenere informazioni volte a conoscere:

- stile di vita e possibile cambiamento di abitudini (fumo, indice di massa corporea, stress);
- esposizione solare;
- verifica di possibili foci infettivi;
- esame delle lesioni, loro localizzazione ed estensione;
- presenza e gravità dei segni locali;
- sintomi correlati (prurito, dolori articolari);
- insorgenza, durata, e ricorrenza durante l'anno;
- trattamenti già utilizzati in precedenza con successo o insuccesso.

Nella gestione della psoriasi è importante definire un piano a lungo termine nel quale, anche in collaborazione con gli specialisti, si faccia un uso ottimale delle risorse terapeutiche disponibili e che tenga in adeguata considerazione le particolari esigenze del singolo malato e il suo desiderio di ottenere una qualità di vita soddisfacente. La scelta deve tenere in considerazione, tra l'altro, la risposta a precedenti terapie, le motivazioni dei pazienti, problemi logistici, i rischi connessi con la tossicità a lungo termine, i costi.

Per fare questo il MMG spesso si limita ad affrontare le forme minime, di piccola estensione, facilmente controllabili, utilizzando abitualmente terapie topiche. Nelle forme più impegnative la collaborazione tra lo specialista e il MMG favorisce un maggior controllo di

adeguatezza alle prescrizioni da parte del malato, in particolare nel caso di terapie sistemiche che richiedono, oltre a un attento monitoraggio posologico, controlli ematochimici e strumentali periodici. La conoscenza di percorsi terapeutici, efficacia, indicazioni, controindicazioni, effetti collaterali, permettono ai MMG, anche se talvolta non possono essere dei diretti prescrittori, di poter fornire utili consigli ai loro pazienti, poterli seguire nel tempo, procurando un valido supporto al malato che si accinge a effettuare cicli con terapie sistemiche o biologiche.

Trattamenti topici

Comprendono diverse molecole: steroidi topici, derivati della vitamina D e della vitamina A (retinoidi), ditranolo. Sono solitamente utilizzati nel trattamento della psoriasi a placche a estensione limitata fino al 10% della superficie corporea. Vanno applicati regolarmente secondo schemi specifici alla molecola; possono essere utilizzati da soli, nelle forme localizzate o in combinazione a fototerapia o farmaci sistemici nelle forme più severe. Il paziente deve essere adeguatamente istruito sulle corrette modalità di trattamento con farmaci topici (dosaggio, frequenza di applicazione e durata del trattamento).

Fototerapia

Viene utilizzata nella psoriasi di grado moderato, con lesioni diffuse, o in forme non gestibili con la sola terapia topica. Si effettua in centri specializzati, dotati delle idonee attrezzature, e può essere associata a terapia topica o ad alcuni tipi di farmaci sistemici. Da non trascurare l'importanza dell'elioterapia, facilmente praticabile in particolare nei mesi estivi, di utile ausilio per mantenere i risultati durante gli intervalli liberi da terapia e consentire il risparmio di farmaci.

Trattamenti sistemici

Sono farmaci come il methotrexate, la ciclosporina e l'acitretina, che vengono utilizzati nei casi di psoriasi di grado moderato-grave, non rispondenti a precedenti terapie. Il methotrexate e la ciclosporina sono efficaci anche nell'artropatia psoriasica. Vengono abitualmente utilizzati dallo specialista, necessitano di follow-up periodici con valutazione dei parametri ematici, urinari o talora di esami strumentali. Il paziente deve essere attentamente valutato prima di iniziare questi trattamenti, per verificare che non vi siano malattie che ne controindichino l'utilizzo o il rischio di eventuali interazioni farmacologiche con altre terapie già in atto.

Trattamenti con farmaci biologici

Recentemente introdotti in alcune malattie autoimmunitarie, i farmaci "biologici" sono un gruppo di molecole create in laboratorio sotto forma di anticorpi monoclonali o recettori solubili, che agiscono selettivamente su bersagli immunologici. Sono al momento disponibili

per il trattamento della psoriasi alcuni farmaci biologici inibenti la citochina proinfiammatoria *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- α , mentre altri inibiscono l'attivazione e il reclutamento tissutale dei linfociti. Vengono utilizzati nella psoriasi a placche da moderata a grave, in soggetti adulti che non hanno risposto o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche tradizionali (ciclosporina, metotrexate o PUVA-terapia) o che hanno controindicazioni all'uso di queste terapie. Nel trattamento della psoriasi a placche il recettore solubile si differenzia dagli anticorpi monoclonali per la possibilità di utilizzo in terapia intermittente. Il recettore solubile, inoltre, presenta un meccanismo fisiologico di regolazione del TNF- α . I farmaci biologici anti-TNF sono indicati anche nei pazienti adulti con artrite psoriasica in fase attiva e progressiva, quando la risposta ai farmaci antireumatici è risultata inadeguata. Possono essere prescritti solo presso alcuni centri identificati dalle Regioni all'interno del progetto PSOCARE.

Progetto PSOCARE

Il progetto PSOCARE è un programma di ricerca sulla psoriasi promosso dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in collaborazione con le società scientifiche dermatologiche (Società Italiana di Dermatologia medica e chirurgica ed estetica e Malattie Sessualmente Trasmesse [SIDeMaST] e Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiani [ADOI]), con l'Associazione dei Malati Psoriasici (ADIPSO) e coordinato per la parte tecnica dal Centro Studi GISED.

Il progetto PSOCARE nasce con la pubblicazione del protocollo di studio "Psocare. Trattamento della psoriasi con farmaci sistemici in Italia" nella G.U. n. 146 del 25 giugno 2005. Si colloca come un *outcome research* sulla psoriasi, intendendo una valutazione dei risultati dei trattamenti prescritti allo scopo di migliorare l'assistenza ai malati psoriasici. Il programma prende in considerazione l'assistenza ai malati, la possibilità di avere linee guida condivise che si possono raggiungere valutando le diverse tipologie di cure e individuando i fattori che determinano le decisioni circa il trattamento sistemico utilizzato, descrivendo i risultati a lungo termine e la sicurezza di ogni trattamento sistemico, confrontando le diverse strategie assistenziali e stimando in modo realistico i benefici e i rischi delle diverse opzioni terapeutiche disponibili. Vengono studiate le risposte al trattamento in pazienti che appartengono alla pratica clinica reale, che includono tipologie di pazienti talvolta esclusi dagli studi clinici (pazienti con comorbidità, anziani ecc.). Il programma ha previsto l'istituzione di centri di riferimento operanti sul territorio che devono sottostare a criteri di selezione, quali la presenza di unità di fototerapia e fotochemioterapia, ambulatorio dedicato all'assistenza della psoriasi,

disponibilità a partecipare a programmi di ricerca e a condividere linee guida, e che formano una rete deputata alla sorveglianza epidemiologica.

In questi centri, che attualmente sono 141, distribuiti su tutto il territorio nazionale, è stato effettuato e sta continuando a tutt'oggi un censimento dei malati con psoriasi moderata-grave che per la prima volta, nel corso della propria vita, hanno avuto la prescrizione di un trattamento sistemico. I centri PSOCARE sono inoltre i soli centri abilitati a prescrivere i farmaci biologici indicati nei pazienti con psoriasi medio-grave *non-responder* alle terapie sistemiche convenzionali o in cui tali terapie non possono essere effettuate per problemi di tollerabilità o per controindicazioni.

Durante la prima visita, dopo l'arruolamento vengono inseriti i dati anagrafici, clinici e anamnestici in un database disponibile on-line, sempre sotto adeguati sistemi volti a tutelare la privacy dei partecipanti. Ogni paziente che partecipa allo studio è dotato di una carta personale (Psocard), con un numero identificativo, che viene utilizzata per la prescrizione dei farmaci. Dopo la fase iniziale i pazienti vengono monitorizzati con visite cadenzate (8-16-32-52-88-104-208 settimane) anche dopo la sospensione del trattamento prescritto. A ogni controllo vengono inserite nel database informazioni riguardo la gravità della malattia, terapie effettuate con dosaggi ed esami effettuati, eventuali eventi avversi o ricoveri ospedalieri.

Bibliografia di riferimento

Bonnekoh B, Gollnick H. *Psoriasi*. In: Katsambas AD, Lotti TM, eds. *Manuale europeo di clinica e terapia dermatologica*. Roma: CIC 2005: 463-80.

Buggiani G, Dursi C, Lotti T. *La rivoluzione terapeutica nella psoriasi: i farmaci biologici*. *Il Dermatologo* 2005;5.

Del Vecchio S, Vena GA. *Che cosa sono i centri Psocare*. *Psoriasis* 2006;1:23-30.

Fabroni C, Buggiani G, Lotti T. *Primo rapporto Psocare*. *Psoriasis* 2007;2:40-2.

Greco A, Lotti TM. *Dossier psoriasi. Medicina generale e specialistica nella cura del paziente psoriasico*. *RMP Rivista del Medico Pratico* 2006;(novembre):17-31.

Naldi L, Colombo P, Placchesi EB, Piccitto R, Chatenoud L, La Vecchia C; PraKtis Study Centers. *Study design and preliminary results from the pilot phase of the PraKtis study: self-reported diagnoses of selected skin diseases in a representative sample of the Italian population*. *Dermatology* 2004;208:38-42.

Naldi L, Griffith CE. *Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assesment of the benefits and risks*. *Br J Dermatol* 2005;152:597-615.

Salisbury C, Noble A, Horrocks S, Crosby Z, Harrison V, Coast J, et al. *Evaluation of a general practitioner with special interest service for dermatology: randomised controlled trial*. *BMJ* 2005;331:1441-6.

Smith CH, Barker JNWN. *Psoriasis and its management*. *BMJ* 2006;333:380-4.

www.psocare.it