

Paola Pini¹, Luigi Naldi², Giampiero Girolomoni³

¹ Medico di medicina generale, Bergamo, e Responsabile Nazionale Area Dermatologica SIMG; ² Dirigente medico, Unità di Dermatologia, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo, e Presidente Centro Studi GISED, Bergamo;

³ Direttore Clinica Dermatologica, Università di Verona, e Presidente Società Italiana di Dermatologia (SIDeMaST)



Società Italiana di Dermatologia
(SIDeMaST)

Psoriasi: che fare? Una guida pratica per il medico di medicina generale

La trasformazione della Medicina Generale in "Medicina delle Cure Primarie" implica un'implementazione dell'"I CARE". Ciò significa che i medici delle cure primarie sono chiamati ad ampliare i propri orizzonti di intervento per prendersi cura di pazienti che, sino a poco tempo prima, ritenevano di dover inviare allo specialista.

La psoriasi, patologia cronica, polidistrettuale, correlata a fattori di rischio e comorbidità, è una delle patologie che, quando in forma a placche di gravità lieve-moderata, rientra pienamente nell'ambito dell'"I CARE" e chiama il medico a farsi carico di ogni paziente in questa situazione.

È proprio per questo motivo che SIMG insieme con SIDeMaST e Centro Studi GISED hanno realizzato questo semplice strumento di lavoro per i medici delle cure primarie: un vademecum sulla terapia topica della psoriasi in placche di entità lieve-moderata di rapida consultazione e basato su concetti di evidence-based medicine (EBM).

Siamo in un ambulatorio di Medicina Generale e ci confrontiamo con un paziente con psoriasi. Le conoscenze scolastiche ben ordinate, eziologia, patogenesi, ecc., sono alle nostre spalle. Nelle dinamiche quotidiane e nella Medicina Generale le carte vengono continuamente rimescolate. I casi clinici spesso ci spiazzano. Accettiamo dunque questo equilibrio instabile e mettiamoci in gioco.

Francesco che non si rassegna – Francesco ha 35 anni e lavora come tecnico di elettronica. Da alcuni mesi soffre di psoriasi. Non si tratta di una malattia obiettivamente grave: solo una chiazza discreta sul tronco e due placche un po' più grandi ai gomiti. Francesco alla psoriasi ci è arrivato impreparato. Non accetta la malattia e vorrebbe risolvere il problema in maniera definitiva. Vorrebbe guarire il più presto possibile. Per questo motivo, è restio a eseguire i trattamenti topici prescritti dal medico curante. Ritene che il medico banalizzi il proprio stato di salute. D'altro canto, ha letto dell'esistenza di farmaci "biologici" che sembrano risolvere il problema in via definitiva.

Cecilia dopo la fase acuta – Alla vigilia degli esami di maturità Cecilia è agitata e si sveglia di notte in preda a incubi. A peggiorare le cose, ha visto la rapida e progressiva comparsa di chiazze arrossate, un poco desquamanti, di pochi millimetri di diametro massimo, sul tronco e sugli arti inferiori. La mamma, preoccupata, accompagna la ragazza dal medico per un consulto. La diagnosi di psoriasi guttata è una vera sorpresa. Cecilia ha bisogno di una risposta rapida. Le viene proposto un trattamento con ciclosporina (3 mg per kg di peso) per 3 mesi. Risolto il problema acuto e sospesa la ciclosporina, persistono due chiazze fastidiose alle ginocchia. Cosa riserverà il futuro?

Carlo in terapia sistemica – Carlo ha 55 anni ed è un omeone grande e grosso (indice di massa corporea, BMI, 29,5). La psoriasi piuttosto estesa (interessa, se lasciata a se stessa, oltre il 15% della superficie cutanea) lo accompagna da molto tempo. Ha sperimentato differenti trattamenti in ambito specialistico. È stato tra i primi a essere trattato con fototerapia (PUVA terapia). Poi è stato trattato con ciclosporina con un ottimo effetto, ma ha dovuto interrompere il trattamento per comparsa di ipertensione arteriosa e ora è in buon compenso con basse dosi di metotrexato. Non è un forte bevitore ma ha una steatosi epatica classificata come steatosi epatica non alcolica.

Tre pazienti con la stessa etichetta di malattia ma molto differenti tra loro. Francesco deve riuscire a mettere la propria malattia nella giusta prospettiva. Deve un po' farsene una ragione, accettarne il piccolo peso e trovare le soluzioni più semplici ed efficaci in collaborazione con un medico di cui abbia fiducia e che eviti un approccio "liquidatorio". Cecilia ha risolto il problema acuto della psoriasi guttata utilizzando un farmaco sistemico "impegnativo" e ha davanti a sé un futuro incerto. Deve essere seguita con attenzione modulando la terapia sulla base delle evoluzioni del quadro clinico. Carlo è un "veterano" che ha sperimentato differenti opzioni terapeutiche. La sua condizione di sovrappeso e la steatosi epatica dovreb-

bero essere affrontate anche alla luce della psoriasi e del trattamento a questa connesso.

La psoriasi una malattia comune e complessa

La psoriasi è una malattia cutanea infiammatoria cronica che ha conseguenze importanti sulla percezione dell'immagine corporea, sulle relazioni sociali e sulla qualità di vita del soggetto affetto. La prevalenza della psoriasi nella popolazione generale italiana è stimata pari a 2,9% senza differenze tra maschi e femmine (studio Praktis). Si può dunque stimare che esistano oltre 1.500.000 italiani sofferenti della malattia. Di questi, una proporzione calcolabile nell'ordine del 15-20% soffre di forme gravi o complicate di psoriasi come una *psoriasi estesa oltre il 10% della superficie corporea*, *psoriasi eritrodermica*, *psoriasi artropatica*, *psoriasi pustolosa generalizzata*. Si può ben comprendere come nella maggior parte dei casi la gestione clinica possa avvenire nell'ambito della Medicina Generale.

Nella forma più comune, la psoriasi cronica a placche, la malattia è caratterizzata da placche eritemato-desquamative ben demarcate, localizzate frequentemente sulle superfici estensorie del corpo e al cuoio capelluto (Fig. 1). Le lesioni possono associarsi a prurito, bruciore e occasionalmente sanguinare. Alterazioni distrofiche delle unghie si osservano in più di un terzo dei pazienti e una peculiare artropatia (artropatia psoriasica) è presente in una proporzione variabile, a seconda del contesto clinico di osservazione, dal 10 al 30% dei pazienti. L'attività della malattia presenta ampie variazioni tra individui e, nello stesso individuo, in differenti periodi di tempo. Altre varietà di psoriasi comprendono la psoriasi guttata, la psoriasi invertita, la psoriasi pustolosa e l'eritrodermia psoriasica (Tab. I).

Cosa sappiamo circa le cause

Alla comparsa della psoriasi concorre una predisposizione genetica e l'influenza di svariati fattori ambientali (eredità multifattoriale). Circa il 60% dei soggetti con psoriasi riferisce una storia della malattia tra i parenti di primo grado (genitori, fratelli, figli).

FIGURA 1.

Aspetti clinici della psoriasi cronica a placche e di altre varietà di psoriasi.



La psoriasi cronica a placche si localizza caratteristicamente alle regioni estensorie degli arti, alla regione sacrale e al cuoio capelluto

Tipiche chiazze eritemato-desquamative di psoriasi cronica a placche alle ginocchia. Le lesioni sono a limiti piuttosto netti e le squame hanno un colore bianco-argenteo

Localizzazione tipica della psoriasi a placche in sede periombellicale

Chiazze eritemato-desquamative escoriate per il presumibile grattamento ai glutei

continua ►

► Figura 1, segue



Psoriasi a placche piuttosto diffusa con lesioni al dorso delle mani. Sono evidenti deformità delle falangi distali associabili con l'artrite psoriasica



Lesioni eritemato-desquamative con eritema a limiti netti lungo l'attaccatura dei capelli e alla conca del padiglione auricolare



Lesioni al palmo delle mani con spacchi ragadiformi. Rispetto all'eczema cronico le lesioni tendono ad avere limiti netti e una componente desquamativa più spiccata



Combinazione di lesioni a placca e di lesioni più piccole, guttate, al tronco. La presenza di lesioni guttate è indice di attività e di progressione della malattia. La possibilità di terapia topica in questo caso è limitata



Lesioni in placca confluenti al tronco combinate con lesioni guttate in un paziente con psoriasi moderata-grave e PASI superiore a 10

TABELLA 1.

Le varietà di psoriasi: non sono mutuamente esclusive e si possono combinare tra loro.

Psoriasi cronica a placche: è la varietà più comune. Si tratta di chiazze arrossate e a limiti netti rivestite da squame biancastre piuttosto aderenti. Le lesioni tendono a persistere indefinitamente e si localizzano più frequentemente ai gomiti, alle ginocchia, al dorso e al cuoio capelluto. Circa l'80% dei pazienti presenta questa forma

Psoriasi guttata: si tratta di una eruzione di piccole chiazze rosate di pochi millimetri di diametro, modestamente desquamanti su gran parte della superficie cutanea. Solo una proporzione (non superiore al 60%) di tutti coloro che in età infantile hanno presentato una storia di psoriasi guttata sviluppa una qualche altra varietà di psoriasi in età più adulta

Psoriasi invertita: si tratta di una psoriasi localizzata, in modo prevalente, alle aree di piega: ascelle, inguine, solco intergluteo, regione sottomammaria. In questo caso le chiazze sono arrossate e la superficie può essere umida

Psoriasi pustolosa: se ne distinguono diverse varietà. Si ritiene, attualmente, che la pustolosi palmo-plantare sia da tenere separata dalla psoriasi. La forma generalizzata a tipo Von Zumbush è assai rara e grave. Vi può essere febbre e la malattia può interferire con i meccanismi della termoregolazione e del controllo dei liquidi (omeostasi). Le manifestazioni possono comportare il trattamento in regime di ricovero ospedaliero

Eritrodermia psoriasica: analogamente grave è questa forma di psoriasi. Si tratta di una sorta di scompenso della cute che segue, in genere, una psoriasi in placche estesa non adeguatamente o correttamente trattata. L'intera cute diviene arrossata e solo modestamente desquamante. Viene a mancare la capacità di controllo della temperatura corporea e si perdono liquidi

Artrite psoriasica: se ne distinguono differenti varietà: 1) oligoartrite asimmetrica, la forma più comune, coinvolge poche articolazioni; 2) poliartrite simmetrica simil-reumatoide o con prevalente e peculiare interessamento delle articolazioni interfalangee distali; 3) artrite mutilante, aggressiva e deformante, caratterizzata da osteolisi; 4) spondilite anchilosante. A tutte le forme di artrite si può frequentemente associare entesite (infiammazione delle inserzioni osteo-muscolari)

Le unghie possono essere colpite in tutte le forme di psoriasi qui sopra menzionate: possono essere ispessite e a superficie irregolare, possono spezzarsi e presentare cambiamenti di colore.

continua ►

► Figura 1, segue



Quadro di psoriasi eritrodermica. Si tratta di una forma grave di psoriasi che può richiedere il ricovero ospedaliero



Lesioni in aree di piega nella psoriasi inversa. Le lesioni sono prevalentemente eritematose e la componente desquamativa non è più evidente



Quadro di psoriasi guttata tipica



Vari aspetti dell'onicopatia psoriasica. Sono colpite simultaneamente numerose unghie. In A e B tipiche depressioni cupoliformi della lamina ungueale (pitting ungueali); in C discromie con colore giallastro a goccia d'olio delle unghie e onicolisi distale; in D ipercheratosi subungueale e alterazioni della lamina ungueale



Tumefazione a salsicciotto delle dita delle mani come espressione di un processo infiammatorio che coinvolge l'intero dito (dattilite)

continua ►

Il meccanismo di trasmissione ereditaria è complesso e coinvolge in modo simultaneo svariati geni che regolano soprattutto l'immunità innata e adattativa.

Tra i principali fattori di rischio non genetici (potenzialmente modificabili) che possono favorire la comparsa e influenzare l'espressività clinica della malattia, sono stati identificati, in particolare, il fumo di sigaretta, le infezioni, alcuni farmaci, la dieta con incremento nel BMI. La riduzione di peso nei soggetti sovrappeso o obesi è stata associata con un miglioramento della malattia. L'elevato consumo di alcolici è stato messo in relazione con una ridotta risposta ai trattamenti e con un aggravamento della malattia. Il clima può giocare un ruolo. Succede abitualmente che la psoriasi migliori con l'esposizione prolungata al sole. Fanno eccezione i casi non comuni di psoriasi fotosensibile che tende invece a peggiorare. Soprattutto nel soggetto giovane, la psoriasi compare dopo alcuni eventi stressanti (ad esempio, un lutto o un fallimento lavorativo) e, sempre nel soggetto giovane, si può osservare la comparsa di una forma particolare di psoriasi, la psoriasi guttata, in concomitanza con un evento stressante o con un episodio infettivo delle prime vie aeree. Esistono infine dati che suggeriscono come alcuni farmaci (ad esempio, i beta-bloccanti, gli interferoni, il litio), possano, in alcuni individui, scatenare o peggiorare la malattia. Traumatismi cutanei (come una contusione o anche il grattamento intenso) possono essere responsabili della comparsa di lesioni nell'area del trauma (il cosiddetto "fenomeno di Koebner").

L'importanza dei fattori di rischio sopra menzionati si apprezza meglio considerando alcune patologie associate con la psoriasi. Rispetto alla popolazione generale, i soggetti con psoriasi grave presentano un eccesso di patologie cardiovascolari e sindrome metabolica associate con il sovrappeso. È stato anche proposto che il processo infiammatorio cronico presente nella psoriasi possa rappresentare di per sé un fattore di rischio indipendente per patologie cardiovascolari. Ancora, la psoriasi si associa a malattie intestinali infiammatorie croniche e a malattia celiaca. La correlazione della psoriasi con fattori di rischio (fumo e obesità) e comorbidità e le prove che

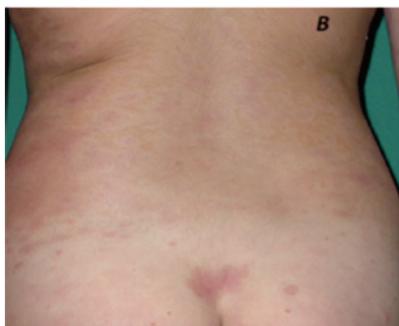
► Figura 1, segue



Tipico interessamento delle articolazioni interfalangee distali con deformità delle dita nell'artrite psoriasica



Psoriasi volgare prima (A) e dopo quattro settimane di terapia topica con l'associazione calcipotriolo/betametasona gel (B)



la correzione dei primi e la buona gestione farmacologica delle seconde possano determinare effetti positivi sulla psoriasi stessa, hanno importanza fondamentale per il medico di medicina generale (MMG), impegnato in prima linea nella prevenzione e trattamento delle comorbidità associate alla psoriasi e nell'educazione del paziente e dei suoi familiari all'adesione a un corretto stile di vita e all'assunzione consapevole delle terapie.

Come avviene la diagnosi

La diagnosi di psoriasi si ottiene attraverso l'esame clinico da parte di un medico che abbia dimestichezza con la malattia. Non sono, per lo più, necessari ulteriori accertamenti. Solo in casi dubbi, può essere utile

e eseguire una biopsia cutanea per esame istologico. Nel caso del sospetto di un'artrite psoriasica, si rende opportuna la valutazione di indici infiammatori, un'ecografia delle articolazioni e delle entesi, esami radiografici e risonanza magnetica.

Indici di gravità e misure di risultato per valutare gli interventi

Una misura di gravità della psoriasi dovrebbe tenere in considerazione svariati parametri come l'estensione delle lesioni, l'intensità dei segni locali e dei sintomi, la risposta a precedenti terapie e il grado di disabilità sociale e psicologico connesso con la presenza della malattia. Negli studi clinici europei, la misura più frequentemen-

te adottata è un indice numerico che combina l'estensione con segni clinici (desquamazione, intensità dell'eritema, infiltrazione delle placche), il cosiddetto *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI). L'estensione delle lesioni sulla superficie corporea e i valori di PASI si possono considerare grosso modo sovrapponibili. In altre parole, un valore di PASI pari a 10 corrisponde a un valore di estensione percentuale delle lesioni pari a circa il 10%.

Adottando indici continui come l'indice PASI, è importante dichiarare quali variazioni nel valore numerico dell'indice sono da considerare come variazioni clinicamente rilevanti (*clinically significant changes*). Una riduzione del PASI pari al 75% del basale (PASI 75) è considerata generalmente come indicativa di una soddisfacente risposta terapeutica. Più recentemente, con l'introduzione di farmaci sempre più potenti, si è proposto di alzare la soglia di efficacia a variazioni pari o superiori al 90% (PASI 90). Una risposta soddisfacente si dovrebbe ottenere a seconda della modalità terapeutica entro 12-24 settimane dall'avvio del trattamento. Adottando un criterio definito come "treating to target", in caso di risposta non adeguata entro il periodo atteso, si dovrebbe considerare un cambiamento del regime di trattamento.

Suggerimenti per il trattamento

La psoriasi è una malattia ad andamento cronico. Analogamente ad altre patologie croniche, la gestione clinica dovrebbe prevedere, accanto al trattamento vero e proprio, la continuità assistenziale, l'educazione del paziente, il sostegno psicologico. Anche su questi fronti, è evidente quanto possa essere importante il ruolo del MMG. Inoltre, per una malattia cronica qual è la psoriasi, si rende indispensabile un *piano di gestione* a lungo termine che faccia un uso ottimale delle risorse terapeutiche disponibili e che tenga, soprattutto, in adeguata considerazione le particolari esigenze del singolo paziente. A lungo termine, si tratta di bilanciare i benefici con i rischi dei potenziali effetti avversi. Lo scopo principale del trattamento è, lo ricordiamo, quello di rendere sopportabile al singolo paziente il carico della propria

malattia riducendone al minimo l'impatto con le attività quotidiane e garantendo una soddisfacente vita di relazione. Salvo rare eccezioni, come quelle della psoriasi pustolosa generalizzata e della eritrodermia psoriasica, il trattamento della psoriasi non richiede il ricovero ospedaliero.

Modalità terapeutiche

Negli ultimi decenni, l'introduzione di un numero crescente di opzioni terapeutiche efficaci ha aperto la strada a un concetto di modulazione a più lungo termine della malattia. Le modalità terapeutiche per la psoriasi sono, in genere classificate in tre grandi gruppi: terapie topiche, sistemiche e fototerapia.

In generale, **i trattamenti topici sono adatti come unica terapia nelle forme di psoriasi la cui estensione sia limitata a meno del 5% della superficie corporea. Tra 5 e 10% si può ancora considerare la terapia topica come unica modalità di trattamento in funzione delle caratteristiche delle lesioni (grandi chiazze in poche sedi).** Quando la superficie interessata supera il 10% si rendono, generalmente, necessarie terapie sistemiche cui può anche associarsi una terapia topica. Per il calcolo dell'estensione si può considerare che l'area di una mano (palmo e dita) corrisponda a circa l'1% della superficie corporea.

Trattamenti topici

Si tratta di farmaci applicati direttamente sulla superficie cutanea sotto forma di unguenti, creme, paste, cerotti, schiume, gel, lozioni (queste ultime adatte all'applicazione sulle zone pelose del corpo). I prodotti più recenti (come **steroidi topici e derivati della vitamina D soprattutto in combinazione e in formulazioni nuove come il gel**) sono dotati di maggiore accettabilità cosmetologica in quanto non macchiano e non hanno odore sgradevole. La scelta della formulazione riveste fondamentale importanza in quanto, di per sé, può potenziare l'efficacia o aumentare gli effetti collaterali e migliorare l'accettabilità cosmetologica del trattamento. La crema è indicata per il trattamento del viso e delle pieghe e su zone umide;

l'unguento va preferito per il trattamento di lesioni secche, lichenificate e se si utilizza bendaggio occlusivo. Le formulazioni in lozione e schiuma sono utili nelle zone ricche di peli.

Per essere efficaci i trattamenti topici debbono essere applicati secondo tempi ben definiti. Si richiedono, in genere, tre-quattro settimane di trattamento regolare perché si possano osservare effetti soddisfacenti. Una modalità particolare è la cosiddetta "occlusione" che consiste nella copertura dell'area trattata con fogli di cellophane che permettono una maggiore penetrazione del principio attivo. **Il trattamento topico può presentare, più che quello sistemico, problemi di aderenza alla terapia per diversi motivi:** la sgradevolezza del veicolo che può essere untuoso, macchiare, difficile da applicare, di odore sgradevole, il numero delle applicazioni giornaliere, la localizzazione delle lesioni, a volte difficilmente accessibili, **l'errore nel determinarne il quantitativo e le modalità applicative con possibili conseguenze sull'efficacia, il costo,** il rischio di banalizzarne la funzione per la ripetitività del gesto e la sua semplicità (si tratta comunque di un farmaco), la necessità di utilizzare schemi terapeutici diversi nel tempo e /o combinati (ad esempio l'alternanza di due topici diversi). Inoltre, i criteri per il mantenimento sono imprecisamente definiti.

Trattamenti con luce ultravioletta

Impiegano l'esposizione a fonti di luce ultravioletta (UVB a banda stretta) o radiazioni UVA insieme a psoraleni assunti per bocca (PUVA) o anche per applicazione topica (bath-PUVA). I raggi ultravioletti possono essere impiegati da soli o in associazione con farmaci topici o sistemiche. La fototerapia può essere efficace ma richiede che il paziente si rechi al centro di fototerapia 3 volte la settimana per almeno 2-3 mesi, rendendo questa modalità poco pratica per molti pazienti.

Trattamenti sistemiche

In questo caso i farmaci vengono assunti per via sistemica. Gli effetti non sono dunque ristretti alla cute. L'impiego di farmaci sistemiche viene attualmente limitato alle forme di psoriasi moderata-grave. I tratta-

menti convenzionali (Tab. II) comprendono il metotrexato, l'impiego intermittente della ciclosporina e di acitretina. Quest'ultima ha efficacia piuttosto limitata in monoterapia nelle forme croniche a placche e risulta più efficace nelle forme pustolose.

Negli ultimi 10 anni, l'armamentario terapeutico è stato rivoluzionato dalla comparsa sulla scena di farmaci con azione selettiva su specifici target molecolari nella sequenza di eventi immunologici descritti come rilevanti nella patogenesi della psoriasi. Tali farmaci comprendono anticorpi monoclonali e proteine di fusione, definiti collettivamente come farmaci "biologici" e piccole molecole (Tab. III). Per alcuni farmaci biologici di meno recente sviluppo, con la scadenza dei vincoli di brevetto, si apre la via per la produzione e commercializzazione di prodotti a minor costo e analoga efficacia, i cosiddetti "biosimilari". I farmaci biologici sono attualmente dispensati da centri di riferimento regionale per la psoriasi, in passato, identificati come centri "Psocare".

Qualche indicazione in più sulla terapia topica

Come già accennato, una proporzione non inferiore all'80% dei pazienti con psoriasi soffre di forme lievi della malattia che possono essere, in genere, agevolmente controllate con la terapia topica. **È proprio questo consistente gruppo di pazienti affetti da psoriasi in placche di grado lieve che il MMG può gestire efficacemente avvalendosi delle conoscenze relative ai farmaci topici attualmente a disposizione.**

Di seguito, viene fornita una rapida sintesi delle prove disponibili e delle raccomandazioni relative alle opzioni di trattamento topico. Nel definire il ruolo delle varie opzioni, bisogna distinguere tra effetti a breve termine, relativi al miglioramento e clearance delle lesioni nell'arco di settimane, ed effetti a più lungo termine, relativi al mantenimento dei risultati in un più lungo arco temporale. I farmaci topici possono essere combinati, in vario modo, tra loro, con luce ultravioletta e con farmaci sistemiche. **Dal momento che il trattamento topico è associato a minor aderenza da parte dei pazienti rispetto ai trat-**

TABELLA II.

Trattamenti farmacologici convenzionali della psoriasi

| Farmaco | Dosaggio | Precauzioni e tossicità |
|--------------|---|--|
| Metotrexato | 7,5-25 mg in unica somministrazione settimanale | Il farmaco è controindicato in pazienti con epatopatia cronica, infezione da virus dell'epatite B e C, nella donna gravida. Va monitorata la funzione epatica e l'emocromo. Il farmaco è eliminato per via renale e il dosaggio va aggiustato in base ai valori della funzione renale. Una polmonite da ipersensibilità è raramente osservata in corso di trattamento. Utile la supplementazione di acido folico in corso di terapia |
| Ciclosporina | 3-5 mg per kg di peso al giorno | La tossicità renale è evento piuttosto frequente così come l'aumento della pressione arteriosa in corso di terapia. Non si consiglia una terapia continuativa ma si propone un trattamento a cicli brevi della durata di alcuni mesi ripetibili. Il farmaco è metabolizzato a livello epatico e sono possibili svariate interazioni terapeutiche con farmaci a metabolismo epatico |
| Acitretina | 0,3-0,6 mg per kg di peso al giorno | Durante il trattamento si manifestano costanti effetti avversi muco-cutanei connessi con l'ipervitaminosi A (secchezza della pelle, cheilite e congiuntivite). Si osserva frequentemente incremento della concentrazione di colesterolo sierico e dei trigliceridi. L'acitretina può essere esterificata a etretinato. A causa dell'elevata teratogenicità e della lunga emivita del farmaco, le donne in età fertile debbono seguire un'efficace contraccezione a partire da un mese prima dell'inizio e per almeno 3 anni dalla fine del trattamento |

TABELLA III.

Farmaci "mirati" per la psoriasi attualmente disponibili o di prossima immissione in commercio.

| Target | Molecola (struttura) | Osservazioni |
|-----------------------|--------------------------------------|--|
| Tumor Necrosis Factor | Infliximab (anticorpo monoclonale) | Indicazione artrite psoriasica e psoriasi moderata-grave in pazienti adulti che non hanno risposto, che presentano controindicazioni o che sono intolleranti a ciclosporina, metotrexato o PUVA terapia |
| | Etanercept (proteina di fusione) | Indicazione artrite psoriasica e psoriasi moderata-grave in pazienti pediatrici e adulti che non hanno risposto, che presentano controindicazioni o che sono intolleranti a ciclosporina, metotrexato o PUVA terapia |
| | Adalimumab (anticorpo monoclonale) | Indicazione artrite psoriasica e psoriasi moderata-grave in pazienti adulti che non hanno risposto, che presentano controindicazioni o che sono intolleranti a ciclosporina, metotrexato o PUVA terapia |
| | Golimumab (anticorpo monoclonale) | Indicazione artrite psoriasica in soggetti adulti |
| | Certolizumab (anticorpo monoclonale) | Indicazione artrite psoriasica in soggetti adulti |
| IL-12/23 | Ustekinumab (anticorpo monoclonale) | Indicazione artrite psoriasica e psoriasi moderata-grave in pazienti adulti che non hanno risposto, che presentano controindicazioni o che sono intolleranti a ciclosporina, metotrexato o PUVA terapia |
| IL-17 | Secukinumab (anticorpo monoclonale) | Recentemente approvato dalla Commissione Europea per l'indicazione "psoriasi moderata-grave" in prima linea |
| Fosfodiesterasi-4 | Apremilast (piccola molecola) | Recentemente approvato dalla Commissione Europea per artrite psoriasica e psoriasi moderata-grave in pazienti adulti che non hanno risposto, che presentano controindicazioni o che sono intolleranti a ciclosporina, metotrexato o PUVA terapia |

tamenti sistemici, si richiede una particolare cura nell'istruire e motivare i pazienti (Tab. IV). Il MMG è sicuramente la figura che più e meglio di altre è in grado di rispondere a queste necessità. La scelta di

una formulazione piuttosto che di un'altra (unguento, crema, gel, per fare un esempio, non sono la stessa cosa!), il numero di applicazioni necessarie, le modalità applicative, il come rimuovere il prodotto sono

tutti elementi che concorreranno a garantire un'aderenza più o meno completa nei confronti della terapia e di conseguenza una maggiore efficacia. Una spiegazione semplice ed esauriente, una scelta con-

TABELLA IV.

Alcune regole per migliorare l'aderenza dei pazienti alle terapie topiche.

| |
|---|
| Considerare il tipo e la sede delle lesioni e lo stile di vita del paziente |
| Limitare l'impiego di topici a superfici inferiori al 5-10% |
| Limitare il numero di prodotti e la complessità della prescrizione |
| Coinvolgere il paziente nella scelta del farmaco e nelle modalità di trattamento |
| Prescrivere topici in veicoli con maggior probabilità di accettabilità |
| Istruire il paziente riguardo la quantità di prodotto da usare (strato di 1-2 mm)* e le modalità di applicazione (libero o con medicazione occlusiva) |
| Spiegare le diverse fasi del trattamento: induzione e mantenimento |
| Verificare che il paziente abbia compreso |
| Proporre visite regolari. Spesso è nelle visite successive che il paziente accetta la terapia più complessa |

* Per la definizione della quantità del prodotto può essere utile fare riferimento alla cosiddetta "unità falangetta" (*Finger Tip Unit*, FTU) che corrisponde alla quantità di prodotto che occupa il polpastrello del paziente e che rappresenta il quantitativo di farmaco corretto per trattare un'area di superficie corporea esteso quanto il palmo + il dorso di una mano. Questa modalità viene utilizzata per farmaci che sono in formulazione crema o unguento.

Ecco un'indicazione orientativa del numero di FTU per trattare differenti aree corporee in un adulto: faccia e collo: 2,5 FTU; tronco: 7 FTU; braccio: 3 FTU; mano: 1 FTU; gamba: 6 FTU; piede: 2 FTU.

Per l'associazione preconstituita calcipotriolo/betametasona dipropionato, in formulazione gel, utilizzare un'applicazione con modalità cross-unit, ovvero applicare direttamente il farmaco sulla chiazza psoriasica effettuando una croce indi distribuire il prodotto.

sapevole e ragionata del topico, il prevedere e il concordare un monitoraggio clinico periodico, costituiscono elementi fondamentali per aumentare l'aderenza del paziente alla terapia. Anche la distinzione tra prodotti cosmetici o cosmeceutici e farmaci dovrà essere chiara al paziente e precisamente indicata nelle prescrizioni.

Nella pratica

Quando le squame sono spesse e abbondanti è meglio rimuoverle prima del ricorso ai farmaci topici mediante l'uso di emollienti e cheratolitici come preparati a base di urea (5-10%) o acido salicilico (3-5%) per 5-7 giorni. Quindi si procede ad applicare il farmaco topico vero e proprio.

Steroidi topici

Rimangono un'opzione per la terapia topica della psoriasi tanto nel bambino che nell'adulto. Sono disponibili in crema, pomata, unguento, lozione, mousse, cerotto e shampoo. Vengono suddivisi in classi in relazione alla loro potenza: classe I-IV in Europa, 1-7 in USA (Tab. V). La prescrizione degli steroidi topici nella psoriasi è a carico del Sistema Sanitario Nazionale, su diagnosi di specialisti (nota AIFA 88).

Nel trattamento della psoriasi cronica a placche sono richiesti corticosteroidi potenti/molto potenti. Esistono solo dati a breve termine riguardo all'impiego degli steroidi topici nella psoriasi. La risoluzione delle placche si ottiene in un periodo variabile di 4-8 settimane¹. La frequenza di somministrazione dipende dal prodotto impiegato e varia da una a due applicazioni giornaliere. Le medicazioni occlusive accrescono l'attività clinica in questa condizione. I corticosteroidi meno potenti sono indicati per il trattamento di volto, pieghe, aree di cute sottile e nei bambini per periodi di tempo limitato.

Gli effetti avversi *locali* si verificano per trattamenti prolungati, specie nelle regioni di piega o al viso, e comprendono atrofia cutanea, ipertricosi, teleangectasia, strie rubre, acne, follicolite e porpora. Gli steroidi topici possono peggiorare patologie cutanee preesistenti quali rosacea e infezioni micotiche e causare in qualche caso dermatite irritativa o anche allergica da contatto.

Gli effetti collaterali *sistemici* come la sindrome di Cushing e la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, sono assai rari e si verificano generalmente per trattamenti incongrui di lunga durata nel piccolo bambino².

Una volta ottenuta la risoluzione delle lesioni cutanee si può considerare un mantenimento con trattamento intermittente (applicazione solo il weekend).

I corticosteroidi topici a bassa/media potenza sono la terapia di prima scelta nelle pazienti in gravidanza insieme agli emollienti. L'impiego di corticosteroidi topici potenti/molto potenti nella donna gravida è stato associato a ritardo dell'accrescimento fetale e a basso peso alla nascita¹.

Derivati della vitamina D

Sono farmaci di largo impiego nella terapia topica della psoriasi e hanno efficacia grosso modo sovrapponibile a quella degli steroidi topici potenti. Comprendono le molecole calcipotriolo, calcitriolo e tacalcitolo. Tali farmaci sono prescrivibili in fascia A per l'indicazione psoriasi cronica a placche. Sono disponibili in unguento (calcipotriolo, calcitriolo), crema o soluzione (calcipotriolo) ed emulsione (tacalcitolo). Il loro impiego è appropriato sia nel trattamento di breve periodo sia nel mantenimento. Calcipotriolo e calcitriolo prevedono due applicazioni giornaliere, mentre il tacalcitolo una sola applicazione al giorno. In genere un effetto terapeutico rilevante si manifesta dopo un massimo di 4-8 set-

TABELLA V.

Classificazione dei cortisonici topici in base alla potenza.

| Poco potenti | Moderatamente potenti | Potenti | Molto potenti |
|--|--|---|--------------------------------------|
| Idrocortisone Idrocortisone acetato | Alclometasone dipropionato Clobetasone butirrato Desametasone sodio fosfato Desametasone valerato Desonide Fluocortinbutilestere Idrocortisone butirrato | Beclometasone dipropionato Betametasono benzoato, dipropionato e valerato Budesonide Desossimetazono Diflucortolone valerato Diflucortolone valerianato Fluocinolone acetoneide Fluocinonide Fluocortolone Fluocortolone caproato Fluticasone propionato Metilprednisolone aceponato Mometasono furoato Prednicarbatolo | Alcinonide Clobetasolo propionato |
| Gruppo I | Gruppo II | Gruppo III | Gruppo IV |

timane¹. La terapia può essere ripetuta. L'esperienza sull'uso di derivati della vitamina D topica nei bambini e negli adolescenti (al di sotto dei 18 anni di età) è limitata. Per cui, l'uso in questa popolazione non è raccomandato. Gli effetti collaterali dei derivati della vitamina D comprendono irritazione, prurito, bruciore, edema, eritema e secchezza cutanea. Non se ne consiglia l'applicazione al viso e sulle superfici mucose. Gli effetti sistemici, nonostante siano rari, possono presentarsi in caso di sovradosaggio, insufficienza renale o alterato metabolismo del calcio. Comprendono ipercalcemia, ipercalcemia e soppressione del paratormone. È fondamentale spiegare al paziente che la dose settimanale non deve superare un quantitativo variabile a seconda del farmaco impiegato e quantificare il numero di confezioni che potranno essere utilizzate nell'arco di tempo considerato. La quantità massima di prodotto applicato non deve superare 100 g alla settimana per il calcipotriolo, 30 g al giorno per il calcitriolo e 5 g al giorno per tacalcitololo. Gli analoghi della vitamina D sono controindicati in gravidanza in quanto possono causare nel feto anomalie scheletriche¹. Il tacalcitololo può essere degradato dalla luce ultravioletta e da quella solare.

Associazioni precostituite

L'associazione di calcipotriolo e betametasono nella formulazione in gel sfrutta l'azione complementare dei due farmaci ed è considerata attualmente di prima scelta nel trattamento della psoriasi lieve e moderata sia delle aree glabre che di quelle pelose¹³⁴. L'associazione è prescrivibile in fascia A per l'indicazione psoriasi cronica a placche.

Il trattamento con calcipotriolo e betametasono dipropionato è risultato più efficace rispetto al trattamento con il singolo principio attivo e più efficace rispetto alla terapia topica giornaliera con i due principi attivi applicati separatamente¹³⁵. **La formulazione in gel richiede una sola applicazione al giorno e aumenta l'aderenza alla terapia da parte del paziente.** Si impiega tanto per la terapia di attacco, con una risposta massima attesa dopo 4-8 settimane, che per il lungo periodo con applicazioni, ad esempio, intermittenti (terapia del weekend)¹⁶.

Studi clinici hanno dimostrato la sicurezza della combinazione per un impiego sino a 52 settimane¹⁷.

Nell'ambito delle terapie topiche, negli ultimi anni viene data grande importanza alla quantità di farmaco appli-

cata; si è visto, infatti, esserci una forte correlazione tra il sottodosaggio di un trattamento e la riferita scarsa efficacia. A tal proposito sempre più spesso nei trial clinici di farmaci per uso topico, si valuta il consumo in relazione all'estensione e alla gravità di una determinata patologia. Per quanto riguarda la psoriasi ci sono vari studi da cui si evince tale dato. **Per quanto riguarda l'associazione precostituita calcipotriolo e betametasono dipropionato, il dosaggio consigliato è di 17,35 g a settimana per 8 settimane di trattamento nella psoriasi del corpo.**

In sintesi

La psoriasi è una malattia cutanea infiammatoria cronica che ha conseguenze importanti sulla percezione dell'immagine corporea, sulle relazioni sociali e sulla qualità di vita del soggetto affetto. Colpisce una rilevante frazione della popolazione vicina al 3%.

Alla comparsa della psoriasi concorre una predisposizione genetica e l'influenza di svariati fattori ambientali (eredità multifattoriale). Tra i principali fattori di rischio evitabili sono stati identificati il fumo di sigaretta, le infezioni, la dieta con incremento nel BMI, gli eventi stressanti (*life events*), alcuni farmaci. Queste osservazioni hanno, in linea di princi-

pio, importanti conseguenze per la gestione clinica dei pazienti con psoriasi e l'educazione dei familiari sottolineando l'opportunità di un approccio che tenga in dovuto conto gli "stili di vita" (*disability prevention*). Il trattamento della psoriasi è stato per lungo tempo basato su tradizioni "locali" e approcci empirici ed è stato grandemente migliorato in anni recenti con lo sviluppo di nuovi farmaci e approcci di gestione clinica (*treat to target*). Quella che può essere definita come la prospettiva per il prossimo futuro è la possibilità di proporre un controllo clinico di lunga durata, esteso a tutte le forme di psoriasi, che preveda la combinazione di farmaci dotati di un profilo di sicurezza sul lungo periodo ragionevolmente accettabile e di un insieme di attività "riabilitative" (finalizzate a garantire il mantenimento di un soddisfacente stato funzionale) che comprendano, tra gli altri, il sostegno psicologico e l'educazione del paziente. Se questa è la prospettiva, è necessario un ripensamento

relativo alle modalità organizzative delle strutture assistenziali e del ruolo del MMG.

Ringraziamo per la collaborazione: Arianna Alborghetti (Bergamo).

Bibliografia

- ¹ Il trattamento della psoriasi nell'adulto. Sistema Nazionale Linee Guida - Istituto Superiore di Sanità Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiani, maggio 2013.
- ² Menter A, Korman N, Elmetts C, et al. *Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis - Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies.* J Am Acad Dermatol 2009;60:643-59.
- ³ Dauden E, Bewley A, Lambert J, et al. *Expert recommendations: the use of the fixed combination calcipotriol and betamethasone dipropionate gel for the topical treatment of psoriasis.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28(Suppl 2):22-32.
- ⁴ Segaert S, Røpke M. *The biological rationale for use of vitamin D analogs in combination with corticosteroids for the topical treatment of plaque psoriasis.* J Drugs Dermatol 2013;12:e129-37.
- ⁵ Sticherling M, Eicke C, Anger T. *Practicability of combined treatment with calcipotriol/betamethasone gel (Daivobet® Gel) and improvement of quality of life in patients with psoriasis.* J Dtsch Dermatol Ges 2013;11:420-7
- ⁶ Augustin M, Mrowietz U, Bonnekoh B, et al. *Topical long-term therapy of psoriasis with vitamin D3 analogues, corticosteroids and their two compound formulations: position paper on evidence and use in daily practice.* J Dtsch Dermatol Ges 2014;12:667-82.
- ⁷ Neri L, Miracapillo A. *Treatment adherence and real-life effectiveness of topical therapy in patients with mild or moderate psoriasis: uptake of scientific evidence in clinical practice and dermatologists' preferences for alternative treatment options.* G Ital Dermatol Venereol 2015;150:19-26.