

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DEL PAZIENTE AFFETTO DA PSORIASI.

Paola Tribuzi
U.O.S.D. Dermatologia
Ospedale Belcolle
Viterbo



Roma
14-16 settembre 2016

Istituto Superiore di Sanità,
Viale Regina Elena 299, Roma

www.agorapenitenziaria.it

PSORIASI

- Dermopatia a patogenesi multifattoriale (**fattori genetici ed ambientali**) ad andamento cronico - recidivante caratterizzata da lesioni cutanee eritemato - squamose localizzate alle sedi estensorie e possibile coinvolgimento articolare.
- Prevalenza: 3% della popolazione italiana (1 milione e 600mila)





Psoriasi...una malattia sistemica

- **Manifestazioni extracutanee**
- **Comorbidità**

ARTRITE PSORIASICA

- Artrite cronica, siero-negativa, può interessare il sistema osteo-articolare assiale o periferico

➤ tessuto sinoviale

➤ sito di inserzione dei tendini



Flogosi

Erosione ↔ Osteoproduzione



- Rapporto tra esordio dell'artrite e manifestazioni cutanee tipiche:

- 50.8% successivo
- 37.1% simultaneo
- 12.1% precedente

- Range di prevalenza: 5-42%
- M : F = 1.3 : 1
- Picco d'incidenza nella 4° e 5° decade

COMORBIDITA'

Patologie con impatto sulla qualità della vita

Ansia / depressione

Patologie con meccanismo patogenetico simile

Morbo di Crohn

Malattia celiaca

Patologie delle cellule T attivate a livello cutaneo

Linfomi cutanei a cellule T

Patologie con componente infiammatoria cronica

Dislipidemia aterogenica

Iperensione arteriosa

Obesità

Diabete

Gotta

Iperomocisteinemia

Steatoepatiti non alcoliche

Malattie cardiovascolari

Patologie da farmaci

Psoriasi e rischio cardiovascolare

Sindrome metabolica

Fattori coinvolti nella sindrome metabolica

- Obesità addominale
- Dislipidemia aterogenica
- Aumentata pressione arteriosa
- Insulino resistenza \pm intolleranza al glucosio
- Stato proinfiammatorio
- Stato protrombotico



La presenza concomitante di questi fattori aumenta significativamente il rischio di malattie cardiovascolari rispetto ai singoli fattori isolati

TERAPIA

- Terapie Topiche —————→ galenici, corticosteroidi, calcipotriolo, tacalcitolo
- Fototerapia —————→ UVB nb, UVA-UVB, UVA+psoraleni
- Terapie sistemiche —————→ farmaci tradizionali
farmaci biologici

Potential Adverse Effects of Traditional Systemic Agents

Agents

Potential Adverse Effects

UVB

- Melanoma
- Non-melanoma skin cancer
- Skin aging

PUVA

- Melanoma
- Non-melanoma skin cancer
- Skin aging

Methotrexate

- Hepatotoxicity
- Bone marrow toxicity
- Teratogenicity
- Pulmonary toxicity

Potential Adverse Effects of Currently Available Systemic Agents

Agent	Potential Adverse Effects
Cyclosporine	<ul style="list-style-type: none">•Nephrotoxicity•Hypertension•Malignancy
Acitretin	<ul style="list-style-type: none">•Mucocutaneous side effects•Teratogenicity in combination with alcohol•Lipid abnormalities

References 1. Lebwohl M, Ali S. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:649–661. 2. Mrowietz U et al. *Br J Dermatol* 1999;141:424–429. 3. Altmeyer PJ et al. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:977–981.

IMPIEGO DEI FARMACI BIOLOGICI NELLA PSORIASI

- In tempi molto recenti, è stata sviluppata una nuova categoria di farmaci sistemici:
I FARMACI BIOLOGICI. Essi rappresentano un'importante novità terapeutica nella cura della psoriasi di grado moderato-severo.
- Ottimo profilo di tollerabilità a lungo termine
- Profilo di efficacia e sicurezza

Ruolo del TNF- α nella PsO e nella PsA

- E' una citochina pro-infiammatoria centrale in AP/psoriasi
- E' prodotto da più cellule cutanee
 - Cheratinociti, dendrociti dermici, macrofagi, mastociti cellule T attivate
- E' aumentato nel siero e nelle placche psoriasiche e i livelli diminuiscono dopo trattamento
- Le concentrazioni sono aumentate nella sinovia dei pazienti colpiti
- I livelli correlano direttamente con il PASI



FARMACI BIOLOGICI

- **INFLIXIMAB** →
 - Anticorpo monoclonale chimerico con alta affinità per il **TNF- α** , legandosi al complemento provoca la lisi delle cellule che esprimono in superficie **TNF- α** come i linfociti T
- **ADALIMUMAB** →
 - Anticorpo monoclonale anti **TNF- α** umano; ogni anticorpo lega due molecole di TNF formando macrocomplessi stabili
- **ETANERCEPT** →
 - Formato dalla fusione di due recettori per il **TNF- α** e la porzione Fc di una IgG1 umana; mima l'effetto inibitorio dei recettori solubili naturali del **TNF α** ; legandosi al TNF in eccesso, aiuta a ripristinarne i livelli *fisiologici*
- **GOLIMUMAB** →
 - Anticorpo monoclonale umano IgG1k prodotto da una linea cellulare di ibridomi murini con tecnologia DNA ricombinante.

FARMACI BIOLOGICI

- **USTEKINUMAB** → • Anticorpo monoclonale interamente umano IgG1k che si lega con elevata affinità e specificità alla subunità proteica p40 delle citochine IL-12 e IL-23 solubili, impedendone il legame e l'attivazione dei rispettivi recettori che sono espressi sulla superficie delle cellule immunitarie.
- **SECUKINUMAB** → • Anticorpo monoclonale umano IgG1 che lega selettivamente IL-17A inibendone l'interazione con il suo recettore

I. Anamnesi ed esame obiettivo

- Gravidanza/allattamento
- Storia di tubercolosi o di esposizione al bacillo di Koch
- Altre infezioni attive gravi (HIV, EPATITI,)
- Neoplasie maligne
- Altre patologie

muscolo-scheletriche

Sconsigliati!

neurologiche,

cardiache



Sconsigliati!

Insufficienza cardiaca
congestizia di classe III-IV
NYHA

Patologie demielinizzanti:

- Sclerosi multipla
- Sindrome di Guillain-Barrè e polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica



INIZIO TRATTAMENTO CON ETANERCEPT



PZ. DOPO 6 MESI DI TERAPIA



INIZIO TRATTAMENTO CON ADALIMUMAB



PZ DOPO 6 MESI DI TERAPIA

Rischio infettivo

- Il profilo benefici-rischi dei farmaci biologici, soprattutto a lungo termine non è completamente definito. Ciò vale in particolare per **eventi avversi rari ma gravi legati alla immunosoppressione (infezioni, riattivazione di virus lenti, di infezione tubercolare latente e di tumori)**
- Questi rischi vanno confrontati con i benefici attesi che, nella psoriasi sono legati a un miglioramento del quadro clinico senza incidere sull'evoluzione della malattia

Rischio di TBC con farmaci biologici

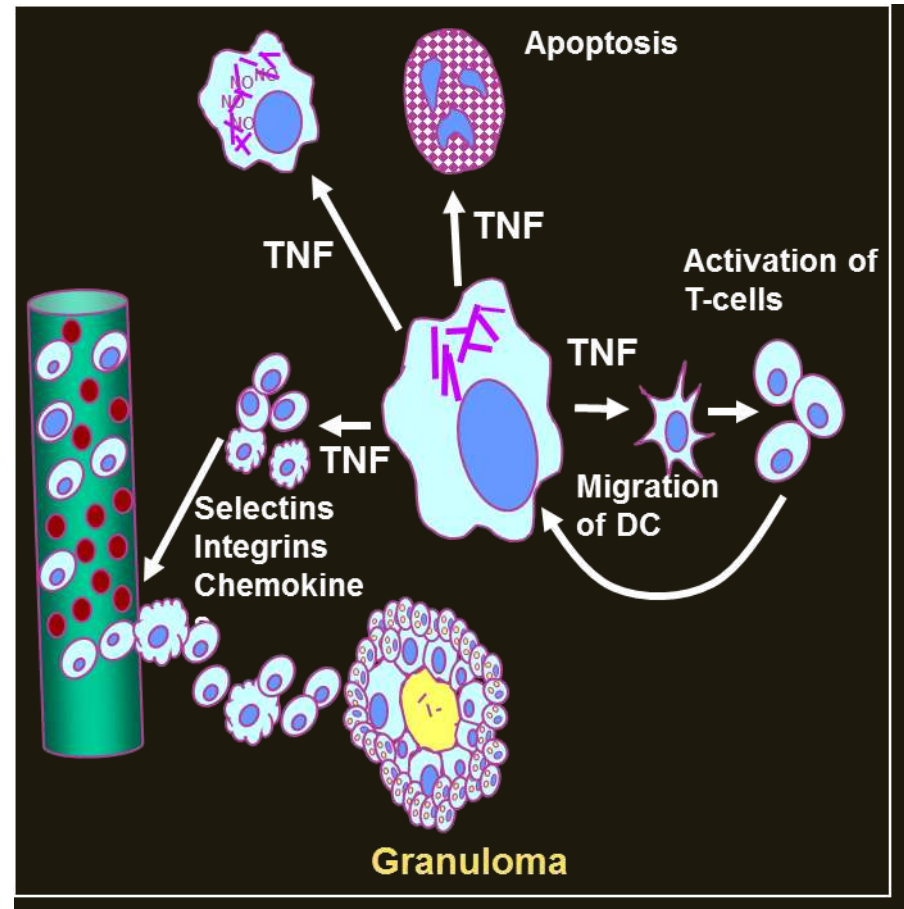
- Rischio maggiore con Infliximab e Adalimumab (*anticorpi monoclonali*) rispetto ad Etanercept (*recettore solubile*)
- Capacità degli anticorpi monoclonali di indurre apoptosi nei linfociti T che esprimono TNF mediante la formazione di legami crociati con il TNF transmembrana
- Un recente studio identifica come uno dei meccanismi principali responsabili del diverso rischio di infezione tubercolare, *l'inibizione dell'attivazione dei linfociti T e della produzione di interferon-gamma da parte di Infliximab e Adalimumab* (effetti non riscontrati con Etanercept)

TNF α in Immunity to *Mycobacterium Tuberculosis*

- **Granulomas** = immunological strategy¹
 - for containing intracellular infections that cannot be eradicated by host defences.
- **Latent tuberculosis**²
 - Infection maintain in semi-dormant state
 - Requiring integrity of granulomas
- **WHO active TB estimation**³
 - 50 / 100.000 in Europe
 - 343 / 100.000 in Africa

TNF is essential for the formation and maintenance of granulomas

An estimated 1/3 of the world population has latent TB



¹Wallis et al, *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41:S194–8.

²Keane et al, *Rheumatology*. 2005;44:714-720.

³Theis et al, *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:19-30.

Picture adapted from Korbel et al, *Microbes and Infection* 2008;10:995-1004.

Protocollo condiviso sullo screening antitubercolare

- **Anamnesi** (*con particolare attenzione all'identificazione dei pz. a rischio*)
- Rx torace (*doppia proiezione*)
- **Intradermoreazione di Mantoux** (*prima di iniziare la terapia con anti-TNF-alfa e ogni 12 mesi per la durata della terapia*)
- **QuantiFERON TB Gold**

Chemioprofilassi TBC

- Isoniazide 5 mg/kg (max 300 mg/die) per 9 mesi
- Possibilità di iniziare il trattamento con anti-TNF-alfa dopo 4 settimane
- Il protocollo terapeutico per la TBC latente non ha effetti a lungo termine sulla progressione verso la forma attiva dei nuovi casi di infezione (*presumibile efficacia solo nel periodo di somministrazione del trattamento*)

HCV e Anti-TNF

- Il pz. con Epatite C presenta in generale un minor rischio di riacutizzazione virale rispetto all'Epatite B.
 - In letteratura segnalati molti casi di pz. con Pso/PsA e concomitante Epatite C cronica trattati con Farmaci biologici
 - Nella maggior parte dei casi il trattamento con anti-TNF-alfa non ha indotto alterazioni significative della carica virale o della funzionalità epatica (**1-2**).
-
- **1** Magliocco MA, Gottlieb AB. Etanercept therapy for patients with psoriatic arthritis and concurrent hepatitis C virus infection: report of 3 cases, *J Am Acad Dermatol* 2004;51:580-4.
 - **2** Linardaki G, Katsarou O, Ioannidou P, et al. Effective etanercept treatment for psoriatic arthritis complicating concomitant human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection. *J Rheumat* 2007;34:1353-6.

Linee guida

- Prima di intraprendere un trattamento con un farmaco anti-TNF-alfa è necessario effettuare lo screening per l'infezione da HCV
- Valutare la presenza di anticorpi anti-HCV
- Se positivi procedere alla determinazione quantitativa dell'HCV-RNA

HBV e TNF

- Il TNF inibisce la replicazione del virus dell'epatite B (HBV) e favorisce la risposta immunitaria dell'organismo legata ai linfociti T nei confronti di questo virus contribuendo alla clearance virale da parte degli epatociti.
- La terapia con anti-TNF alfa potrebbe riattivare l'infezione virale con esiti potenzialmente fatali.

Psoriasis, hepatitis B, and the tumor necrosis factor-alpha inhibitory agents: A review and recommendations for management

Amanda Abramson, MD,^a Alan Menter, MD,^a and Robert Perrillo, MD^b
Dallas, Texas

Dosaggio HBV-DNA (se negativo trattamento con anti TNF- e ripetere il dosaggio delle transaminasi ogni 2 mesi e HBV-DNA ogni 6 mesi)

1. Tutti i pazienti devono fare uno screening
2. I pazienti con “moderate to severe plaque psoriasis HBsAg pos” o quelli con evidenza di infezione HVB passata possono essere sottoposti a terapia con anti TNF
3. Uso dell’etanercept in prima linea nei pazienti HBsAg pos
4. Come trattare i pazienti HBsAg neg/antiHBc pos rimane dubbio
5. Particolare attenzione ai pazienti con concause di aumento delle transaminasi (es. obesità)
6. Invio a specialisti per una gestione multidisciplinare nei casi controversi


Se positivo, valutare con l’infettivologo la possibilità di iniziare terapia con lamivudina o entecavir o tenofovir e intraprendere trattamento con anti-TNF



Problematiche del detenuto affetto da psoriasi

ASPETTI PSICO-SOCIALI

- Gli aspetti emergenti finora indicati e la natura cronica e inguaribile della malattia determinano conseguenze sociali rilevanti in termini di qualità della vita, dei problemi legati al trattamento, risvolti psico-sociali nel dover convivere con una malattia visibile e deturpante (difficoltà nei rapporti umani, paura di essere derisi, riduzione dell'autostima ecc.)

- 
- A causa dei costi combinati della terapia a lungo termine e dei costi sociali della malattia, la psoriasi ha quindi un forte impatto sui sistemi sanitari e sulla società in generale
 - Se questo è innegabilmente evidente nella popolazione generale è facile intuire come il problema si amplifichi in una popolazione istituzionalizzata.

DATI DELLA LETTERATURA

Una ricerca effettuata nel database delle visite dermatologiche ambulatoriali per un periodo di 34 mesi, ha rilevato che su 3.326 visite le diagnosi più frequentemente riscontrate erano:

1. **PSORIASI**
2. CHERATOSI ATTINICHE
3. PATOLOGIE DEL CUIOIO CAPELLUTO
4. DERMATOFITOSI
5. CHELOIDI
6. PEMFIGO

Prison Dermatology: Experience in the Texas Department of Criminal Justice

Coury C^I, Kelly B. Dermatology Clinic J Correct Health Care October 2012 18: 302-308,
first published on August 16, 2012

[CMAJ Open](#). 2016 Jun 15;4(2):E326-30. doi: 10.9778/cmajo.20150135.

Patterns of skin disease in a sample of the federal prison population: a retrospective chart review. [Gavigan G](#)¹, [McEvoy A](#)¹, [Walker J](#)¹.

- STUDIO OSSERVAZIONALE TRASVERSALE CON REVISIONE RETROSPETTIVA DEI PAZIENTI DETENUTI DAL 2008 AL 2013 (2 GRUPPI (PZ VALUTATI DI PERSONA E PZ VALUTATI TRAMITE TELECONSULTO))

RISULTATI I GRUPPO (DIAGNOSI PIU' COMUNI):

- **PSORIASI**
- MICOSI SUPERFICIALI
- ACNE

RISULTATI II GRUPPO (DIAGNOSI PIU' COMUNI):

- ACNE
- **PSORIASI**
- ROSACEA

[Teledermatology in a prison setting: A retrospective study of 500 expert opinions].

Khatibi B, Bambe A, Chantalat C, Resche-Rigon M, Sanna A, Fac C, Bagot M, Guibal F.

Ann Dermatol Venereol. 2016 Jun-Jul;143(6-7):418-22. doi: 10.1016/j.annder.2015.12.018. Epub 2016 Mar 10. French.

- Interessante studio retrospettivo nel Carcere di Fresnes (circa 2300 detenuti)
- I risultati del triennio (2010-2013) di attività di Teledermatologia
- 500 consultazioni analizzate tra pazienti di sesso maschile (94,1%), età media 34 anni
- **Dermatosi più frequentemente diagnosticate:**
 1. Infezioni cutanee (20,2%)
 2. Monitoraggio nevi (11,5%)
 3. Verruche genitali (10%)
 4. Eczema (8,5%)
 5. Acne (8,1%)
 6. **Psoriasi (4,2%)**


IL PROGRAMMA PSOCARE


- Psocare è un programma di ricerca sulla psoriasi, promosso dall'AIFA (Agenzia Italiana del farmaco) e condotto in collaborazione con le più importanti società scientifiche dermatologiche (SIDeMaST e ADOl) e con le associazioni dei pazienti (ADIPSO)
- Unico strumento per la distribuzione e la rimborsabilità dei farmaci biologici nel trattamento della psoriasi
- Intende valutare i risultati a lungo termine delle cure disponibili oggi in Italia, allo scopo di migliorare l'assistenza delle persone affette da psoriasi nel nostro Paese


- In Italia i CENTRI PSOCARE riconosciuti sono 154
- Nel Lazio i centri attivi sono 12
- UOSD Dermatologia Ospedale Belcolle (centro Psocare da circa 10 anni)
- Contributo importante alla diagnosi precoce di artrite psoriasica
- Gestione integrata dermatologico-reumatologica
- Vantaggi in termini di armonizzazione dei trattamenti e di continuità terapeutica

Progetto Psocare negli Istituti Penitenziari: l'esperienza della C.C. di Viterbo

- SIMSPE e ADIPSO, in collaborazione con la ASL di Viterbo, la UOSD di Dermatologia Ospedale Belcolle, l'Amministrazione Penitenziaria e il contributo incondizionato di Pfizer Italia, hanno dato vita ad un progetto iniziato nel mese di Febbraio 2014 presso la Casa Circondariale di Viterbo
- All'epoca dello studio il Carcere di Viterbo contava circa 450 ospiti. Su 80 pazienti inviati a visita per una problematica dermatologica, 18 sono risultati affetti da psoriasi di cui: il 30% con forme lievi-moderate, il 35% con forme moderate - severe e il 35% con forme severe con grave impegno della cute e talora coinvolgimento articolare o con patologie associate (RCU)

- 
- La percentuale di pazienti detenuti affetti da psoriasi della Casa Circondariale di Viterbo è risultata superiore (4%) a quella riscontrata nella popolazione italiana (3%);
 - anche se ad oggi non sono disponibili dati precisi sulla prevalenza della psoriasi nella popolazione carceraria, né sulla qualità delle cure apprestate, si stima che il 5% dei detenuti sia affetto da psoriasi

- 
- E' probabile che questi dati seppur significativi siano comunque sottostimati considerando come alcune forme di psoriasi possano essere interpretate come patologie dermatologiche di diversa genesi soprattutto le forme circoscritte a sedi non classiche come: le pieghe, il cuoio capelluto, le mucose , le unghie così come le forme ad impegno artropatico.

- 
- Questo studio, anche se condotto per un breve periodo di tempo (6 mesi) e su un campione relativamente piccolo di pazienti, dimostra come la patologia psoriasica sia particolarmente diffusa tra la popolazione penitenziaria anche in ragione di fattori favorenti come le patologie infettive coesistenti, l'immunosoppressione, le terapie farmacologiche e le condizioni di stress determinate dalla condizione di reclusione.

CONCLUSIONI

- La percentuale dei pazienti affetti da psoriasi è più alta nella popolazione carceraria
- Le condizioni di reclusione possono aggravarla peggiorando la qualità di vita comprendendo in questo la percezione della malattia da parte dei reclusi
- Presenza di coinfezioni HIV, HBV, HCV, TBC, sindrome metabolica

PROSPETTIVE FUTURE

- Facilitare i percorsi diagnostico-terapeutici con l'attuazione di nuove metodologie
- Necessità di un approccio multidisciplinare
- Attento monitoraggio clinico dei pazienti in terapia con farmaci immunosoppressivi
- Maggiore interazione tra la strutture sanitaria e il carcere... e ancora....

TELEDERMATOLOGIA

VANTAGGI

1. MAGGIORE CONOSCENZA DELLE MALATTIE DERMATOLOGICHE IN CARCERE
2. POSSIBILITA' DI FORMAZIONE DEI MEDICI DEL CARCERE
3. RIDUZIONE DEI COSTI

TELEDERMATOLOGIA

LIMITI

1. NECESSITA' DI VISITARE IL PAZIENTE, PER UNA VALUTAZIONE DERMATOLOGICA PIU' CORRETTA
2. NECESSITA' DI RICHIEDERE UN CONSENSO INFORMATO AI DETENUTI PER FARSI FOTOGRAFARE
3. NECESSITA' DI APPARECCHIATURE IDONEE ALL'ESECUZIONE DI FOTOGRAFIE



L'AGORA' PENITENZIARIA 2016

XVII Congresso Nazionale SIMSPe-ONLUS



Roma

14-16 settembre 2016

Istituto Superiore di Sanità,
Viale Regina Elena 299, Roma

www.agorapenitenziaria.it

GRAZIE PER L'ATTENZIONE !