

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA



Tesi di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)

**“Studio della coroide e della vascolarizzazione retinica in
pazienti affetti da Psoriasi”**

Candidato:

Chiara Brignone

Relatore:

Prof.ssa Martina Burlando

Anno Accademico 2021-2022

Sommario	
INTRODUZIONE	3
LA PSORIASI	4
EPIDEMIOLOGIA	5
EZIOPATOGENESI.....	6
FATTORI SCATENANTI E FATTORI ATTENUANTI LA MALATTIA.....	9
MORFOLOGIA E SEGNI PATOGNOMICI	11
QUADRI CLINICI DI PSORIASI.....	13
METODI DI MISURAZIONE DELLA GRAVITA' DI MALATTIA.....	17
FARMACI E TRATTAMENTI IN BASE AL QUADRO DI PSORIASI.....	20
LA COROIDE.....	24
MORFOLOGIA DELLA COROIDE.....	25
STRUTTURA DELLA COROIDE	26
FATTORI DI RISCHIO GENERICI CHE CAUSANO L'ISPESSIMENTO DELLA COROIDE E CONSEGUENZE.....	27
PATOLOGIE OCULARI FREQUENTI NEI PAZIENTI PSORIASICI	28
SCOPO DELLA TESI.....	30
MATERIALI E METODI.....	31
ARRUOLAMENTO DEI PAZIENTI PRESSO LA CLINICA DERMATOLOGICA.....	31
VISITE PRESSO LA CLINICA OCULISTICA	33
ANALISI STATISTICA	35
RISULTATI.....	36
CONCLUSIONI.....	43

Bibliografia.....	45
RINGRAZIAMENTI.....	47

INTRODUZIONE

La psoriasi è una patologia di grande rilevanza in dermatologia, sia per la sua diffusione, sia perché può essere molto invalidante per il soggetto affetto. A lungo considerata di solo interesse dermatologico, negli anni ha assunto rilevanza anche in ambito reumatologico, grazie all'individuazione delle forme correlate di artrite psoriasica.

Attualmente non esiste una cura capace di guarire definitivamente la psoriasi, ma terapie che attenuano o controllano i sintomi, migliorando notevolmente la qualità di vita delle persone affette.

Negli ultimi anni, inoltre, sono emersi dati sempre più consistenti sul background genetico della malattia, che hanno portato ad ampliare l'inquadramento della patologia, rendendo necessario un approccio sempre più multisistemico. Pertanto, per un adeguato controllo dei sintomi della malattia, il paziente psoriasico dovrà essere seguito da una squadra multidisciplinare, definita a seconda delle singole esigenze. A questo scopo diventa prioritario identificare precocemente le comorbidità associate, in modo da intervenire in modo tempestivo.

Oltre alle già citate manifestazioni reumatologiche, le comorbidità più frequenti sono la sindrome metabolica ⁽¹⁾⁽²⁾, con la quale vengono condivisi alcuni fattori di rischio e parte del background genetico, le patologie cardiovascolari ⁽³⁾ (ipertensione arteriosa, valvulopatie, infarto del miocardio ed insufficienza cardiaca ⁽⁴⁾), e l'insorgenza di uveite in ambito oculistico ⁽⁵⁾.

Per poter identificare precocemente le comorbidità associate, è necessario identificarne e andarne a ricercare le manifestazioni precoci, individuando fattori predittivi validi, come i biomarcatori specifici di malattia.

LA PSORIASI

La parola Psoriasi significa “condizione di prurito” (dal greco *ψωρίασις* – *psōriasis*). Per dare una definizione più tecnica, la psoriasi è una malattia infiammatoria sistemica con dominante manifestazione cutanea, ad andamento cronico recidivante, associata a fattori scatenanti⁽⁶⁾.

Essendo una malattia sistemica, comprende un ampio spettro di manifestazioni che interessano diversi apparati, con aspetti clinici specifici:

- Artrite psoriasica in ambito reumatologico
- Sindrome metabolica con aumento dell’adipe a livello addominale, ipertensione arteriosa, dislipidemie
- Coinvolgimento della cute delle palpebre e uveiti in ambito oculistico
- Aumentato rischio di progressione delle malattie cardiache
- Enteropatie
- Sindromi da immuno-deficienza acquisita

I pazienti che si rivolgono all’attenzione medica molto spesso riferiscono disagio nell’esposizione di parti del proprio corpo colpite dalle lesioni e a volte disagio nel mostrarsi in pubblico, soprattutto qualora la lesione si trovi sul cuoio capelluto o sulle mani. È importante, per questi soggetti, avere dal medico rassicurazioni sulla non contagiosità della patologia, e capire che sarà una malattia che li accompagnerà per tutta la vita, con andamento cronico recidivante, e con peggioramenti più frequenti se non adeguatamente trattata.

EPIDEMIOLOGIA

La maggior parte degli studi sono svolti sulla popolazione dei paesi occidentali, che fornisce un ampio bacino di raccolta dei dati, mentre sono più difficili da reperire in altri paesi.

Studi recenti ⁽⁷⁾ riferiscono che la psoriasi è una patologia che colpisce tra il 2 e il 5 % della popolazione, senza variazione di distribuzione tra sesso maschile e femminile.

L'esordio si distribuisce su due picchi d'età:

- Pubertà (in particolare nelle donne c'è un incremento nel periodo premenstruale, in associazione all'aumento di estrogeni, che può slantentizzare la malattia)
- Durante la prima gravidanza e dopo la menopausa nelle donne

È possibile anche un esordio in età infantile, tra i 5 e i 12 anni, solitamente in seguito a infezione streptococcica o a somministrazione di vaccini, molto frequenti in questa fascia d'età, che possono fungere da agenti stressogeni.

Dimostrata anche una correlazione con l'obesità, condizione clinica visibile in pazienti HLA-Cw6 positivi, gene predisponente all'insorgenza della malattia ⁽⁸⁾.

EZIOPATOGENESI

La patogenesi è multifattoriale, con interazione di fattori genetici e ambientali.

Si ha una forte associazione tra psoriasi e HLA-C ⁽⁶⁾, soprattutto con l'allele Cw*0602, presente nel 75% dei pazienti. Se si presenta in omozigosi il paziente avrà un rischio aumentato di 2,5 volte di sviluppare la psoriasi rispetto alla popolazione eterozigote. Nonostante ciò, non si ha una correlazione diretta tra presenza dell'allele e manifestazione della malattia, in quanto solo un 10 % di questi soggetti geneticamente predisposti andrà incontro a manifestazione clinica evidente di malattia. Altra mutazione riscontrata spesso nei pazienti psoriasici è quella di CARD14.

Tra i fattori di rischio genetico riscontriamo anche i "Geni di suscettibilità" situati nelle vicinanze del locus C, e con un mappaggio genetico si sono trovati i seguenti geni coinvolti: Gene sul cromosoma 1, Gene sul cromosoma 17q, Gene sul cromosoma 4q.

Unendo tutti gli studi sono stati individuati per ora 19 loci che correlano con un incremento dell'insorgenza della patologia, individuati sotto l'acronimo PSQRS (PSQRiasis susceptibility).

Durante la manifestazione clinica di malattia, popolazioni di linfociti Th-1, Th17, CD4+ e CD8+ attivati penetrano nella cute e si accumulano a livello dell'epidermide ⁽⁶⁾. Si crea così una destabilizzazione del normale equilibrio fisiologico, anche se gli agenti responsabili di tale evento sono tutt'oggi sconosciuti. L'anomalia del microambiente è il primum movens che porta allo scatenamento di una risposta infiammatoria, con aumento di produzione di citochine infiammatorie e fattori di crescita, i quali vanno a stimolare i cheratinociti dando luogo alle manifestazioni tipiche della psoriasi, che possono variare a seconda della sede cutanea coinvolta.

Ci sono interazioni fra le cellule:

- T CD4+, T CD8+
- Cellule Dendritiche
- Cheratinociti

Si ha così produzione di citochine, in particolare quelle tipiche delle risposte Th1 e Th17, quali IL-12, interferone-gamma, fattore di necrosi tumorale (TNF), IL-17. Queste citochine scatenano, in individui predisposti, le manifestazioni di malattia. Ne è ulteriore dimostrazione il fatto che si possa indurre la manifestazione di una lesione psoriasica attraverso il “Fenomeno di Koebner”: un evento traumatico che interessi un’area cutanea può provocare l’insorgenza, in quella stessa area e in breve tempo, di una lesione psoriasica corrispondente. Questo avviene perché il trauma scatena una risposta infiammatoria, che abbiamo visto essere alla base dello sviluppo del processo di formazione della lesione psoriasica stessa.

Numerose sono anche le evidenze del ruolo del fattore di necrosi tissutale nell’aumentare i livelli di infiammazione, a partire dal notevole beneficio che i pazienti psoriasici possono avere dalla somministrazione di terapie anti-TNF.

Alla base della patogenesi della malattia possiamo individuare due eventi:

- Iperplasia epidermica
- Flogosi dermoepidermica

scatenate dall’interazione di tutti i fattori sopracitati.

L’iperplasia epidermica consiste in un aumento della proliferazione cellulare di circa 8 volte, che si associa ad una crescita dei cheratinociti notevolmente accelerata: fisiologicamente impiegano in media 28 giorni per maturare ⁽⁷⁾ e passare dallo stato basale allo strato corneo, mentre qui i tempi sono drasticamente ridotti e si associano alle manifestazioni visibili di malattia.

Sono state trovate anche correlazioni tra fattore di crescita dei fibroblasti e fattore di crescita di derivazione piastrinica, che sarebbero implicati negli aspetti vascolari della manifestazione clinica.

Altre citochine implicate nel processo di proliferazione epidermica sono:

- TNF- α , prodotto in gran quantità dai macrofagi
- GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor), presente ad elevate concentrazioni nelle squame psoriasiche

Il fattore scatenante principale della lesione psoriasica resta comunque la presenza di linfociti T attivati, i quali secernono sostanze che causano la risposta umorale che induce l'attivazione di uno stato infiammatorio cronico⁽⁶⁾.

Ad oggi nella terapia della psoriasi vengono infatti utilizzati farmaci che bloccano la cascata infiammatoria e che danno così remissione di malattia, confermando il ruolo delle citochine di tipo Th1 e Th17 nella patogenesi della malattia.

FATTORI SCATENANTI E FATTORI ATTENUANTI LA MALATTIA

Essendo una malattia su predisposizione genetica, la manifestazione clinica si slatentizza nel momento in cui intervengono fattori scatenati, che possono essere endogeni o esogeni, e che portano la patologia da un piano di predisposizione genotipica alla sua manifestazione fenotipica, con la comparsa delle lesioni cutanee.

Questi fattori possono essere suddivisi in intrinseci ed estrinseci.

Fattori intrinseci:

- **Sindrome metabolica.** Studi recenti hanno correlato l'aumento della probabilità di sviluppare psoriasi ⁽²⁾ alla sindrome metabolica. Il legame sarebbe dovuto al ruolo di DNA lunghi non codificanti, coinvolti anche nella patogenesi dell'artrite psoriasica, che regolerebbero alcuni microRNA e geni coinvolti nell'infiammazione ⁽¹⁾.

Nella sindrome metabolica si ha, inoltre, la simultanea presenza di vari elementi che incidono negativamente:

- Aumento della circonferenza (e quindi dell'adipe) a livello addominale: > 94 cm nell'uomo e > 80 cm nella donna
 - Ipertrigliceridemia con valori > 150 mg/dL
 - Ipertensione arteriosa con valori diastolici superiori agli 80 mmHg e valori sistolici maggiori di 130 mmHg
 - Glicemia a digiuno maggiore di 110 mg/dL
- **Diabete Mellito**
 - **Stress psicologico,** che si correla molto spesso con la prima manifestazione di lesione psoriasica: spesso è il trigger per eccellenza della malattia, riferito in anamnesi molto accuratamente dai pazienti stessi, che sanno datare molto bene l'insorgenza di malattia correlata alla manifestazione dell'evento stressogeno.

Fattori estrinseci:

- Ambiente esterno: la patologia si attenua notevolmente nel periodo estivo, grazie all'esposizione solare che migliora il quadro clinico; in alcuni casi è addirittura sufficiente a controllare da sola le lesioni. Le riesacerbazioni si manifestano molto spesso nel cambio di stagione tra estate ed autunno. Anche l'inquinamento può avere un'azione negativa sullo sviluppo della psoriasi in pazienti predisposti: particolato, metalli pesanti, Cadmio⁽⁹⁾.
- Traumi o stress meccanici possono far insorgere lesioni psoriasiche nel sito colpito (fenomeno di Koebner)
- Vaccinazioni
- Infezioni virali, in particolare la faringotonsillite streptococcica, che può dare insorgenza infantile
- Abitudine al fumo di sigaretta, che può provocare insorgenza precoce della malattia e può contribuire a una manifestazione clinica grave.

Non sono invece significative le correlazioni tra psoriasi e abitudini alimentari, in quanto gli alimenti potenzialmente coinvolti sarebbero troppi, al punto da rendere nei fatti impraticabile un intervento efficace sulla dieta.

MORFOLOGIA E SEGNI PATOGNOMICI

Le lesioni manifeste di psoriasi colpiscono maggiormente la cute di gomiti, ginocchia, cuoio capelluto, area lombosacrale, regione interglutea e glande, hanno un aspetto istologico preciso ⁽⁶⁾. Sappiamo che la lesione si scatena perché abbiamo un aumentato turnover dei cheratinociti, che causa ispessimento dell'epidermide; questo fenomeno prende il nome di Acantosi, con un allungamento delle papille dermiche verso il basso.

Si avrà così la formazione di una placca ben demarcata, di colore variabile dal rosa salmone al rosso, coperta da squame poco aderenti di colore bianco argenteo ⁽⁶⁾.

Un aspetto importante è che lo strato granuloso è assottigliato o assente e si sviluppa una spessa ed estesa squama paracheratosica sovrastante.

Lo strato epidermico si assottiglia a livello dei piani sovrappapillari e all'interno di queste papille si ha la presenza di capillari dilatati e tortuosi. Tutto ciò va a creare un'anomala e patologica contiguità dei vasi all'interno delle papille dermiche, che unita all'assottigliamento dell'epidermide paracheratosica sovrastante spiega il segno clinico caratterizzato dalla comparsa di multipli focolai di sanguinamento quando la squama viene rimossa dal paziente a causa del grattamento; tale segno prende il nome di **Segno di Auspitz**.

Si può avere anche formazione di **Pustole Spongiformi**, dove i neutrofili formano piccoli aggregati all'interno dei rispettivi focolai di spongiosi dell'epidermide superficiale.

I **Microascessi di Munro** sono un'altra espressione della paracheratosi dello strato corneo.

Altro fenomeno già accennato in precedenza è il **Fenomeno di Koebner**, chiamato anche isomorfismo reattivo, che si ha quando, in seguito a trauma

(anche indotto dal medico allo scopo di verificare la presenza del fenomeno), nella stessa sede si sviluppa una lesione psoriasica di nuova insorgenza.

Il **Grattamento metodico di Brocq** è una manovra diagnostica: con un primo grattamento leggero e superficiale della lesione rendiamo più bianca la placca, a causa della penetrazione di aria tra una squama e l'altra, e si liberano alcuni frammenti micacei (segno della goccia di cera). Andando oltre con il grattamento avremo l'eliminazione di tutto lo strato squamoso, esponendo una membrana fragile e molto lucida che prende il nome di membrana di Duncan-Bulkeley, al di sotto della quale saranno presenti vasi tortuosi e dilatati.

QUADRI CLINICI DI PSORIASI

A seconda delle sedi cutanee interessate dalle lesioni e dalla presentazione delle stesse, possiamo classificare la psoriasi in varie forme. C'è un elevato polimorfismo clinico per estensione, aspetto, distribuzione ed evoluzione delle placche, a seconda delle condizioni del paziente⁽⁷⁾.

○ PSORIASI VOLGARE O A PLACCHE

È sicuramente la forma di psoriasi più comune, caratterizzata come già detto da placche e chiazze eritemato-squamose con interessamento di gomiti e ginocchia (prenderà il nome di psoriasi inversa qualora sia sempre una psoriasi volgare, ma con manifestazione a livello delle ascelle, della regione dell'inguine, dell'ombelico, dell'area genitale, della regione perianale e, nelle donne, dell'area del solco sottomammario). Si può manifestare anche a livello del cuoio capelluto, in tale zona può essere confusa con una dermatite seborroica e quindi avere ritardi nel corretto trattamento. Possono essere interessate zone atipiche in seguito a stimolo koebneriano, ad esempio: orecchie, pieghe auricolari, sopracciglia, pieghe nasogeniene, regioni presternale e interscapolare.

Le lesioni hanno conformazione rotondeggiante od ovalare, bordi netti, spesso sono simmetriche; sulle mani possono assumere un aspetto ipercheratosico, con fissurazioni ragadiformi, che causano dolore al paziente e limitazione funzionale.

○ PSORIASI GUTTATA

Si localizza preferenzialmente a livello di braccia, parte anteriore del tronco e gambe. La parola "guttata" deriva dalla forma a goccia che assumono in questo caso le lesioni, molto caratteristica. Di solito si manifesta nel 30% dei pazienti alla prima slatentizzazione di malattia, ed è associata a prognosi favorevole. Essendo tipica di un'insorgenza precoce

è molto presente nei bambini e nei giovani adulti, e sarà quindi tipicamente associata agli eventi triggers di tali fasce di età.

- PSORIASI PUSTOLOSA

Si ha la presenza di micropustole amicrobiche, e sul piano clinico si individuano 4 forme:

- a) PSORIASI PUSTOLOSA LOCALIZZATA: la più frequente, conosciuta anche come psoriasi plantare di Barber, colpisce soprattutto i palmi delle mani, risparmiando le altre regioni corporee; può andare incontro ad un quadro cronico con rarissimi periodi di remissione
- b) ACRODERMATITE CONTINUA SUPPURATIVA DI HALLOPEAU
- c) PSORIASI PUSTOLOSA GENERALIZZATA: tra le forme più gravi, invade molti distretti corporei, con uno stato infiammatorio estremamente diffuso che pone l'intero organismo in condizioni di stress, che si manifesta con malessere generalizzato, febbre, alterazioni elettrolitiche;
- d) IMPETIGO ERPETIFORME: manifestazione associata all'ultimo trimestre di gravidanza, è una variante della forma precedente, spesso si associa a morte fetale o neonatale.

- PSORIASI INTERTRIGINOSA

Va a localizzarsi a livello delle grandi pieghe, come solco sottomammario e piega interglutea. Nei soggetti obesi possono formarsi, ed essere quindi colpite, anche pieghe addominali importanti. Si manifesta per lo più in soggetti diabetici e obesi, e può esserci concomitante insorgenza di sovrainfezioni micotiche favorite dalla macerazione dei tessuti.

- PSORIASI DELLE MUCOSE

Interessa più spesso il glande, mentre il cavo orale è meno colpito.

- PSORIASI UNGUEALE

Molto spesso confusa con infezioni micotiche, soprattutto se si manifesta a livello delle unghie dei piedi. È una forma molto frequente, caratterizzata da onicolisi distale e presenza di margine eritematoso nella zona prossimale.

Alcuni segni tipici che si possono riscontrare sono i seguenti:

- Pitting, letteralmente picchiettatura, per cui la forma dell'unghia è asimmetrica ed irregolare, con un aspetto di graniglia in superficie
- Chiazze color salmone
- Emorragie subungueali a scheggia, che possono essere anche frequenti, ma non concorrono a far diagnosi di malattia
- Onicodistrofia

- ERITRODERMIA PSORIASICA

In questo caso la cute è evidentemente eritematosa, con una desquamazione che coinvolge più del 90% dell'intera superficie corporea.

Ha come triggers scatenanti alcune classi di farmaci, o la sospensione senza de-escalation graduale di corticosteroidi.

- PSORIASI ARTROPATICA ⁽⁷⁾

Un'altra classificazione comune della psoriasi prende in considerazione i fattori di rischio patogenetici suddivisi in due grandi gruppi, con modalità di trasmissione perlopiù autosomica dominante:

1. **PSORIASI DI TIPO 1:** ha una forte associazione tra HLA (Human Leukocyte Antigen) -CW6 e HLA-DR7; si manifesta entro i 40 anni e presenta elevata familiarità;
2. **PSORIASI DI TIPO 2:** a differenza della precedente non presenta l'antigene HLA-CW6, e anche l'espressione di HLA-DR7 è meno frequente; in questo caso la familiarità è scarsa e la manifestazione è in genere più tardiva.

Il gene CW6 è presente nel 20% della popolazione affetta da psoriasi e si pensa che sia tra i principali fattori di rischio endogeni, oltre agli altri già elencati in precedenza.

METODI DI MISURAZIONE DELLA GRAVITA' DI MALATTIA

La psoriasi ha una manifestazione clinica evidente sulla cute del paziente, che se ne accorge non solo per la comparsa delle tipiche chiazze rosa salmone e le squame, ma anche per l'intenso prurito che esse generano, che è di difficile attenuazione.

Per facilitare la categorizzazione e snellire le procedure di inquadramento dei pazienti si hanno a disposizione diversi strumenti dedicati a quantificare la gravità della psoriasi.

Per prima cosa si va a valutare la quantità di cute interessata dalle lesioni tramite valori percentuali:

- PSORIASI LIEVE, qualora venga interessato meno del 3% del corpo
- PSORIASI MODERATA, se interessa tra il 3 e il 10% della superficie corporea
- PSORIASI GRAVE, quando la superficie corporea interessata da lesioni rappresenta più del 10% del totale, con pesante compromissione della qualità di vita del paziente.

Questa prima valutazione è però piuttosto grossolana e presenta dei limiti.

PASI: Psoriasis Area Severity Index

È l'indice più utilizzato, preso come riferimento anche per la classificazione dei pazienti psoriasici del nostro studio. Permette di valutare la malattia assegnandole un numero. Più è alto il numero, più è grave la malattia.

Nasce nel 1978, redatto da Fredriksson e Petterson.

Prevede uno score che può variare da un minimo di 0, che indica assenza di malattia conclamata, a un massimo di 72, indice di psoriasi grave.

Viene calcolato sommando punteggi relativi ai seguenti fattori:

- Estensione delle lesioni: si assegna un punteggio, dato in base alla quantità di superficie corporea interessata da malattia:
 - 1 punto: 1-9%
 - 2 punti: 10-29%
 - 3 punti: 30-49%
 - 4 punti: 50-69%
 - 5 punti: 70-89%
 - 6 punti: 90-100%
- Infiltrazione, valutata con un valore da 0 a 4 per ogni area coinvolta da lesioni:
 - 0 punti: assente
 - 1 punto: lieve
 - 2 punti: moderato
 - 3 punti: grave
 - 4 punti: molto grave
- Desquamazione, anche questa valutata da 0 a 4 punti:
 - 0 punti: assente
 - 1 punto: lieve
 - 2 punti: moderato
 - 3 punti: grave
 - 4 punti: molto grave

È molto importante standardizzare i pazienti in base alla gravità della loro malattia, per due aspetti fondamentali:

- Valutare la progressione di malattia
- Valutare l'efficacia della terapia adottata, grazie alla quale l'indice PASI varierà nel tempo

Come già detto in precedenza la malattia ha un forte impatto psicologico: spesso i pazienti riducono le loro uscite o cambiano radicalmente le loro abitudini quotidiane per esporsi il meno possibile al contatto sociale; per tale motivo, oltre alla gravità clinica della malattia, è molto importante valutare anche questo aspetto. Ciò può essere fatto con il DLQI score.

Se la terapia topica non dà i risultati sperati, oppure se la localizzazione della malattia è in sedi considerate particolarmente importanti per il paziente, questo avrà un impatto fortemente negativo sulla sua qualità di vita, e sarà necessario tenerne conto: gli aspetti psicologici influiscono pesantemente sullo stress percepito dal paziente in correlazione alla malattia stessa, ed essendo lo stress stesso un fattore che influisce concretamente sulla manifestazione di nuove lesioni, si rischia un circolo vizioso di autoalimentazione della patologia.

FARMACI E TRATTAMENTI IN BASE AL QUADRO DI PSORIASI

A seconda della classificazione del quadro patologico si scelgono le strategie terapeutiche più mirate, efficaci e specifiche per ciascuna situazione. Ricordiamo sempre che una terapia può rivelarsi efficace anche per un lungo periodo di tempo, ma potrebbe a un certo punto perdere la sua efficacia o dare effetti collaterali: è importante per questo seguire periodicamente il paziente e valutarlo di volta in volta attraverso un accurato esame obiettivo, per tenere sotto controllo l'evoluzione della situazione.

Solitamente i pazienti si presentano all'osservazione del clinico all'esordio di malattia, quando compaiono le prime lesioni psoriasiche caratterizzate da forte prurito e disagio; in genere all'inizio si tratta di placche di piccole dimensioni che non perdurano per lungo tempo, spesso autorisolvibili con la sola esposizione solare.

La psoriasi può e deve essere trattata anche quando lieve, con diversi possibili approcci:

- a) Trattamento con farmaci topici, di solito cheratolitici per ridurre l'iperproduzione di cheratinociti, ed emollienti per attenuare il prurito, molto presente e invalidante per il paziente.

Di solito si usano farmaci a base di Acido Salicilico, da usare con cautela nei soggetti anziani e nei bambini: se la lesione ha un'estensione notevole saranno preferibili altre terapie, per evitare di incorrere in effetti avversi specifici, come il salicismo.

Un'alternativa è l'uso di ditranolo a concentrazioni molto basse, con applicazione ciclica mensile, che può dare come effetto avverso l'irritazione della cute.

Una terza opzione, meno lesiva nei confronti della cute, è data dai derivati della vitamina D (calcitriolo) o dell'acido retinoico.

Bisogna comunque ricordare al paziente che, se usati in modo non corretto, possono causare anch'essi irritazione della sede trattata.

- b) Consigliare ai pazienti una maggiore esposizione solare, comunque sempre con adeguata fotoprotezione.
- c) Se l'area interessata dalla lesione è particolarmente sensibile, come alcune zone del volto e del cuoio capelluto, si può optare per topici a base di cortisone. Per il cuoio capelluto esistono schiume apposite, che permettono un'agevole somministrazione nonostante la presenza dei capelli.
- d) Terapie di supporto cosmetico.

Per i pazienti con psoriasi moderata i protocolli da seguire sono i seguenti:

- a) Fototerapia.
- b) Acitrecina, un retinoide somministrato per via sistemica. Ottima per il trattamento delle forme palmo plantari.
- c) Metotrexate, farmaco antitumorale, ma utilizzato a diversi dosaggi anche in questo e molti altri ambiti per le sue proprietà antinfiammatorie, antiproliferative e immunosoppressive. Somministrato per via orale, intramuscolare o sottocutanea. Deve essere associato a somministrazione di acido folico, nelle 24 h successive all'assunzione del farmaco. Da non somministrare ai pazienti in età fertile che stanno progettando di avere una gravidanza, sia per la donna che per l'uomo.
- d) Ciclosporina A: dà un immediato miglioramento del quadro sintomatologico, ma non può essere utilizzata per trattamenti sul lungo periodo a causa delle troppe interazioni con altri farmaci e agli effetti collaterali importanti.

- e) Dimetil fumarato, usato da 50 anni in Germania e introdotto in Italia solo negli ultimi due anni. Ha come effetti collaterali disturbi allo stomaco e vampate di calore.

Nel caso ci trovassimo di fronte ad una psoriasi grave il trattamento cambia radicalmente. Il paziente soffre molto, e può avere importanti limitazioni nello svolgimento delle sue normali attività quotidiane. Il trattamento in questi casi sarà di tipo sistemico, e solitamente accompagnerà il paziente per tutta la vita, perché per ora disponiamo solo di farmaci sintomatici anche molto efficaci, ma che non permettono l'eliminazione della patologia alla base.

Negli ultimi anni la farmacoterapia per i pazienti psoriasici ha visto l'introduzione di importanti novità, in particolare grazie ai farmaci biologici.

I farmaci biologici hanno la peculiarità di andare ad agire in modo mirato, con un effetto immunosoppressore selettivo.

Ciascuno dei seguenti farmaci viene somministrato a intervalli differenti, di solito con una "dose di carico" nei primi tre mesi, seguita da una riduzione; il Dermatologo sottopone al paziente le migliori opzioni possibili per il suo caso, adeguandole anche allo stile di vita. I farmaci biologici sono indicati nei casi in cui le terapie convenzionali non abbiano dato adeguato beneficio, oppure in caso di risposte avverse agli altri trattamenti.

Vengono così classificati:

- a) Anti-TNF: Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab.
- b) Anti-IL12 ed Anti-IL23: Ustekinumab.
- c) Anti-IL23: Tildrakizumab, Risankizumab, Guselkumab, usati anche nell'artrite reumatoide per rallentarne o arrestarne l'evoluzione.
- d) Anti-IL17: Ixekizumab, Brodalumab, Secukinumab.

- e) Inibitori delle fosfodiesterasi IV: Amezprilast, assunto per bocca, farmaco non biologico, ma a target molecolare.

Tutti i farmaci biologici sono vincolati alla prescrizione di un Piano Terapeutico semestrale, redatto e di volta in volta rinnovato da uno specialista accreditato. Sono farmaci altamente regolamentati, dati i costi molto elevati, e generalmente distribuiti solo dalle farmacie ospedaliere o altri centri autorizzati.

Trattandosi di farmaci immunosoppressori, prima della somministrazione è necessario sottoporre il paziente ad accertamenti specifici:

- a) Emocromo completo
- b) Controllo della funzionalità epatica: alcuni di questi farmaci sono epatotossici, è importante avvisare il paziente, invitarlo a modificare eventuali stili di vita inadeguati (ad esempio un'eccessiva assunzione di alcol), e monitorare gli enzimi epatici
- c) Controllo della creatinina
- d) Controllo dell'albumina
- e) Valutare la presenza di un eventuale infezione latente tubercolare, attraverso un'analisi radiografica. Nel caso in cui il paziente risulti TBC positivo bisognerà sottoporlo a terapia profilattica, e in seguito a questa non sarà più costretto ad effettuare controlli annuali per tale patologia, cosa che si renderà invece doverosa nei pazienti TBC negativi
- f) Escludere infezioni da HIV
- g) Escludere Epatiti C e B

Come già precedentemente detto, la psoriasi può associarsi a diverse comorbidità. La meno nota, forse perché meno riportata in letteratura, è l'associazione psoriasi-uveite ^{(10) (11) (12)}, che si presenta nel 10% della popolazione psoriasica. Recenti studi riportano possibili ripercussioni della psoriasi su distretti oculari specifici, quali la coroide ^{(13) (14) (15)}.

LA COROIDE

La Coroide fa parte della Tonaca Vascolare dell'occhio, che prende il nome di Uvea. L'uvea si interpone tra una tonaca nervosa all'interno, la retina, ed una tonaca fibrosa all'esterno ⁽¹⁶⁾.

Il nome deriva dal latino e richiama la parola "uva" per il suo peculiare aspetto, rassomigliante all'acino del frutto; è costituita da tre componenti, in direzione antero-posteriore:

- a) Iride
- b) Corpo Ciliare
- c) Coroide

Queste strutture sono costituite da vasi e nervi in un contesto di tessuto connettivo con cellule pigmentate.

MORFOLOGIA DELLA COROIDE

La Coroide è lo strato posteriore dell'uvea. Più precisamente è una lamina che riveste i due terzi posteriori del bulbo oculare, dall'ingresso del nervo ottico fino all'ora serrata della retina ⁽¹⁶⁾. Si dirige poi nel corpo ciliare, assumendo la forma di una sfera cava.

È spessa circa 300 µm, e ha un colore caratteristico "ruggine scuro" dovuto all'estrema ricchezza di vasi da cui è costituita. Attraverso questi vasi esprime la sua funzione principale, che è quella di garantire l'apporto di metaboliti e ossigeno agli strati esterni e all'epitelio pigmentato della retina.

Insieme alla retina provvede anche all'assorbimento dei raggi luminosi che colpiscono la retina stessa, andando così a formare la "camera oscura dell'occhio", che evita la riflessione dei raggi luminosi ⁽¹⁷⁾.

All'interno della coroide troviamo inoltre molti melanociti, che contribuiscono ulteriormente alla funzione fotoassorbente.

Il flusso ematico locale contribuisce alla regolazione della pressione del bulbo oculare.

Lo spessore della coroide varia in base a molti aspetti: età, spessore corneale centrale, lunghezza assiale, eventuali patologie oculari del paziente. Aderisce alla sclera per mezzo di uno strato di connettivo lasso, la lamina sovracoroidea ⁽¹⁷⁾, a sua volta attraversata da nervi e vasi.

La coroide è una componente dell'occhio estremamente fragile e adesa in modo debole alla sclera ⁽¹⁷⁾.

Oltre alla lamina sovracoroidea sono presenti altri due strati: la lamina vascolare, definita dal suo stesso nome e formata da ramificazioni delle arterie e delle vene della coroide stessa; la lamina coriocapillare, costituita da una rete vascolare più

vicina alla retina, con la funzione di irrorare gli strati più superficiali della stessa, che altrimenti non verrebbero raggiunti da sufficienti metaboliti e ossigeno diffusi dall'altro versante^{(16) (17)}.

I vasi arteriosi che raggiungono la coroide sono le branche orbitarie dell'arteria oftalmica:

- a) Arterie ciliari posteriori brevi
- b) Arteriole ciliari posteriori lunghe
- c) Arterie ciliari anteriori

Quindi la circolazione ematica della coroide è garantita dal sistema ciliare e dal sistema retinico, che derivano dall'arteria oftalmica, ramo della carotide interna.

Il sistema venoso andrà a scaricarsi nella vena oftalmica.

STRUTTURA DELLA COROIDE

Essendo compresa tra retina e sclera la coroide comprende:

- a) Lamina sovracoroidea
- b) Lamina vascolare
- c) Lamina coriicapillare
- d) Membrana di Brunch

Le prime tre lamine sono già state descritte, mentre la membrana di Brunch, anche detta lamina vitrea, è una membrana muco-proteica di spessore compreso tra i 2 e i 4 micron. Lo spessore varia a seconda della zona che si prende in considerazione: è più spessa nel suo polo posteriore, si assottiglia a mano a mano che si raggiunge l'equatore della coroide.

FATTORI DI RISCHIO GENERICI CHE CAUSANO L'ISPESSIMENTO DELLA COROIDE E CONSEGUENZE

Essendo una componente vascolare dell'occhio, qualsiasi elemento che può danneggiare l'epitelio vascolare può andare a danneggiare anche la coroide.

Tra le più comuni cause di ispessimento della coroide si ricordano patologie come:

- Diabete mellito⁽¹⁴⁾
- Ipertensione⁽¹⁸⁾
- Stress
- Fumo

Tutti questi fattori hanno mostrato correlazioni con l'ispessimento della coroide, che può a sua volta predisporre a comorbilità, come ad esempio l'uveite, già precedentemente associata alla patologia psoriasica.

PATOLOGIE OCULARI FREQUENTI NEI PAZIENTI PSORIASICI

Studi recenti hanno messo in luce che circa il 10% dei pazienti con psoriasi ha manifestazioni oculari correlate ⁽¹¹⁾. Tuttavia, molto raramente questi soggetti sviluppano complicanze gravi.

Le più comuni manifestazioni di patologia oculare nei pazienti psoriasici sono le seguenti ⁽¹¹⁾:

- Congiuntivite cronica aspecifica
- Blefarite
- Secchezza oculare
- Cataratta
- Uveite, soprattutto anteriore (iridociclite)

L'uveite nei pazienti psoriasici ha caratteristiche cliniche specifiche: di solito è anteriore, bilaterale e spesso mostra un andamento recidivante ⁽¹⁰⁾. Si possono avere inoltre infiammazioni della coroide, della retina, del vitreo, e c'è spesso menomazione visiva ⁽¹²⁾.

Più in generale l'uveite può essere causata anche da infiammazione, traumi e malattie reumatologiche, e può interessare parte o tutta la tonaca vascolare dell'occhio ⁽¹⁷⁾:

- Uvea anteriore: l'uveite anteriore prende anche il nome di iridociclite, e colpisce iride, corpo ciliare e cornea.
Come conseguenze si possono avere: cataratta, glaucoma (che consiste nell'aumento della pressione oculare interna, ed è la seconda causa di cecità in Italia, dopo il diabete) e problemi corneali.
- Uvea posteriore: l'uveite posteriore va a colpire il fondo dell'occhio e quindi anche la retina. Può causare: edema maculare, infiammazioni del nervo ottico e retinopatia.

Segni e sintomi che si manifestano in tale patologia sono:

- Scotomi (dal greco σκότωμα, «ottenebramento», derivato di σκότος, «oscurità»): si manifestano con un'area di cecità completa o parziale all'interno del campo visivo del soggetto; la zona non interessata da scotoma rimane di solito normalmente funzionante. Si può avere:
 - Scotoma negativo, che si manifesta con una macchia scura
 - Scotoma positivo, che si manifesta con una macchia luminosa

Importante non confonderlo con lo scotoma fisiologico: un'area fisiologicamente cieca del campo visivo, che corrisponde al punto di emersione del nervo ottico attraverso la retina, ovvero la papilla

- Miodesopsia: il paziente riferisce di vedere "mosche volanti", e ciò è dovuto al fatto che l'umor vitreo non è perfettamente trasparente
- Morfodesopsie
- Annebbiamento della vista
- Lacrimazione
- Dolore profondo moderato
- Fotofobia: il paziente rifuggerà la luce, a causa di una sensibilità ad essa notevolmente aumentata

Tutte queste manifestazioni possono essere conseguenza di un ispessimento della coroide, che è una delle tre componenti dell'uvea.

Altri studi condotti sulla valutazione della vascolarizzazione retinica in pazienti psoriasici hanno mostrato l'esistenza di modificazioni vascolari a livello oculare, anche prima che si manifestino clinicamente con un'uveite ⁽¹⁹⁾.

In pazienti con uveite psoriasica posteriore sono stati riscontrati i seguenti referti patologici: detriti nel corpo vitreo, essudazione retinica, vasculite retinica e edema maculare cistoide ⁽²⁰⁾.

SCOPO DELLA TESI

Lo scopo primario della tesi è quello di indagare la presenza di una relazione tra malattia psoriasica e aumentata incidenza di ispessimento della coroide. Tra gli scopi secondari: valutare correlazione tra ispessimento della coroide e PASI e tra ispessimento della coroide e malattia psoriasica.

Per lo studio è stata arruolata una coorte di pazienti presso la Clinica Dermatologica Universitaria (Dipartimento di Scienze della Salute – DISSAL), dell'Ospedale Policlinico San Martino-IRCCS di Genova.

Sono stati arruolati 54 pazienti, 43 dei quali hanno completato l'iter con visita e diagnostica oculistiche.

MATERIALI E METODI

ARRUOLAMENTO DEI PAZIENTI PRESSO LA CLINICA DERMATOLOGICA

I pazienti sono stati arruolati presso la Clinica Dermatologica Universitaria (Dipartimento di Scienze della Salute – DISSAL) dell’Ospedale Policlinico San Martino-IRCCS di Genova, presso l’ambulatorio dedicato alla Psoriasi.

Nel corso delle normali visite di controllo i pazienti sono stati valutati, tramite un accurato esame obbiettivo, per attestare:

- a) Presenza di lesioni attive psoriasiche
- b) Sede delle lesioni attive psoriasiche
- c) Nuova insorgenza di lesioni
- d) Remissione di malattia
- e) Stato di salute del paziente in relazione alla malattia
- f) PASI
- g) Anni di malattia psoriasica
- h) Farmaci assunti per patologia psoriasica

Di seguito i criteri di inclusione ed esclusione dello studio.

Criteri di Inclusione:

- a) Maggiore età
- b) Patologia psoriasica diagnosticata da uno specialista in dermatologia da almeno 6 mesi

Criteri di Esclusione:

- a) Ipertensione, paziente in cura con farmaci contro ipertensione
- b) Diabete
- c) Patologie oculari
- d) Aver subito interventi di chirurgia oculare, anche in passato. Non era criterio di esclusione l'essersi sottoposti a chirurgia laser per cataratta
- e) Assumere terapie steroidee-sistemiche
- f) Gravidanza

I pazienti sono stati arruolati tra febbraio e aprile 2022. Hanno dapprima effettuato una prima visita dermatologica, durante la quale sono stati raccolti tutti i dati sopra riportati, successivamente è stato assegnato loro un appuntamento, per recarsi presso la clinica oculistica, in un giorno diverso da quello della visita dermatologica. Qui le visite si sono svolte tra il 22 febbraio 2022 e il 3 maggio 2022 da personale medico altamente specializzato.

Al fine di creare un database variamente stratificato, si è cercato di arruolare un numero comparabile di pazienti di sesso maschile e femminile, con un ampio range di età.

A tal proposito la distribuzione è stata di:

- a) 19 pazienti femmine e 24 pazienti maschi
- b) range di età dai 24 ai 75 anni

VISITE PRESSO LA CLINICA OCULISTICA

Le visite presso la Clinica Oculistica hanno avuto una durata compresa tra i 20 e i 30 minuti, e ad ogni paziente sono stati effettuati i seguenti esami:

- a) Misurazione della migliore acuità visiva (Best Corrected Visual Acuity – BCVA) attraverso tavola optometrica logaritmica ETDRS (Early Treatment for Diabetic Retinopathy Study)
- b) Esame del segmento anteriore con la lampada a fessura
- c) Misurazione della pressione intraoculare con tonometria ad applanazione di Goldmann
- d) Fundus oculi
- e) Rilevazione di parametri biometrici con biometro ottico OA-2000 (Tomey Corporation, Nishi-Ku, Nagoya, Aichi-ken, Giappone)
- f) Tomografia a coerenza ottica con SS-OCT e SS-OCTA (Topcon Corporation, Tokyo, Giappone)

Sempre presso la Clinica Oculistica è stato visitato anche il gruppo di controllo dei soggetti sani (non psoriasici), reclutati tramite visita oftalmologica di routine.

PROTOCOLLO DI IMAGING SS-OCTA

I pazienti sono stati visitati tramite SS-OCT, attraverso il programma *OCT Topcon ImageNet 6 (DRI OCT Triton, Topcon Corporation, Tokyo, Giappone)*.

Tale strumento utilizza una lunghezza d'onda centrata sui 1.642 nm con una velocità di acquisizione di 100.000 *A-scan* per secondo. All'interno dei tessuti di nostro interesse, le risoluzioni assiali e trasversali sono rispettivamente di 7 e 20 μm .

I protocolli di scansione sono stati tutti centrati sulla fovea e sono i seguenti:

- a) Linee di scansione radiali della lunghezza di 12 mm
- b) Linee di scansione orizzontali e verticali della lunghezza di 12 mm

c) OCTA $4,5 \times 4,5 \text{ mm}^2$

d) Acquisizione volumetrica tridimensionale (3D) della macula.

Lo spessore della coroide viene misurato come la distanza fra la membrana di Bruch e l'interfaccia coroido-sclerale. Grazie al software integrato del *Topcon ImageNet 6* questo dato è acquisito in modo automatico e viene creata una mappa dello spessore corioideale della regione maculare, definita mappa pachimetrica.

Le scansioni di SS-OCTA sono state ottenute da un'area di $4,5 \times 4,5 \text{ mm}^2$ centrata sulla fovea.

Le scansioni angiografiche dei plessi capillari corioideali sono state rilevate manualmente a tre diversi livelli consecutivi (L1, L2 e L3) al di sotto della coriocapillare, spostando le linee di segmentazione, rispettivamente, a:

1. 59,6 e 80,6 μm
2. 80,6 e 119,6 μm
3. 119,6 e 137,8 μm

Tutte in relazione alla membrana di Bruch.

Sono valori adatti ad analizzare gli strati più profondi della coroide, soprattutto quelli di Sattler e di Haller, come si evince da studi recenti ⁽²¹⁾.

Ai controlli sani venivano effettuate le stesse misurazioni già effettuate sui pazienti psoriasici.

ANALISI STATISTICA

Per la statistica descrittiva, le variabili continue sono state riportate con media e deviazione standard mentre le variabili categoriche sono state presentate con frequenze e percentuali.

La normalità della distribuzione delle variabili continue è stata valutata con i test di Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk.

Per la statistica inferenziale il confronto tra gruppi di pazienti affetti da psoriasi e gruppo dei controlli, è stato eseguito con il test Chi-Quadro di Pearson o χ^2 test per le variabili categoriche (sostituito dal test Fisher's Exact Test in presenza di gruppi di dimensione inferiore a 5) e con il test t-Student per le variabili continue con distribuzione normale. Le variabili continue con distribuzione non gaussiana sono state analizzate con il test di U di Mann-Whitney per campioni indipendenti. Le correlazioni tra variabili continue sono state analizzate con il coefficiente di Pearson o con il coefficiente Rho di Spearman a seconda che fosse rispettata o meno la normalità della distribuzione.

Sono stati riportati i valori di p "two tailed" e sono stati considerati significativi valori di $p < 0,05$.

Per l'analisi statistica si è utilizzato il software di analisi statistiche SPSS - version 25.0.

RISULTATI

Lo studio caso controllo è andato ad analizzare:

1. 43 occhi destri di pazienti affetti da psoriasi
2. 47 casi controllo sani

Come si nota dalla tabella 1 tra le due popolazioni in studio non vi erano differenze statisticamente significative in termini di età ($p=0.74$), sesso ($p=0.14$) e lunghezza assiale ($p=0.15$).

Differenze significative sono state evidenziate solo per il tono oculare (significativamente maggiore nei pazienti psoriasici, $p=0.02$) e per la BVCA (miglior acuità visiva nel gruppo dei controlli, $p<0.01$).

Tabella 1 Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti affetti da psoriasi e dei controlli

	Psoriasis (n = 43)	Healthy controls (n = 47)	P value
Age (years), mean \pm SD	44.7 \pm 15.0	46.4 \pm 17.8	0.74
Sex (male:female)	24:19	19:28	0.14
BVCA (logMAR), mean \pm SD	0.06 \pm 0.08	0.00 \pm 0.01	< 0.01
Spheric Equivalent (D), mean \pm SD	0.03 \pm 1.34	-0.5 \pm 2.12	0.78
IOP (mmHg), mean \pm SD	13.8 \pm 2.23	12.6 \pm 2.40	0.02
AL (mm), mean \pm SD	23.7 \pm 0.98	24.0 \pm 1.19	0.15
CCT (μ m), mean \pm SD	530 \pm 83.7	532 \pm 43.0	0.16
K medio (D), mean \pm SD	43.7 \pm 9.23	43.2 \pm 2.00	0.47

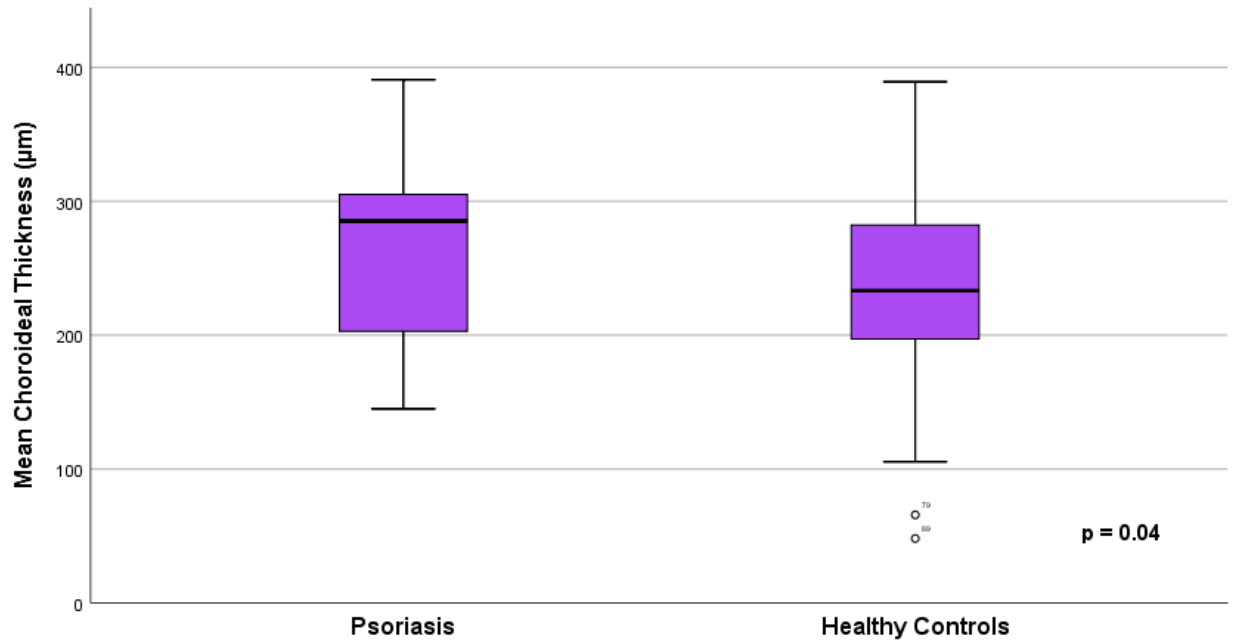
Tra i pazienti psoriasici lo score PASI medio era di 2.16 ± 3.25 , la durata media della malattia era pari a 13.42 ± 8.99 anni e la durata media della terapia era 4.82 ± 4.30 anni.

Tabella 2 Caratteristiche pazienti psoriasici

Age of psoriasis, mean \pm SD (years)	13.42 ± 8.99
Years of therapy, mean \pm SD (years)	4.82 ± 4.30
PASI score, mean \pm SD	2.16 ± 3.25

Alla luce dell'indagine statistica, lo spessore coroidale è risultato significativamente più elevato nei pazienti psoriasici ($264 \pm 65.7 \mu\text{m}$ vs $232.8 \pm 74.6 \mu\text{m}$, $p=0.04$; vedi figura 1).

Figura 1 Spessore coroideale medio significativamente più elevato nei pazienti psoriasici (p=0.04)

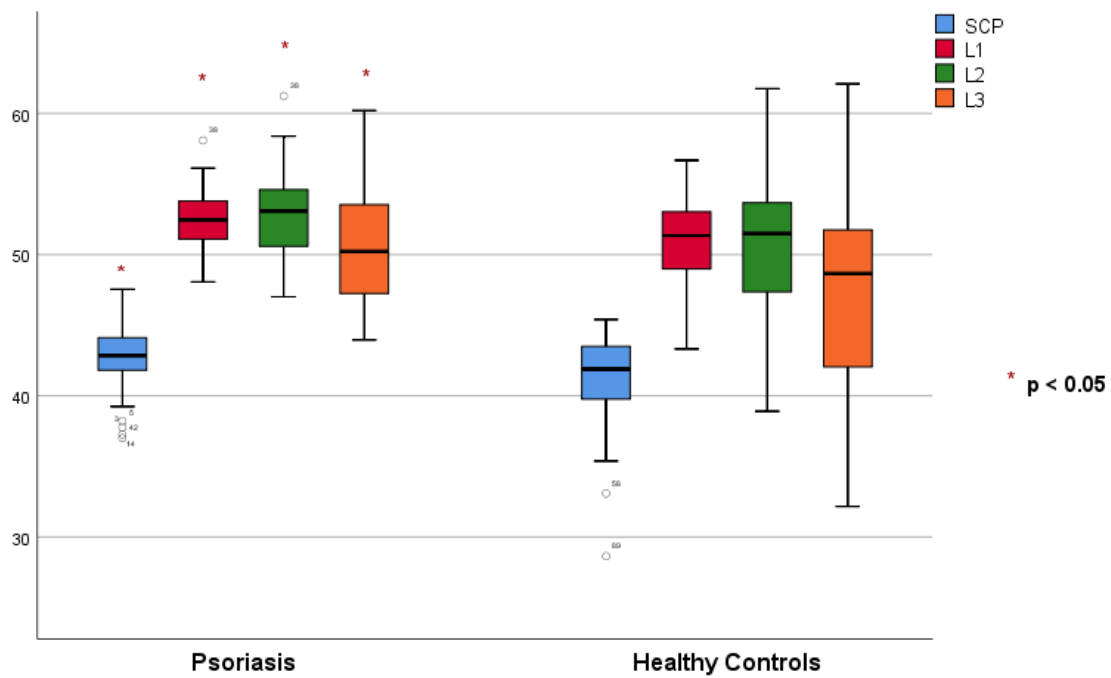


Le densità vascolari sono risultate più elevate nei pazienti psoriasici in tutti i circoli presi in considerazione (vedi tabella 3 e figura 2). Nel plesso capillare retinico superficiale la densità vascolare è risultata 42.6 ± 2.35 % vs 41.2 ± 3.21 % (p=0.04), nel primo livello del circolo coroideale (L1) 52.6 ± 2.18 % vs 51.0 ± 3.10 % (p < 0.01), nel secondo (L2) 52.7 ± 2.90 % vs 50.9 ± 4.42 % (p=0.02) e nel terzo 50.5 ± 4.10 % vs 47.3 ± 6.95 % (p=0.01).

Tabella 3 Densità vascolare nel plesso capillare retinico superficiale e nei plessi coroideali all'OCT-A nei pazienti psoriasici e nei controlli sani

Vascular Density	Psoriasis (n = 43)	Healthy controls (n = 47)	P value
SCP (%), mean \pm SD	42.6 \pm 2.35	41.2 \pm 3.21	0.04
Choroid L1 (%), mean \pm SD	52.6 \pm 2.18	51.0 \pm 3.10	< 0.01
Choroid L2 (%), mean \pm SD	52.7 \pm 2.90	50.9 \pm 4.42	0.02
Choroid L3 (%), mean \pm SD	50.5 \pm 4.10	47.3 \pm 6.95	0.01

Figura 2 Densità vascolari nei vari plessi analizzati (SCP, choroid L1, L2 e L3) nei pazienti psoriasici e nei controlli sani.



Andando a valutare esclusivamente il gruppo dei pazienti psoriasici non è stata evidenziata alcuna correlazione significativa tra le densità vascolari o lo spessore coroideale e il PASI score, la durata in anni della psoriasi e la durata della terapia (vedi tabella 4).

Tabella 4 Coefficiente di correlazione Rho di Spearman tra le densità vascolari nei vari livelli analizzati e score PASI, anni di malattia e anni di terapia. Nessuna di queste correlazioni è risultata significativa.

	PASI score	Age of psoriasis	Years of therapy
SCP density	0.16	- 0.17	- 0.19
Choroid L1	- 0.08	- 0.02	- 0.16
Choroid L2	-0.00	- 0.09	- 0.09
Choroid L3	- 0.05	- 0.19	-0.00
Choroidal Thickness	- 0.03	- 0.18	0.20

Considerando sempre i pazienti psoriasici, correlazioni positive e significative sono risultate tra la densità vascolare in L1 e in L2 (Pearson Index = 0.87, $p < 0.01$), tra L1 e L3 (Pearson Index = 0.45, $p < 0.01$) e tra L2 e L3 (Pearson Index = 0.87, $p < 0.01$). Una correlazione statisticamente significativa ed inversamente proporzionale è risultata tra la densità vascolare in L3 e lo spessore coroideale (Pearson Index = - 0.41, $p < 0.01$).

Tabella 5 Coefficienti di correlazione Rho di Spearman e di Pearson. In grassetto ed in verde le correlazioni statisticamente significative ($p < 0.05$)

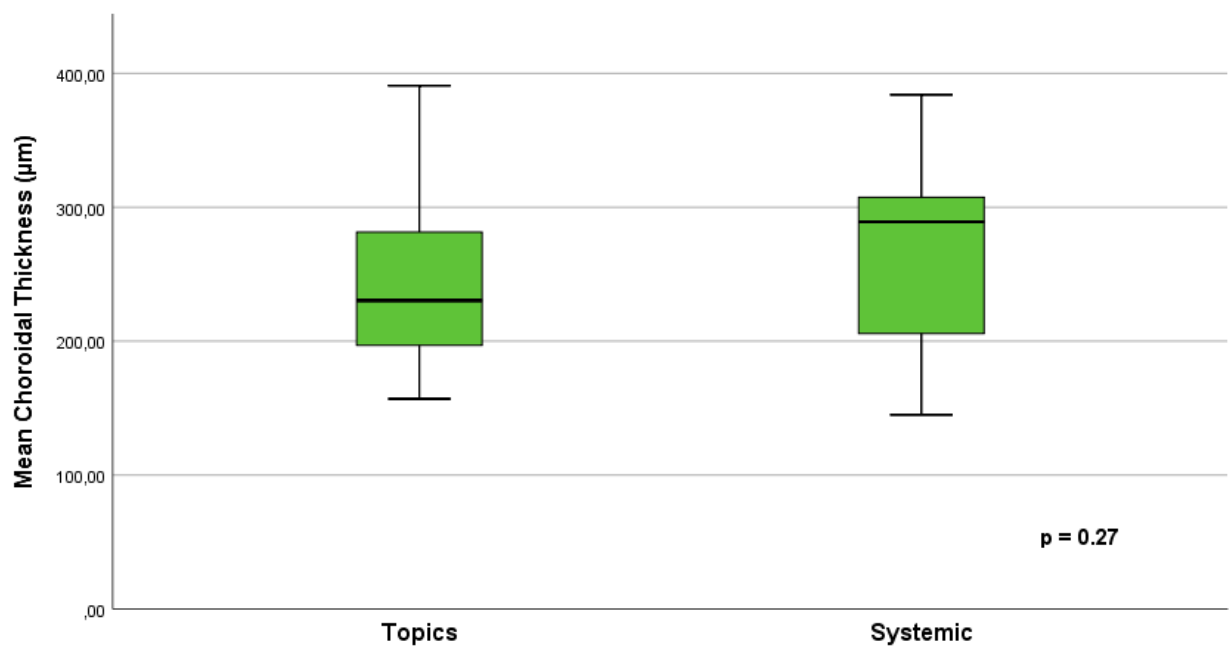
	SCP density	Choroid L1	Choroid L2	Choroid L3	Choroidal Thickness
SCPdensity		-0.06	-0.07	0.04	-0.03
Choroid L1			0.87	0.45	-0.04
Choroid L2				0.73	- 0.23
Choroid L3					-0.41
Choroidal Thickness					

All'interno del gruppo dei pazienti psoriasici non è risultata alcuna differenza in termini di spessore coroideale e densità vascolare nei vari livelli analizzati tra chi era sottoposto a terapia topica e chi era in trattamento sistemico della malattia (vedi tabella 6).

Tabella 6 Differenze in termini di spessore corioideale e densità vascolare nel plesso retinico superficiale e nei plessi corioideali all'OCT-A tra i pazienti psoriasici in terapia sistemica e in terapia topica

	Topics (n = 12)	Systemics (n = 31)	P value
SCP density, mean ± SD	42.8 ± 2.40	42.51 ± 2.36	0.93
Choroid 1, mean ± SD	52.2 ± 1.89	52.7 ± 2.30	0.53
Choroid 2, mean ± SD	52.8 ± 2.87	52.7 ± 2.96	0.51
Choroid 3, mean ± SD	51.5 ± 4.71	50.1 ± 3.84	0.31
Choroidal Thickness (μm)	245 ± 73.6	271 ± 62.1	0.27

Figura 3 Differenze tra spessore corioideale tra i soggetti psoriasici in terapia topica e sistemica



CONCLUSIONI

La correlazione tra malattia psoriasica e ispessimento della coroide è nota da tempo. Gli studi pubblicati in letteratura, evidenziano una correlazione tra ispessimento della coroide e punteggio PASI: maggiore è lo score, più grave è la malattia e più spesso la coroide. ^{(13) (14) (15) (21) (22) (23) (24)}.

Ersan e collaboratori hanno osservato la presenza di ispessimento coroideale anche nei pazienti senza segni di uveite posteriore, sempre soprattutto in chi aveva una manifestazione grave di malattia psoriasica e di conseguenza un PASI elevato ⁽²⁵⁾.

Il nostro studio conferma l'associazione tra ispessimento della coroide e psoriasi, ma a differenza di quelli precedenti, dimostra che l'ispessimento coroidale prescinde dalla gravità della malattia, dalla durata e dal tipo di terapia in atto. Infatti, i pazienti selezionati erano in terapia, non solo topica, ma anche sistemica, questo spiega come mai all'arruolamento il PASI fosse basso 2.16 ± 3.25 .

La scelta di selezionare pazienti in terapia non solo topica ma anche sistemica è stata dettata da due motivi: il primo, selezionare un numero significativo di pazienti, il secondo, perché questo rispecchia bene le condizioni reali, in cui la progressione delle comorbidità avviene generalmente in un contesto di trattamento cronico della patologia di base e non solo in assenza di cure.

Il nostro studio conferma la presenza di ispessimento coroideale nei pazienti psoriasici rispetto ai controlli sani, ma lo riterrebbe indipendente dal valore PASI, dalla durata di malattia e dal tipo di terapia in atto.

Si suppone quindi che possano esserci altre cause alla base del fenomeno, diverse dallo stato di attività della malattia. Sarà quindi interessante effettuare ulteriori studi per capire quali siano gli eventuali fattori predisponenti del paziente psoriasico a sviluppare ispessimento della coroide, per predisporre indagini mirate precoci e prevenire complicanze oculari.

In conclusione, dal nostro studio emerge l'importanza della figura dell'oculista, all'interno di quella squadra multidisciplinare che segue il paziente psoriasico, fondamentale per seguire una malattia complessa, quale è la psoriasi.

Bibliografia

1. *Long Non-Coding RNAs Play a Role in the Pathogenesis of Psoriatic Arthritis by Regulating MicroRNAs and Genes Involved in Inflammation and Metabolic Syndrome.* **Dolcino, Marzia, et al.** s.l. : Frontiers in Immunology, 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.01533.
2. *Psoriasis and the metabolic syndrome.* *Clin Dermatol.* **Gisondi, P, et al.** 2018. 36(1):21-28.
3. *Psoriasis and Cardiovascular Risk: a comprehensive Review.* **Masson, W, Lobo, M and Molinero, G.** s.l. : Adv Ther, 2020, May. 37(5):2017-2033.
4. *Psoriasis, Cardiovascular Events, and Biologics: lights and Shadows.* **Caiazza, G, et al.** s.l. : Front Immunol, 2018. 13;9: 1668.
5. *Psoriasis and uveitis: a literature review.* **Naiara, Abreu, et al.** s.l. : An Bras Dermatol, 2012. 2012;87(6):877-83.
6. **Cotran, et al.** *Le basi patologiche delle malattie.* VII Edizione. s.l. : Edra, 2010.
7. **Carinelli, Tullio, Giannetti, Alberto and Rebora, Alfredo.** *Manuale di dermatologia medica e chirurgica.* s.l. : McGraw-Hill Education, 2017.
8. *HLA-Cw6 and psoriasis.* **Chen, L. and Tsai, TF.** s.l. : Br J Dermatol., 2018 april. 178(4):854-862.
9. *Exploring the link between cadmium and psoriasis in nationally representative sample.* **Liaw, FY, et al.** s.l. : Sci rep., 2017 May. 11;7(1):1723.
10. *Psoriatic Uveitis: a distinct clinical entity?* **Durrani, K. and Foster, C.S.** s.l. : Am J. Ophthalmol., 2005. 139,106-111.
11. *Ocular psoriasis.* **Rehal, B, Modjtahedi, BS and Morse, LS et al.** s.l. : J Am Acad Dermatol, 2011. 65:1202-1212.
12. *Clinical features of psoriatic uveitis in japanese patients.* **Tanaka, R., et al.** s.l. : Grafe's Arc. Clin. Exp. Pphthalmol., 2015. 253,1175-1180.
13. *Assessment of central retinal thickness, choroidal thickness, and retinal nerve fiber layer in psoriasis: a spectral-domain optical coherence tomography study.* **Asena Keles, Shin, Fatma, Etgu and Uzun, Aslihan.** s.l. : BMC Ophthalmology, 2021. (2021):21:233.
14. *Choroidal Thickness changes after diabetes type 2 and boood pressure control in a hospitalized situation.* **Jo, Y,, Y, Ikuno and Iwamoto, R et al.** 2014, Retina.

15. *Choroidal thickness in psoriasis*. **Raşit, Kiliç, et al.** s.l. : Int Ophthalmol, May 2016. 37:173-177.
16. **Anastasi, Giuseppe, et al.** *Trattato di Anatomia Umana*. IV. s.l. : Edi-Ermese, 2010. Vol. Terzo.
17. **Azzolini, Claudio, et al.** *Clinica dell'apparato visivo*. II. s.l. : Edra, 2014.
18. *Retinal and choroidal changes with severe hypertension and their association with visual outcome*. **Ahn, SJ., Woo, SJ. and Park, KH.** s.l. : Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014.
19. *Retinal Vascular Assessment in Psoriasis: A Multicenter Study*. **Castellino, Niccolò, et al.** s.l. : Frontiers in neuroscience original research, 2021.
20. *Psoriasis and intraocular inflammation*. **Knox, D.L.** s.l. : Trans. Am. Ophthalmol. soc., 1979. 210,210-224.
21. *Choroidal vascular flow area in central serous chorioretinopathy using swept-source optical coherence tomography angiography*. **Nicolò, M, et al.** s.l. : Investigative ophthalmology and visual science, 2017. 58(4):2002-10.
22. *Evaluation of Macular Ganglion Cell-inner Plexiform Layer and Choroid in Psoriasis Patients using Enhanced Depth Imaging Spectral Domain Optical Coherence Tomography*. **Ismail, Ersan, et al.** s.l. : Ocular Immunology and Inflammation, Mar, 2016.
23. *Retinal nerve fibre layer thickness and choroidal thickness: An evaluation in psoriasis patients*. **Mustafa, Akosoy, Muslum, Toptan and Isa, An.** s.l. : The international journal of clinical practice, Wiley, 2020.
24. *Evaluation of choroidal thickness in psoriasis using optical coherence tomography*. **Fatih, Mehmet Türkcü, et al.** s.l. : Int Ophthalmol, 2016.
25. *Evaluation of macular ganglion cell-inner plexiform layer and choroid in psoriasis patients using enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography*. **Ersan, I., Kilic, S. and Arikan, S. Dara, S. Isik, S., Gencer, B.** s.l. : Ocul. Immunol. Inflamm., 2017. 25, 520-524.

RINGRAZIAMENTI

Alla fine di questa tesi, sono molte le persone che devo e voglio ringraziare.

Vorrei ringraziare la mia Relatrice, la Professoressa Martina Burlando. La ringrazio per la disponibilità, la competenza e tutti gli insegnamenti che mi ha trasmesso in quest'ultimo anno; ma soprattutto per l'opportunità che ha saputo offrirmi, dandomi la possibilità di effettuare un lavoro di tesi con Lei e la fiducia che ha riposto in me. L'etica, la professionalità, l'interesse e la curiosità che mette nel suo lavoro rimarranno la lezione più grande che ha saputo trasmettermi e che custodirò per sempre.

Ringrazio il Professor Massimo Nicolò e la Clinica Oculistica dell'Ospedale Policlinico San Martino-IRCCS di Genova per la disponibilità ed accoglienza riservatami.

Ringrazio la Dottoressa Ilaria Salvi per la cortesia, gentilezza, che mi ha accompagnato, insieme alla Professoressa Burlando, durante il lavoro di reclutamento presso Clinica Dermatologica Universitaria (Dipartimento di Scienze della Salute – DISSAL) dell'Ospedale Policlinico San Martino-IRCCS di Genova.

Un grazie speciale va ai miei genitori, che mi hanno sempre sostenuta in questo percorso di studi, grazie a voi posso togliere un sogno dal cassetto, perché è diventato realtà, non smetterò mai di impegnarmi per il meglio, e questo mio piccolo lavoro lo dedico a voi.

Grazie Papà per avermi insegnato la tenacia, e che attraverso il duro lavoro si possono ottenere piccoli risultati che fanno sperare per il meglio, non mi accontenterò mai.

Grazie Mamma per avermi fatto vedere cosa vuol dire aver cura di qualcuno, non è un insegnamento, ma un buon proposito da condividere con gli altri. Sarà il dono più grande da mettere in atto, sempre.

Grazie a mia sorella Martina, compagna di studi fondamentale, e mia migliore amica, grazie per ogni volta che mi hai fatto ripetere prima degli esami, per ogni piccola attenzione che mi hai riservato, per ogni momento di difficoltà superato assieme.

Grazie di cuore a Silvio, che mi mette sempre al primo posto, e che mi sostiene in ogni mia decisione. Che con ogni piccolo gesto mi fa sentire speciale ed amata. L'importante è esserci, e tu per me ci sei sempre.

Grazie ad Elisa, compagna di studi ed amica; grazie per tutto l'aiuto ed il sostegno che hai saputo darmi in quest'ultimo e frenetico periodo, la tua vicinanza sarà tra i ricordi più belli di questo duro lavoro. Grazie a Sami per i momenti di studio e di spensieratezza. Grazie a tutte e due per esser amiche presenti ed indispensabili.

Ed infine un grazie al Dottor Massimiliano Sciaccaluga, medico di grande esperienza, sarà sempre il mio Medico di Famiglia. Spero di poter mettere a frutto ogni suo piccolo grande insegnamento. Per me è un esempio.

Grazie a tutti coloro che in un modo o nell'altro mi hanno permesso di arrivare fin qui, da soli non si va lontano.

Chiara