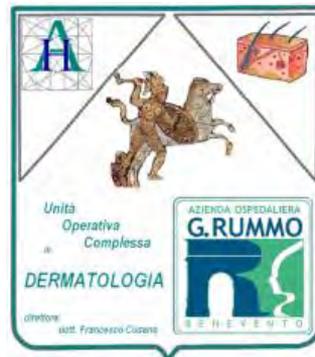


# epidemiologia delle malattie croniche infiammatorie meccanismo d'azione dei farmaci biologici non oncologici in dermatologia

*Francesco Cusano*  
*UOC di Dermatologia – AO “G. Rummo”*  
*Benevento*



# conflitti d'interesse

*relatore e sperimentatore:*

**Abbvie, Amiral, Celgene, Eli Lilly, Janssen,  
Leopharma, Mundipharma, Novartis, Pfizer**

*incoming president*

**ADOI** (Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiani)

*comitato promotore e panel esperti*

**Linea Guida “trattamento della psoriasi dell’adulto”**

**SNLG / ISS** (Sistema Nazionale Linee Guida / Istituto Superiore di Sanita’)

*comitato di esperti*

**Elaborato Tecnico “Terapia della Psoriasi e dell’Artrite Psoriasica, ecc...”**

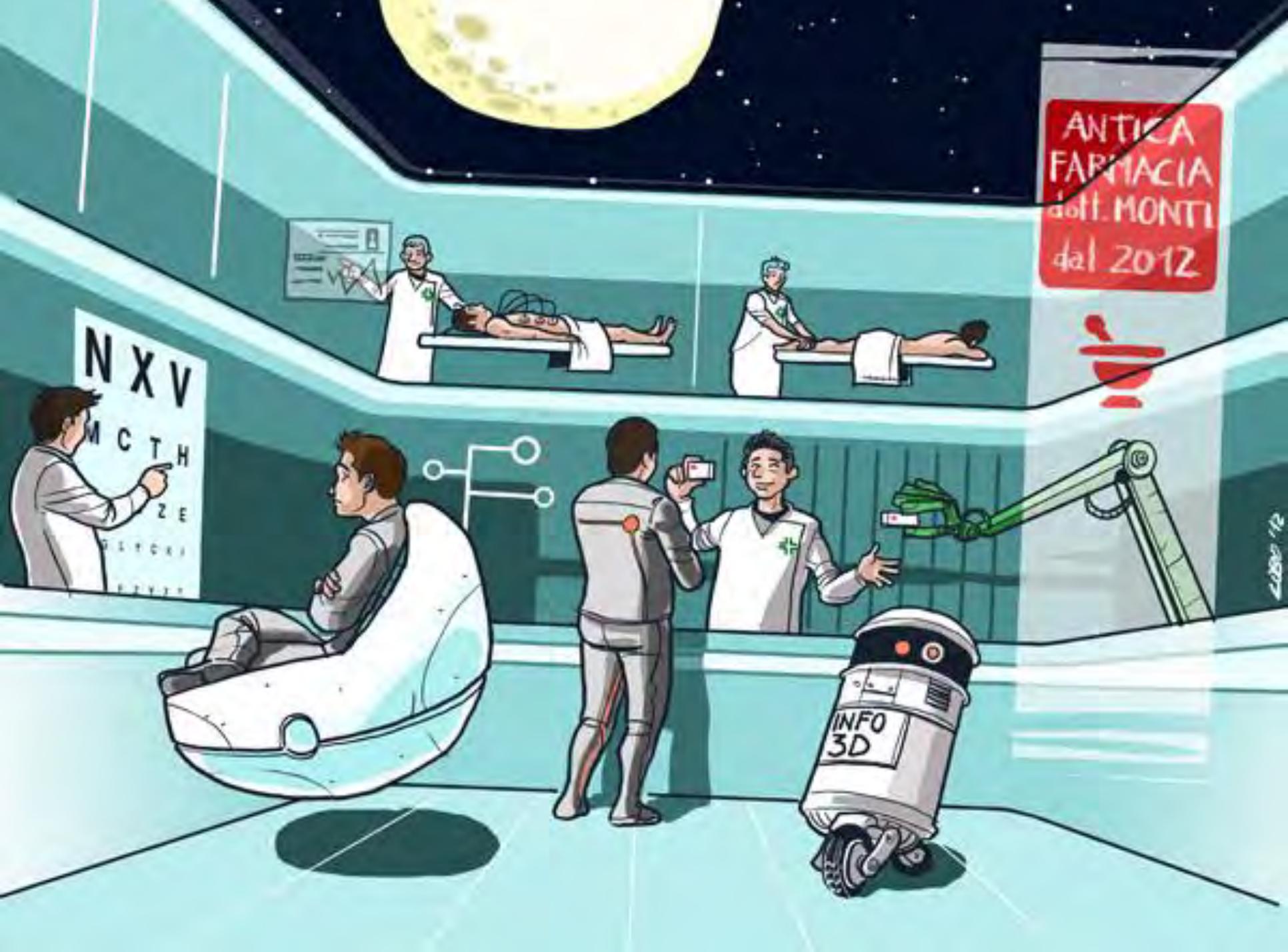
**Regione Campania - DECRETO n. 26 del 14.03.2012**

*7 giugno 2006 - Napoli*

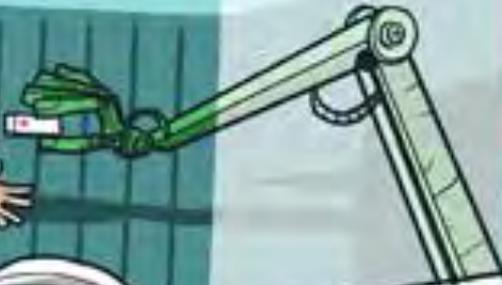
**i farmaci biologici  
in dermatologia**

**=**

**PSORIASI**



ANTICA  
FARMACIA  
dott. MONTI  
dal 2012



N X V  
M C T H  
Z E  
G I P C K I  
P Y X Z

LORE '12

# dermatiti croniche infiammatorie con indicazione alla terapia con farmaci biotecnologici

- psoriasi cronica a placche = 90%
- (*artrite psoriasica*)
- idrosadenite suppurativa -> adalimumab
- orticaria cronica spontanea -> omalizumab
- pemfigo volgare -> rituximab\*
- (*Behçet*)
- (*lupus eritematoso*)
- dermatite atopica dell'adulto -> dupilumab, ...

\* DETERMINA DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, 20 NOVEMBRE 2012 (GU n. 286 del 07.12.12)  
Inserimento del medicinale «Rituximab» nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento di pazienti affetti da pemfigo grave e refrattario ai comuni trattamenti immunosoppressivi (Determina n. 14/2012)

# dermatiti croniche infiammatorie con indicazione alla terapia con farmaci biotecnologici *off-label*

- pityriasis rubra pilaris
- dermatosi neutrofiliche (pioderma gangrenoso, sindrome di Sweet, pustolosi subcornea)
- dermatosi granulomatose (sarcoidosi, granuloma annulare, necrobiosis lipoidica)
- necrolisi epidermica tossica
- dermatosi bollose (pemfigo volgare, pemfigoide bolloso)
- alopecia areata

# Psoriasi:

- **che cosa è ?**
- **perché è ?**
- **perché occuparsene ?**
- **come occuparsene ?**

# Psoriasi:

- **che cosa è ?**
- perché è ?
- perché occuparsene ?
- come occuparsene ?

*malattia infiammatoria della cute con aumentata proliferazione epidermica  
solitamente*

*caratterizzata da lesioni eritematose con squame argentee”*

(Braun-Falco 2000)



non esistono criteri che consentano  
una classificazione univoca ed efficace

criteri attualmente utilizzati:

– **Morfologia:**

- » pustolosa vs non pustolosa
- » a placche, nummullare, guttata, girata, rupioide, ecc...

– **Distribuzione:** estensoria, inversa, seborroica, diffusa, ecc...

– **Estensione:** a lesioni singole, a lesioni multiple, generalizzata

– **Insorgenza:** a insorgenza precoce vs a insorgenza tardiva

– **Andamento:** stabile, instabile, eruttiva

# psoriasi volgare (cronica - in placche - stabile)

- forma più comune
- chiazze eritemato-squamose, abitualmente simmetriche



# psoriasi volgare (cronica - in placche - stabile)



# psoriasi volgare (cronica - in placche - stabile)

- lesioni uniformi, ben definite, con margini netti, di dimensioni variabili che, confluenndo, possono formare lesioni anulari o girate



# psoriasi volgare (cronica - in placche - stabile)

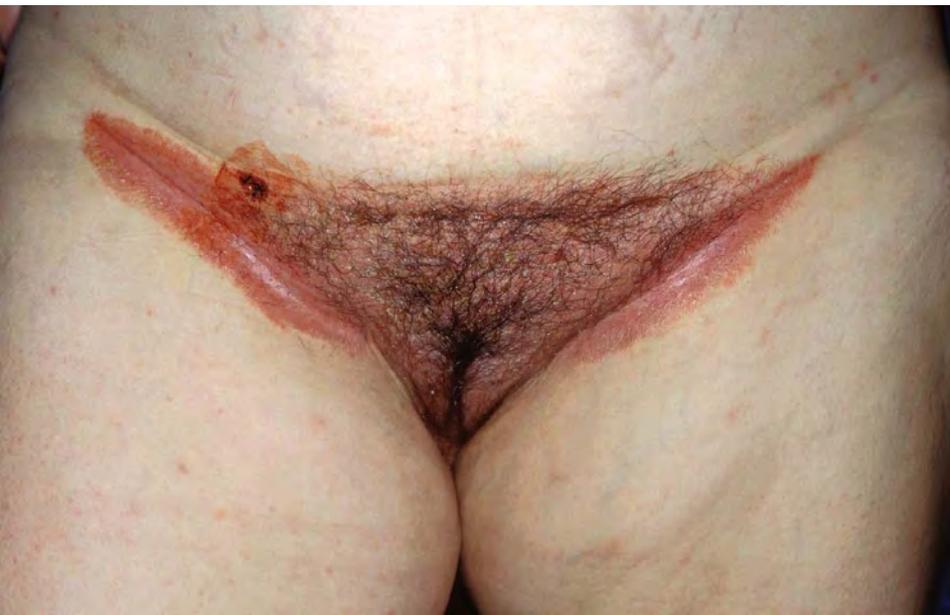
(variante rupioide)



# psoriasi volgare (cronica - in placche - stabile)

(sedi particolari: pieghe = psoriasi inversa)

- interessa inguini, vulva, ascelle, pieghe sottomammarie, piega interglutea
- desquamazione scarsa o assente per effetto della macerazione e della frizione, ma i margini della lesione sono sempre ben definiti
- la diagnosi può essere difficoltosa



# psoriasi volgare (cronica - in placche - stabile)

(sedi particolari: pieghe = psoriasi inversa)

difficile da differenziare dalla dermatite seborroica



# psoriasi volgare (cronica - in placche - stabile)

(sedi particolari: glande)

- chiazza singola
- abitualmente priva di squame, ma a margini netti
- può essere necessaria una biopsia per escludere l'eritroplasia di Queyrat o la balanite plasmacellulare di Zoon



# psoriasi volgare (cronica - in placche - stabile)

(sedi particolari: palmo - pianta)

- tipiche chiazze con squame fini e argentee
- oppure chiazze meno definite che simulano un eczema cronico
- possono essere presenti forme miste
- può essere difficile differenziare la psoriasi dall'eczema



# psoriasi volgare (cronica - in placche - stabile)

(sedi particolari: unghie)

- presente nel 25-50% dei casi, se cercata attentamente
- particolarmente nei casi di artropatia psoriasica
- la più frequente manifestazione è il “pitting”
- altre alterazioni sono il cambiamento di colore, l’ipercheratosi subungueale e l’onicolisi



# psoriasi instabile (psoriasi eritrodermica)

- forma instabile ab initio oppure forma stabile che evolve in una forma pustolosa o eritrodermica
- può essere precipitata da un troppo intenso trattamento steroideo o dalla sua brusca sospensione, ecc ...



# psoriasi instabile (psoriasi pustolosa)

- eruzione acuta di pustole sterili
- talvolta fasi di psoriasi volgare precedenti o seguenti
- sensazione di bruciore, improvvisa febbre e malessere
- andamento tumultuoso, ricadute frequenti
- importanti complicanze metaboliche, mortalità non trascurabile



# psoriasi guttata (eruttiva – a piccole chiazze)

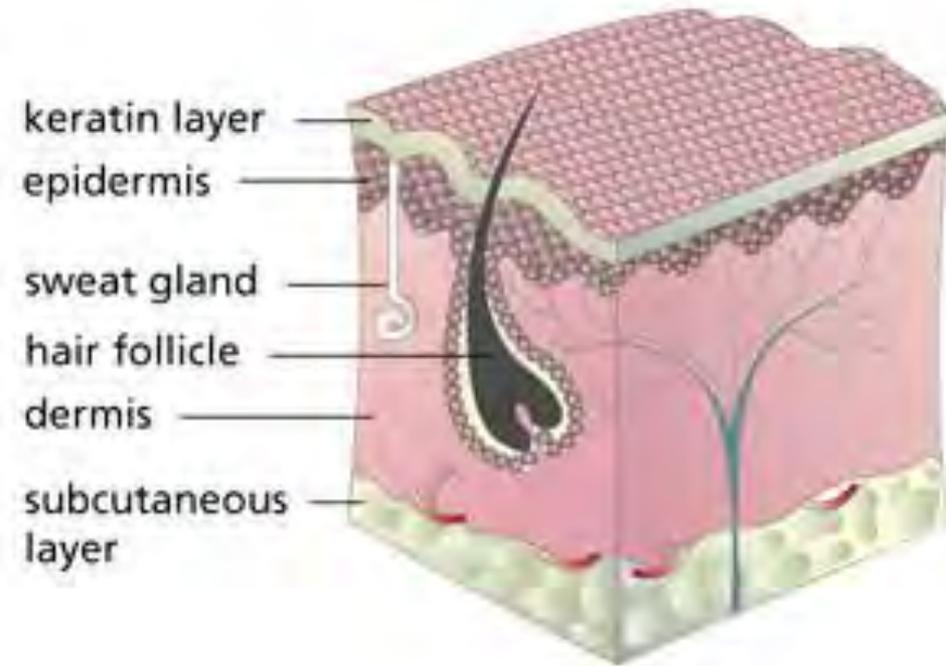
- “pioggia” di piccole lesioni che compaiono in maniera eruttiva
- diffuse più o meno su tutto l’ambito cutaneo, anche al volto
- più frequente nei bambini e nei giovani adulti
- spesso preceduta da una infezione streptococcica acuta



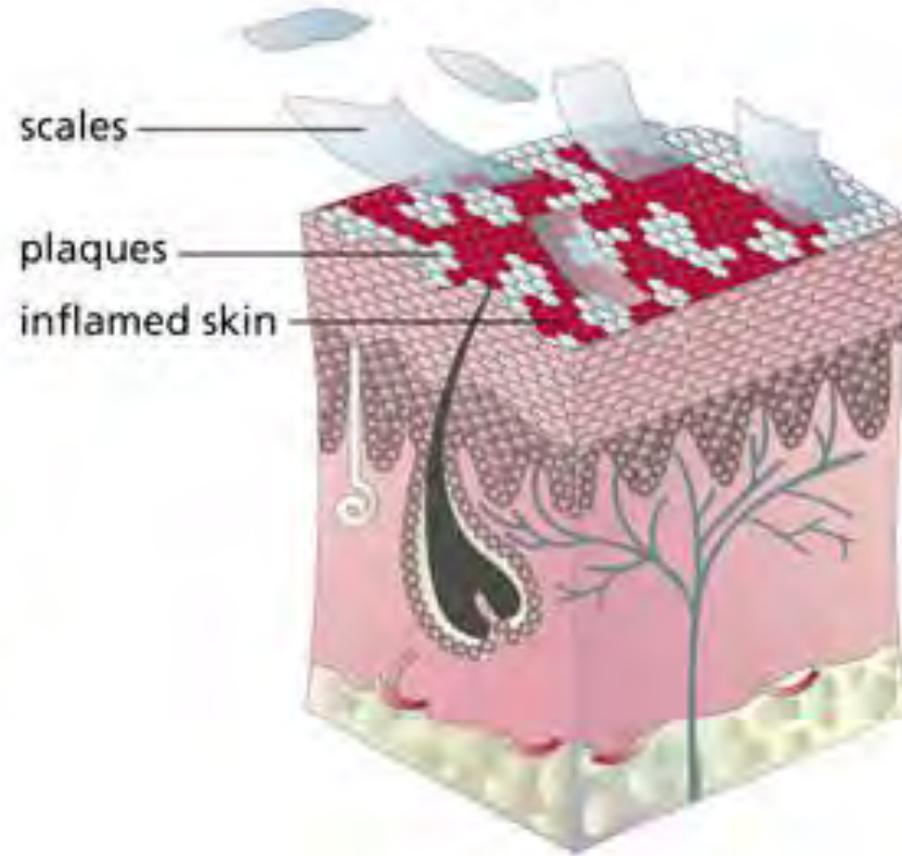
# Psoriasi:

- che cosa è ?
- **perché è ?**
- perché occuparsene ?
- come occuparsene ?

## Healthy Skin



## Psoriasis

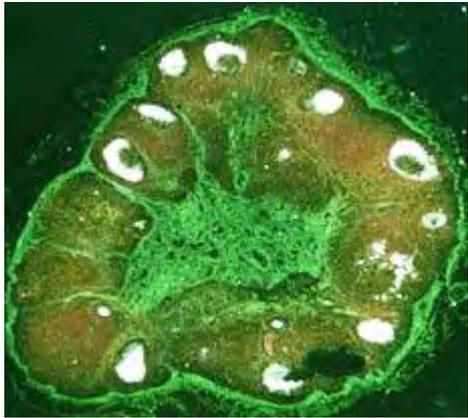
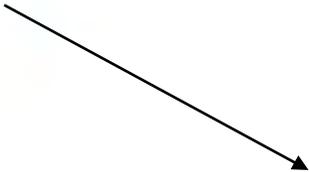
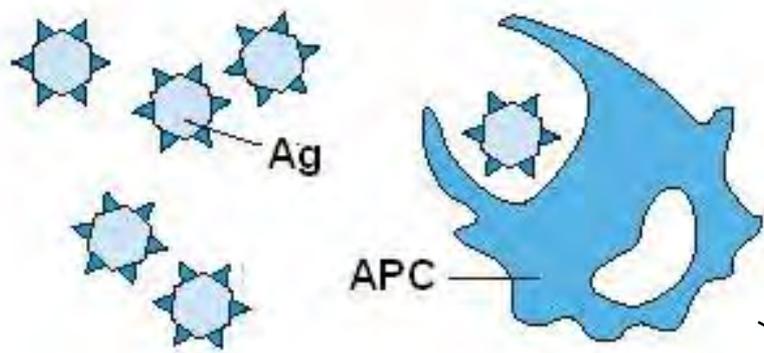


- ciclo cellulare 8 volte più rapido (36 vs 311 ore)
- numero di cellule in mitosi raddoppiate
- disordine della proliferazione dei cheratinociti
- anomala differenziazione cellulare



*Histology of psoriasis*

1. Marked hyperkeratosis with parakeratosis (abnormal maturation)
2. Loss of granular layer
3. Epidermal acanthosis and elongation of rete ridges (reflecting hyperproliferative state)
4. Vascular dilatation (these vessels are abnormal as well). Generalised inflammation can also be seen, with T-lymphocytes in the dermis and epidermis.



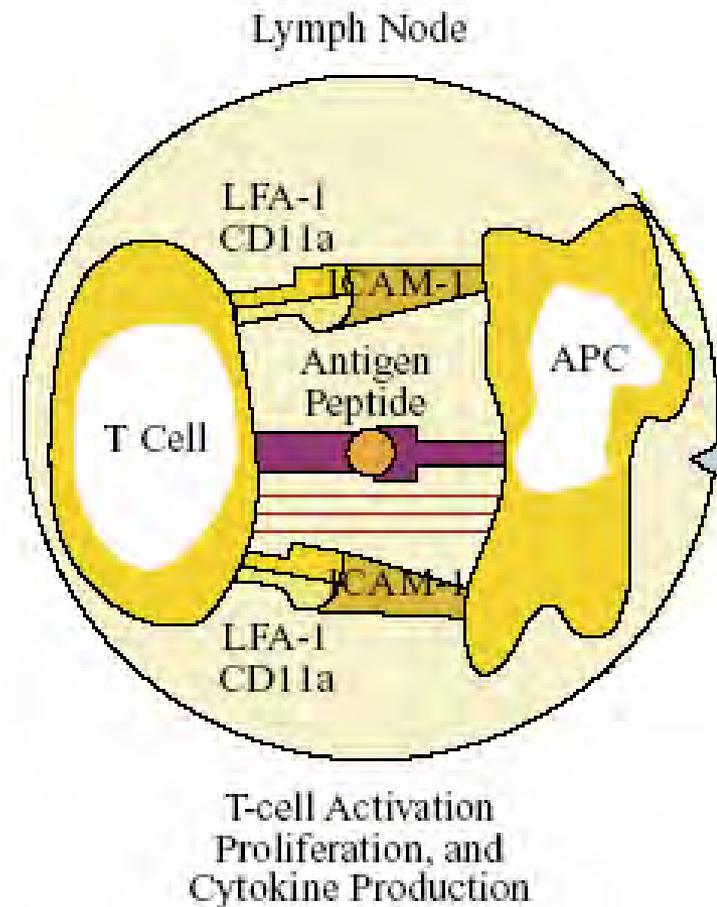
Linfonodo

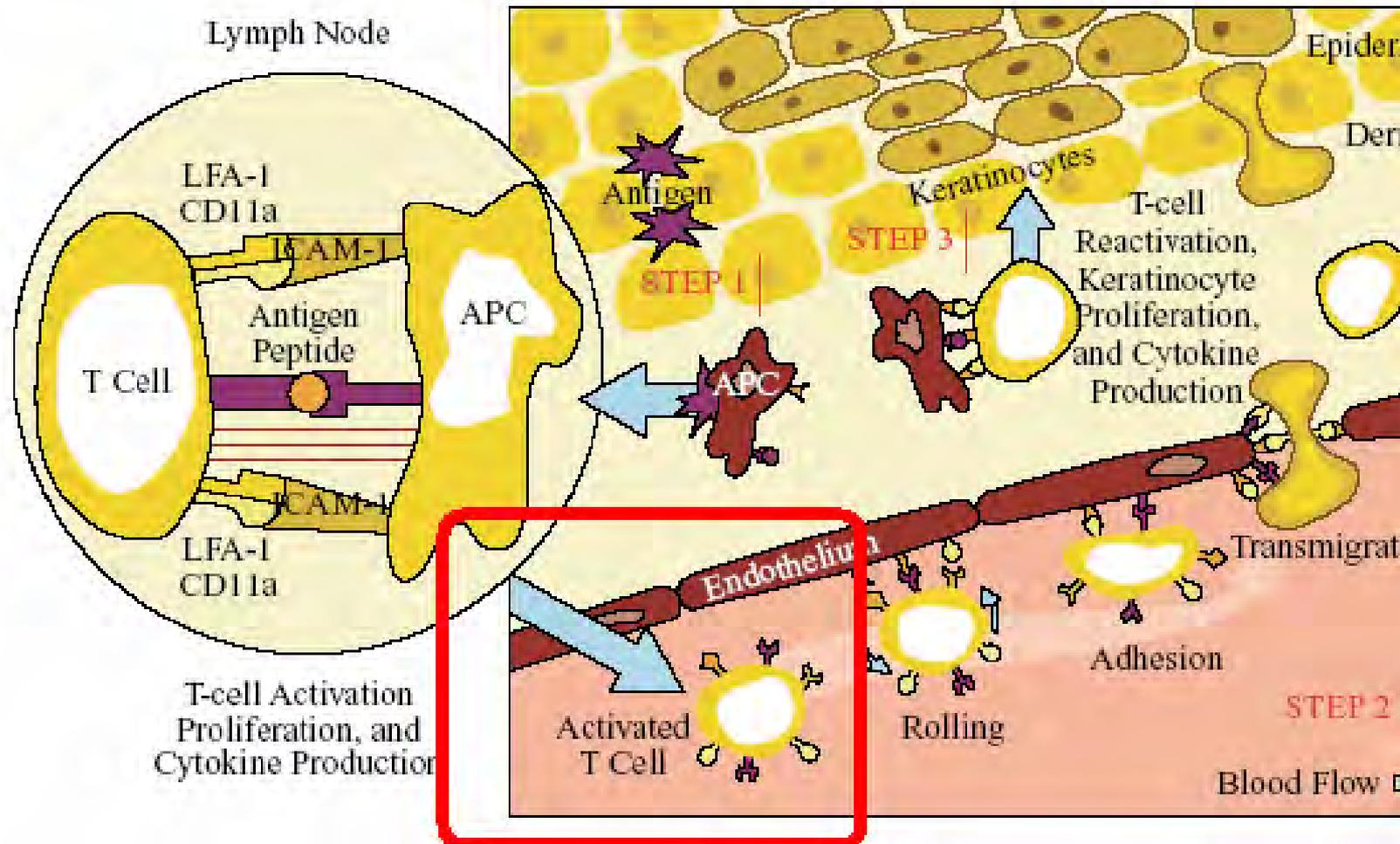
## Step 1: Attivazione dei linfociti-T

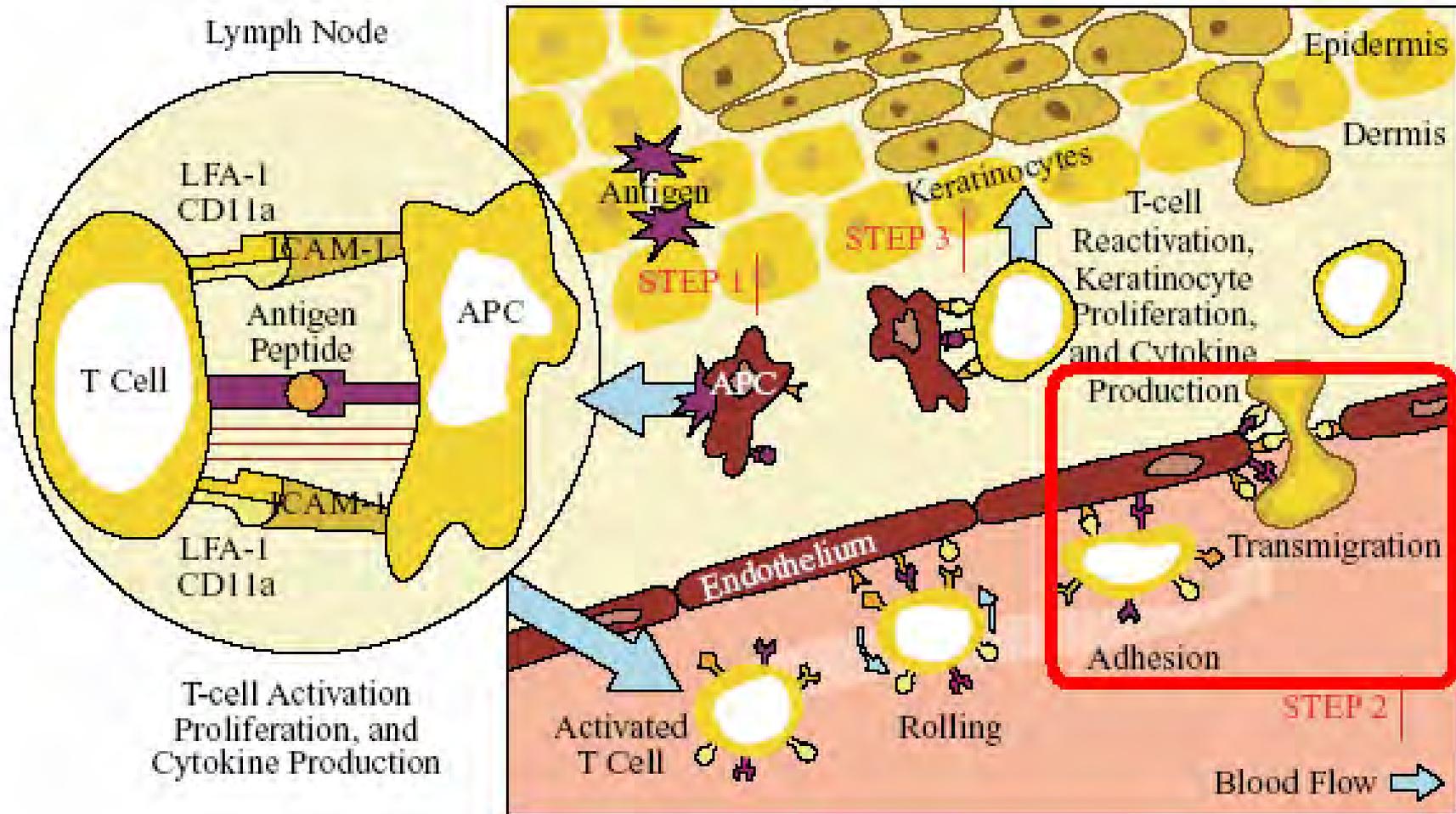
due tipi di segnale:

Ag-specifici (Ag -> recettori T cell)

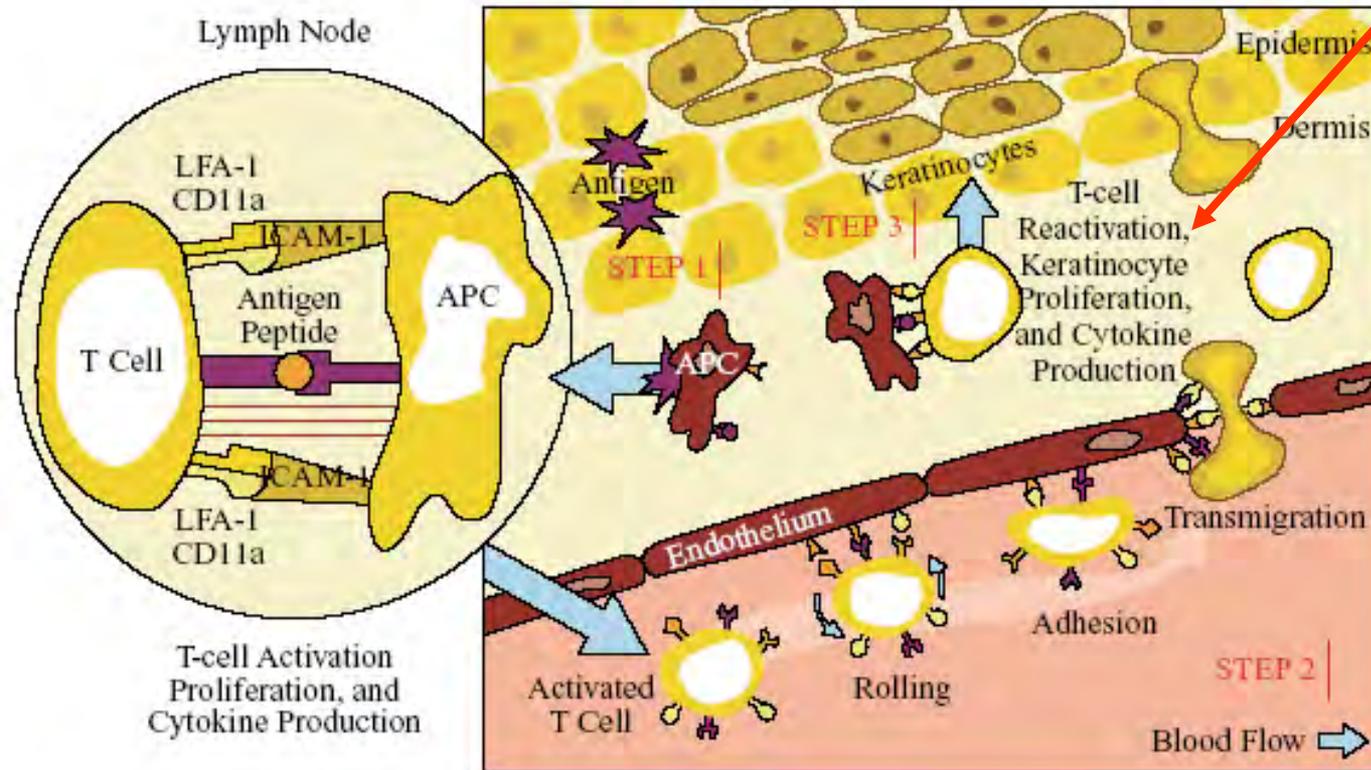
Ag-aspecifici (molecole T cell -> ligandi APC)



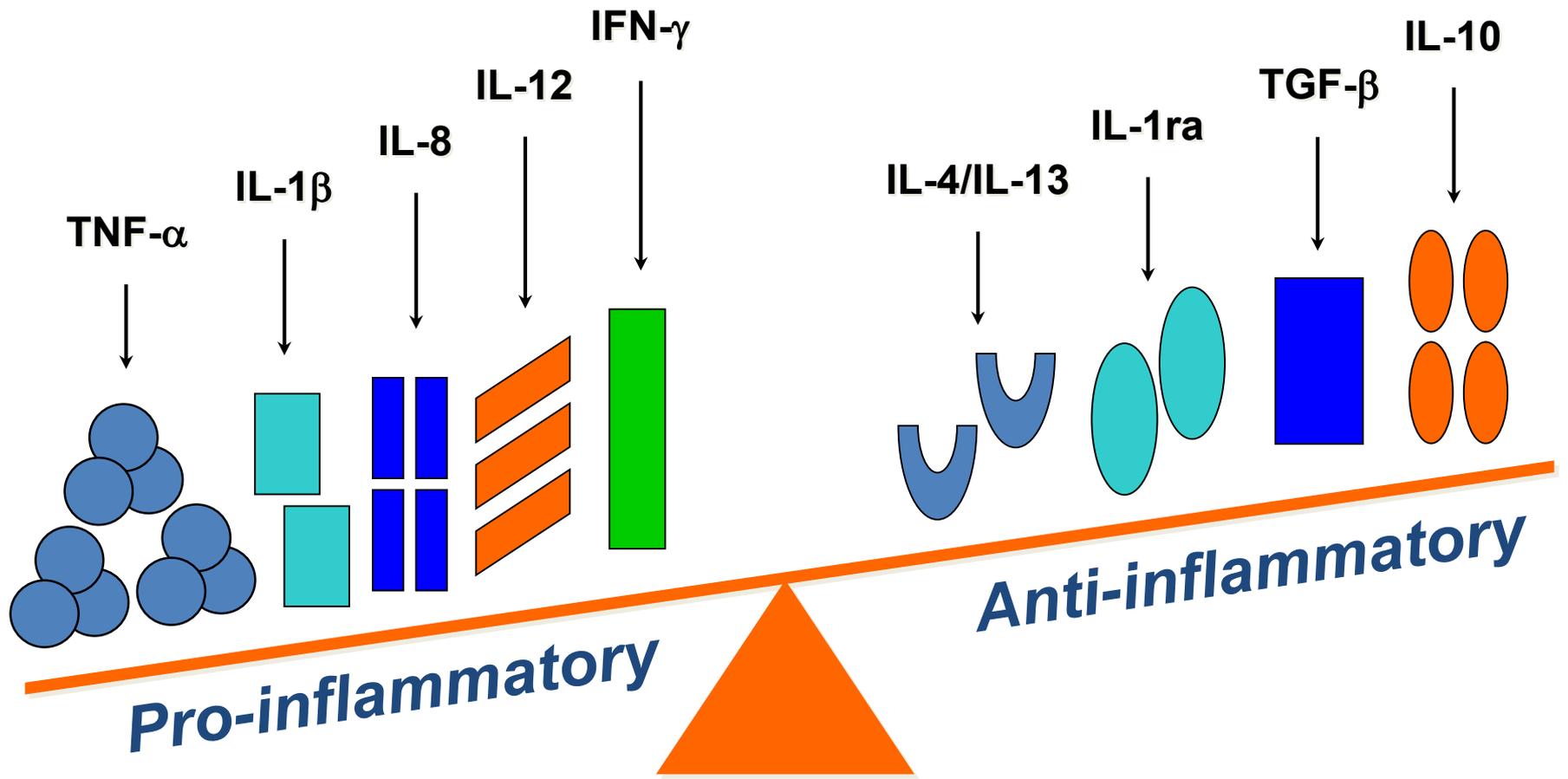


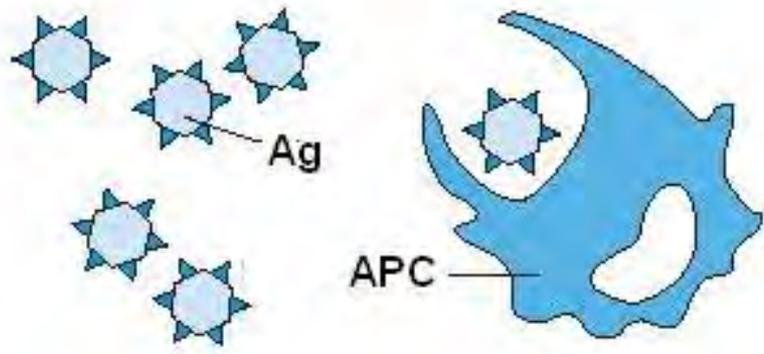


**Step 2: Adesione dei linfociti T all'endotelio e passaggio nel derma e nell'epidermide**



**Step 3:**  
L'attivazione dei  
linfociti-T nel  
derma e  
nell'epidermide  
genera i  
cambiamenti nel  
ritmo di  
replicazione dei  
cheratinociti



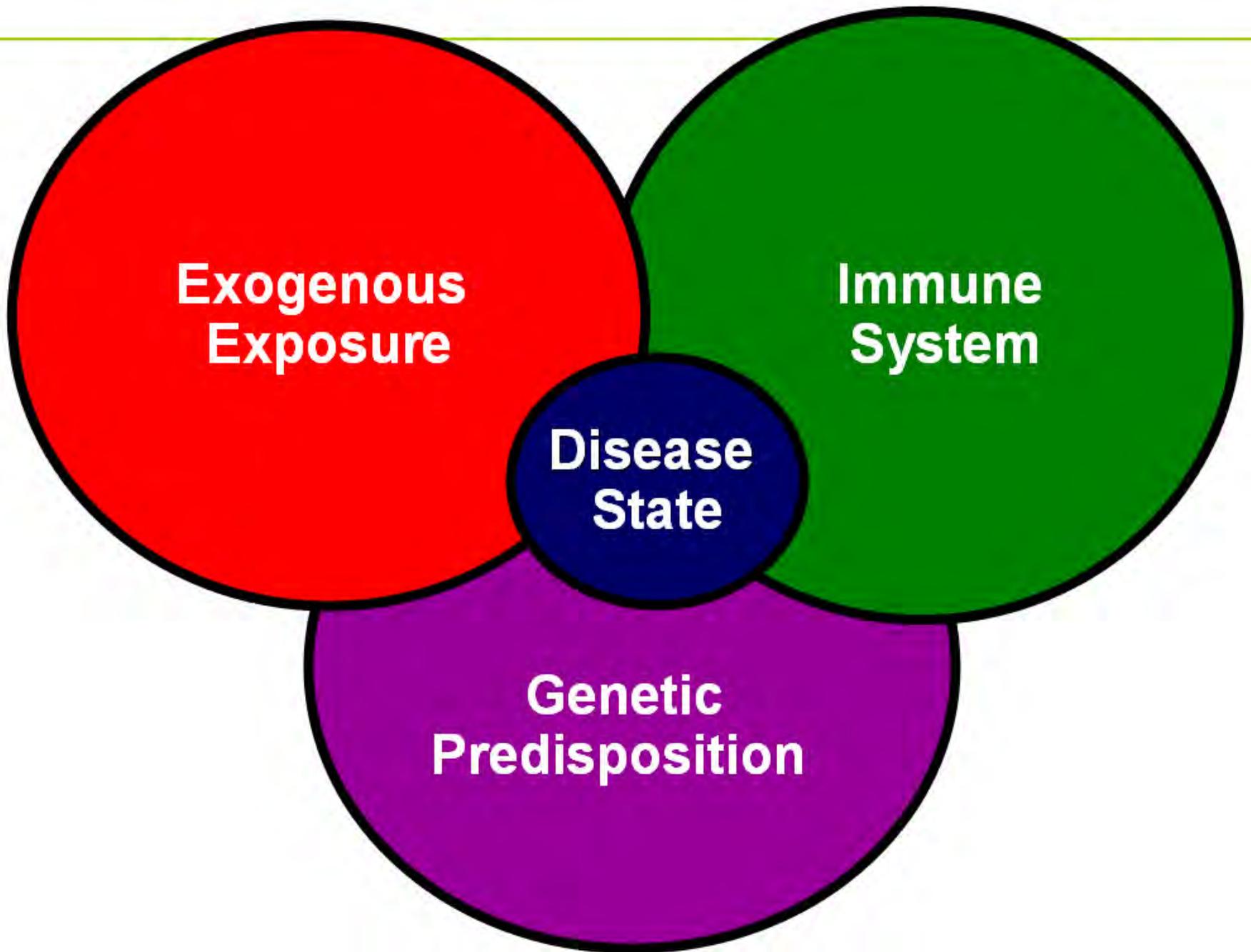




la proteina M dello streptococco  $\beta$ -emolitico presenta una lunga sequenza aminoacidica comune con le cheratine umane di tipo 1

T-cells dirette contro la proteina M potrebbero cross-reagire con specifici epitopi presentati dai cheratinociti

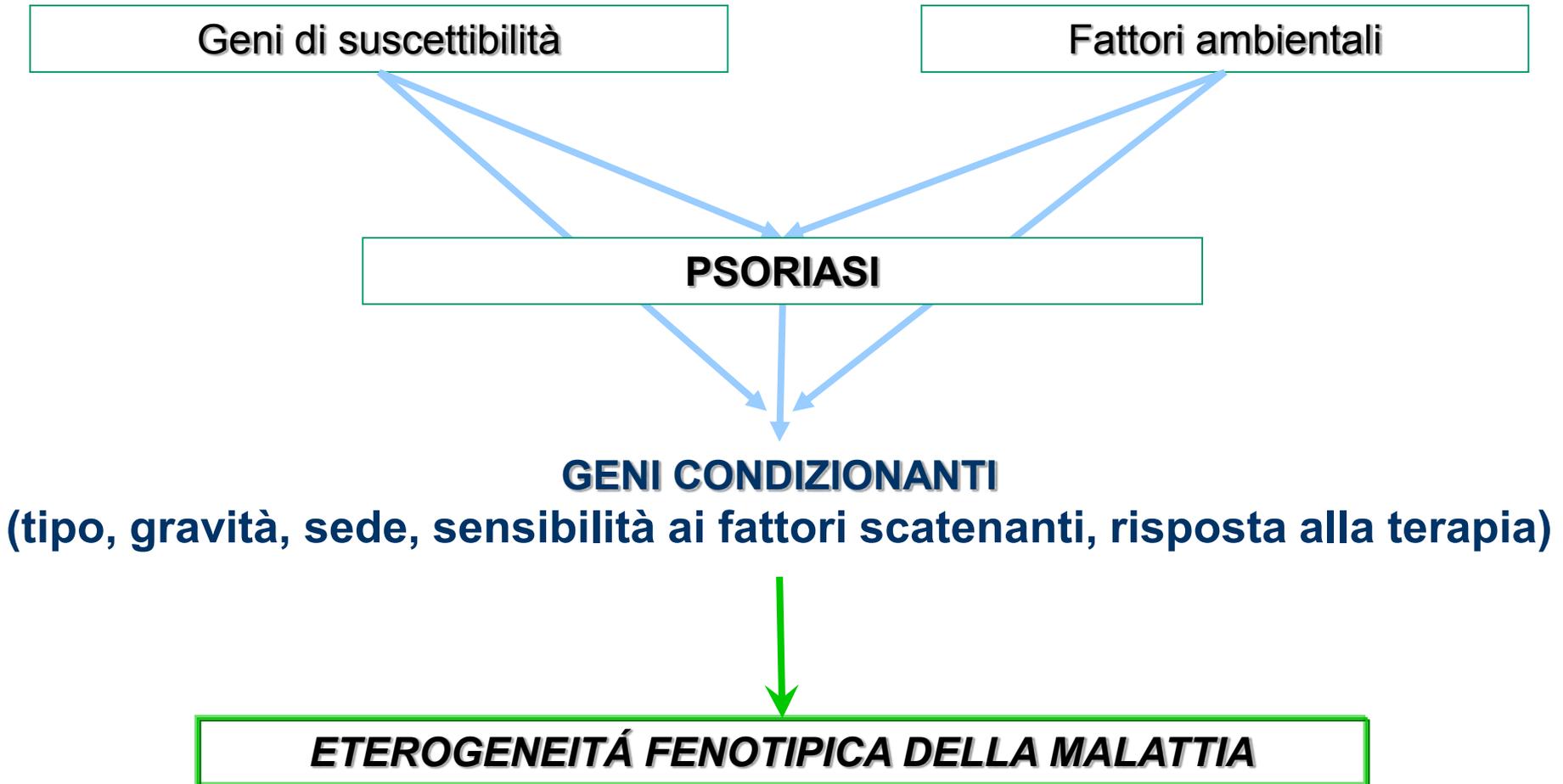




# Familiarità

PSORS 1	6p21.3
PSORS 2	17q25
PSORS 3	4q34
PSORS 4	1q21
PSORS 5	3q21
PSORS 6	19p13
PSORS 7	1p35-p34
PSORS 9	4q31
...	2p,4q21,6q,7,8q24,10q22-q23,11p13,14q31-q32,15q,16q12-q13,19p13,20p,ecc...

# Patogenesi multifattoriale della psoriasi



# Psoriasi:

- che cosa è ?
- perché è ?
- **perché occuparsene ?**
- come occuparsene ?



# incidenza

- **Rochester (USA), 1980-1983**
- pazienti che hanno richiesto per la prima volta nella loro vita cure mediche per una malattia diagnosticata come psoriasi
- 132 casi

**60.4 / 100,000 / anno (1/1655)**



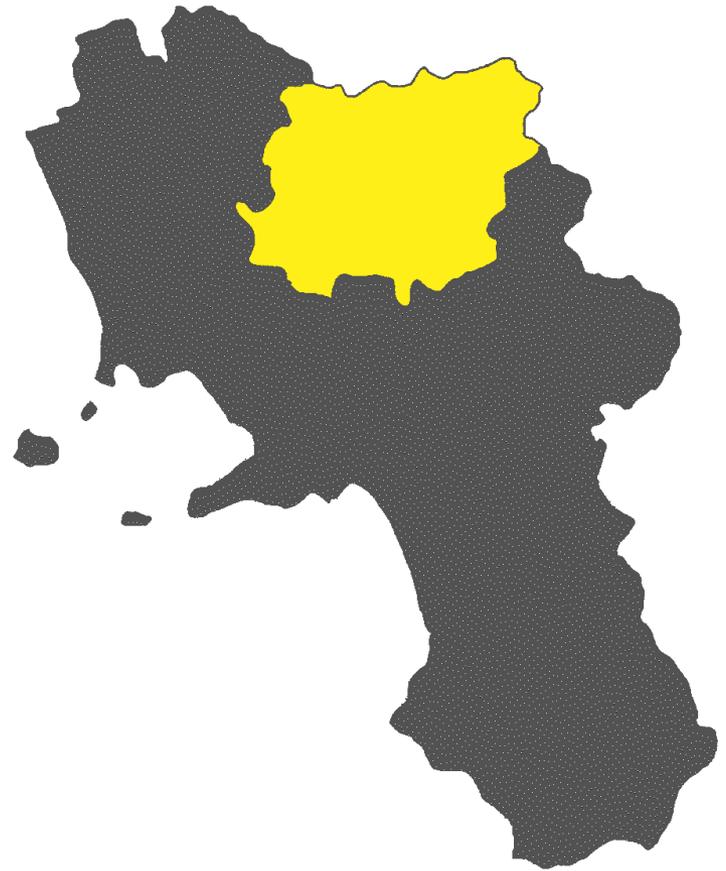
# incidenza

**Provincia di Benevento:**

**150 – 200 nuovi casi per anno**

**Regione Campania:**

**3000 – 4000 nuovi casi per anno**



# prevalenza

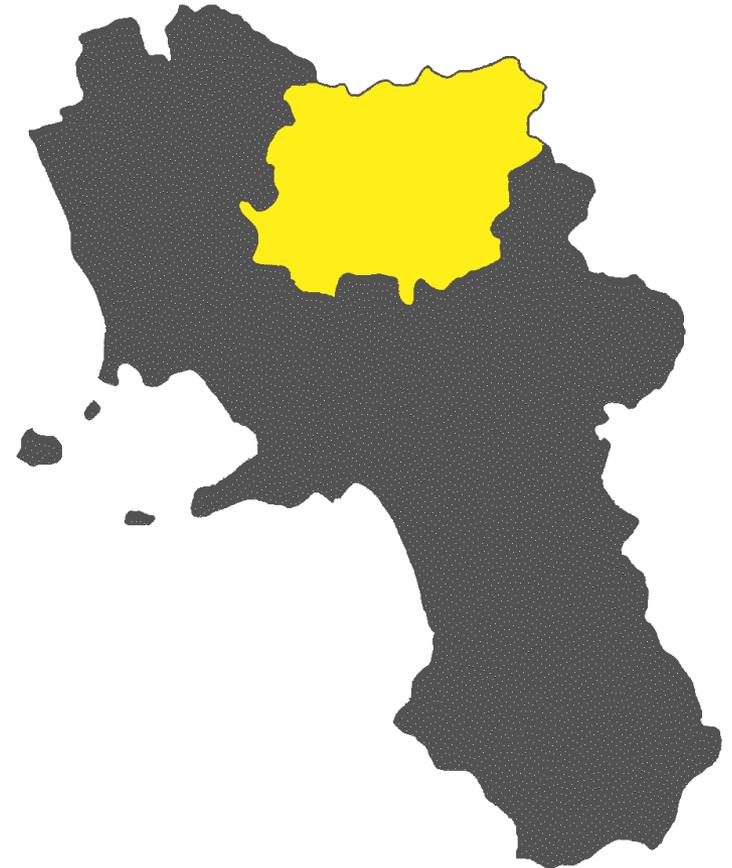
nonostante tassi di incidenza bassi, **la prevalenza della psoriasi è alta**  
a causa della cronicità e della mancanza di cure risolutive

**Provincia di Benevento: 2.7%**

**8.000 persone affette**

**Regione Campania:**

**170.000 persone affette**

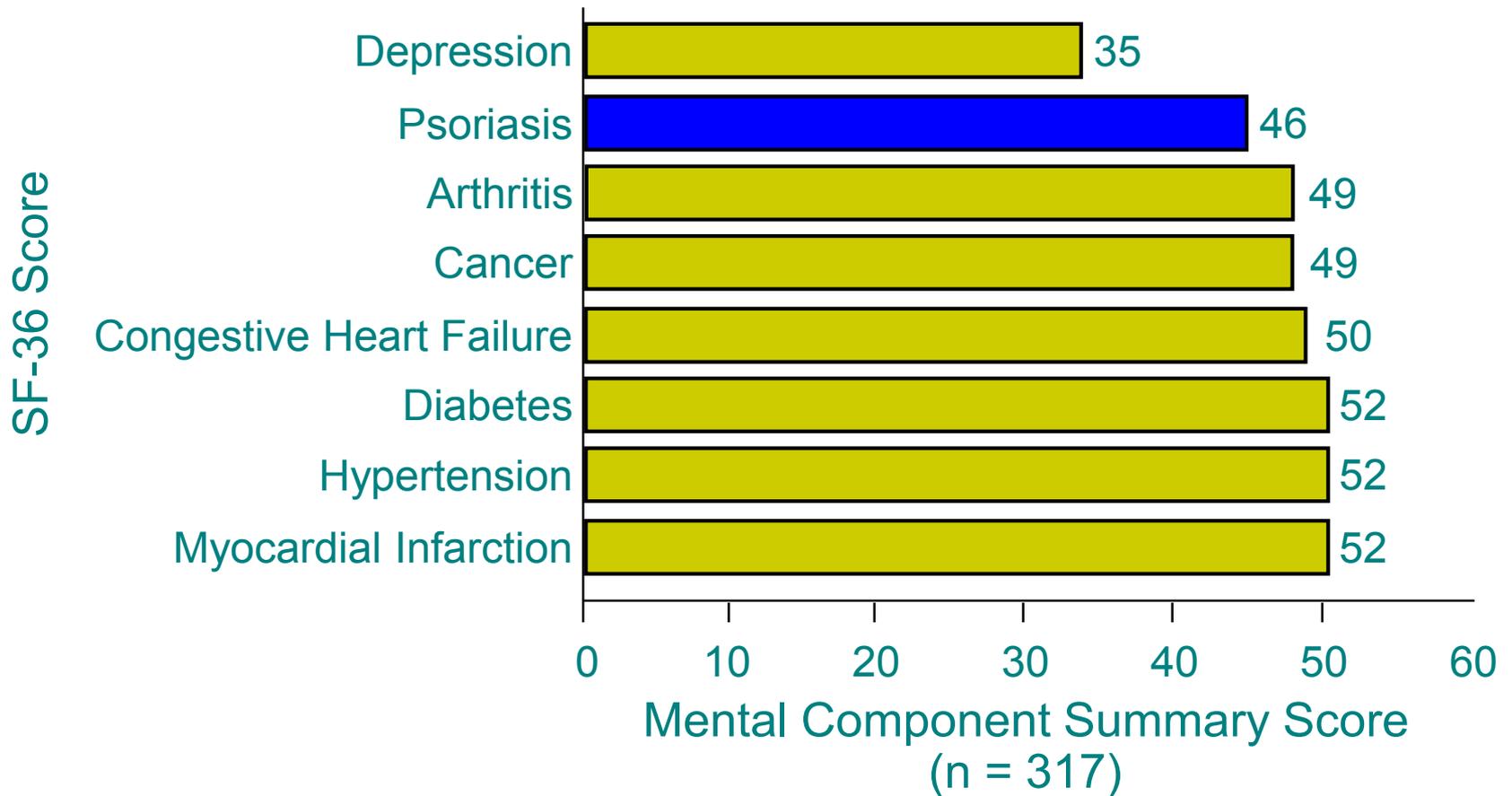


# perché trattare la psoriasi !?

- è solo un problema estetico ...
- non esistono cure efficaci ...
- i farmaci sono pericolosi ...
- tanto prima o poi recidiva ...



# Impatto in termini di decadimento cognitivo

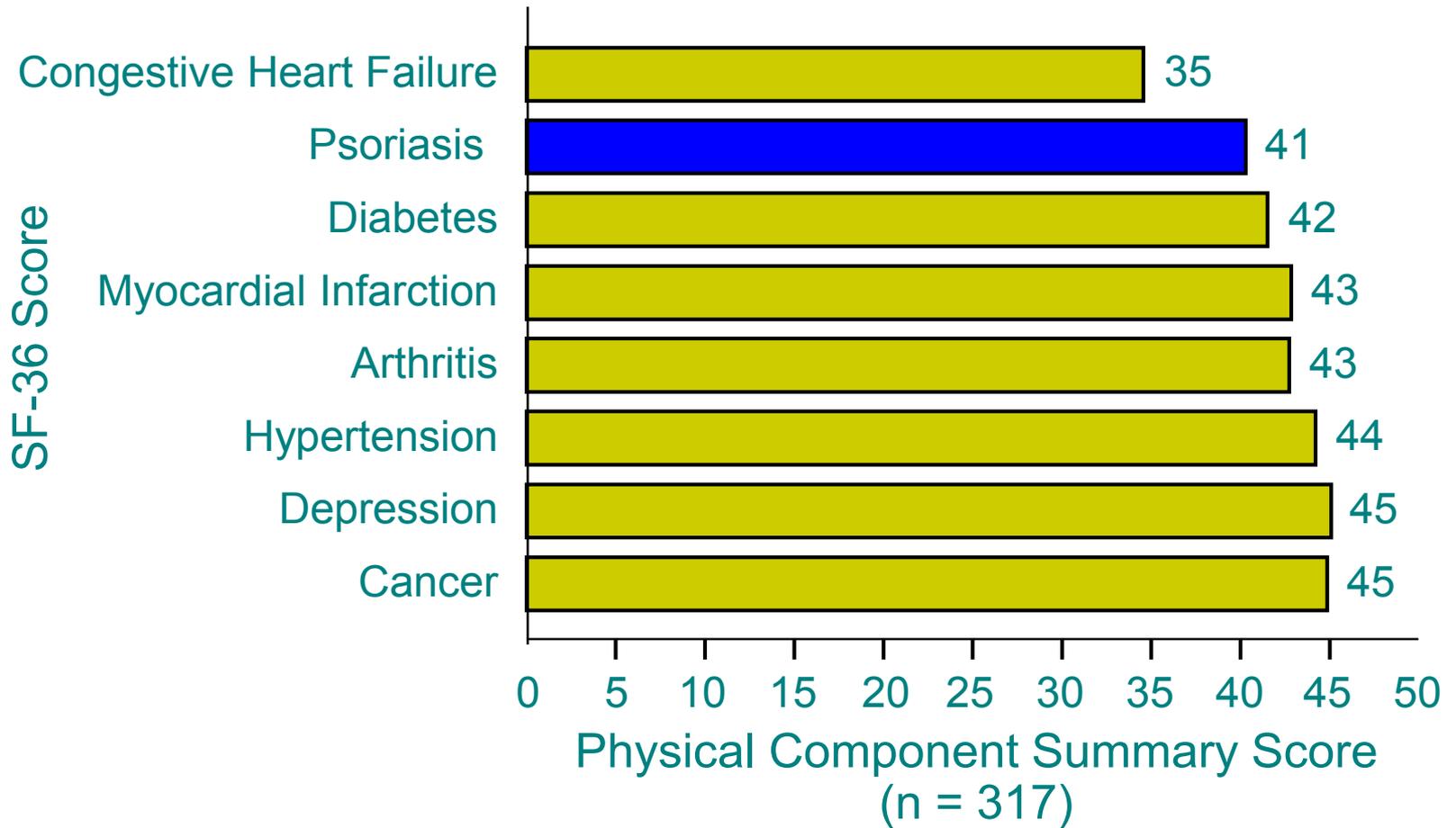


**l'impatto della psoriasi è in genere sottovalutato  
in realtà essa può condizionare pesantemente la qualità della vita:**

- **Relazioni sul posto di lavoro**
- **Relazioni familiari**
- **Intimità**
- **Amicizie**
- **Esclusione dalle strutture pubbliche (piscine, saune etc..)**
- **Trovare lavoro**
- **Suicidio**



# Impatto in termini di decadimento fisico





# Da malattia della pelle verso un concetto di “malattia sistemica”

- La psoriasi è stata per lungo tempo considerata una malattia esclusivamente cutanea.
- Più recenti studi indirizzati alla comprensione dei meccanismi fisiopatologici della psoriasi e delle sue comorbidità hanno evidenziato la **natura sistemica** della malattia.

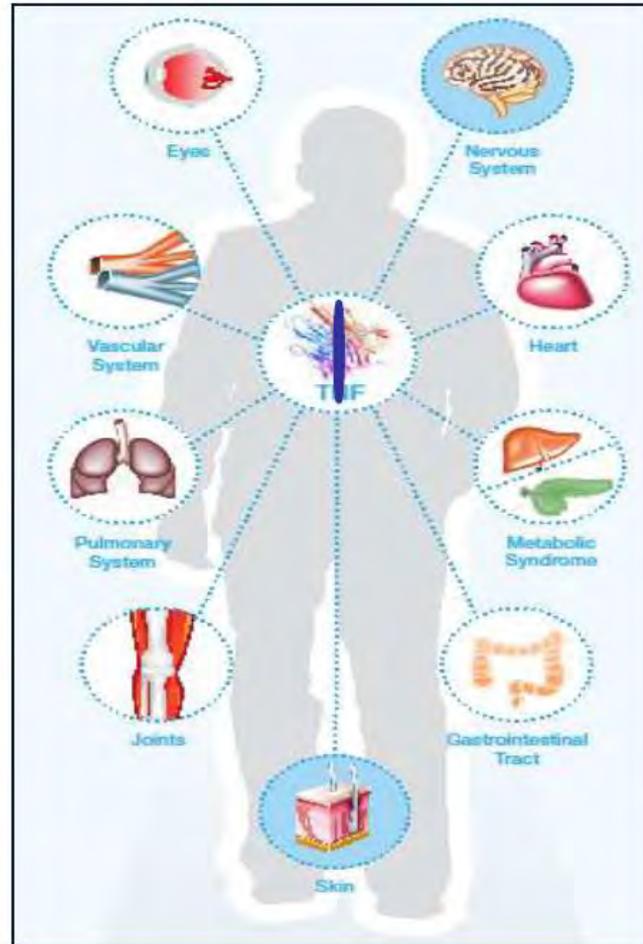
Condizione patologica multi-organo sostenuta da un processo infiammatorio sistemico

Uveitis

CV disease  
(vascular)

Chronic obstructive  
pulmonary disease,  
sleep-disordered  
breathing

Psoriatic arthritis



Depression, fatigue,  
disturbed sleep,  
cognitive impairment

CV disease  
(heart)

Metabolic syndrome  
(diabetes,  
dyslipidaemia)

Crohn's disease

Psoriasis

# Vorrei soltanto una vita normale!

“I just want a normal life”

**David, 30.** *Psoriasis impacts on family and work life*

“I can't do my job properly. I can't take the kids swimming and I find it difficult to stand up for more than 10 minutes. I've tried most of the current available treatments and now am getting desperate.”



**Frances, 50.** *Suffered from psoriasis since her twenties*

“I've heard of this totally new treatment called Raptiva... My doctor tells me it works with people like me who haven't done well on other treatments.”

