

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE



Tesi di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia
Dipartimento di scienze della salute (DISSAL)

**“Impatto della psoriasi sul desiderio di maternità
e possibili conseguenze sulla fertilità”**

Relatore:
Prof.ssa Martina Burlando

Candidato:
Gabriele Poddine

Anno accademico 2021-2022

Alla mia famiglia

Ai miei amici

E a me

INDICE

INTRODUZIONE	5
Definizione.....	5
Epidemiologia.....	5
Eziologia	5
Fattori Genetici.....	5
Fattori Estrinseci:	6
Fattori Intrinseci:	9
Patogenesi	10
Quadro clinico.....	12
Psoriasi a placche	12
Psoriasi guttata	13
Psoriasi Inversa	13
Psoriasi eritrodermica.....	13
Psoriasi pustolosa	14
Psoriasi ungueale.....	14
Diagnosi e follow-up.....	15
Terapia	17
Terapia topica.....	17
Fototerapia.....	17
Terapie sistemiche orali	17
Farmaci Biologici.....	19
PSORIASI E GRAVIDANZA	21
Epidemiologia.....	21
Ormoni in gravidanza e la loro influenza	21
Estrogeni e progesterone	22
Prolattina	23
Psoriasi e fertilità	24
SCOPO DELLA TESI.....	27
MATERIALI E METODI	28
Disegno dello studio	28
Popolazione di studio.....	28
Raccolta dei dati.....	28
Analisi statistica	29
RISULTATI.....	31
Descrizione del campione	31

Risultati dell'indagine.....	32
DISCUSSIONE	35
CONCLUSIONI.....	39
BIBLIOGRAFIA	40
RINGRAZIAMENTI.....	50

INTRODUZIONE

Definizione

La psoriasi è un'affezione cutanea ad alta prevalenza che presenta un andamento cronico, eziologia multifattoriale e patogenesi immunomediata. Essa è caratterizzata dalla presenza di placche e papule rotondeggianti sovrastate da squame argentee (1).

Epidemiologia

La psoriasi è una condizione clinica che ad oggi affligge 60 milioni di persone, tra adulti e bambini, in tutto il mondo (2), presentandosi in egual misura in uomini e donne, con un'età media di esordio di 33 anni. Diversi studi mettono in relazione l'incidenza della psoriasi in varie popolazioni, ponendo l'accento sulle diverse età e sulla differenza di sesso. Tra questi si può trovare uno studio italiano durato 5 anni che evidenzia come l'incidenza della psoriasi sia maggiore nei soggetti adulti (>18 anni) e si attesti a 321 e 230 per 100.000 rispettivamente negli anni 2001 e 2005 (3). La prevalenza della psoriasi si dimostra molto varia considerando diverse zone geografiche. In Europa e in particolare in Italia questa si aggira intorno al 2.90%, mentre in Norvegia si può riscontrare il picco massimo a livello mondiale con un valore percentuale di 11.43% (4,5). Da notare, però, che questi valori non risultano del tutto attendibili in quanto provenienti da diversi studi clinici svolti con metodiche e criteri di inclusione diversi. Rimane comunque evidente come durante gli anni vi sia stata una diminuzione dell'incidenza della psoriasi, accompagnata, però, da un aumento della prevalenza, questo molto probabilmente dovuto ad un aumento della sopravvivenza di questi pazienti, i quali comunque continuano a mantenere un'aspettativa di vita inferiore rispetto alla popolazione generale (6-8).

Eziologia

La Psoriasi è una patologia ad eziologia multifattoriale, cui concorrono fattori genetici e ambientali.

Fattori Genetici

È ormai noto come l'ereditarietà sia il principale fattore di rischio determinante lo sviluppo di psoriasi, con un rischio fino a 3 volte più alto in gemelli omozigoti, rispetto che in gemelli dizigoti (9). Diversi studi di associazione si sono dimostrati molto utili nel dimostrare l'esistenza di diversi loci di rischio all'interno del genoma, ad oggi 80, i quali spiegherebbero circa il 30% dell'ereditarietà della psoriasi. (10-12). Sicuramente tra i principali predittori di sviluppo precoce di malattia si può trovare HLA-C*06:02 (13), il quale se ereditato solo su un allele rende la suscettibilità allo sviluppo di psoriasi dalle tre

alle quattro volte maggiore. Si è inoltre visto come l'interazione del precedentemente citato HLA con una variante del gene ERAP1, il quale codifica per un aminopeptidasi che aiuta a processare HLA di primo tipo, aumenti notevolmente il rischio di comparsa della patologia in questione (14,15). Per quanto altre varianti mutazionali siano responsabili in maniera minoritaria dell'esordio, tutti dimostrano un ruolo centrale dell'immunità innata e adattativa nell'eziopatogenesi della malattia (9).

Fattori Estrinseci:

I dati oggi a disposizione suggeriscono che l'insorgenza della psoriasi non possa essere esclusivamente ascrivibile a fattori genetici, ma è fondamentale che tali fattori interagiscano con altri di diversa origine. Tra i principali fattori troviamo: Lo stress meccanico, l'inquinamento atmosferico e l'esposizione solare, i farmaci, le vaccinazioni, le infezioni e lo stile di vita (16).

Sicuramente molto conosciuta è la caratteristica della psoriasi di potersi presentare in sede di traumatismo cutaneo di svariato tipo, anche se molto lieve e questo prende il nome di fenomeno di Koebner o isomorfismo reattivo(17). Ad oggi il meccanismo per il quale si ha lo sviluppo di questo segno è ancora non del tutto chiaro, sembra però esserci un'associazione con l'iperproduzione da parte dei cheratinociti di NGF, il quale rappresenterebbe un evento che precede l'epidermotrofismo di linfociti T, cellule alla base della patogenesi di questa malattia(18,19). Di queste cellule se ne può trovare una sottopopolazione, i T memoria, che si sviluppano durante la malattia in fase di attività e che permangono in sede anche dopo la risoluzione(20). Questo spiegherebbe il ruolo cruciale di queste cellule non solo nella ricorrenza della psoriasi, ma anche nello sviluppo del fenomeno di koebner(16).

L'aumento dell'inquinamento atmosferico si è riscontrato avere un grosso effetto a livello cutaneo, ed in particolare l'aumento di idrocarburi policiclici aromatici, composti organici volatili, ossidi, polveri sottili e metalli pesanti sembrano giocare un ruolo molto importante(21). Tra questi composti quello che sembra essere più coinvolto nella patogenesi della psoriasi è il Cadmio. Si è, infatti, osservato che pazienti con manifestazioni cliniche severe presentano livelli plasmatici di cadmio più elevati rispetto alla popolazione generale(22). Gli studi tendono, quindi, a dimostrare come l'esposizione ambientale a cadmio possa avere un ruolo nella compromissione dell'immunità e di come questa possa influenzarne la severità e l'andamento clinico. I raggi ultravioletti che raggiungono la superficie terrestre sono onde elettromagnetiche che possono essere suddivise in due sottotipi: più del 95% UVA (315–400 nm) e 1%–5% UVB (280–315

nm)(16). Ad oggi è risaputo l'effetto terapeutico che si ottiene con l'utilizzo delle fototerapie, ma esiste un sottogruppo di pazienti il quale presenta una psoriasi iperfotosensibile, che si sviluppa in modo predominante nelle aree fotoesposte e che peggiora nei mesi estivi. Quello che si può notare di questi pazienti è la spiccata prevalenza del sesso femminile, la familiarità per psoriasi, la giovane età all'esordio clinico, una forte associazione con HLA-Cw*0602, ma soprattutto una rapida nonché anomala risposta alla terapia con raggi UVA, con comparsa di eritema e/o placche (23).

Tra i vari fenotipi psoriasici notevole rilevanza assume quella drug-related. Per quanto in una preponderante parte dei casi questa si manifesti in concomitanza dell'assunzione di un determinato farmaco/classe farmacologica e vada in remissione con la sua interruzione, in alcuni casi questo non avviene. Sono stati, infatti, documentati casi in cui la presentazione del quadro clinico è avvenuta con diversa latenza con successiva persistenza del flare psoriasico anche dopo la sospensione del farmaco sospetto(24). Per quanto spesso indistinguibili sia dal punto di vista clinico che da quello anatomopatologico, la presenza alla biopsia di infiltrati eosinofili a livello dermico e di reazioni lichenoidi possono indirizzare la diagnosi verso una psoriasi farmaco-indotta, così come la tortuosità dei vasi del derma superficiale, spesso presente nella psoriasi non correlata a farmaci(25). Una cosa molto importante da sottolineare è che il farmaco/classe farmacologica può portare all'esordio in diverse condizioni. Può infatti esacerbare la patologia in pazienti con psoriasi già preesistente, in pazienti con psoriasi non ancora clinicamente manifesta, in pazienti in assenza di familiarità così come in pazienti geneticamente predisposti (26). I farmaci principalmente imputati nella patogenesi della psoriasi sono: β -bloccanti, Litio, farmaci antimalarici, interferoni, Imiquimod, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, terbinafina, tetracicline, FANS e fibrati. I meccanismi della psoriasi correlata a farmaci devono ancora essere completamente chiariti e i meccanismi molecolari risultano molto complicati, tuttavia, è noto come alcuni farmaci influenzino l'iperproliferazione dei cheratinociti e l'asse IL-23/IL-17 (24,27–30). Recentemente, visto l'utilizzo per il trattamento di neoplasie e malattie autoimmuni, si è vista la possibile associazione tra psoriasi e inibitori di check point immunitari e inibitori molecolari, i quali influenzando il sistema immunitario potrebbero portare allo sviluppo della patologia (31–33). I sintomi della psoriasi sono raramente esacerbati durante la terapia biologica, tuttavia, sono presenti delle eccezioni. Si parla, in questi rari casi, di "reazioni paradossali", le quali nella maggior parte dei casi siano associate alla somministrazione di inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF)- α , ma sono stati documentati in letteratura anche casi, ad oggi in aumento, associati all'uso di anti IL-23

e IL-17 (34–36). In caso di sospetto di psoriasi farmaco-relata sarà fondamentale sospendere il farmaco in questione e considerare un'alternativa(16).

Una delle principali armi che si ha nel trattamento della psoriasi è rappresentata dai farmaci immunosoppressori e immunomodulatori. Questi sono farmaci che, per quanto sicuri, portano il paziente ad avere un aumentato rischio infettivo, pertanto sarà fondamentale attuare un'adeguata schedula vaccinale per prevenire specifiche infezioni(37). È ormai risaputo, tuttavia, come la vaccinazione possa spesso scatenare ed esacerbare la psoriasi. Diverse sono le tipologie di vaccinazioni per le quali sono stati documentati casi di psoriasi, tra queste troviamo quella antinfluenzale per la quale studi denotano non solo la correlazione con l'esacerbazione, ma anche con la possibile insorgenza (38–40). Ulteriori studi hanno dimostrato la correlazione anche con le seguenti vaccinazioni: Bacillus Calmette-Guerin (BCG), Adenovirus e tetano e difterite(41–44). Sebbene i precisi meccanismi patogenetici della psoriasi indotta da vaccinazione siano ancora da chiarire, si ritiene che un ruolo fondamentale lo abbia l'induzione della risposta T helper 1 e 17. Va però chiarito che l'incidenza della psoriasi indotta da vaccini rimane molto bassa e che in questi pazienti la vaccinazione rimane terapeuticamente molto efficace(16).

L'associazione tra psoriasi e infezione da streptococco è ormai ben consolidata. Diversi studi, infatti, dimostrano come vi possa essere insorgenza della patologia, che una buona parte dei casi si manifesta in forma guttata. Per quanto spesso autolimitante, questa può ripresentarsi con la ricorrenza di infezioni streptococciche. È fondamentale anche far notare come in realtà la possibile comparsa di psoriasi non sia sierotipo specifica (45). Diversi studi, infatti, riportano l'associazione con infezione da stafilococco aureus e più in generale con dismicrobismi cutanei (30,46). Altra possibile correlazione si è notata con le infezioni da Candida e Malassezia, così come per alcune infezioni virali, soprattutto da HIV, papilloma virus e retrovirus(30,47–49).

Diversi studi dimostrano come comportamenti voluttuari, come il fumo e l'abuso alcolico, siano correlati all'insorgenza di psoriasi. Si può notare infatti come il fumo sia un fattore di rischio il quale aumenta la probabilità di sviluppare la patologia, in maniera particolare nella sua variante pustolosa(50,51). Altra relazione molto importante si è notata con l'abuso di alcool, il quale ad oggi non si riesce a definire come certamente un fattore di rischio per l'insorgenza di psoriasi, ma sicuramente come un fattore che ne aumenta la severità e diminuisce l'efficacia dei farmaci utilizzati nella sua terapia(52,53). Non ultimo, studi dimostrano l'esistenza di una correlazione tra la psoriasi e modifiche

qualitative della dieta. Si è visto, infatti, come supplementazioni nell'apporto di acidi grassi polinsaturi, acido folico, vitamina D e antiossidanti possano essere considerate come ausili aggiuntivi nella gestione della psoriasi(53).

Fattori Intrinseci:

I dati epidemiologici dimostrano come alla base della patogenesi della psoriasi si vadano ad inserire diversi fattori endogeni. Si è visto come una considerevole parte di pazienti sia affetto da obesità, la quale risulta essere fortemente associata con l'esordio e l'esacerbazione della psoriasi. (54,55). Per quanto diversi studi abbiano definito una correlazione tra indice di massa corporea (BMI) e psoriasi, si è visto come l'utilizzo della circonferenza della vita, parametro altrettanto correlato positivamente alla psoriasi, rappresenti una misura più accurata per lo studio del grasso corporeo (56–58). Alla base della patogenesi di questa condizione sembra esserci la presenza di uno protratto stato infiammatorio di basso grado, garantito da adipochine pro-infiammatorie come TNF- α , IL-6 leptina e adiponectina (59). A seguito di queste evidenze scientifiche si è potuto notare come la perdita di peso porti ad un miglioramento del quadro clinico(60).

Diverse meta-analisi hanno dimostrato come vi sia una correlazione tra psoriasi e rischio di diabete mellito(61,62). Pazienti con psoriasi presentano un rischio più elevato di presentare diabete di tipo 2, tuttavia, la presenza di DM non è correlata con l'età del paziente o la gravità della psoriasi. Per quanto correlati, ancora oggi non si è in grado di capire quale patologia si sviluppi precocemente, psoriasi o DM di tipo 2(63). A differenza del tipo 2, il diabete di tipo 1 presenta una distruzione autoimmune delle cellule β , la quale presenta alla base una disregolazione dell'asse TNF- α /IL-23/IL-17 il quale è risaputo avere ruolo preponderante nella patogenesi della psoriasi. Per quanto ancora non dettagliatamente studiato, il diabete di tipo 1 e le alterazioni citochiniche da esso causate potrebbe rappresentare un fattore molto importante nella patogenesi della psoriasi(16).

L'eccesso di tessuto adiposo, che spesso si obietta nei pazienti con psoriasi, si è visto contribuire allo sviluppo di dislipidemia. Diversi studi dimostrano, inoltre, come vi sia una possibile correlazione positiva con il livello di dislipidemia e la severità della patologia cutanea(64–67). Uno studio passato contenente 70 pazienti ha evidenziato come il 62,85% dei pazienti presentasse fosse dislipidemico(67). Nella maggior parte dei casi sono state evidenziate ipertrigliceridemia (39%) e ipertrigliceridemia con valori ridotti di HDL. Va, inoltre, sottolineato come anche terapie sistemiche orali possano portare alla comparsa di dislipidemia(68). Tra i principali farmaci coinvolti nello sviluppo di disregolazione lipidica troviamo i retinoidi e la ciclosporina(16).

Una meta-analisi ha dimostrato in pazienti affetti da psoriasi una maggior prevalenza e incidenza di ipertensione. La stessa meta-analisi, inoltre, ha anche rivelato che gradi severi di psoriasi sono maggiormente correlati a livelli pressori più alti. Per quanto queste due entità patologiche presentino fattori di rischio condivisi come fumo e obesità, la prevalenza degli studi ha dimostrato, dopo aggiustamento di questi fattori, un'associazione indipendente di psoriasi e ipertensione(69). Rimangono comunque tutt'ora sconosciuti i meccanismi che sottendono la patogenesi di questa associazione(16).

Lo stress mentale è una sensazione di pressione e tensione che si ha in risposta ad una quantità di compiti sociali, cognitivi o emozionali che il soggetto percepisce come eccessivi. È ormai ben consolidata l'associazione che si ha tra psoriasi e stress mentale, infatti, è comune tra medici e pazienti la correlazione dell'esordio o l'esacerbazione della patologia cutanea in concomitanza di episodi stressogeni. In una passata review sistematica comprendente 39 studi ha messo in luce come il 46% dei pazienti credeva che la malattia fosse stress reattiva e il 54% ricordasse precedenti eventi stressanti(16,70). Successivamente si è notato come non vi fossero prove di alta qualità nella review che associassero il precedente evento stressogeno all'inizio e all'esacerbazione di psoriasi, in compenso si è riusciti a notare come vi sia una correlazione indipendentemente tra modelli cognitivi e comportamentali di preoccupazione e grattamento con la gravità della psoriasi e del prurito, in momenti in cui il paziente sperimentava condizioni di stress(71). Per quanto ben convalidata, l'associazione tra stress mentale e psoriasi necessita di ulteriori approfondimenti.

Patogenesi

È ormai da tempo risaputa, nonché successivamente confermata, l'importanza delle cellule T nella patogenesi della psoriasi(72). Non solo queste cellule, però, rientrano all'interno del complesso meccanismo patogenetico, infatti, si vedono coinvolte anche cellule classiche, come i neutrofili e le cellule dendritiche, e non classiche, come i cheratinociti, dell'immunità. La comunicazione tra queste cellule avviene principalmente tramite citochine come TNF α , IFN- γ , IL-17 e IL-22 e tramite l'attivazione di cheratinociti, i quali sono alla base dell'iperproliferazione e della produzione di proteine antimicrobiche, fattori di crescita e chemochine. L'insieme di questi fattori contribuiscono allo sviluppo delle caratteristiche manifestazioni psoriasiche, tra cui si possono, inoltre, trovare neoangiogenesi, infiltrazione neutrofilica e incremento di linfociti T helper di tipo 1 e di tipo 17, cellule le quali a loro volta promuovono il reiterarsi

di un circolo infiammatorio(9). Ad oggi è di grande interesse lo studio di un particolare tipo di cellule, e cellule T memoria residenti nei tessuti. Queste fanno parte di un sottoinsieme di cellule T, le quali hanno rapida funzione protettiva contro agenti patogeni, ma se attivate in modo anomalo contribuiscono alla patogenesi di patologie immunomediate come la psoriasi(73). L'attivazione aberrante che si verifica in pazienti con la psoriasi può verificarsi in risposta a diversi autoantigeni, come quelli presentati da HLA-C*06:02. La persistenza delle cellule T memoria nel tessuto coinvolto dalla malattia spiegherebbero sia la facile recidiva in sede di precedente malattia, sia la netta demarcazione di questa con cute sana(20).

La risposta IL-23 e Th17 è considerata sulla base di diversi studi un fattore chiave per la psoriasi(14,15). IL-23 è composta da due subunità, di cui p19, gioca un importante ruolo nella biologia di IL-17 tramite il mantenimento e l'espansione di cellule produttrici IL-17(74). La seconda subunità è rappresentata da p40, la quale è in comune con IL-12, molto attiva nella risposta Th1 mediata tramite INF- γ , ma il cui bersaglio citochinico non risulta avere impatto terapeutico. (75–77). Facendo riferimento a IL-17 si deve far presente che questa fa parte di un gruppo contenente 6 citochine strutturalmente correlate, di cui IL-17A è la maggiormente implicata nella patogenesi della psoriasi(74). Gli effetti biologici del TNF α hanno un range molto ampio, questa, infatti, rappresenta una citochina proinfiammatoria prodotta da cellule dell'immunità in grado di amplificare l'infiammazione facendo produrre ulteriori citochine infiammatorie e fattori chemiotattici per i neutrofili. A questo si vanno ad aggiungere l'induzione nella produzione di molecole di adesione vascolari e l'amplificazione degli effetti di altre citochine tra cui IL-17(78). Compreso tra i mediatori patogenetici di psoriasi si trova INF- γ il quale promuove la processazione di antigeni, l'espressione di MHC di classe seconda e l'espressione di mediatori proinfiammatori come CXCL9 e CXCL10(9,79). Notevole rilevanza si è visto avere IL-36, membro della famiglia di citochine IL-1, la quale sembra contribuire alla cosiddetta amplificazione feed-forward nella psoriasi, promuovendo così un circolo infiammatorio automantenente(80,81). L'attivazione di IL-36 è regolata dai cheratinociti, tramite la secrezione di inibitori delle serine proteasi(82). Mutazioni nel gene IL36RN sono associate a forme di psoriasi pustolosa, soprattutto generalizzata(83). Altri geni associati a psoriasi pustolosa sono CARD14, AP1S3 e mieloperossidasi(84–86). L'equilibrio che si sviluppa tra le principali citochine responsabili della patogenesi della psoriasi sembra essere cruciale nella manifestazione di determinate caratteristiche cliniche piuttosto che di altre. La predominanza di IL-23 e IL-17 è tipica della psoriasi a placche e la risposta INF- γ sembra essere associata ad un suo esordio precoce. Un

importante risposta IL-36 sembra, invece, essere predisponente alle forme pustolose(82,87,88). Questi circuiti infiammatori hanno la caratteristica di riuscire ad alimentarsi gli uni con gli altri, così da creare il tipico e complesso meccanismo alla base dell'infiammazione nella psoriasi (figura 1)(9).

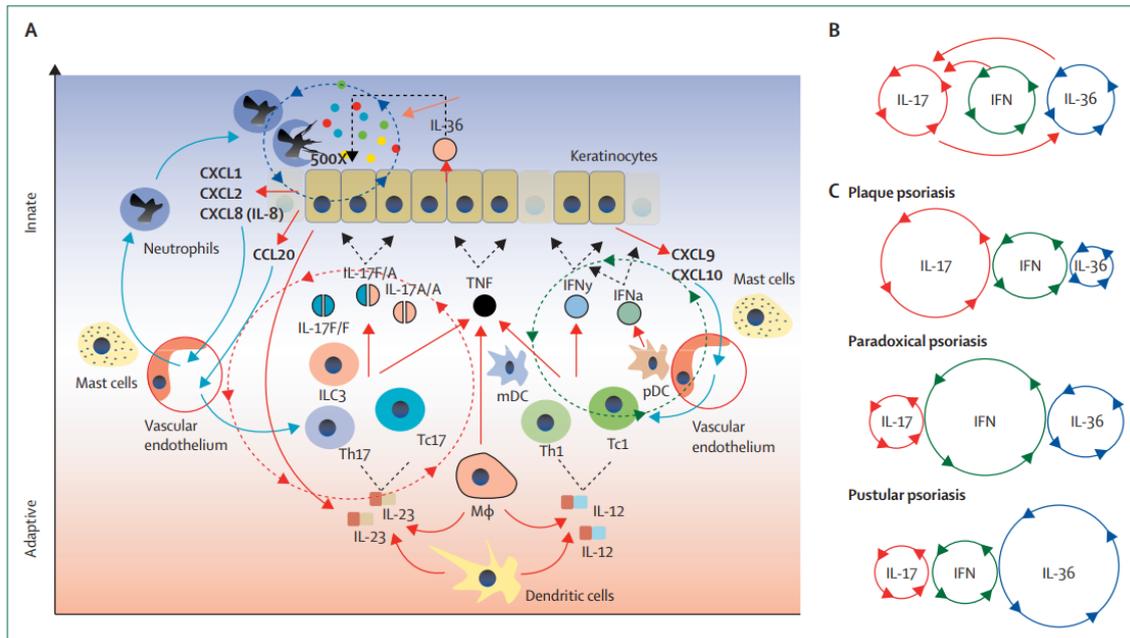


Figura 1: Circolo infiammatorio nella psoriasi: (A) Componenti coinvolti nella patogenesi infiammatoria della psoriasi. Questi sono sia facenti parte dell'immunità innata, sia di quella adattativa. (B) L'insieme di tutti i circuiti infiammatori grazie a complessi meccanismi di feedback positivi ha la caratteristica di riuscire ad automantenere. (C) L'equilibrio tra IL-17, INF- γ e IL-36 sembra essere alla base della diversa prevalenza di manifestazioni cliniche tipiche dei diversi tipi di psoriasi(9).

Quadro clinico

Psoriasi a placche

La psoriasi è caratterizzata da diversi fenotipi clinici, ma la manifestazione più frequente è quella della psoriasi a placche o psoriasi volgare. In questa condizione si può obiettivare la presenza di lesioni marcatamente delineate, di forma nummulare (lesioni “a moneta”) o tonde/ovalari. Le lesioni inizialmente si possono presentare come macule eritematose, che possono essere pruriginose e dolenti, le quali vanno incontro ad un processo di espansione periferica e in concomitanza di questo sviluppano squame cornee argentee (figura 2). La dimensione e lo spessore della placca è molto variabile e questo può avere diversi risvolti a livello terapeutico. La rimozione della placca può risultare in emorragie puntiformi note come segno di Auspitz.

Con l'estensione la placca può assumere diverse configurazioni, tra cui:

- Psoriasi girata: in cui predominano i pattern lineari curvi,
- Psoriasi anulare: in cui vi è la formazione di lesioni ad anello, in seguito ad una risoluzione della condizione al centro della placca,
- Psoriasi follicolare: in questo caso vi è la formazione di piccole lesioni papulari a livello dello sbocco dei follicoli pilosebacei.

Le zone prevalentemente colpite sono quelle estensorie degli arti, gomiti e ginocchia, il cuoio capelluto e l'area lombosacrale, ma qualsiasi superficie cutanea può essere coinvolta. Caratteristica della psoriasi è la presentazione che nella maggior parte dei casi si presenta in modo simmetrica (89).

Psoriasi guttata

Costituendo il 2% di tutti i casi di psoriasi, la psoriasi guttata o psoriasi eruttiva si manifesta clinicamente con la comparsa acuta di numerose piccole (2-10 mm) papule squamose che si distribuiscono in modo centripeto (figura 2). In una buona parte dei casi queste manifestazioni seguono una faringite o tonsillite da streptococco β emolitico di gruppo B, per cui possono rappresentare l'episodio d'esordio nei pazienti pediatrici, ma anche, più raramente, negli adulti(89). Per quanto, soprattutto in bambini e giovani adulti, spesso vi sia remissione spontanea della condizione in alcune settimane, in circa il 40% dei pazienti la psoriasi cronicizza e sviluppa placche(9,90).

Psoriasi Inversa

La psoriasi inversa o flessurale è un tipo di psoriasi che si manifesta a livello delle pieghe, soprattutto a livello inframammario, delle ascelle e a livello inguinale e perineale. A livello obiettivo, per via della localizzazione, questa condizione è caratterizzata da lesioni rosso brillanti, ben demarcate e prive di squame (figura 2). Per questo motivo entra in diagnosi differenziale con infezioni da candida o altri funghi e intertrigine(89).

Psoriasi eritrodermica

Con psoriasi eritrodermica o eritroderma si intende il totale o subtotale coinvolgimento della cute da psoriasi in fase attiva. Questa rappresenta una condizione molto severa, che può mettere il paziente a rischio vita e che si manifesta con la presenza di eritema e desquamazione estremamente diffusi (figura 2). Per quanto questa condizione possa derivare da una forma di psoriasi volgare in estensione, più spesso si tratta di forme di psoriasi instabili, le quali vengono precipitate da fattori trigger come infezioni, vaccinazioni e farmaci. L'estensione così vasta del coinvolgimento cutaneo può

comportare una compromissione del sistema di termoregolazione con ipotermia, scompenso cardiaco ad alta portata, disordini elettrolitici e metabolici(89).

Psoriasi pustolosa

Le forme pustolose di psoriasi sono relativamente meno comuni e morfologicamente differenti. Queste sono caratterizzate dalla presenza di pustole monomorfe sterili ed eritema. La psoriasi pustolosa può essere divisa in tre sottogruppi, in funzione della zona anatomicamente colpita: Psoriasi pustolosa generalizzata, palmoplantare e acrodermatite(9).

La forma generalizzata, anche detta malattia di von Zumbusch, è una condizione severa e potenzialmente pericolosa per la vita. Questa è caratterizzata da pustole sterili su tutta la superficie cutanea, la quale si presenta eritematosa e dolente, associate a iperpiressia(figura 2)(89). Questa tipologia di psoriasi ha grande tendenza a recidivare e spesso presenta fattori trigger come per esempio rapida de-escalation di terapia con corticosteroidi, gravidanza, ipocalcemia e infezioni(91).

La psoriasi palmo-plantare o pustolosi palmo-plantare si manifesta con pustole sterili di colore giallo che si localizzano su territorio cutaneo molto eritematoso a livello di palmi delle mani e piante dei piedi. Dopo alcune settimane le macule, che si presentano inizialmente come cedevoli, evolvono in macule crostose rosso/marroni(figura 2)(89). A livello epidemiologico questa forma ha incidenza maggiore nella fascia d'età tra i 30 e i 60 anni e colpisce soprattutto le donne fumatrici(9).

L'acrodermatite continua di Hallopeau è una condizione rara che si manifesta a livello delle dita, le quali si presentano pustole sterili incassate, isolate o confluenti, su territorio eritematoso(9). Spesso si presenta atrofia cutanea, onicodistrofia fino a casi estremi in cui si può osservare osteolisi delle falangi distali di mani e piedi.

Psoriasi ungueale

La psoriasi ungueale è un segno che spesso anticipa l'esordio della patologia cutanea generalizzata e che spesso può presentarsi simultaneamente ad essa. È più comunemente caratterizzata dalla presenza di piccole fossette, che prendono il nome di pitting, sulla lamina ungueale che portano a una difettosa formazione dell'unghia. Quest'ultima può, quindi, sviluppare onicolisi a livello delle attaccature, fino ad arrivare a diventare inspessita e distrofica. In alcuni casi la lamina può presentare spot gialli/aranciati che prendono il nome di "macchie d'olio" e nei casi più severi si può obiettivare una grave

ipercheratosi subungueale causata dall'accumulo di cheratina al di sotto della lamina ungueale (figura 2)(89).



Figura 2: Diverse presentazioni cliniche della psoriasi: (A) Una chiazza di psoriasi su pelle chiara. (B) Una chiazza di psoriasi su pelle scura la quale tende ad assumere color grigio. (C) Atteggiamento simmetrico della psoriasi (D) Piccole papule centripete caratteristiche di psoriasi guttata. (E) Aspetto della psoriasi eritodermica. (F) Psoriasi pustolosa generalizzata. (G) Pustolosi palmoplantare. (H) Psoriasi inversa. (I) Pitting ungueale e onicolisi. (J) Artrite psoriasica con dattilite e disordini della lamina ungueale.

Diagnosi e follow-up

La diagnosi di psoriasi è nella stragrande maggioranza dei casi clinica, sulla base della storia, della morfologia e della distribuzione delle lesioni cutanee. È fondamentale, in sospetto di psoriasi, andare a ricercare familiarità per questa condizione, possibili eventi trigger e soprattutto la presenza o meno di sintomi a livello muscolo-scheletrico, possibilmente suggestivi di artrite psoriasica. Al medico è richiesto di svolgere un'accurata ispezione cutanea, la quale dovrà ulteriormente focalizzarsi sulle zone maggiormente colpite da psoriasi, quali unghie, cuoio capelluto, zone estensorie degli arti, le pieghe e la fessura interglutea. La biopsia cutanea è raramente svolta per la diagnosi di psoriasi, ma può rendersi necessaria soprattutto in caso di eritodermia per svolgere diagnosi differenziale con eventuali condizioni neoplastiche quali linfoma a cellule T. La psoriasi entra in diagnosi differenziale con diverse patologie, le quali possono essere di tipo infiammatorio, neoplastico e infettivo.

Tra le principali diagnosi differenziali troviamo la pitiriasi rosea. Questa è distinguibile dalla psoriasi per le tempistiche con cui questa si sviluppa, infatti, all'esordio si ha lo sviluppo di un'unica lesione madre, definita la toppa dell'araldo, la quale successivamente è susseguita dalla comparsa dell'eruzione cutanea generalizzata. Un'altra condizione che spesso si confonde con la psoriasi è la dermatite atopica. Questa

si distingue per i bordi non ben demarcati come nelle placche psoriasiche e per le sedi di lesione che spesso sono quelle di flessione. Inoltre, nella dermatite atopica il paziente avverte un intenso prurito che spesso porta a lesioni da grattamento. Una condizione che presenta manifestazioni cliniche simili alla psoriasi è la dermatite seborroica, la quale colpisce le stesse zone intaccate anche dalla sebo-psoriasi, ma che si può distinguere per la presenza di squame untuose e molto aderenti alla cute. La psoriasi, in particolare quella guttata, può anche entrare in diagnosi differenziale con la sifilide secondaria, la quale però presenta tendenzialmente maculo-papule rosa/arancio/violacee a livello di palmi e piante. Importante è anche differenziare la psoriasi con il lichen planus, il quale però è spesso associato a strie biancastre a livello della mucosa orale e presenta papule poligonali violacee a livello cutaneo. Altre patologie che possono entrare in diagnosi differenziale con la psoriasi sono il linfoma a cellule T, il lupus eritematoso cutaneo subacuto, l'eczema nummulare e la tinea corporis(9).

Avvenuta diagnosi di psoriasi e impostato un regime terapeutico adeguato alla condizione, il paziente verrà inserito in un programma di visite ambulatoriali periodiche, fondamentali per garantire un appropriato follow-up. In queste visite, il medico eseguirà un'accurata ispezione della cute e andrà a stilare alcuni indici, fondamentali per verificare l'andamento della condizione del paziente nel tempo e verificare, quindi, l'efficacia delle terapie impostate. Uno dei principali indici utilizzati è il PASI acronimo di Psoriasis Area Severity Index (indice di gravità di psoriasi per aree). In questo, la superficie cutanea è suddivisa in quattro aree (viso e cuoio capelluto, tronco, arti superiori e arti inferiori) e il medico di riferimento assegna un punteggio ad ognuna di queste tenendo conto di vari fattori quali estensione della desquamazione e gravità dell'eritema. Tramite questo, la psoriasi potrà essere classificata come lieve, moderata o grave.

Per quanto la psoriasi non sia una condizione che di solito intacca la sopravvivenza del paziente, sicuramente presenta un grosso numero di aspetti negativi, i quali impattano in modo molto negativo la qualità di vita del paziente. Per questo motivo sono stati stilati alcuni questionari atti a studiare la qualità di vita di pazienti affetti da questa condizione così da poter eventualmente attuare modifiche terapeutiche, nonché inserire sostegno psicologico. Sicuramente un indice molto importante è il DLQI (Dermatology Life Quality Index), il quale studia quanto la patologia influisca sulle normali attività quotidiane. Tra gli aspetti presi in esame si possono trovare prurito, dolore, interferenza della psoriasi nelle attività quotidiane, nell'abbigliamento, nella vita sessuale e in generale nelle relazioni sociali.

Terapia

Gli obiettivi principali per il trattamento della psoriasi sono: l'induzione e il mantenimento della remissione clinica, la prevenzione dello sviluppo di comorbidità e garantire una buona qualità della vita ai pazienti. Il trattamento della psoriasi prevede l'utilizzo di diverse armi terapeutiche: in primis la fototerapia, per poi passare a trattamenti topici, farmaci sistemici ed infine a farmaci biologici. Proprio l'avvento di questi ultimi ha rivoluzionato il trattamento di questa patologia, in quanto farmaci molto performanti e con un ottimo profilo di sicurezza(9). Oltre alla terapia sarà, inoltre, fondamentale controllare lo stile di vita in quanto avere un grosso impatto nella patogenesi della malattia.

Terapia topica

È un tipo di trattamento che rappresenta il gold standard in pazienti che presentano psoriasi limitata (3-5% della superficie corporea). Tra i principali elementi della terapia a livello topico si trovano corticosteroidi, analoghi della vitamina D3, inibitori delle calcineurine, cheratolitici e terapie di combinazione (es corticosteroidi con vitamina D3), i quali possono venir formulati in crema, schiuma, unguenti o gel. Ad oggi queste terapie sono incredibilmente utilizzate in quanto pratiche e maneggevoli, ma purtroppo presentano ancora il problema della scarsa compliance da parte dei pazienti(9).

Fototerapia

L'uso delle radiazioni ultraviolette nel trattamento della psoriasi è ormai ben consolidato. Queste, infatti, vengono sfruttate per il loro locale effetto immunosoppressivo e questo è ben visibile anche con il miglioramento che si ha nei pazienti con l'elio-balneoterapia. Esistono diversi tipi di fototerapia, tra cui si possono trovare raggi ultravioletti B a banda stretta (311-313 nm), banda larga (280-320 nm), fototerapia target e foto-chemioterapia (psoraleni orali associati a raggi ultravioletti A). Sicuramente la più utilizzata tra queste tipologie è la fototerapia con raggi UVB a banda stretta la quale tipicamente viene somministrata 3 volte a settimana al paziente(9). La fototerapia è molto efficace nel trattamento per la psoriasi a placche, ma può presentare degli effetti collaterali tra cui bruciature e un lieve aumento della cancerogenesi da fotoesposizione(92).

Terapie sistemiche orali

Prima dell'avvento dei farmaci biologici, per molto tempo il trattamento con farmaci sistemici orali è stato alla base della terapia della psoriasi da moderata a grave. Di questa classe fanno parte diverse molecole, i quali meccanismi d'azione e profili di sicurezza sono ben distinti gli uni dagli altri. Gli agenti più comunemente usati in questa categoria

sono: Il methotrexate, la ciclosporina, l'acitretina, gli esteri dell'acido fumarico e l'apremilast(93).

Il methotrexate è uno dei farmaci che da più tempo vengono utilizzati per il trattamento della psoriasi. Questo agisce andando ad inibire la funzione dei linfociti, avendo quindi un effetto di tipo immunosoppressivo(94). È un farmaco le cui caratteristiche lo rendono particolarmente performante non solo come trattamento per la patologia cutanea, ma anche in quei casi di psoriasi con concomitante artrite psoriasica(95). Andando ad inibire l'attività linfocitaria, presenta diversi effetti collaterali, tra cui è documentata soppressione midollare, ma oltre a questo si possono sviluppare fibrosi epatica, nausea, alopecia, teratogenicità e tossicità polmonare(96).

La ciclosporina è un inibitore delle calcineurine, utilizzato a livello sistemico, il quale ha utilizzo in terapie brevi in pazienti con psoriasi severa, in condizioni molto acute e come bridge therapy tra due farmaci. È un farmaco con inizio d'azione molto rapido e buona efficacia, ma l'utilizzo sopra l'anno è sconsigliato vista la sua elevata nefrotossicità(97). Altri effetti collaterali che si possono manifestare in corso di trattamento con ciclosporina sono: ipertensione, aumentato rischio infettivo, nausea, irsutismo, iperplasia gengivale, problematiche legate ad interazione farmacologica e disturbi elettrolitici(9).

Altro farmaco sistemico utilizzato è L'acitretina. Questo è un retinoide sintetico usato in forme severe di psoriasi volgare e in psoriasi pustolose e palmo-plantari per le quali si è dimostrato portare un grosso beneficio(9). L'acitretina normalizza la proliferazione cheratinocitaria ed esercita effetti immunomodulatori per diminuire le citochine proinfiammatorie come IL-6 e INF- γ (98).

Anche gli esteri dell'acido fumarico sono molto utilizzati nel trattamento della psoriasi. Questi, agiscono inibendo l'attività linfocitaria, lo stravasamento leucocitario e inducendo l'apoptosi nei linfociti T(99). Tra gli esteri più comunemente usati troviamo il dimetilfumarato, il quale viene usato a dosi incrementali così da evitare l'insorgenza di effetti collaterali quali Flushing e diarrea (visibili nel 40% dei pazienti)(9).

Apremilast è un farmaco che agisce tramite l'inibizione della fosfodiesterasi 4, il quale viene utilizzato per psoriasi di grado moderato-severo e artrite psoriasica. Questo, agisce andando ad inibire la produzione di citochine infiammatorie e aumentando la produzione di quelle anti-infiammatorie (come per esempio IL-10). Tra gli effetti collaterali annoverati all'utilizzo di questo farmaco si trovano: diarrea, nausea e calo ponderale.

Farmaci Biologici

Da ormai 20 anni l'introduzione dei farmaci biologici ha rivoluzionato il trattamento della psoriasi e dell'artrite psoriasica. Questi sono per lo più anticorpi monoclonali ricombinanti o proteine di fusione e hanno la caratteristica di avere come elementi target degli specifici mediatori infiammatori. Questo tipo di selettività rende chiaro il perché questi farmaci non possano essere definiti immunosoppressori, per quanto tutt'ora classificati come tali. Per il trattamento della psoriasi si utilizzano 4 differenti classi di farmaci biologici: Anti-TNF α , anti-IL-17, anti-IL12p40 o IL-23p40 e anti-IL-23p19.

Gli Anti-TNF α sono stati i primi farmaci biologici utilizzati nella terapia della psoriasi. Di questi, quattro sono correntemente utilizzati tutt'ora: Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept e infliximab. Quest'ultimo è un anticorpo chimerico, il quale rappresenta l'unico tra tutti i biologici il quale non ha una somministrazione sottocutanea, ma in infusione lenta. Gli anti-TNF α sono farmaci che per diverse caratteristiche presentano alto tasso di immunogenicità, per cui sono state adottate delle metodiche per limitare l'insorgenza di questo problema. Tra questi troviamo la premedicazione precedentemente all'infusione di infliximab e la peghilazione del certolizumab, il quale allunga anche l'emivita del farmaco. Quest'ultima modifica farmacologica, ha reso non solo il certolizumab un farmaco più sicuro per la popolazione in generale, ma ha garantito un risvolto positivo soprattutto nelle donne in gravidanza, infatti, la peghilazione oltre a diminuire il tasso di immunogenicità, impedisce al farmaco il passaggio attraverso la barriera placentare e nel latte materno, così da renderlo l'unico farmaco biologico ad oggi indicato nelle donne sia durante la gravidanza che nell'allattamento. È in sviluppo un quinto farmaco di questa classe, golimumab, il quale è già stato approvato per l'artrite psoriasica, ma non ancora esclusivamente per la psoriasi.

Tre anti-IL-17 sono ad oggi utilizzati per la terapia della psoriasi moderata-severa: secukinumab, ixekizumab e brodalumab. Ci sono leggere differenze nel meccanismo di azione di questi tre farmaci, infatti, mentre i primi due agiscono inibendo esclusivamente IL-17A, brodalumab agisce sia su quest'ultima interleuchina che sul suo recettore (IL-17RA), ma anche inibendo IL-17F e altri due membri della famiglia di IL-17(9).

Si possono trovare quattro farmaci in uso per la psoriasi che presentano come target IL-23: ustekinumab, che blocca la subunità p40 di IL-12 e 23 e guselkumab, risankizumab e tildrakizumab che, invece, inibiscono la subunità p19 di IL-23. Essendo IL-23 un componente fondamentale per l'attivazione e l'amplificazione di IL-17, la sua inibizione e la conseguente inibizione di IL-17 è il meccanismo chiave su cui agiscono questi

farmaci. E' in sviluppo un quinto biologico facente parte di questa classe: mirikizumab(100).

Per quanto farmaci estremamente sicuri, va citato che la specificità su mediatori infiammatori dei farmaci biologici potrebbe consentire risposte immunitarie che aggirino il blocco e che portino quindi ad un peggioramento della patologia con possibili sue modifiche a livello clinico e immunologico. Queste condizioni vengono definite reazioni paradosse e sono caratterizzate da un nuovo esordio o un peggioramento delle manifestazioni cliniche (soprattutto dopo l'utilizzo di anti-TNF α), ma anche da un possibile shift fenotipico della patologia in dermatite atopica, più comune con anticorpi anti-IL-17 e antiIL-23p19(101). Un altro problema riscontrato con questa categoria di farmaci è la possibile non risposta, infatti, per quanto molto performanti, la risposta clinica è paziente-dipendente. Vi è infatti la possibilità che il paziente non risponda totalmente in prima istanza al farmaco o, più comunemente, che inizialmente risponda e che poi successivamente si perda efficacia clinica. Queste due condizioni prendono il nome rispettivamente di: fallimento primario e fallimento secondario(9).

La terapia per la psoriasi ha negli ultimi anni portato ad un ottimo controllo della patologia e delle possibili complicanze che da esse derivano. Un trattamento curativo, o preventivo, allo sviluppo di psoriasi è improbabile che venga fornito nel prossimo futuro, ma un approccio che possa abbinare il miglior trattamento al singolo individuo è ormai realizzabile(9).

PSORIASI E GRAVIDANZA

Epidemiologia

La psoriasi rappresenta il 5% delle patologie cutanee(102). Circa la metà dei soggetti colpiti è rappresentata da donne, le quali ancora oggi, si trovano a scontrarsi con delle limitazioni, soprattutto terapeutiche, per via dei cambiamenti che fisiologicamente avvengono durante le diverse fasi della loro vita. A livello epidemiologico nelle donne, la psoriasi può presentarsi precocemente, con un picco bimodale a 16-22 anni e a 55-60 anni. L'età media di diagnosi è circa 28 anni(103,104). I due picchi di esordio sono stati associati a due diversi sottotipi di psoriasi, che si differenziano in base alle caratteristiche genetiche e immunologiche.

Per quanto l'incidenza della psoriasi non presenti significative differenze tra i due sessi si è notato come nel sesso femminile, la comparsa dei segni e la successiva diagnosi sia più precoce rispetto al sesso maschile. Questo, soprattutto nelle giovani donne, comporta un'enorme problematica sulla qualità di vita.

Ormoni in gravidanza e la loro influenza

Durante la gravidanza vi sono numerosi cambiamenti sia a livello ormonale che a livello immunologico. Questi possono alterare la gravità di patologie cutanee preesistenti e portare all'esordio di altre(105). Tra i principali cambiamenti implicati nella patogenesi della psoriasi in gravidanza vi sono quelli immunitari, i quali hanno il compito di facilitare la tolleranza materno-fetale. In primis, infatti, la risposta ormonale materna porta ad un cambiamento dal pattern infiammatorio delle citochine Th1 al pattern Th2. Le prime, insieme a quelle di tipo Th17, promuovono il rigetto del semi-allotrapianto fetale e possono compromettere la gravidanza, mentre le seconde spesso ne migliorano gli esiti(106). Questo cambiamento sembra poter spiegare perché diverse patologie infiammatorie, tra cui la psoriasi, spesso vadano in completa o parziale remissione. Durante la gravidanza diversi studi hanno anche messo in luce la correlazione clinica tra gravidanza e psoriasi: uno dei più citati dimostra, infatti, come il 55-56% delle gestanti con psoriasi, abbia riportato un miglioramento della condizione, 16-21% non abbia notato cambiamenti e solo nel 23-24% si sia presentato un peggioramento(107,108). Durante lo studio di questa associazione si è preso in considerazione anche il periodo post-partum, potendo valutare come una netta maggioranza delle pazienti andasse incontro a riacacerbazioni e il 62-87% sviluppasse nuove lesioni nelle 6-8 settimane successive al parto(109). Generalmente si è visto come nella singola paziente la risposta della psoriasi

alla prima gravidanza sia concorde con le successive e quindi, pazienti che hanno mostrato miglioramento clinico alla prima gravidanza spesso più facilmente mostrano lo stesso fenomeno anche nelle successive.

Alla base delle modifiche immunologiche e dell'andamento clinico della patologia durante il periodo della gravidanza e del post-partum sottendono una serie di processi, tutti regolati dal cambiamento ormonale a cui la donna va incontro. Tra i principali attori in queste modifiche troviamo gli estrogeni, il progesterone e la prolattina.

Estrogeni e progesterone

Gli estrogeni influenzano la risposta immunitaria modulando lo sviluppo e l'attivazione delle cellule immunitarie, il tutto attraverso l'espressione di diverse citochine(110). Studi in vitro e in vivo hanno dimostrato l'azione anti-infiammatoria degli estrogeni: questi diminuiscono il livello ematico di neutrofili e la produzione da parte dei cheratinociti di citochine richiamanti macrofagi e inoltre portano ad un aumento della produzione di IL-10 da parte dei linfociti B e delle cellule dendritiche (111,112). Tra gli effetti attribuiti agli estrogeni troviamo anche l'inibizione dell'attività delle metalloproteasi fibroblastiche, che quindi porta ad una minor distruzione della matrice extracellulare, e il minor rilascio di fattori di crescita, altro fattore coinvolto nella patogenesi della psoriasi(111). I recenti studi tendono, quindi, a suggerire che alti livelli di estrogeni, soprattutto se paragonati a quelli di progesterone, potrebbero essere un grande indicatore di miglioramento clinico. A riprova di questo si è notato un miglioramento nella malattia cutanea o in quella reumatologica dopo l'inizio di terapia estrogenica ad alte dosi, associato poi ad un peggioramento, in momenti di bassi livelli plasmatici di questo ormone (109,113). Tra gli effetti negativi degli estrogeni nella psoriasi, vi è la soppressione dell'apoptosi e lo stimolo alla proliferazione dei cheratinociti, la stimolazione alla produzione di fattori di crescita da parte di macrofagi, cheratinociti e fibroblasti la quale può portare allo sviluppo di neo-angiogenesi, uno dei fattori implicati nella patogenesi della psoriasi(111,114).

Il progesterone, presentando un ruolo prettamente immunosoppressivo, down-regola la risposta dei linfociti T(115). Quello che si è inizialmente ipotizzato, perciò, è che alti livelli di progesterone potessero essere correlati ad un miglioramento nella sintomatologia(116). Si è successivamente osservato che vi è una più marcata crescita dei livelli plasmatici di progesterone durante la gravidanza se comparati a quella degli estrogeni e questo ha portato a formulare l'ipotesi che la clinica della psoriasi potesse essere influenzata dalla ratio tra estrogeni e progesterone(115). Studi hanno poi

dimostrato come associato ad un miglioramento della patologia cutanea vi sia un rapporto che propende per un aumentato livello di estrogeni rispetto che a quelli di progesterone. Oltre a questo, si è inoltre notato come i livelli plasmatici di progesterone da soli non possano essere correlati ad un cambiamento clinico nella psoriasi. Questo ha fatto quindi capire come nelle pazienti che presentano un beneficio clinico dalla gravidanza, vi sia un livello di estrogeni più alto rispetto a quello del progesterone e come il non riscontro di questo rapporto sia associato a una stabilità o a un peggioramento clinico(108). A sostegno di questa ipotesi arrivano diverse segnalazioni di come il solo utilizzo di progestinici, terapia largamente utilizzata, possa portare all'esordio o far riesacerbare alcune forme di psoriasi, in particolar modo nella sua forma pustolosa(117).

Prolattina

La prolattina è conosciuta per il suo ruolo nello sviluppo e nella funzione della ghiandola mammaria, inoltre, il suo ruolo nella biologia della pelle, compresa la potente regolazione della crescita dei capelli umani, sta diventando sempre più chiaro. Meno ampiamente conosciuto, tuttavia, è il potenziale ruolo della prolattina nella fisiopatologia della psoriasi.

Le prime evidenze riguardanti il ruolo immunologico della prolattina sono state osservate tramite studi nei quali si è osservato che l'ipofisectomia in topi da laboratorio portava ad un'atrofia completa del timo(118,119). Si è poi successivamente visto come se a questo veniva aggiunta la neutralizzazione farmacologica della prolattina, i risultati erano molto più importanti e tra questi si aveva una grave riduzione dell'ipersensibilità di tipo ritardato con successiva anemia e morte(120). Nell'uomo ci sono studi che evidenziano gli effetti della prolattina sulle cellule del sistema immunitario. Si è visto come la prolattina promuova la proliferazione di cellule B e T, come aumenti la sintesi di citochine quali $INF\gamma$ e IL-2 e sopprima l'apoptosi dei linfociti T(118,121,122). Caratteristica molto interessante è, inoltre, il fatto che la prolattina riesca a inibire l'apoptosi glucocorticoide-indotta dei linfociti andando quindi a creare un antagonismo nei confronti di steroidi endogeni ed esogeni(123,124).

Lo studio della prolattina e di come questa abbia un notevole impatto sulla regolazione immunitaria ha, quindi, un grosso riscontro anche nell'ambito cutaneo e in particolar modo nelle patologie di ambito dermatologico. La prolattina, infatti, può portare all'aumento di espressione di citochine da parte dei linfociti Th1 e sembra, inoltre, influenzare l'espressione di chemochine che promuovrebbero l'infiltrazione linfocitaria in cute psoriasica(122,125). In aggiunta si è notato come possa aumentare la produzione

IL-17 indotta di CCL20, reclutando th17, cellule di notevole importanza nella patogenesi della psoriasi(126). La prolattina ha anche grossa influenza sull'immunità B mediata: essa, infatti, interferisce con l'induzione della tolleranza nei linfociti B, aumenta la risposta a mitogeni e antigeni e incrementa la produzione di immunoglobuline, citochine e anticorpi. (127).

L'insieme di meccanismi che si sviluppano in risposta alla gravidanza rende quindi conto di tutti i cambiamenti a cui una paziente affetta da psoriasi, o che la sviluppa per la prima volta, può andare incontro. La patologia psoriasica preesistente alla gravidanza può migliorare durante la gestazione grazie all'aumento di ormoni come gli estrogeni e il progesterone, ma successivamente andare incontro a riacutizzazione per il loro repentino calo e conseguente aumento della prolattina. Il periodo postpartum sarà, quindi, uno dei periodi in cui la donna potrà andare incontro più frequentemente a esordio o esacerbazione di psoriasi, oltre ad essere quello per cui il trattamento sarà di più delicata, nonché difficile gestione.

Psoriasi e fertilità

Poiché le donne in età fertile rappresentano una percentuale significativa di pazienti psoriasici, l'influenza della psoriasi sulla fertilità e la gravidanza dovrebbe essere considerata e adeguatamente affrontata. C'è una mancanza di orientamento pratico disponibile per aiutare nella gestione dello scenario nel momento in cui una paziente con psoriasi pianifica di avere una gravidanza o, dal momento che il 50% delle gravidanze non sono pianificate, è incinta(128,129).

L'impatto sulla fertilità della psoriasi, sia maschile che femminile, ad oggi non è noto, tuttavia, uno studio americano evidenzia una significativa diminuzione nelle nascite in pazienti affette da psoriasi(130). Una delle possibili motivazioni che si è ipotizzata è l'evitamento di intimità che consegue alla psoriasi soprattutto genitale, la quale spesso può causare dolore, imbarazzo e discomfort(128). Alcuni studi suggeriscono che ci possa essere un aumento nelle nascite pretermine e/o con basso peso alla nascita, oltre a un maggiore numero di aborti spontanei e indotti(131,132). Altre patologie infiammatorie e autoimmuni simili alla psoriasi come l'artrite reumatoide e la malattia infiammatoria intestinale sono state associate alle stesse complicanze citate precedentemente. Questo si è visto essere dovuto a una disfunzione immunitaria, alla tempesta di citochine infiammatorie e ad effetti sulle cellule endoteliali con successiva vasculopatia sistemica e placentare(131,133). Non tutti gli studi sono però concordanti; alcuni di questi infatti

non rilevano significativo aumento del rischio di infertilità, di difetti di nascita e di altre complicanze materne(130,131).

Come con l'aumento dell'età materna, le comorbidità della psoriasi sono più frequentemente viste nelle pazienti con maggiore severità e durata di malattia. Tra le principali comorbidità si identificano sindrome metabolica, osteoporosi, ansia o depressione, abuso di alcool e fumo(128). Sarà quindi fondamentale valutare tutti questi fattori durante il planning di una gravidanza, nonché durante l'approccio terapeutico.

Altri importanti fattori che potrebbero contribuire a una riduzione globale delle gravidanze nelle donne affette da psoriasi potrebbero essere: l'assenza volontaria di figli, il timore degli effetti della malattia e/o della sua influenza sulla gravidanza, la preoccupazione di come si possa modificare l'attività di malattia durante la gravidanza o nel periodo post-partum, paura degli effetti della malattia e/o della sua terapia sulla gravidanza e incapacità nell'avere rapporti sessuali a causa di prurito, disagio, dolore o peggioramento della psoriasi dopo il rapporto (134,135). A supporto di questo, un importante studio ha rilevato come la psoriasi, in particolar modo quando questa si presenta con coinvolgimento genitale, porta a rilevanti implicazioni psicosessuali in questi pazienti. In questo studio, il 63% delle pazienti presentava/aveva presentato psoriasi ai genitali e tra questi l'87% ha riportato prurito, il 39% dolore, il 42% dispareunia, il 32% ha presentato un peggioramento della condizione dopo i rapporti sessuali e nel 43% dei casi si era verificata una diminuzione nel numero dei rapporti(132,135).

Un'ultima, ma non meno importante parentesi va aperta evidenziando il ruolo di una particolare citochina infiammatoria, il Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) (citochina fondamentale nella patogenesi della psoriasi), il quale molto recentemente si è visto poter avere un importante ruolo nelle modifiche della fertilità sia maschile che femminile. In particolar modo il TNF- α in gravidanza influenza la sintesi di ormoni, l'architettura placentare e lo sviluppo embrionale. Studi dimostrano, inoltre, come livelli aumentati di questa citochina siano maggiormente associati ad aborto spontaneo e preeclampsia(136). Un aspetto molto importante, inoltre, è che livelli elevati di TNF- α siano associati a possibili difetti nell'immunomodulazione placentare e più in generale a potenziali problematiche nella relazione materno-fetale. Ci sono crescenti evidenze che una condizione infiammatoria cronica, come la psoriasi, possa risultare in uno sviluppo precoce della funzione e della crescita placentare nel primo trimestre di gravidanza. Considerando che la placenta, soprattutto negli stadi iniziali, ha diretto impatto nello

sviluppo fetale, malattie infiammatorie con conseguenti aumentati livelli di TNF- α , possono risultare in un anormale rilascio di citochine e chemochine da parte del sinciziotrofoblasto con successivo risvolto patologico. E' in studio, quindi, l'utilizzo degli anti-TNF- α non solo esclusivamente per l'ambito cutaneo, ma anche per le complicanze sulla fertilità date dalla condizione di infiammazione sistemica causata dalla psoriasi(136). Tutto questo, quindi, andrà considerato nello studio della patologia cutanea e di come la sua risultante sistemica possa impattare sul planning o sulla gravidanza stessa.

Per quanto le evidenze in letteratura che mettono in relazione la psoriasi con la fertilità siano ancora insufficienti per definire in modo del tutto completo un loro possibile legame, l'insieme di tutte queste condizioni, sia a livello metabolico, che soprattutto a livello psicologico potrebbero aiutare a mettere in luce nuovi aspetti utili per stabilire meglio questo rapporto.

SCOPO DELLA TESI

Gli scopi della presente tesi sono stati i seguenti:

- Valutare, in una coorte di pazienti di sesso femminile seguite presso la clinica dermatologica dell'IRCCS ospedale policlinico San Martino, i dati relativi alla salute riproduttiva e confrontarli con analoghi dati nella popolazione generale.
- Valutare l'impatto della psoriasi, in particolar modo di quella genitale, sull'ideazione di maternità.
- Valutare la prevalenza di psoriasi in figli di pazienti affette da psoriasi.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

Lo studio è retrospettivo, osservazionale, descrittivo e monocentrico, condotto presso la clinica dermatologica dell'IRCCS ospedale Policlinico San Martino, nel periodo compreso tra novembre 2021 e maggio 2022.

Popolazione di studio

Sono stati arruolati pazienti con diagnosi di psoriasi seguiti ambulatorialmente presso la clinica dermatologica dell'IRCCS ospedale policlinico San Martino secondo i seguenti criteri:

- Sesso femminile;
- Età maggiore di 18 anni;
- Diagnosi di psoriasi fatta in età fertile o precedentemente a essa;
- In terapia topica o sistemica sia tradizionale che biologica.
- Acquisizione del consenso informato.

Raccolta dei dati

Sono state contattate 100 pazienti per partecipare ad un'intervista, effettuata di persona o telefonicamente, relativa alla psoriasi e alla salute riproduttiva. Sessantuno (61%) pazienti hanno effettuato l'intervista di persona, durante il controllo ambulatoriale, 39 (39%) la hanno effettuata per via telefonica. Dopo l'acquisizione del consenso informato, 19 domande, sono state poste alle pazienti (figura 3). Queste riguardavano: l'età di esordio della psoriasi e la terapia in atto, la presenza di patologia reumatologica concomitante, eventuale presenza di psoriasi ai genitali, la gravidanza e l'eventuale presenza di figli, il decorso della gravidanza e la salute dei figli ed il decorso della psoriasi durante la gravidanza. Il questionario è stato strutturato in due parti: una prima serie di 7 domande somministrabile a tutte le pazienti, e una seconda con le ultime 12 domande, le quali sono state somministrate solo alle donne con storia di gravidanze. La seconda parte indagava in modo approfondito il decorso della gravidanza ricercando: il tipo di parto, la presenza di interruzioni volontarie di gravidanza (IVG) e/o aborti spontanei, le eventuali complicanze della gravidanza e la terapia svolta durante il suddetto periodo. A questo poi si è aggiunto lo studio dei figli nati vivi con domande relative alla presenza di patologie degne di nota, tra cui, in primis, la psoriasi.

Analisi statistica

È stata effettuata una prima analisi sul campione preso in studio tramite l'utilizzo di analisi statistiche descrittive attraverso frequenze ed appropriate misure di dispersione.

Le variabili continue sono state confrontate tramite il test di Mann-Whitney U al fine di evidenziare eventuali differenze tra i tre gruppi (presenza/assenza di artrite o presenza/assenza di psoriasi genitale).

Valori di p inferiori a 0.05 sono stati considerati significativi.

QUESTIONARIO SULL'IMPATTO DELLA PSORIASI SULLA FERTILITA'

1. Quanti anni ha?.....
2. A che età è insorta la psoriasi?.....
3. Che terapia assume attualmente?.....
4. Soffre di artrite psoriasica? SI NO
5. La psoriasi ha in qualsiasi modo limitato la sua ricerca di una gravidanza? SI NO
6. Ha sofferto di psoriasi ai genitali? SI NO
7. Ha avuto gravidanze? SI NO

Se la sua risposta è NO, il questionario è concluso. La ringraziamo per il suo tempo.

8. Quante gravidanze ha avuto?.....
9. Quanti anni aveva durante le sue gravidanze?
10. Quante gravidanze si sono concluse con una IVG (interruzione volontaria di gravidanza)?.....
11. Quante gravidanze si sono concluse con un aborto spontaneo?.....
12. Quante gravidanze si sono concluse con un parto cesareo?.....
13. Quante gravidanze si sono concluse con un parto vaginale?.....
14. Ha avuto delle complicanze legate alla gravidanza e/o al parto (es. ipertensione gravidica, diabete gestazionale, gestosi, trombosi)? SI NO

Se la sua risposta è SI, specifichi quali

15. Qual è stata l'evoluzione della psoriasi durante la gravidanza?
MIGLIORATA PEGGIORATA NESSUN CAMBIAMENTO
16. Assumeva farmaci per la psoriasi durante la/le gravidanza/e? SI NO

Se la sua risposta è SI, specifichi quali

17. Ha figli? SI NO
18. Quanti figli ha?.....
19. I suoi figli hanno patologie (in particolare psoriasi)? SI NO

Se la sua risposta è SI, specifichi quali

Il questionario è concluso. La ringraziamo per il suo tempo.

Figura 3: Questionario comprendente le 19 domande a cui sono state sottoposte le pazienti seguite nello studio.

RISULTATI

Descrizione del campione

In totale sono stati arruolati 100 pazienti, di cui il 100% donne; 96 pazienti (96%) di etnia caucasica, 3 pazienti (3%) di etnia ispanica e 1 (1%) di etnia asiatica. L'età media è risultata di $49,26 \pm 19$ anni (IQR: 19; 39-58), con un valore minimo di 18 e massimo di 82. L'età media di esordio della malattia è risultata di 21,85 anni (IQR: 16; 14-30), con un valore minimo di 1 e massimo di 50.

La totalità delle pazienti arruolate (100%) al momento dell'intervista era in terapia con farmaci biologici specifici per il trattamento della psoriasi. 16 pazienti (16%) erano in terapia con Cosentyx, 15 (15%) con Ixekizumab, 13 (13%) con Tildrakizumab, 13 (13%) con Adalimumab, 12 (12%) con Ustekinumab, 9 (9%) con Guselkumab, 9 (9%) con Risankizumab, 6 (6%) con Brodalumab, 3 (3%) con Certolizumab, 2 (2%) con Secukinumab e 2 (2%) con Etanercept.

Durante l'intervista, inoltre, è emerso che 36 pazienti (36%) oltre al coinvolgimento cutaneo, presentavano artropatia psoriasica, diagnosticata da uno specialista reumatologo.

Per lo studio sono poi state ulteriormente selezionate solo le pazienti che in anamnesi avessero riportato almeno una gravidanza, 73 pazienti (73%). In questo caso l'età media è risultata essere 53.6 ± 12.23 anni, con età media di esordio della patologia di 23.26 ± 12.10 .

Il numero delle pazienti in terapia con un determinato farmaco e la conseguente percentuale sono riassunte nella tabella 1.

Tabella 1

Adalimumab	9 (12.3%)
Brodalumab	6 (8.2%)
Certolizumab Pegol	2 (2.7%)
Cosentyx	13 (17.8%)
Etanercept	1 (1.4%)
Guselkumab	4 (5.5%)
Ixekizumab	11 (15.1%)
Risankizumab	4 (5.5%)
Secukinumab	2 (2.7%)
Tildrakizumab	13 (17.8%)
Ustekinumab	8 (11.0%)

Risultati dell'indagine

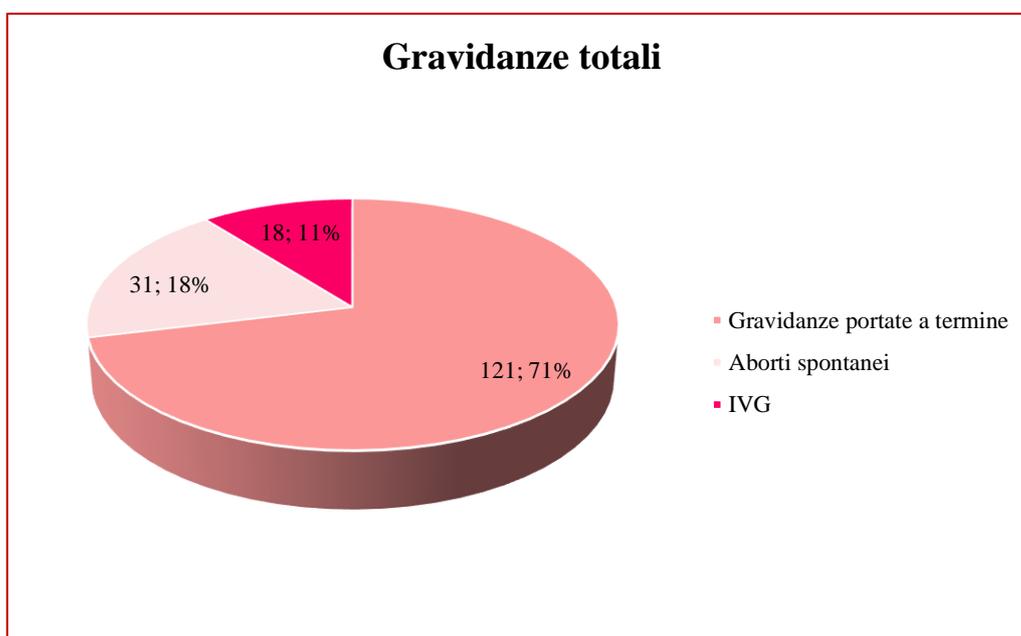
Relativamente al gruppo di donne con riportata gravidanza, solo 4 (5.5%) di queste pazienti hanno riferito una limitazione da parte della psoriasi nella ricerca di gravidanza. Al contrario 69 pazienti (94.5%) non hanno riscontrato questo problema.

33 pazienti (45.2%) durante il colloquio hanno riferito di aver sofferto in passato, o di esserne ancora affetti, da psoriasi a livello genitale.

Il numero totale di gravidanze, per tutto il campione è stato di 170 con una media per donna di 1.7 ± 1.40 . Centoventuno di queste, sono state portate a termine con un tasso medio di gravidanza di 1.2 ± 1 . (grafico 1)

Tra le 73 pazienti, considerando il numero di gravidanze, l'incidenza di quelle interrotte, se si selezionano sia aborti spontanei che interruzioni volontarie di gravidanza (IVG), è stata del 28.8% (95% C.I.: 22.5-36.0%). La sola incidenza di aborti spontanei è stata del 18.2% (95% C.I.: 13.2-24.7%). Selezionando, inoltre, solo le pazienti affette da artropatia psoriasica si è notato che la percentuale di aborti spontanei in queste pazienti è stata del 27.4% (95% C.I.: 17.9-39.6). Valutando, quindi, il numero delle pazienti che hanno riferito almeno un aborto spontaneo, questo si attesta al 19% in tutta la popolazione (100 pazienti), e al 26% se si selezionano solo le donne con gravidanza. Quest'ultimo dato risulta essere significativo con IRR: 1,86; 95% CI: 1,26 to 2,74; $p = 0.005$.

Grafico 1: numeri e relative percentuali dello studio delle gravidanze nel campione.



Relativamente alla modalità del parto, 77 (63.64%) sono stati i parti vaginali, mentre il parto cesareo è stata svolto in 44 gravidanze (36.36%).

Solo 11 delle gravidanze hanno presentato complicazioni, riportate in tabella 2.

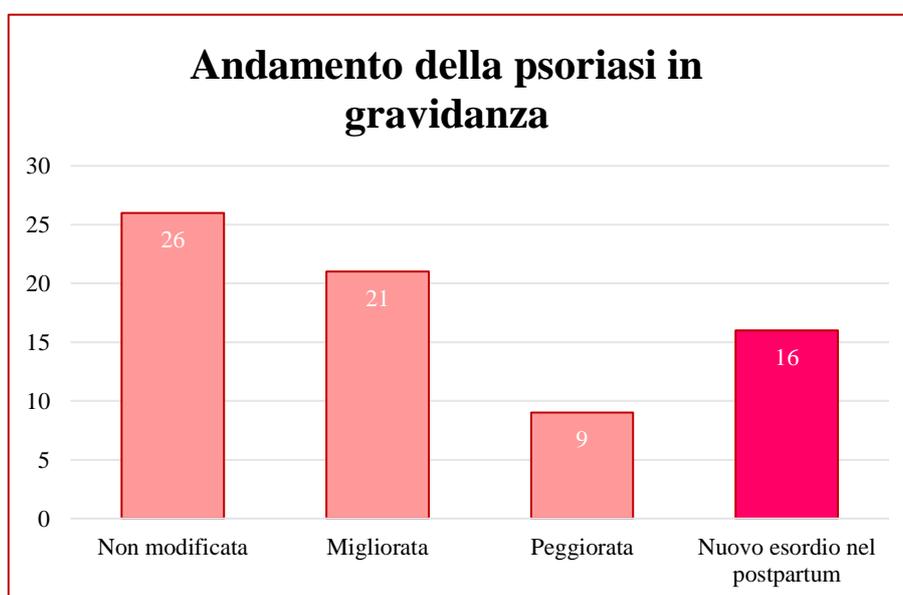
Tabella 2

Distocia	1 (9.1%)
Parto cesareo in emergenza	1 (9.1%)
Diabete gestazionale	5 (45.4%)
Pre-eclampsia	2 (18.2%)
Colestasi gravidica	1 (9.1%)
Iperemesi gravidica	1 (9.1%)

Nelle pazienti selezionate, l'età media di gravidanza (considerando l'età media in donne che avessero riportato più di una gravidanza) è risultata essere di 28.9 ± 5.29 anni, mentre l'età media calcolata alla prima gravidanza è risultata essere 27.0 ± 6.28 anni.

Relativamente al decorso della patologia psoriasica, in 26 pazienti (36.1%) la psoriasi non ha subito cambiamenti durante la gravidanza, in 21 pazienti (29.2%) è stato riferito un miglioramento, in 9 pazienti (12.5%) vi è stato un peggioramento della condizione e in 16 pazienti (22.2%) la psoriasi ancora non era presente al momento della gravidanza, esacerbandosi poi nel periodo postpartum (grafico 2).

Grafico 2: andamento della psoriasi in gravidanza riscontrato nel campione



Relativamente all'uso di terapia durante i mesi di gravidanza, è stato riscontrato che 65 pazienti (91.5%) non hanno fatto utilizzo di terapia specifica per la psoriasi, mentre solo 6 pazienti (8.5%) hanno continuato/iniziato il trattamento.

Riguardo alla presenza di figli, la stragrande maggioranza delle pazienti ha portato a termine almeno una gravidanza. Sono 70 (95.9%), infatti, le pazienti che hanno avuto almeno un figlio, mentre solo tre pazienti (4.1%) non hanno completato alcuna gravidanza. Il numero medio di figli per donna è stato riscontrato essere 1.7 ± 0.72 , con valore minimo 1 e massimo 4.

L'indagine ha considerato anche eventuale correlazione tra psoriasi genitale e il numero di gravidanze. Considerando il campione di 73 pazienti, 33 con psoriasi genitale hanno riportato almeno una gravidanza (media 2.3 ± 1.09). Sono 40, invece, le pazienti senza psoriasi genitale che hanno riferito gravidanza (media 2.4 ± 1.14). La suddetta relazione non presenta rilevanza statistica ($p 0.82$).

Lo studio ha per ultimo indagato la presenza di patologie di rilievo nei figli di madri affetti da psoriasi. Quindici pazienti (21.4%) hanno riportato la presenza di una patologia in almeno uno dei figli, mentre 55 pazienti (78.6%) non hanno riscontrato questa condizione. Delle 15 pazienti con almeno un figlio affetto da patologie, 9 (12.9%) hanno riportato un figlio affetto da psoriasi.

DISCUSSIONE

Lo studio della salute riproduttiva nella psoriasi è tutt'ora un ambito di ricerca in via di enorme sviluppo. Sempre di più sono le evidenze scientifiche, infatti, che correlano la patologia cutanea ad un insieme di alterazioni della vita riproduttiva. Tra le principali troviamo la condizione infiammatoria sistemica, l'aumento di comorbidità dato dalla patologia e per ultimo, ma non meno importante l'impatto psicologico. La psoriasi, infatti, è una patologia la cui rappresentazione clinica più caratteristica si sviluppa spesso su cute visibile, ed essendo una buona parte delle pazienti interessate giovani donne, questo porta ad un grosso problema per la qualità di vita.

Il primo obiettivo dello studio è stato quello di valutare i dati sulla salute riproduttiva delle donne affette da psoriasi, per poi confrontarli con analoghi dati della popolazione generale. Dall'analisi dei dati ottenuti è emerso un numero totale di 170 gravidanze, con 121 di queste portate a termine. L'indice medio di gravidanze a termine in tutto il campione è stato di 1.2 ± 1 , valore inferiore all'analogo valore riferito alla media nazionale negli ultimi cinquant'anni. Allo stesso modo, il numero medio di figli per donna è risultato essere 1.2 ± 1 , numero anch'esso inferiore alla media nazionale. Tali risultati potrebbero essere dovuti in primis alla condizione infiammatoria sistemica, la quale porterebbe ad un deficit di modulazione immunitaria placentare e quindi a maggiori problemi nella gravidanza(136). In secondo luogo, non va trascurata la condizione psicologica delle pazienti, le quali spesso si trovano a non volere volontariamente figli o ad avere difficoltà nel concepimento a seguito di disagio, fastidio e dolore(128). Relativamente all'età materna, l'indagine ha rilevato un'età media di concepimento di 28.9 ± 5.29 anni, la quale se comparata alla media nella popolazione generale non presenta differenze significative.

Un' altro dato molto importante che è emerso dallo studio è che la percentuale di aborti spontanei (31) sul numero di gravidanze è stato del 18.2% (95% C.I.: 13.2-24.7%). Il dato se comparato con la popolazione generale, che negli anni ha presentato una percentuale di aborti spontanei di circa il 10-14% (137), risulta più elevato. Inoltre, la percentuale di pazienti che hanno riferito aborto nel campione di pazienti con gravidanza, è del 26%, che se rapportato con analoghi dati della popolazione generale presenta rilevanza statistica (IRR: 1,86; 95% CI: 1,26 to 2,74; $p = 0.005$). Questo dato evidenzia come le pazienti con psoriasi presentino più aborti spontanei. Le motivazioni che potrebbero spiegare questo dato sono l'aumento delle citochine infiammatorie ed in particolare di $\text{TNF-}\alpha$, le quali si è visto essere associate ad un aumentato rischio di aborto (136),

l'effetto teratogenico di molti farmaci utilizzati per il trattamento della psoriasi (128) e dall'aumento dell'età materna, la quale è associata ad un aumento delle comorbidità tra cui sindrome metabolica, ansia o depressione, abuso di alcool e fumo, fattori con noto effetto dannoso sulla gravidanza. (128). Quest'ultimo dato, inoltre, concorda con recenti studi pubblicati, a favore quindi di un legame della patologia con l'aumento degli aborti spontanei(138).

Altro dato molto importante relativo alla percentuale di aborti, è stato riscontrato considerando le pazienti affetti da artropatia psoriasica. In queste pazienti, infatti, la percentuale è stata del 27.4% (95% C.I.: 17.9-39.6), ben più alta del 13% (95% C.I.: 17.9-20.6), percentuale riferita alle pazienti non affette dalla condizione reumatologica. Il confronto tra i due gruppi si è dimostrato significativo con RR: 2.11 (1.12- 3.99). Questa differenza può essere spiegata dal fatto che le pazienti con artrite psoriasica presentano malattia con maggior impatto sistemico, il quale porta ad un aumentato numero di comorbidità oltre che ad aggravare la condizione infiammatoria(139). A questo si aggiunge il fatto che spesso pazienti con artrite psoriasica necessitano di particolari terapie, le quali hanno risolto di per se negativo sul concepimento e sul fisiologico andamento della gravidanza (140).

Relativamente al numero di parti cesarei, nel campione il numero di gravidanze espletate con parto chirurgico è stato di 44 (36.36%). Il dato risulta non avere significative differenze con la percentuale dello stesso parto nella popolazione generale. Recenti studi stanno iniziando a dimostrare come in realtà questa percentuale risulta essere leggermente più alta in pazienti con psoriasi.(138) Questo molto probabilmente dovuto alla presenza di maggiori complicanze durante il parto come gestosi e anomalie a livello placentare, causate dalla vasculopatia infiammatoria e dalla diversa relazione materno-fetale(136,138,141).

Altro dato che è stato estrapolato dall'indagine è quello relativo alle complicanze in gravidanza. Il tasso di complicanze gravi, infatti, è risultato essere del 15.7%, dato inferiore rispetto a quello di riferimento nella popolazione generale che risulta essere del 25.4% (137). Questo dato non risulta essere concorde neanche con la letteratura, la quale definisce la psoriasi come possibile fattore causale/aggravante complicanze della gravidanza(141). Nello studio questo risultato potrebbe essere attribuibile, quindi, al limitato numero di pazienti presenti nel campione e al fatto che essendo uno studio di tipo retrospettivo, la precisione di certi dati potrebbe non essere del tutto attendibile.

Per quanto riguarda l'andamento della psoriasi in gravidanza, l'indagine ha rilevato che in 26 pazienti (36.1%) la psoriasi non ha subito cambiamenti durante la gravidanza, in 21 pazienti (29.2%) è stato riferito un miglioramento, in 9 pazienti (12.5%) vi è stato un peggioramento della condizione e in 16 pazienti (22.2%) la psoriasi ancora non era presente al momento della gravidanza, esacerbandosi poi nel periodo postpartum. Questi dati concordano in parte con quelli presenti in letteratura, i quali riportano che 55-56% delle gestanti con psoriasi riportò miglioramento in gravidanza, il 16-21% non noti cambiamenti e solo il 23-24% peggiori(107,108). Quello che può spiegare questa lieve differenza e soprattutto l'alta percentuale di pazienti in stabilità clinica rispetto ai dati raccolti è che lo studio preso in causa è di tipo retrospettivo. Le pazienti hanno dovuto, quindi, riportare un'autovalutazione delle lesioni che può essere stata falsata, rispetto ad un'accurata valutazione clinica specialistica.

Relativamente all'utilizzo di terapia durante la gestazione, 65 pazienti (91.5%) non hanno fatto utilizzo di terapia specifica per la psoriasi, mentre solo 6 pazienti (8.5%) hanno continuato/iniziato il trattamento. Tale risultato potrebbe essere dovuto in primis alla paura delle conseguenze che le terapie potrebbero avere in gravidanza. In secondo luogo, al fatto che spesso durante il periodo la patologia ha tendenza al miglioramento, per cui non vi è la necessità di proseguire con il trattamento.

Il secondo scopo dello studio è stato quello di valutare l'impatto della psoriasi, in particolar modo di quella genitale, sull'ideazione di maternità. Sono state selezionate le pazienti con avvenuta gravidanza ed è stata studiata a correlazione tra psoriasi genitale e numero di gravidanze. Di 73 pazienti, 33 hanno riportato gravidanza, in presenza di coinvolgimento genitale della psoriasi, con una media di 2.3 ± 1.09 . Al contrario, sono state 40 le pazienti senza psoriasi genitale ad aver riportato almeno una gravidanza, con una media di 2.4 ± 1.14 . La correlazione non presenta rilevanza statistica ($p 0.82$), quindi emerge dal nostro studio che il coinvolgimento dei genitali non impatti significativamente sulla vita riproduttiva, nonostante sia noto e descritto in letteratura l'impatto di tale condizione sulla vita sessuale.

Il terzo e ultimo obiettivo dello studio è stato quello di valutare la prevalenza di psoriasi in figli di pazienti affette da psoriasi. Considerando le 121 gravidanze portate a termine, e considerando un parto gemellare (122 figli), i figli affetti dalla medesima patologia della madre sono stati 9 (7.37%). Il dato peraltro può definirsi sottostimato in quanto parte dei figli del campione ha ancora giovane età, con quindi buona probabilità di sviluppare psoriasi in futuro. Questo dato conferma le fonti presenti in letteratura, le quali dimostrano

come i figli di pazienti affetti da psoriasi siano maggiormente predisposti a svilupparla(142). Si è visto, infatti, come la psoriasi presenti una forte componente genetica e che figli provenienti da due genitori affetti abbiano la probabilità di sviluppare psoriasi del 50%. Diverso se, invece, il genitore affetto è solo uno, dove la probabilità si abbassa al 16% (comunque ben più elevata della popolazione generale italiana dove la percentuale è di circa il 3%)(104,142,143).

CONCLUSIONI

Lo studio conferma come la psoriasi sia una patologia infiammatoria cronica che influenza in modo negativo la salute riproduttiva della donna, in linea con i dati della letteratura. Evidenzia come tra le donne affette da psoriasi, ci sia una diminuzione del tasso di fecondità e l'aumento del numero di aborti spontanei, specialmente nelle donne con artropatia psoriasica. Inoltre, lo studio conferma l'ereditarietà di questa patologia, caratteristica peculiare della psoriasi. Per tale motivo, il dermatologo di fronte ad una paziente affetta da psoriasi che programmi una gravidanza, deve essere in grado di fare un counselling adeguato. Oggi fortunatamente, esistono farmaci biologici che si possono assumere durante tutto il periodo gravidico evitando quindi eventuali riaccensioni di malattia. Gli stessi farmaci sembrano diminuire il numero di aborti spontanei, ma i dati a supporto sono ancora pochi e altri studi sarebbero necessari nell'ottica di creare una medicina di genere, che tenga conto delle diverse esigenze dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Jameson L, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20^a ed. Vol. 1. 2018.
2. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* febbraio 2017;31(2):205–12.
3. Vena G, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, Calzavara-pinton P, Chimenti S, et al. Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database. 2010;
4. Saraceno R, Mannheimer R, Chimenti S. Regional distribution of psoriasis in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* marzo 2008;22(3):324–9.
5. Danielsen K, Olsen AO, Wilsgaard T, Furberg AS. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort: Is the prevalence of psoriasis increasing? *Br J Dermatol.* giugno 2013;168(6):1303–10.
6. Springate DA, Parisi R, Kontopantelis E, Reeves D, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a U.K. population-based cohort study. *Br J Dermatol.* marzo 2017;176(3):650–8.
7. Iskandar IYK, Parisi R, Griffiths CEM, Ashcroft DM, the Global Psoriasis Atlas. Systematic review examining changes over time and variation in the incidence and prevalence of psoriasis by age and gender*. *Br J Dermatol.* febbraio 2021;184(2):243–58.
8. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: A population-based study. *J Am Acad Dermatol.* marzo 2009;60(3):394–401.
9. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *The Lancet.* aprile 2021;397(10281):1301–15.
10. Tsoi LC, Stuart PE, Tian C, Gudjonsson JE, Das S, Zawistowski M, et al. Large scale meta-analysis characterizes genetic architecture for common psoriasis associated variants. *Nat Commun.* agosto 2017;8(1):15382.
11. Tang H, Jin X, Li Y, Jiang H, Tang X, Yang X, et al. A large-scale screen for coding variants predisposing to psoriasis. *Nat Genet.* gennaio 2014;46(1):45–50.
12. Sun LD, Cheng H, Wang ZX, Zhang AP, Wang PG, Xu JH, et al. Association analyses identify six new psoriasis susceptibility loci in the Chinese population. *Nat Genet.* novembre 2010;42(11):1005–9.
13. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NVC, Jenisch S, et al. Sequence and Haplotype Analysis Supports HLA-C as the Psoriasis Susceptibility 1 Gene. *Am J Hum Genet.* maggio 2006;78(5):827–51.
14. Genetic Analysis of Psoriasis Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet.* novembre 2010;42(11):985–90.

15. for the Collaborative Association Study of Psoriasis, Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF- κ B pathways. *Nat Genet.* febbraio 2009;41(2):199–204.
16. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 5 settembre 2019;20(18):4347.
17. Sagi L, Trau H. The Koebner phenomenon. *Clin Dermatol.* marzo 2011;29(2):231–6.
18. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* maggio 2002;16(3):241–8.
19. Raychaudhuri SP, Jiang WY, Raychaudhuri SK. Revisiting the Koebner Phenomenon. *Am J Pathol.* aprile 2008;172(4):961–71.
20. Cheuk S, Wikén M, Blomqvist L, Nylén S, Talme T, Ståhle M, et al. Epidermal Th22 and Tc17 Cells Form a Localized Disease Memory in Clinically Healed Psoriasis. *J Immunol.* 1 aprile 2014;192(7):3111–20.
21. Puri P, Nandar SK, Kathuria S, Ramesh V. Effects of air pollution on the skin: A review.
22. Liaw FY, Chen WL, Kao TW, Chang YW, Huang CF. Exploring the link between cadmium and psoriasis in a nationally representative sample. *Sci Rep.* dicembre 2017;7(1):1723.
23. Rutter KJ, Watson REB, Cotterell LF, Brenn T, Griffiths CEM, Rhodes LE. Severely Photosensitive Psoriasis: A Phenotypically Defined Patient Subset. *J Invest Dermatol.* dicembre 2009;129(12):2861–7.
24. Balak D, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis Targets Ther.* dicembre 2017;Volume 7:87–94.
25. Justiniano H, Berlingeri-Ramos AC, Sánchez JL. Pattern Analysis of Drug-Induced Skin Diseases. *Am J Dermatopathol.* agosto 2008;30(4):352–69.
26. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-Induced Psoriasis: Recognition and Management. *Am J Clin Dermatol.* maggio 2000;1(3):159–65.
27. Kim GK, Del Rosso JQ. Drug-Provoked Psoriasis: Is It Drug Induced or Drug Aggravated? *J Clin Aesthetic Dermatol.* gennaio 2010;3(1):32–8.
28. Jacobi TC, Highet A. A clinical dilemma while treating hypercholesterolaemia in psoriasis. *Br J Dermatol.* dicembre 2003;149(6):1305–6.
29. Fisher DA, Elias PM, LeBoit PL. Exacerbation of psoriasis by the hypolipidemic agent, gemfibrozil.
30. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol.* novembre 2007;25(6):606–15.
31. Bonigen J, Raynaud-Donzel C, Hureauux J, Kramkimel N, Blom A, Jeudy G, et al. Anti-PD1-induced psoriasis: a study of 21 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* maggio 2017;31(5):e254–7.

32. Kim DW, Park SK, Woo SH, Yun SK, Kim HU, Park J. New-onset psoriasis induced by rituximab therapy for non-Hodgkin lymphoma in a child. *Eur J Dermatol.* marzo 2016;26(2):190–1.
33. Guidelli GM, Fioravanti A, Rubegni P, Feci L. Induced psoriasis after rituximab therapy for rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int.* novembre 2013;33(11):2927–30.
34. Brown G, Wang E, Leon A, Huynh M, Wehner M, Matro R, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis: Systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J Am Acad Dermatol.* febbraio 2017;76(2):334–41.
35. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: A literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum.* 15 luglio 2008;59(7):996–1001.
36. Munera-Campos M, Balleca F, Carrascosa JM. Reacciones paradójicas de los tratamientos biológicos utilizados en psoriasis: revisión de la literatura. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* novembre 2018;109(9):791–800.
37. Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, Van Ranst M, Louis E, Segaert S, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology.* 1 ottobre 2010;49(10):1815–27.
38. Sbidian E, Eftekahri P, Viguier M, Laroche L, Chosidow O, Gosselin P, et al. National Survey of Psoriasis Flares after 2009 Monovalent H1N1/Seasonal Vaccines. *Dermatology.* 2014;229(2):130–5.
39. Gunes AT, Fetil E, Akarsu S, Ozbacivan O, Babayeva L. Possible Triggering Effect of Influenza Vaccination on Psoriasis. *J Immunol Res.* 2015;2015:1–4.
40. Shin MS, Kim SJ, Kim SH, Kwak YG, Park HJ. New Onset Guttate Psoriasis Following Pandemic H1N1 Influenza Vaccination. *Ann Dermatol.* 2013;25(4):489.
41. LUCA S, MIHAESCU T. History of BCG Vaccine. *Mædica.* marzo 2013;8(1):53–8.
42. Choudhry A, Mathena J, Albano JD, Yacovone M, Collins L. Safety evaluation of adenovirus type 4 and type 7 vaccine live, oral in military recruits. *Vaccine.* agosto 2016;34(38):4558–64.
43. Macias VC, Cunha D. Psoriasis triggered by tetanus-diphtheria vaccination. *Cutan Ocul Toxicol.* giugno 2013;32(2):164–5.
44. Yoneyama S, Kamiya K, Kishimoto M, Komine M, Ohtsuki M. Generalized exacerbation of psoriasis vulgaris induced by pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Dermatol [Internet].* novembre 2019 [citato 24 aprile 2022];46(11). Disponibile su: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.15007>
45. Telfer NR. The Role of Streptococcal Infection in the Initiation of Guttate Psoriasis. *Arch Dermatol.* 1 gennaio 1992;128(1):39.
46. Visser MJE, Kell DB, Pretorius E. Bacterial Dysbiosis and Translocation in Psoriasis Vulgaris. *Front Cell Infect Microbiol.* 4 febbraio 2019;9:7.

47. Pietrzak A, Grywalska E, Socha M, Roliński J, Franciszkiwicz-Pietrzak K, Rudnicka L, et al. Prevalence and Possible Role of *Candida* Species in Patients with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:1–7.
48. Mallon E, Bunker CB. HIV-Associated Psoriasis. *AIDS Patient Care STDs.* maggio 2000;14(5):239–46.
49. Lee EB, Wu KK, Lee MP, Bhutani T, Wu JJ. Psoriasis Risk Factors and Triggers. :3.
50. Li W, Han J, Choi HK, Qureshi AA. Smoking and Risk of Incident Psoriasis Among Women and Men in the United States: A Combined Analysis. *Am J Epidemiol.* 1 marzo 2012;175(5):402–13.
51. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, et al. Cigarette Smoking, Body Mass Index, and Stressful Life Events as Risk Factors for Psoriasis: Results from an Italian Case–Control Study. *J Invest Dermatol.* luglio 2005;125(1):61–7.
52. Brenaut E, Horreau C, Pouplard C, Barnetche T, Paul C, Richard MA, et al. Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* agosto 2013;27:30–5.
53. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK. Diet in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* dicembre 2014;71(6):1053.e1-1053.e16.
54. Barrea L, Nappi F, Di Somma C, Savanelli M, Falco A, Balato A, et al. Environmental Risk Factors in Psoriasis: The Point of View of the Nutritionist. *Int J Environ Res Public Health.* 22 luglio 2016;13(7):743.
55. Jensen P, Skov L. Psoriasis and Obesity. *Dermatology.* 2016;232(6):633–9.
56. Kumar S, Han J, Li T, Qureshi AA. Obesity, waist circumference, weight change and the risk of psoriasis in US women: Risk of psoriasis in US women. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* ottobre 2013;27(10):1293–8.
57. Setty AR. Obesity, Waist Circumference, Weight Change, and the Risk of Psoriasis in Women: Nurses’ Health Study II. *Arch Intern Med.* 13 agosto 2007;167(15):1670.
58. Tobin AM, Hackett CB, Rogers S, Collins P, Richards HL, O’Shea D, et al. Body mass index, waist circumference and HOMA-IR correlate with the Psoriasis Area and Severity Index in patients with psoriasis receiving phototherapy. *Br J Dermatol.* agosto 2014;171(2):436–8.
59. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol.* febbraio 2014;220(2):T47–59.
60. Jensen P, Zachariae C, Christensen R, Geiker NRW, Schaadt BK, Stender S, et al. Effect of Weight Loss on the Severity of Psoriasis: A Randomized Clinical Study. *JAMA Dermatol.* 1 luglio 2013;149(7):795.

61. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the Risk of Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 1 gennaio 2013;149(1):84.
62. Cheng J, Kuai D, Zhang L, Yang X, Qiu B. Psoriasis increased the risk of diabetes: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res.* marzo 2012;304(2):119–25.
63. Holm JG, Thomsen SF. Type 2 diabetes and psoriasis: links and risks. *Psoriasis Targets Ther.* gennaio 2019;Volume 9:1–6.
64. Teixeira F. Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. [citato 25 aprile 2022]; Disponibile su: https://core.ac.uk/reader/19123270?utm_source=linkout
65. Uyanik BS, Ari Z, Onur E, Gündüz K, Tanülkü S, Durkan K. Serum Lipids and Apolipoproteins in Patients with Psoriasis. *Clin Chem Lab Med [Internet].* 29 gennaio 2002 [citato 25 aprile 2022];40(1). Disponibile su: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/CCLM.2002.013/html>
66. Pietrzak A. Activity of serum lipase [EC 3.1.1.3] and the diversity of serum lipid profile in psoriasis. *Clin Res.* :6.
67. Salihbegovic E, Hadzigrabic N, Suljagic E, Kurtalic N, Hadzic J, Zejcirovic A, et al. Psoriasis and Dyslipidemia. *Mater Socio Medica.* 2015;27(1):15.
68. Pietrzak A, Michalak-Stoma A, Chodorowska G, Szepietowski JC. Lipid Disturbances in Psoriasis: An Update. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:1–13.
69. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens.* marzo 2013;31(3):433–42; discussion 442-443.
70. Snast I, Reiter O, Atzmony L, Leshem YA, Hodak E, Mimouni D, et al. Psychological stress and psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* maggio 2018;178(5):1044–55.
71. Verhoeven EWM, Kraaijaat FW, de Jong EMGJ, Schalkwijk J, van de Kerkhof PCM, Evers AWM. Individual differences in the effect of daily stressors on psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol.* agosto 2009;161(2):295–9.
72. Griffiths CE, Powles AV, Leonard JN, Fry L, Baker BS, Valdimarsson H. Clearance of psoriasis with low dose cyclosporin. *Br Med J Clin Res Ed.* 20 settembre 1986;293(6549):731–2.
73. Clark RA. Resident memory T cells in human health and disease. *Sci Transl Med.* 7 gennaio 2015;7(269):269rv1.
74. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. *Immunity.* 16 aprile 2019;50(4):892–906.
75. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet Lond Engl.* 17 maggio 2008;371(9625):1665–74.

76. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet Lond Engl*. 17 maggio 2008;371(9625):1675–84.
77. Harden JL, Johnson-Huang LM, Chamian MF, Lee E, Pearce T, Leonardi CL, et al. Humanized anti-IFN- γ (HuZAF) in the treatment of psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. febbraio 2015;135(2):553–6.
78. Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Nograles KE, Tian S, Cardinale I, et al. Integrative responses to IL-17 and TNF- α in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol*. marzo 2011;131(3):677–87.
79. Ma W, Lehner PJ, Cresswell P, Pober JS, Johnson DR. Interferon-gamma rapidly increases peptide transporter (TAP) subunit expression and peptide transport capacity in endothelial cells. *J Biol Chem*. 27 giugno 1997;272(26):16585–90.
80. Henry CM, Sullivan GP, Clancy DM, Afonina IS, Kulms D, Martin SJ. Neutrophil-Derived Proteases Escalate Inflammation through Activation of IL-36 Family Cytokines. *Cell Rep*. 2 febbraio 2016;14(4):708–22.
81. Psoriasiform dermatitis is driven by IL-36-mediated DC-keratinocyte crosstalk - PubMed [Internet]. [citato 29 aprile 2022]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23064362/>
82. Johnston A, Xing X, Wolterink L, Barnes DH, Yin Z, Reingold L, et al. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. luglio 2017;140(1):109–20.
83. Onoufriadis A, Simpson MA, Pink AE, Di Meglio P, Smith CH, Pullabhatla V, et al. Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis. *Am J Hum Genet*. 9 settembre 2011;89(3):432–7.
84. Haskamp S, Bruns H, Hahn M, Hoffmann M, Gregor A, Löhr S, et al. Myeloperoxidase Modulates Inflammation in Generalized Pustular Psoriasis and Additional Rare Pustular Skin Diseases. *Am J Hum Genet*. 3 settembre 2020;107(3):527–38.
85. Vergnano M, Mockenhaupt M, Benzian-Olsson N, Paulmann M, Grys K, Mahil SK, et al. Loss-of-Function Myeloperoxidase Mutations Are Associated with Increased Neutrophil Counts and Pustular Skin Disease. *Am J Hum Genet*. 3 settembre 2020;107(3):539–43.
86. Twelves S, Mostafa A, Dand N, Burri E, Farkas K, Wilson R, et al. Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes. *J Allergy Clin Immunol*. marzo 2019;143(3):1021–6.
87. Xing X, Liang Y, Sarkar MK, Wolterink L, Swindell WR, Voorhees JJ, et al. IL-17 Responses Are the Dominant Inflammatory Signal Linking Inverse, Erythrodermic, and Chronic Plaque Psoriasis. *J Invest Dermatol*. dicembre 2016;136(12):2498–501.

88. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med*. 4 luglio 2005;202(1):135–43.
89. Langley RGB. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*. 1 marzo 2005;64(suppl_2):ii18–23.
90. Martin BA, Chalmers RJ, Telfer NR. How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate psoriasis? *Arch Dermatol*. giugno 1996;132(6):717–8.
91. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. ottobre 2018;32(10):1645–51.
92. Morita A. Current developments in phototherapy for psoriasis. *J Dermatol*. marzo 2018;45(3):287–92.
93. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 19 maggio 2020;323(19):1945–60.
94. Allegra CJ, Drake JC, Jolivet J, Chabner BA. Inhibition of phosphoribosylaminoimidazolecarboxamide transformylase by methotrexate and dihydrofolic acid polyglutamates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. agosto 1985;82(15):4881–5.
95. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. marzo 2008;158(3):558–66.
96. Agbim U, Asrani SK. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. aprile 2019;13(4):361–74.
97. Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, Brown MD, Siegel MT, Hartley AH, et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med*. 31 gennaio 1991;324(5):277–84.
98. Dogra S, Jain A, Kanwar AJ. Efficacy and safety of acitretin in three fixed doses of 25, 35 and 50 mg in adult patients with severe plaque type psoriasis: a randomized, double blind, parallel group, dose ranging study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. marzo 2013;27(3):e305-311.
99. Brück J, Dringen R, Amasuno A, Pau-Charles I, Ghoreschi K. A review of the mechanisms of action of dimethylfumarate in the treatment of psoriasis. *Exp Dermatol*. giugno 2018;27(6):611–24.
100. Stritesky GL, Yeh N, Kaplan MH. IL-23 promotes maintenance but not commitment to the Th17 lineage. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 novembre 2008;181(9):5948–55.
101. Caldarola G, Pirro F, Di Stefani A, Talamonti M, Galluzzo M, D'Adamio S, et al. Clinical and histopathological characterization of eczematous eruptions occurring in

course of anti IL-17 treatment: a case series and review of the literature. *Expert Opin Biol Ther.* giugno 2020;20(6):665–72.

102. Mitchell JC. Proportionate distribution of skin diseases in a dermatological practice: enumeration by standard nomenclature of 12,578 cases from clinic and private practice. *Can Med Assoc J.* 25 novembre 1967;97(22):1346–50.

103. Tauscher AE, Fleischer AB, Phelps KC, Feldman SR. Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg.* dicembre 2002;6(6):561–70.

104. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet.* luglio 2007;370(9583):263–71.

105. Danesh M, Murase JE. The immunologic effects of estrogen on psoriasis: A comprehensive review. *Int J Womens Dermatol.* giugno 2015;1(2):104–7.

106. von Rango U. Fetal tolerance in human pregnancy--a crucial balance between acceptance and limitation of trophoblast invasion. *Immunol Lett.* 15 gennaio 2008;115(1):21–32.

107. Sp R, T N, J G, Sk R. Clinical course of psoriasis during pregnancy. *Int J Dermatol* [Internet]. luglio 2003 [citato 6 giugno 2022];42(7). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12839599/>

108. Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM, Weinstein GD. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol.* maggio 2005;141(5):601–6.

109. Boyd AS, Morris LF, Phillips CM, Menter MA. Psoriasis and pregnancy: hormone and immune system interaction. *Int J Dermatol.* marzo 1996;35(3):169–72.

110. Dong G, You M, Fan H, Ji J, Ding L, Li P, et al. 17 β -estradiol contributes to the accumulation of myeloid-derived suppressor cells in blood by promoting TNF- α secretion. *Acta Biochim Biophys Sin.* agosto 2015;47(8):620–9.

111. N K, S W. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *J Dermatol Sci* [Internet]. aprile 2005 [citato 6 giugno 2022];38(1). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15795118/>

112. J Z, A L, S B, Aa V, H O. Treatment with IL-10 producing B cells in combination with E2 ameliorates EAE severity and decreases CNS inflammation in B cell-deficient mice. *Metab Brain Dis* [Internet]. ottobre 2015 [citato 6 giugno 2022];30(5). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25776868/>

113. Mowad CM, Margolis DJ, Halpern AC, Suri B, Synnestvedt M, Guzzo CA. Hormonal influences on women with psoriasis. *Cutis.* maggio 1998;61(5):257–60.

114. Heidenreich R, Röcken M, Ghoreschi K. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis. *Int J Exp Pathol.* giugno 2009;90(3):232–48.

115. Carlsten H, Nilsson N, Jonsson R, Bäckman K, Holmdahl R, Tarkowski A. Estrogen accelerates immune complex glomerulonephritis but ameliorates T cell-mediated vasculitis and sialadenitis in autoimmune MRL lpr/lpr mice. *Cell Immunol.* 1 ottobre 1992;144(1):190–202.

116. Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica*. 1974;148(1):1–18.
117. Keerthi S, Rangaraj M, Karthikeyan K. Telmisartan aggravates pustular psoriasis. *J Pharmacol Pharmacother*. giugno 2015;6(2):107–9.
118. Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr Rev*. dicembre 1996;17(6):639–69.
119. Langan EA, Griffiths CEM, Paus R. Exploring the role of prolactin in psoriasis. *Arch Dermatol Res*. marzo 2012;304(2):115–8.
120. Nagy E, Berczi I. Hypophysectomized rats depend on residual prolactin for survival. *Endocrinology*. giugno 1991;128(6):2776–84.
121. Biswas R, Roy T, Chattopadhyay U. Prolactin induced reversal of glucocorticoid mediated apoptosis of immature cortical thymocytes is abrogated by induction of tumor. *J Neuroimmunol*. febbraio 2006;171(1–2):120–34.
122. De Bellis A, Bizzarro A, Pivonello R, Lombardi G, Bellastella A. Prolactin and autoimmunity. *Pituitary*. 2005;8(1):25–30.
123. Bernton E, Bryant H, Holaday J, Dave J. Prolactin and prolactin secretagogues reverse immunosuppression in mice treated with cysteamine, glucocorticoids, or cyclosporin-A. *Brain Behav Immun*. dicembre 1992;6(4):394–408.
124. Webster Marketon JI, Glaser R. Stress hormones and immune function. *Cell Immunol*. aprile 2008;252(1–2):16–26.
125. Kanda N, Watanabe S. Prolactin enhances interferon-gamma-induced production of CXC ligand 9 (CXCL9), CXCL10, and CXCL11 in human keratinocytes. *Endocrinology*. maggio 2007;148(5):2317–25.
126. Kanda N, Shibata S, Tada Y, Nashiro K, Tamaki K, Watanabe S. Prolactin enhances basal and IL-17-induced CCL20 production by human keratinocytes. *Eur J Immunol*. aprile 2009;39(4):996–1006.
127. Ceovic R, Mance M, Bukvic Mokos Z, Svetec M, Kostovic K, Stulhofer Buzina D. Psoriasis: Female Skin Changes in Various Hormonal Stages throughout Life—Puberty, Pregnancy, and Menopause. *BioMed Res Int*. 2013;2013:1–6.
128. Rademaker M, Agnew K, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, et al. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas J Dermatol*. maggio 2018;59(2):86–100.
129. Finer LB, Zolna MR. Unintended pregnancy in the United States: incidence and disparities, 2006. *Contraception*. novembre 2011;84(5):478–85.
130. Horn EJ, Chambers CD, Menter A, Kimball AB, International Psoriasis Council. Pregnancy outcomes in psoriasis: why do we know so little? *J Am Acad Dermatol*. agosto 2009;61(2):e5-8.
131. Yang YW, Chen CS, Chen YH, Lin HC. Psoriasis and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol*. gennaio 2011;64(1):71–7.

132. Ryan C, Sadlier M, De Vol E, Patel M, Lloyd AA, Day A, et al. Genital psoriasis is associated with significant impairment in quality of life and sexual functioning. *J Am Acad Dermatol.* giugno 2015;72(6):978–83.
133. Cohen-Barak E, Nachum Z, Rozenman D, Ziv M. Pregnancy outcomes in women with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* settembre 2011;25(9):1041–7.
134. Gottlieb AB, Ryan C, Murase JE. Clinical considerations for the management of psoriasis in women. *Int J Womens Dermatol.* luglio 2019;5(3):141–50.
135. on behalf of SIDeMaST «Psoriasis in Women of Childbearing Age» Task Force, De Simone C, Calabrese L, Balato A, Cannavò SP, Dattola A, et al. Psoriasis and its management in women of childbearing age: tools to increase awareness in dermatologists and patients. *G Ital Dermatol Venereol [Internet].* ottobre 2020 [citato 26 febbraio 2022];155(4). Disponibile su: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R23Y2020N04A0434>
136. Romanowska-Próchnicka K, Felis-Giemza A, Olesińska M, Wojdasiewicz P, Paradowska-Gorycka A, Szukiewicz D. The Role of TNF- α and Anti-TNF- α Agents during Preconception, Pregnancy, and Breastfeeding. *Int J Mol Sci.* 13 marzo 2021;22(6):2922.
137. ISTAT (istituto nazionale di statistica). La salute riproduttiva della donna.
138. Bobotsis R, Gulliver WP, Monaghan K, Lynde C, Fleming P. Psoriasis and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol.* settembre 2016;175(3):464–72.
139. de Oliveira M de FSP, Rocha B de O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol.* 2015;90(1):9–20.
140. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient. *J Am Acad Dermatol.* gennaio 2019;80(1):43–53.
141. Xie W, Huang H, Ji L, Zhang Z. Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology.* 1 settembre 2021;60(9):4018–28.
142. Gupta R, Debbaneh MG, Liao W. Genetic Epidemiology of Psoriasis. *Curr Dermatol Rep.* marzo 2014;3(1):61–78.
143. Prignano F, Rogai V, Cavallucci E, Bitossi A, Hammen V, Cantini F. Epidemiology of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in Italy-a Systematic Review. *Curr Rheumatol Rep.* 30 maggio 2018;20(7):43.

RINGRAZIAMENTI

Arrivato fino a qui, ci tengo a ringraziare tutte le persone che mi hanno accompagnato in questo difficile, ma meraviglioso viaggio.

Ringrazio prima di tutto la mia relatrice, la prof.ssa Burlando. Coi che è arrivata in un momento davvero difficile del percorso e come solo poche persone sanno fare, mi ha ricondotto sui binari e mi ha fatto innamorare di una materia così bella come la dermatologia. Grazie per avermi accolto a braccia aperte, per tutte le cose che mi ha insegnato e per tutto l'aiuto che mi ha dato. Non so cosa mi riserverà il futuro, ma lei e il suo amore per questa splendida professione avranno sempre un posto speciale nel mio cuore. Ringrazio anche Ilaria, specializzanda dal cuore d'oro, che mi ha supportato (o meglio sopportato) durante tutti questi mesi. Senza il tuo aiuto non ce la avrei mai fatta.

Ringrazio la mia famiglia, per essermi sempre stata vicino e non aver mai smesso di credere in me, anche quando io stesso non ci credevo.

Ringrazio gli amici di una vita e quelli incontrati lungo questa strada. Siete stati i miei fedeli compagni di viaggio e non potrò mai ringraziarvi abbastanza per questo.

Ringrazio anche me. Per non aver mai mollato la presa, anche quando sarebbe stato più facile lasciare andare e per finalmente poter dire: ce l'ho fatta.