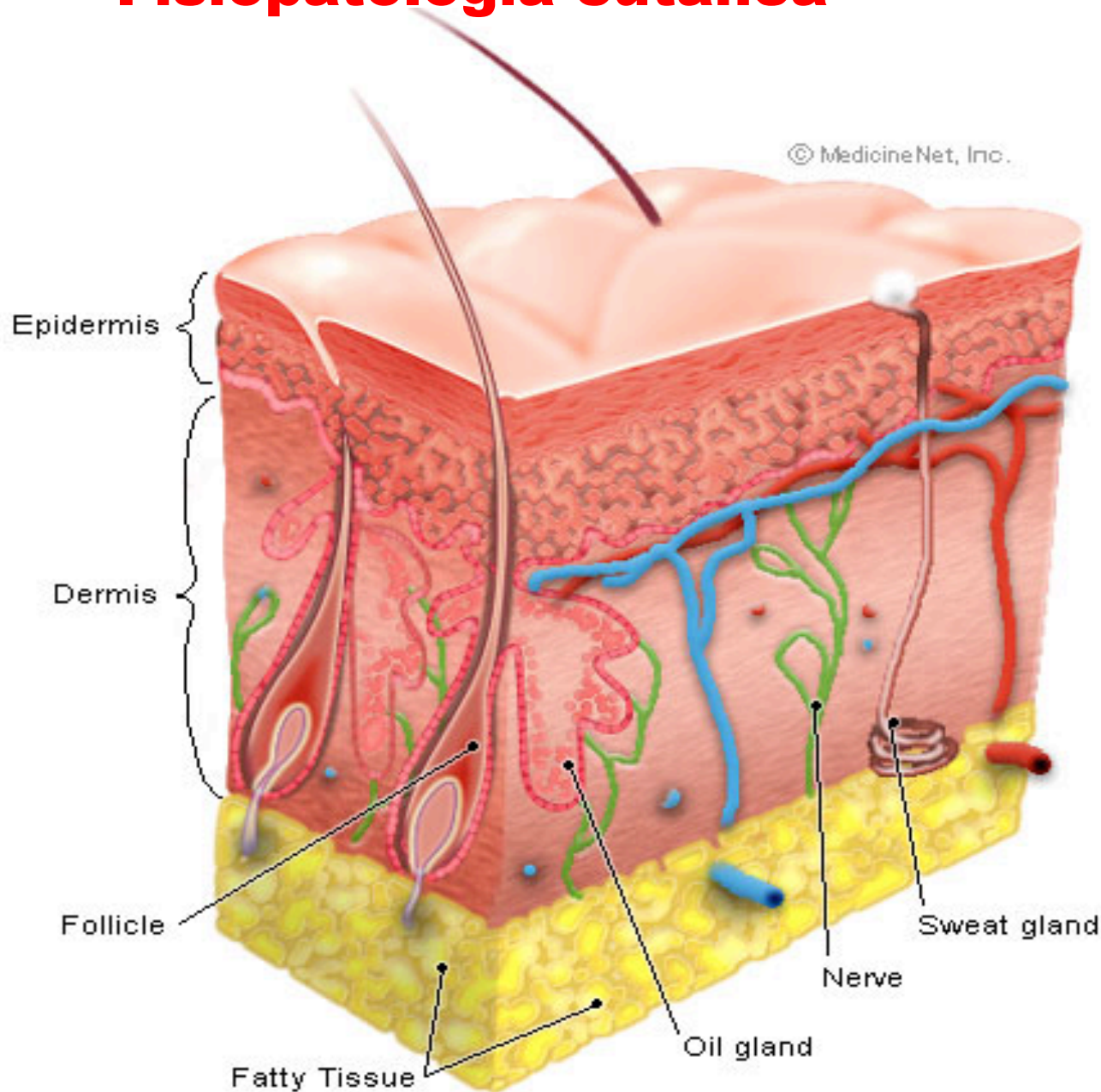


Fisiopatologia cutanea



Normal Skin

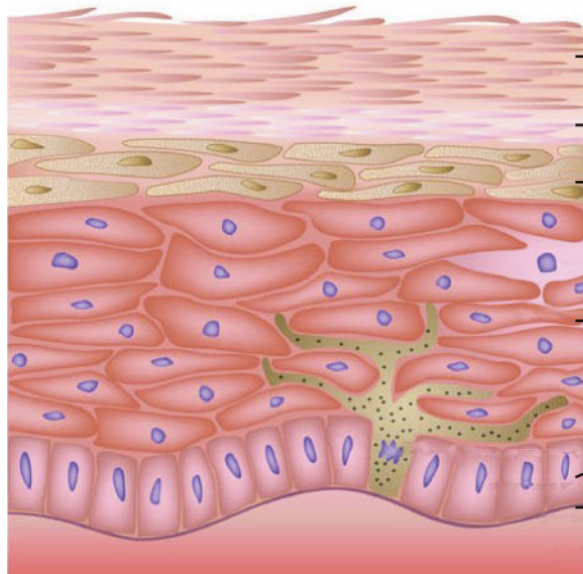
- APPARATO RESPIRATORIO: 150 m²
- INTESTINO: 400 m²
- CUTE: 2.5 m²
 - Spessore: 0.5 mm (palpebre)
4 mm (piede)
 - Peso ~ 3-5 Kg

Maurizio Romano, PhD
Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R – Stanza 219
<http://tinyurl.com/edificior>
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste
Via A. Valerio, 28
Tel: 040-3757316
e-mail: mromano@units.it

Struttura dell'epidermide

Schema rappresentativo



Strato corneo

Strato lucido

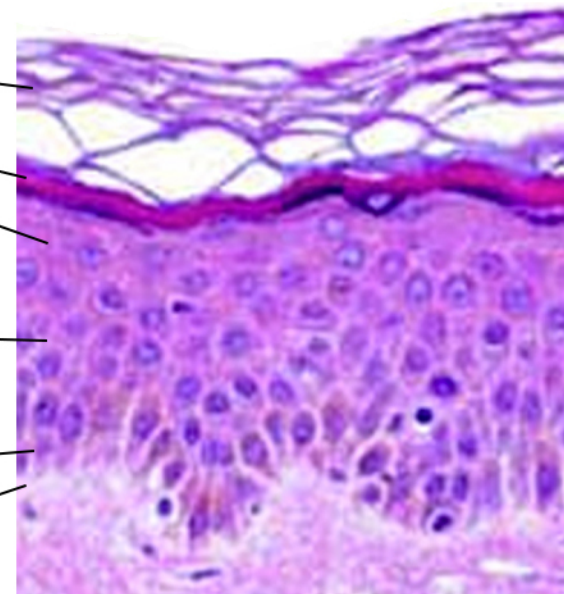
Strato granuloso

Strato spinoso

Strato germinativo

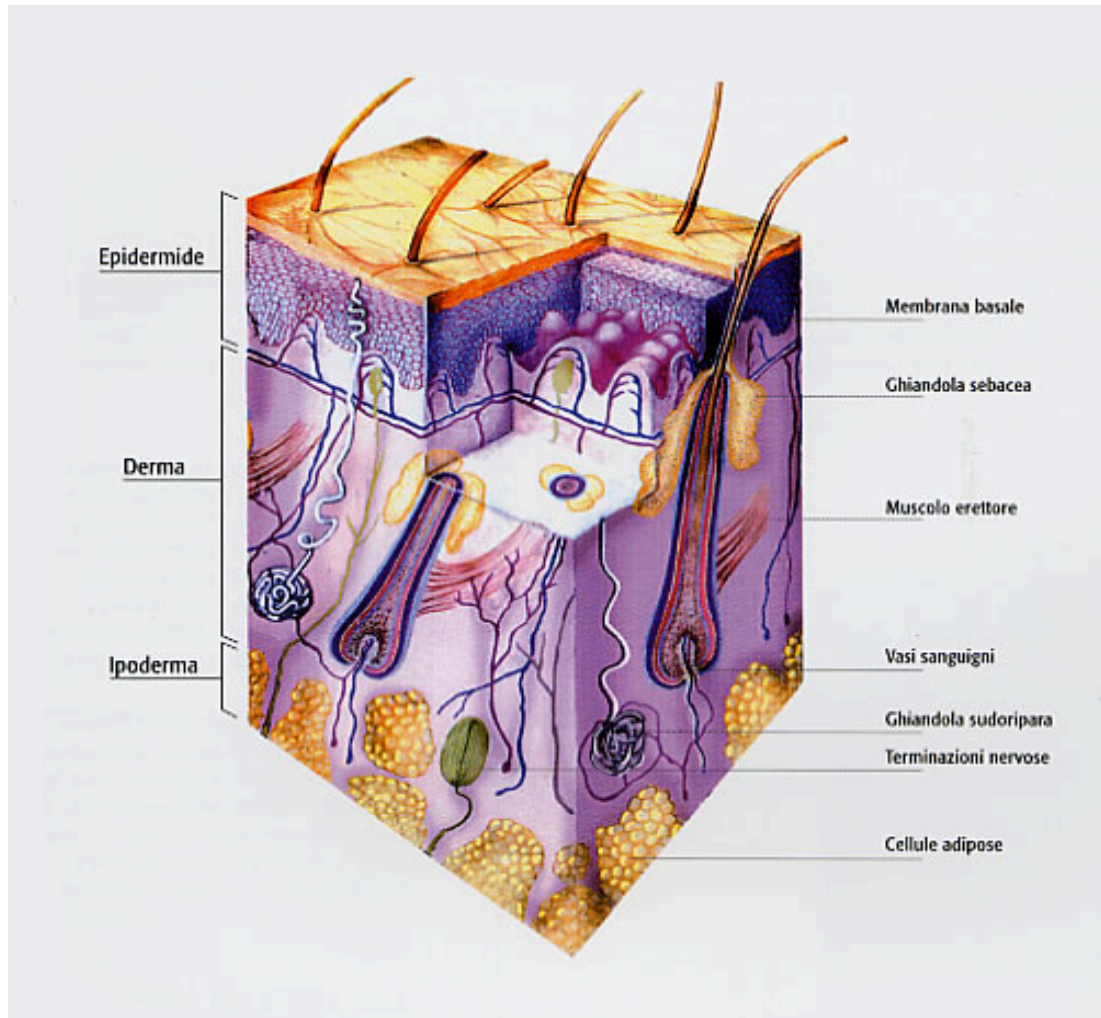
Lamina basale

Sezione istologica (foto)



- **Strato basale:** formato da un **unico strato** di cellule di forma cubica in continua riproduzione. Nuove cellule impiegano circa 15-30 giorni per differenziarsi progressivamente nelle cellule degli strati successivi e a raggiungere lo strato corneo più esterno.
- **Strato spinoso (malpighiano):** composto da **4-10 file cellulari** di forma irregolare, che cominciano a produrre le sostanze che poi porteranno alla formazione della cheratina.
- **Strato granuloso:** cellule piatte e induriscono, accumulando grandi quantitativi di cheratina
- **Strato lucido:** si trova esclusivamente a livello palmo-plantare. E' formato da **1-2 file** di cheratinociti appiattiti che contengono una sostanza translucida, l'eleidina.
- **Strato corneo:** composto da **20-30 filiere** di cellule e rappresenta oltre i 3/4 dello spessore complessivo della cute. Protegge la pelle da abrasioni e lesioni e la rende impermeabile.

DERMA

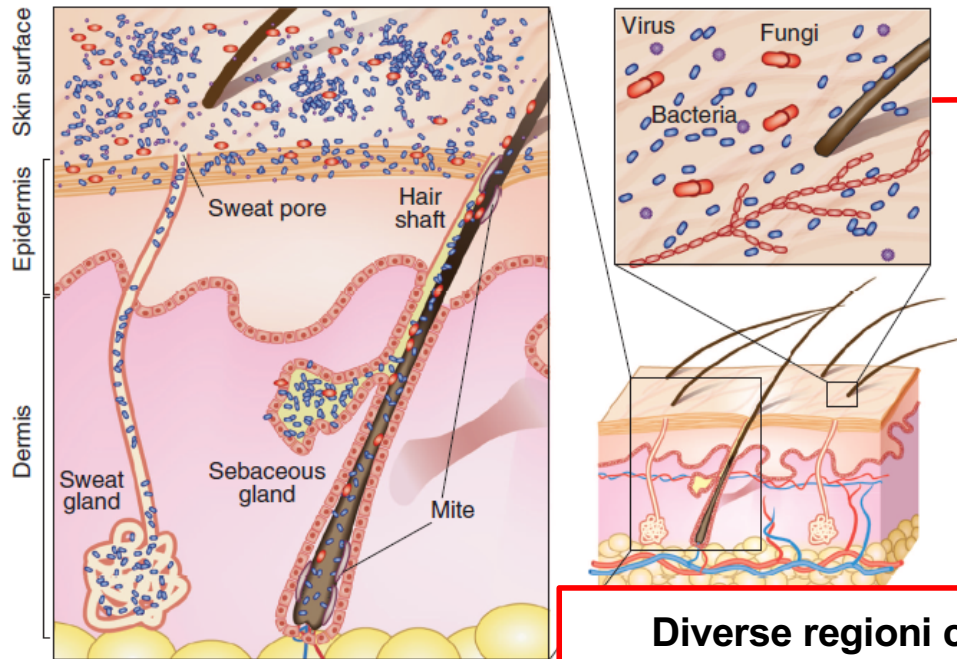


Funzioni:

- **sostegno**
- **metaboliche**
- **immunologiche**
- **termoregolatorie**
- **sensitive**

Contiene:

- **ghiandole sudoripare**
- **ghiandole sebacee**
- **radici ed i bulbi piliferi**
- **muscoli erettori del pelo fitta rete di capillari**



Microbiota cutaneo

Diverse regioni cutanee \Leftrightarrow Differenti popolazioni microbiche

J.I.D. 2012;132:934

- **Aree umide** (ascelle, pieghe interdigitali dei piedi): $\sim 10^7$ Batteri Aerobi per cm^2
- **Aree asciutte** (avambraccio, tronco): $\sim 10^2$ o meno Batteri Aerobi per cm^2
- **Anaerobi** (es. *Propionibacterium acnes*) popolano la porzione più profonda dei follicoli piliferi e delle ghiandole sebacee

Leyden J.J. J- Invest Dermatol 1987;88:65s)

FATTORI IN GRADO DI INFLEUENZARE 'ECOSISTEMA CUTANEO

Fattori Individuali: età, sesso, stato immune, condizioni igieniche, uso di farmaci (antibiotici, steroidi), saponi, cosmetici, permanenza in ambiente ospedaliero, presenza di traumi o ustioni.

Fattori Ambientali: temperatura, umidità, salinità, fotoesposizione.

(Roth RR.- Annu Rev Microbiol 1988;42:441-8)

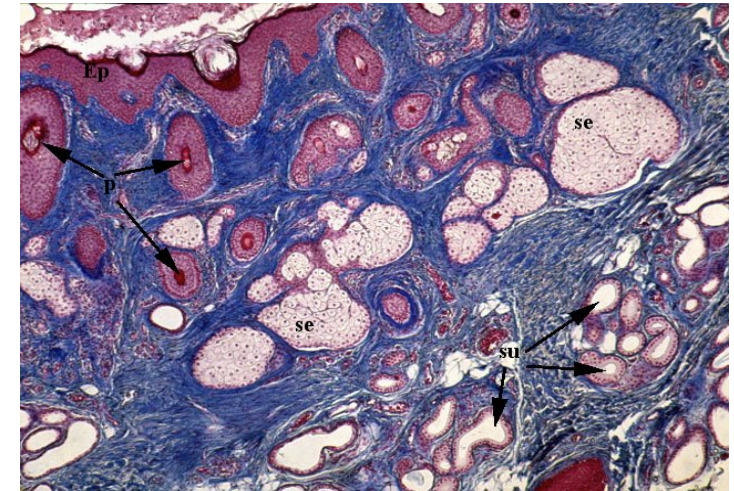
Ghiandole & Microbiota

Gh. ECCRINE: controllo temperatura corporea. Secernono sudore.

Gh APOCRINE: ruolo non chiaro. Nel genere umano le ghiandole apocrine sono concentrate nelle ascelle, regione perianale, genitali. In alcuni mammiferi servono come fonte di ferormoni (prodotti secreti che influenzano il comportamento attraverso le reti olfattorie).

Gh. SEBACEE: producono lipidi, che lubrificano lo stelo del pelo e, insieme ai lipidi prodotti dalle cellule epidermiche, realizzano un film lipidico sulla superficie della cute.

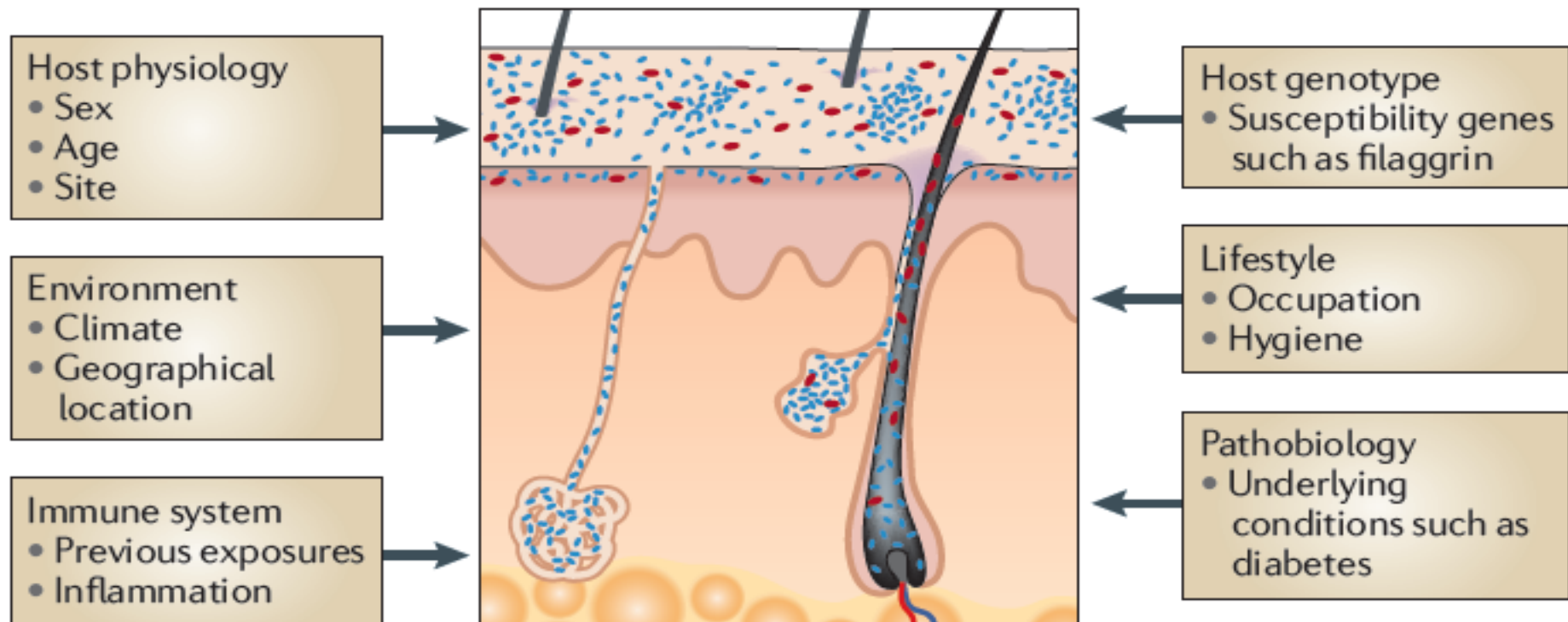
Supportano crescita di *Propionibacterium acnes* che idrolizza trigliceridi del sebo, rilasciando acidi grassi liberi sulla pelle (contribuendo al pH acido ~5).



Cosa contengono i "**Deodoranti**"?

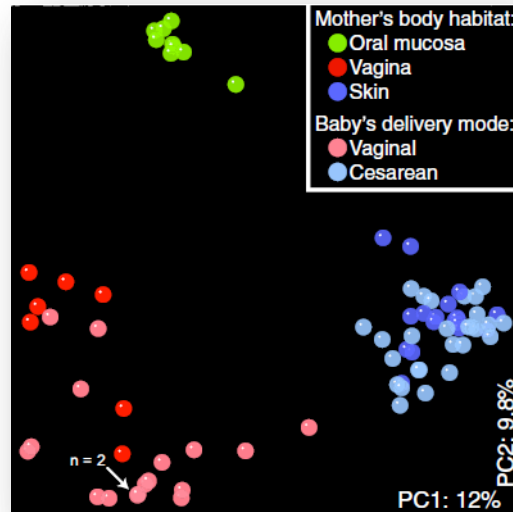
- **Astringenti/Antitraspiranti (Sali di alluminio o di zirconio, allume, zinco ossido)** **SEBO**
- **Battericidi (triclosan, alcol)** **BATTERI**
- **Batteriostatici (oli essenziali)** **BATTERI**
- **Assorbi-odore (sali di zinco)** **GALLERIE MOLECOLARI**
- **Antiossidanti (tocoferolo)** **CONTRASTA IRRANCIDIMENTO DEI GRASSI**
- **Deviatori/bloccanti enzimatici (Trietil-citrato) => ET-OH + A. CITRICO**
- **Profumazioni**

FATTORI CHE INFLUENZANO IL MICROBIOTA CUTANEO



Microbiota cutaneo: Parto

Parto vaginale =>
microbiota vaginale
materno, con predominanza
di:
Lactobacillus, Prevotella

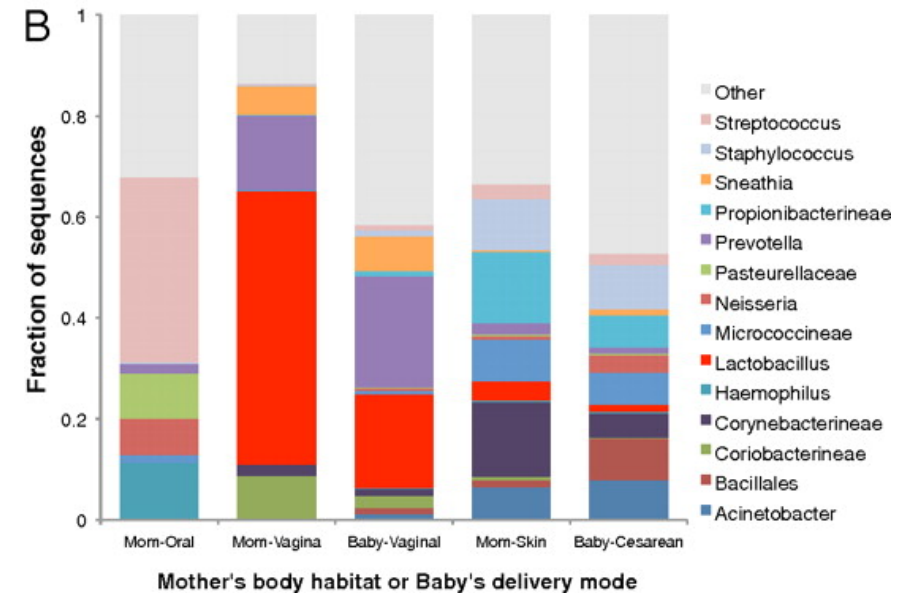


Parto cesareo =>
microbiota cutaneo materno,
con predominanza di:
Staphylococcus spp,
Corynebacterium,
Propionibacterium spp



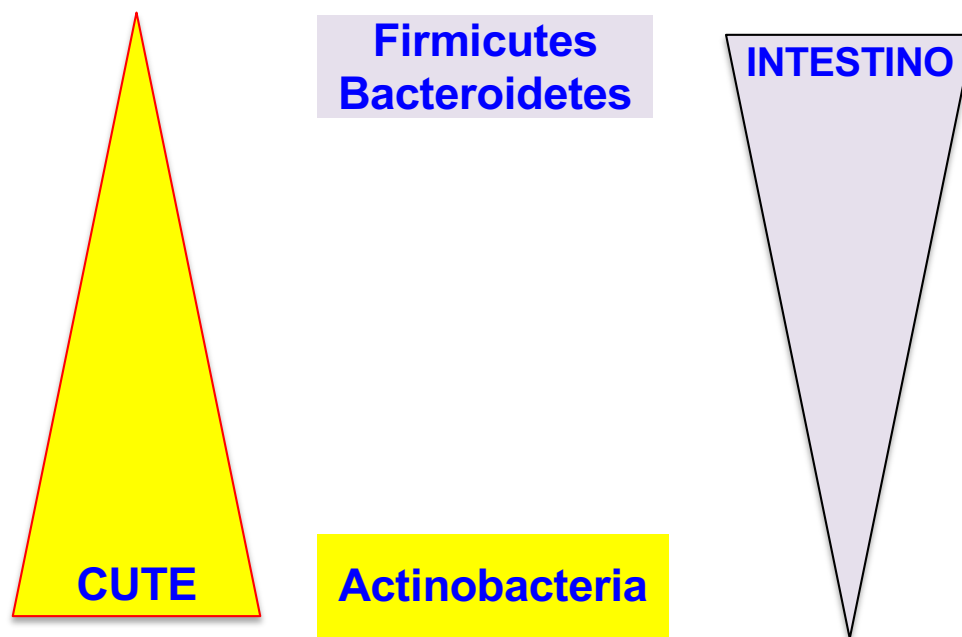
A 4 giorni dalla nascita, il **microbiota dei neonati:**

- **Parto vaginale:** **somiglia a microbiota vaginale materno**
- **Parto cesareo:** **somiglia a microbiota cutaneo materno**



Microbiota cutaneo vs Microbiota intestinale

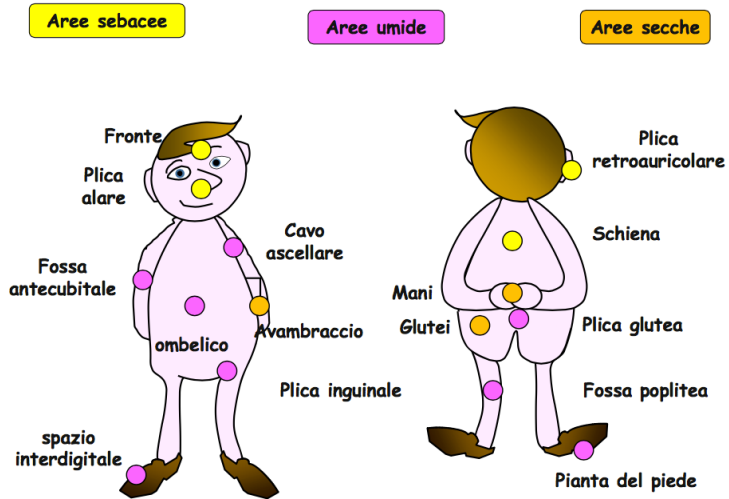
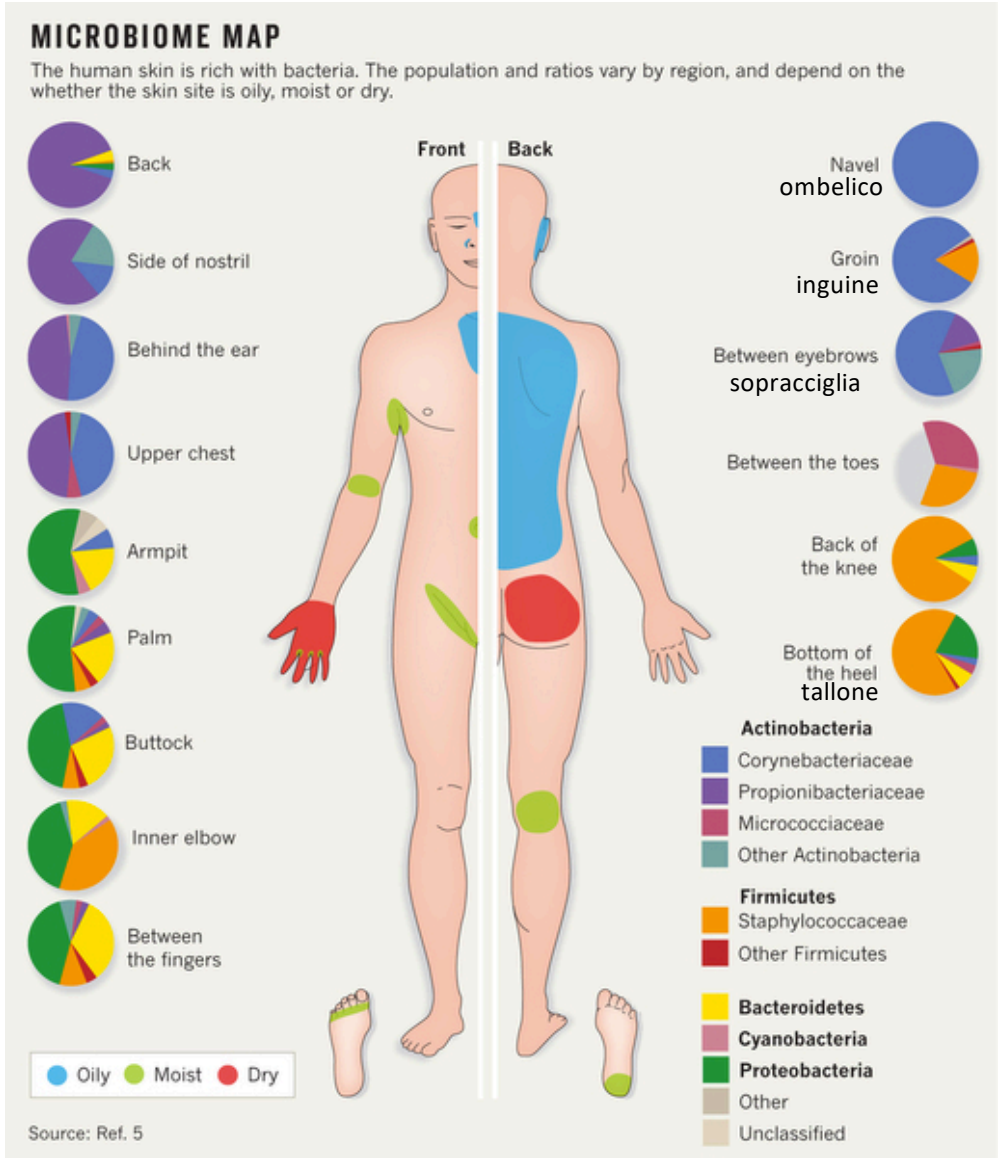
Sono presenti stessi Phyla
MA
IN DIVERSE PROPORZIONI



TOPOGRAFIA CUTANEA

Sito	Phyla
Cute	Actinobacteria Firmicutes Proteobacteria
Cavità orale	Bacteroides Firmicutes Fusobacteria Proteobacteria
Vie aeree	Bacteroides Firmicutes Proteobacteria
Gastrointestinale	Firmicutes Bacteroides Actinobacteria Proteobacteria
Urogenitale	Firmicutes

- **MOIST**
 - *Staphylococcus*
 - *Corynebacterium*
- **OIL**
 - *Propionibacterium*
- **DRY**
 - *Gram-*
 - *Mixed phyla*



Strato corneo + "flora residente"

- Flora residente: sesso, razza, età, sede
- Sedi esposte: flora Gram+ aerobica
- Pieghe: flora Gram- aerobica
- Altre aree: flora scarsa



Forensic role for hand bacteria

Fierer N. PNAS 2010;107(14):6477



- **Ogni persona possiede ecosistemi esclusivi, a seconda della loro composizione batterica: anche tra due gemelli questi sarebbero diversi.**
- **Microbiota sui polpastrelli: dopo aver toccato una superficie l'impronta batterica rimane presente per due settimane circa.**
- **Le colonie batteriche sono stabili nel tempo e ricompaiono tali e quali anche dopo il lavaggio delle mani.**

- **Tra due individui qualsiasi solo il 13% della popolazione batterica è in comune**

- Studio PNAS:

Campioni da tre tastiere diverse e poi dai polpastrelli dei proprietari dei computer. Anche un campione esiguo riesce a far corrispondere in modo univoco tastiera-proprietario. A questo punto i ricercatori sono passati a nove campioni sul mouse e nove campioni dei rispettivi proprietari. Poi hanno raccolto batteri dai polpastrelli di 270 persone che non avevano niente a che fare con quei computer, per verificare l'unicità del microbiota. Anche in questo caso con risultati ottimi.

Su computer, mouse e smartphone più batteri che sulla tavoletta del WC



<http://www.sofidel.com/it/sostenibilita/decalogo-24-ore-con-le-tue-mani>

Computer, telefono, cellulare sono oggetti indispensabili nell'uso quotidiano, ma non sempre si pensa al fatto che questi dispositivi se non correttamente puliti possono essere un ricettacolo di batteri.

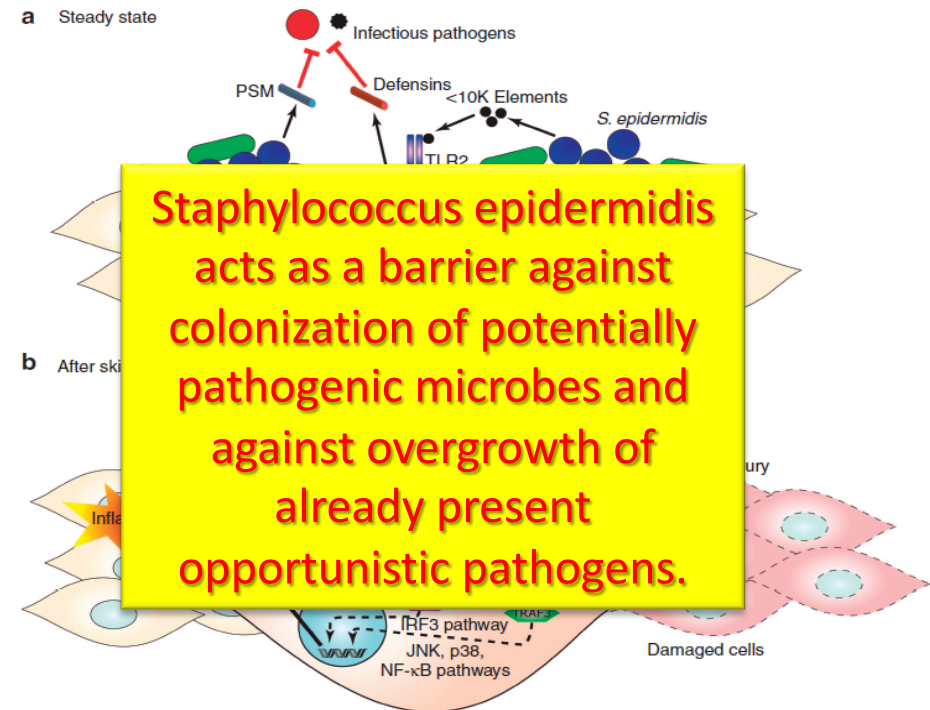
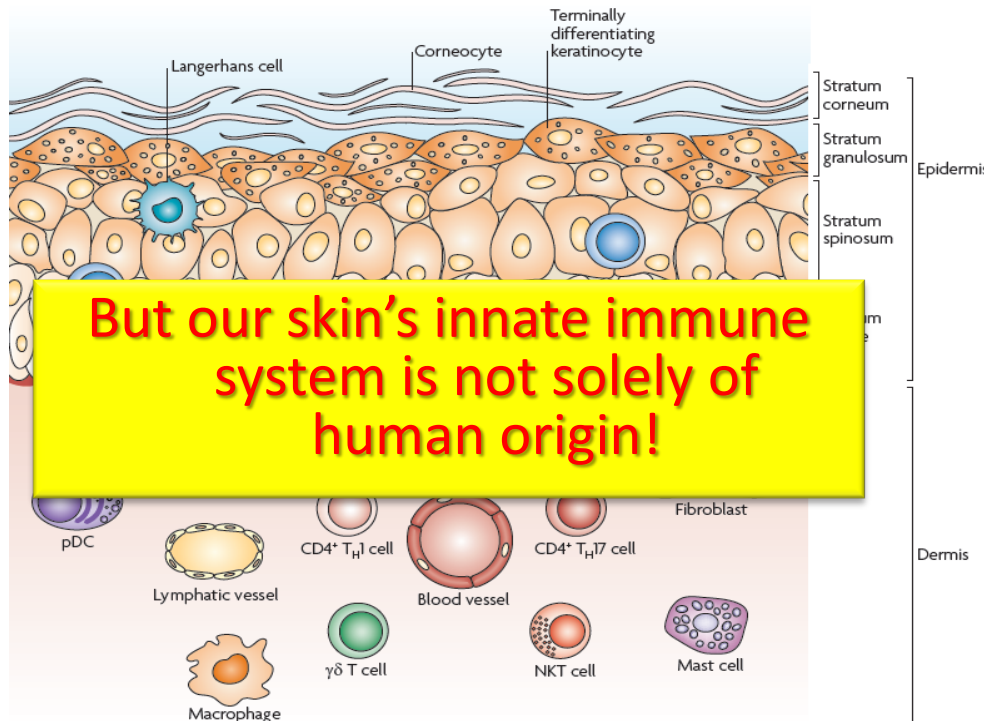
Da una ricerca americana (Prof. Beamer e C.Gerba) emerge che su questi strumenti si annidano centinaia di batteri:

- su un **mouse** troviamo: **260 batteri/cm²**
- su una **tastiera**: **511 batteri/cm²**
- sulla **cornetta del telefono**: **3.895 batteri/cm²**
- sulla **tavoletta del WC**: **8 batteri/cm²**

Lavarsi le mani con acqua calda e sapone, per 40/60 secondi, strofinando bene e dappertutto, asciugando poi con un asciugamano di carta monouso (più igienico anche dell'asciugamano di casa)

Questa semplice pratica consente di eliminare il 99% dei batteri.

Ecosistema cutaneo & immunità



MALATTIE DERMATOLOGICHE

- Le malattie dermatologiche sono centinaia
 - Manifestazioni cliniche apparentemente simili o sovrapponibili
-
- ✓ **INFEZIONI DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO**
 - ✓ **MALATTIE BOLLOSE**
 - ✓ **DERMATITE / ECZEMA**
 - ✓ **DISTURBI PAPULO-SQUAMOSI DELLA CUTE**
 - ✓ **ORTICARIA**
 - ✓ **FOTODERMATOSI E ALTERAZIONI CUTANEE DA RADIAZIONI IONIZZANTI**
 - ✓ **DISTURBI DEGLI ANNESSI CUTANEI**
 - ✓ **ALTRI DISTURBI DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO**

Infezioni della pelle

Le infezioni batteriche della pelle più comuni sono causate dal batterio **Stafilococco** (vive sulla pelle e sulle mucose). Alcuni ceppi sono pericolosi, così come l'inoculazione di grandi quantità di batteri. Le infezioni da **Stafilococco** più comuni sono:

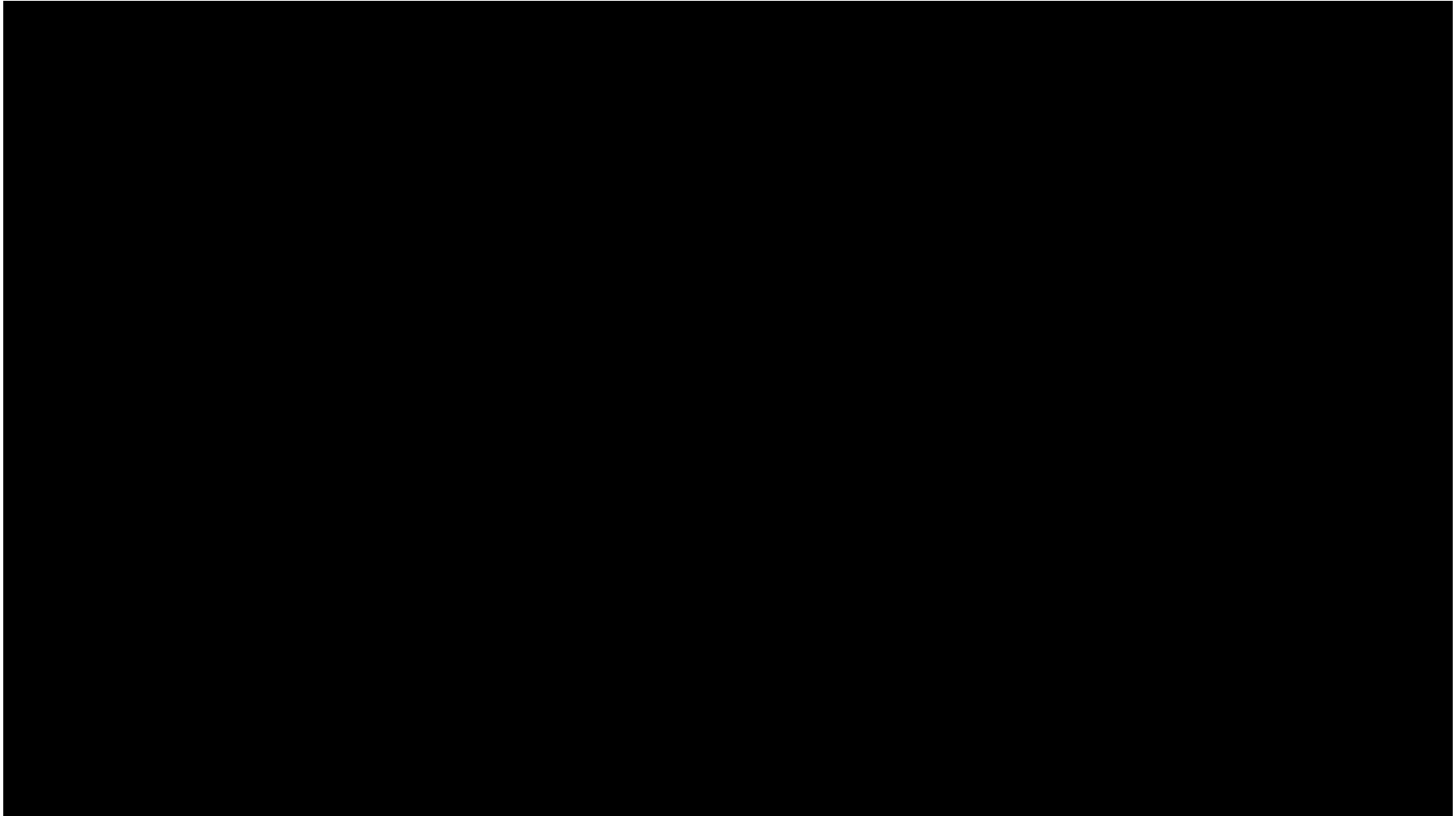
- ✓ **Ectima**: è una forma profonda di **impetigine** ed è caratterizzata da ulcere gravi e crostose
- ✓ **Infezioni dei follicoli piliferi**: fra queste si ricordano i foruncoli, gli ascessi, la follicolite e la sicosi;
- ✓ **Infezioni ulcerative**: in questa categoria rientrano le ulcere diabetiche e quelle da dermatite.

Infezioni da **Streptococco**:

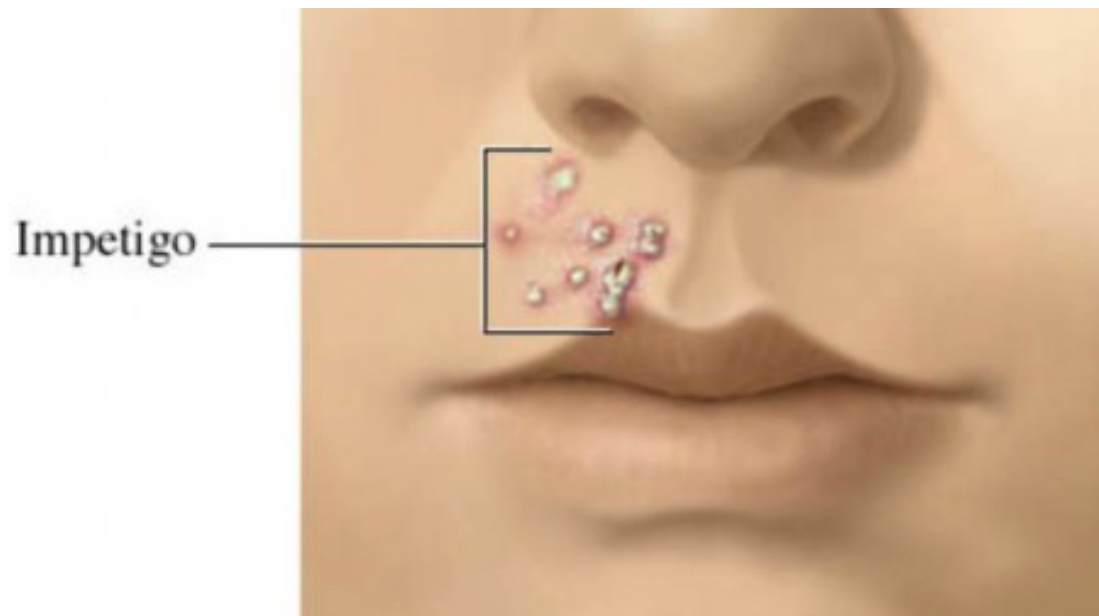
- ✓ **Impetigine**: infezione comune che si manifesta con piaghe o vesciche.
- ✓ **Erisipela**: infezione acuta della pelle, che coinvolge il derma profondo e in parte l'ipoderma, causata da batteri piogeni (**Streptococco beta-emolitico di gruppo A**, **Stafilococco aureo**).
- ✓ **Faringite streptococcica**: infezione gola (punti bianchi sulle tonsille e sul palato).
- ✓ **Scarlattina**: causata da ceppi di Streptococco Beta Emolitico di gruppo A (SBEGA) che producono una tossina detta tossina pirogenica. Faringite streptococcica => Tossina pirogenica passa in circolo causando l'esantema e gli altri sintomi della malattia.
- ✓ **Sindrome da shock tossico (TSS)**: innescata da gravidanza, da un ricovero ospedaliero e dall'uso prolungato di assorbenti interni; sfogo cutaneo simile a una scottatura solare, febbre e ghiandole infiammate.

INFEZIONI DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO

<https://youtu.be/ws2gWSegHyk>



IMPETIGINE

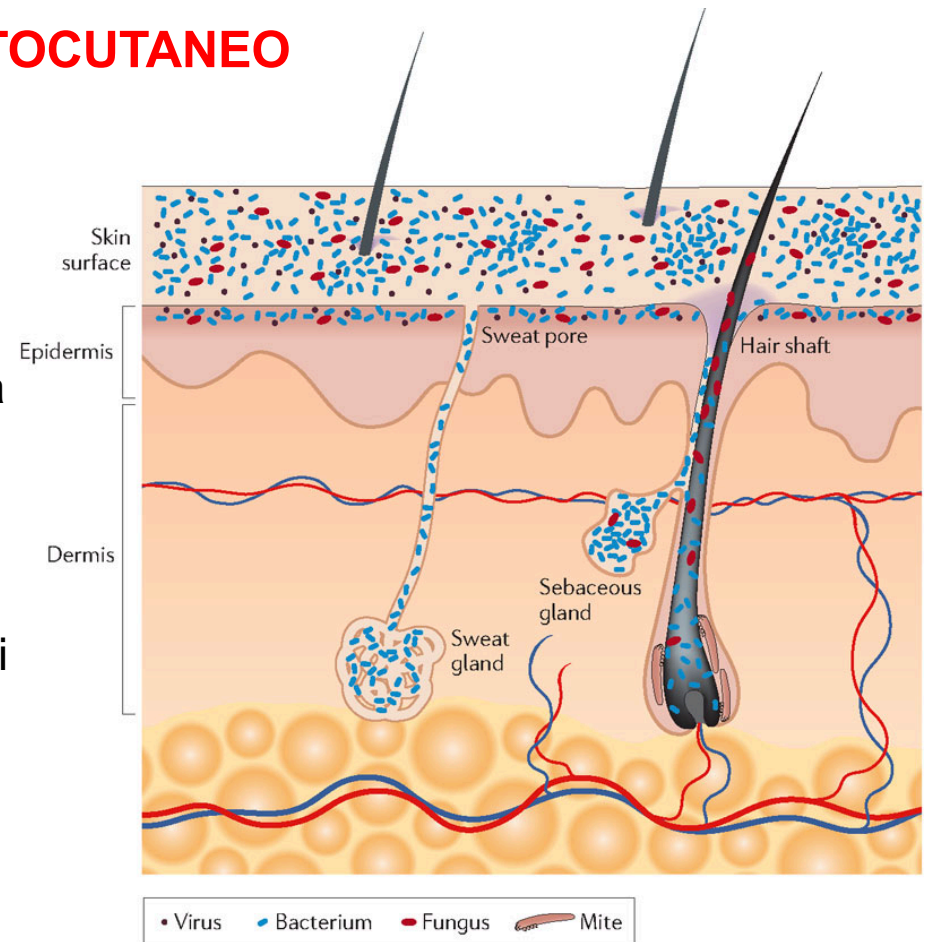


INFEZIONI DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO

Via di ingresso cutanea

La cute integra:

- Protegge i tessuti sottostanti
- Difesa contro l'invasione microbica. Carica microbica cutanea è tenuta sotto controllo da:
 - ❖ Competizione tra differenti specie
 - ❖ Quantità limitata di umidità presente
 - ❖ pH acido
 - ❖ Temperatura di superficie (< T ottimale per molti patogeni)
 - ❖ Livelli di salinità
 - ❖ Sostanze chimiche secrete come sebo, acidi grassi e urea



Nature Reviews | Microbiology

INFEZIONI della CUTE: TRE DIVERSE LINEE DI ATTACCO

- Soluzione di continuo della cute che favorisce l'infezione dall'esterno
- Manifestazioni cutanee di infezioni sistemiche, che possono insorgere per diffusione ematica dal sito d'infezione o per invasione diretta
- Danno cutaneo da tossine prodotte da batteri localizzati in un altro sito (scarlattina)

INFEZIONI DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO

IMPETIGINE CONTAGIOSA STAFILOCOCCICA E STREPTOCOCCICA

- ✓ Infezione batterica causata da:
 - **Stafilococco aureus** (impetigine stafilococcica bollosa e non bollosa)
 - **Streptococco pyogenes di gruppo A** (impetigine streptococcica non bollosa)
- ✓ Patologia contagiosa comune nei mesi estivi e in età pediatrica.
- ✓ Segni: piccole vescicole (streptococcica) o vere e proprie bolle (stafilococcica) che si rompono immediatamente=> croste giallastre color miele.
- ✓ Sedi comuni: VISO, collo, mani, etc.
- ✓ Terapia: antibiotici (guarisce nel giro di una settimana)



impetigine stafilococcica bollosa



INFEZIONI DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO

✓ Eziologia

- ***Staphylococcus aureus*: causa frequente** (più comune dello Streptococco b-emolitico di gruppo A, Streptococcus pyogenes) **di infezioni superficiali della cute.**
- ***S. aureus***: principale agente eziologico dell'impetigine bollosa (corpo) e dell'impetigine crostosa (viso).
- **Ectima**: variante caratterizzata da **ulcere piccole, purulente, superficiali, perforate**, con croste spesse, di colore marrone nerastro circondate da eritema. Prurito frequente. Grattamento può diffondere l'infezione.
- **Braccia, gambe e viso sono le sedi più frequentemente interessate dall'impetigine e dall'ectima**; meno interessate sono le sedi non esposte.
- **Impetigine primaria**: si origina su una cute integra.
- **Impetigine secondaria**: si origina per infezione di una lesione preesistente (escoriazione, puntura di insetto, scottatura, ferita)



Ectima



INFEZIONI DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO

IMPETIGINE CONTAGIOSA STAFILOCOCCICA E STREPTOCOCCICA

✓ Farmaci per la cura dell'Impetigine

- Richiede terapie immediate, considerato il rischio di evoluzione della malattia in complicazioni anche gravi
- **Aree cutanee di piccola estensione => farmaci ad applicazione topica.**
- **No miglioramento apprezzabile-> terapia antibiotica sistemica**
- Antisettici (applicazione locale): coadiuvanti della terapia antibiotica (ammorbidiscono le lesioni della pelle, le crosticine e l'essudato)
 - **Antibiotici ad applicazione topica per la cura dell'impetigine**
 - **Antibiotici ad azione sistemica per la cura dell'impetigine**
 - **Antisettici per il trattamento delle lesioni da impetigine**

INFEZIONI DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO

IMPETIGINE CONTAGIOSA STAFILOCOCCICA E STREPTOCOCCICA

✓ Farmaci per la cura dell'Impetigine

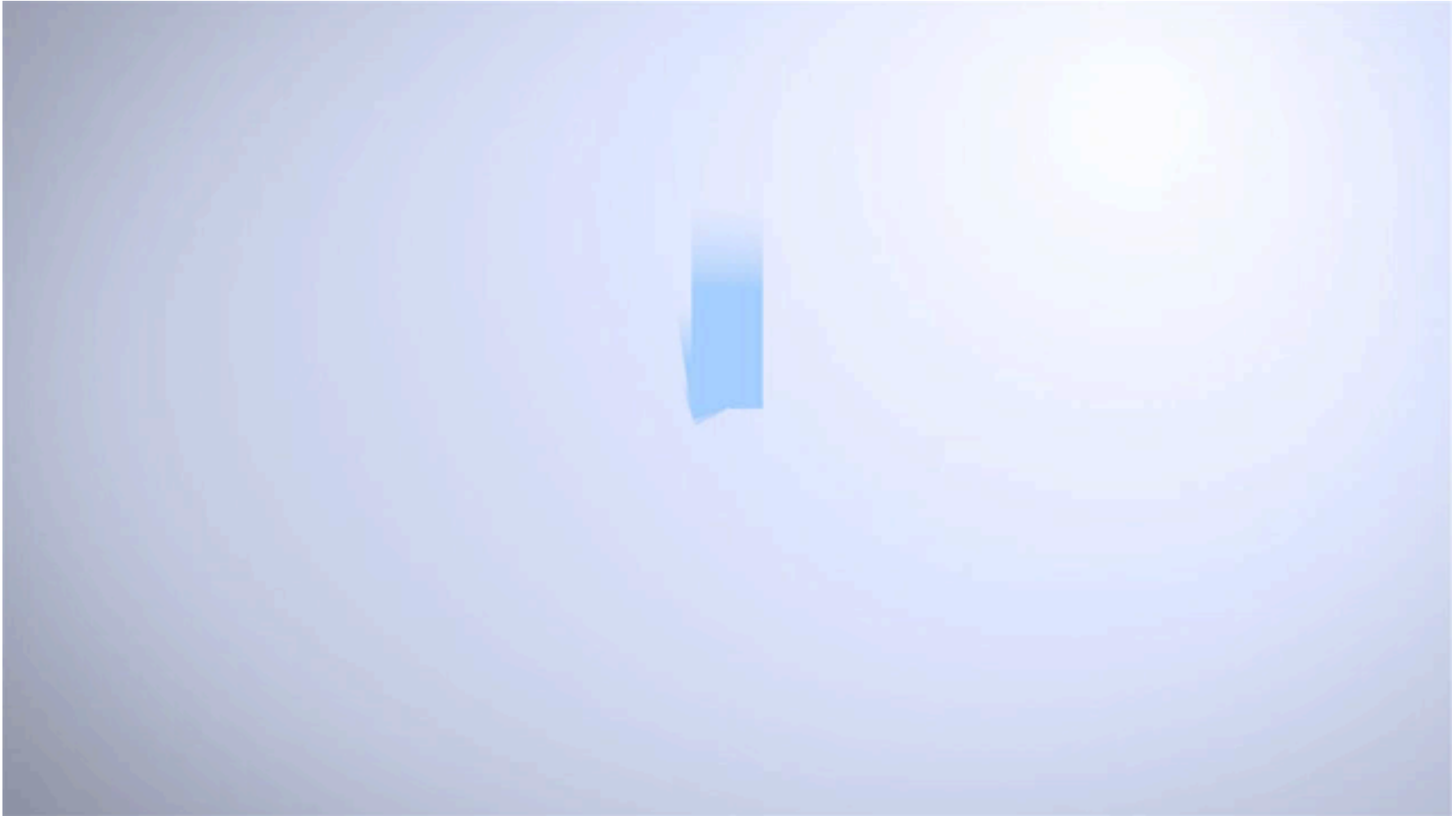
- **Antibiotici ad applicazione topica per la cura dell'impetigine:** prima di applicare l'antibiotico sulla pelle detergere accuratamente la zona con detergenti delicati, e asciugare la cute.
 - **Retapamulina** (es. Altargo): antibiotico formulato sottoforma di unguento per il trattamento a breve termine di infezioni batteriche, tra cui l'impetigine.
 - **Acido fusidico** (es. Fucidin crema, Dermomycin crema, Fucidin unguento)
 - **Neomicina** (es. Localyn crema, Idroco A/Neom unguento, Cicatrene polvere)
 - **Sulfadiazina argantica** (es. Sofargen crema): indicata per trattare le ustioni infette nell'ambito dell'impetigine. Indicato anche per la cura delle piaghe da decubito.

- **Antibiotici ad azione sistemica per la cura dell'impetigine**
 - **Flucloxacillina** (es. Flucloxacillina GNT)
 - **Loracarbef** (es. Lorabid)
 - **Cefadroxil** (es. Duricef)
 - **Eritromicina** (macrolide: es. Eritrocina, Eritro L, Lauromicina)
 - **Cefuroxima** (cefalosporina: es. Es. Cefoprim, Tilexim, Zoref, Zinnat)

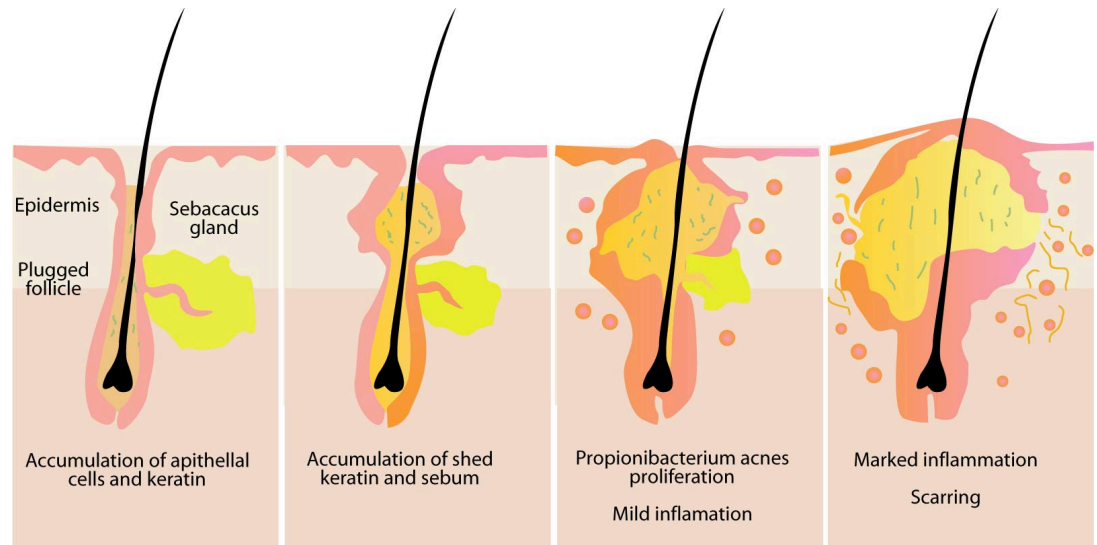
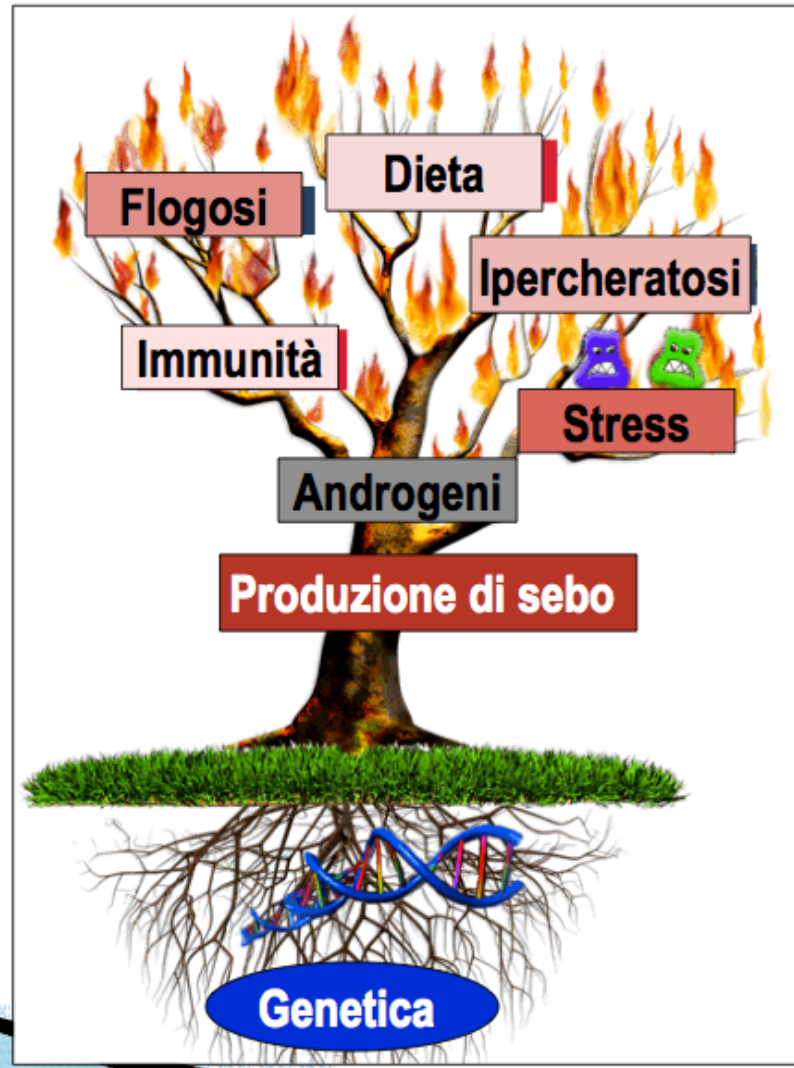
- **Antisettici per il trattamento delle lesioni da impetigine**
 - **Iodopovidone (es. Betadine soluzione cutanea/spray cutaneo):** farmaco disinfettante della pelle colpita da ferite, lesioni o piaghe: per questo motivo viene spesso utilizzato in terapia per l'impetigine come coadiuvante della cura antibiotica. Indicativamente. Il farmaco contiene iodio: non utilizzare in caso di alterazioni della tiroide. Non prolungare la terapia per tempi troppo lunghi, per evitare episodi di sensibilizzazione.
 - **Clorexidina gluconato** (es. Disinfene crema, Clorex G FN concentrato, Cetrifarm soluzione cutanea): il farmaco è un disinfettante di sintesi ad ampio spettro d'azione, perciò in grado di esercitare una buona attività antisettica contro patogeni gram negativi e gram positivi, oltre che contro i funghi. Il farmaco esercita la propria attività terapeutica aumentando esageratamente la permeabilità di membrana delle cellule del patogeno, di conseguenza la loro struttura proteica viene pesantemente alterata, provocando la lisi del battere o del fungo. Particolarmente utile nella detersione della cute lesa ed infetta, anche nel contesto dell'impetigine.

Impetigine in video

<https://youtu.be/VVX7N4iw8UU>



ACNE



INFEZIONI DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO

ACNE

- ✓ Processo infiammatorio cronico (dermatosi) che colpisce ghiandole pilo-sebacee e follicoli piliferi
 - ✓ Storpiatura dal greco antico ἀκμή (punta)
 - ✓ Incidenza generale: 80- 100% individui nel corso della vita;
 - ✓ Incidenza per sesso:
 - Adolescenza: Maschi > Femmine
 - Post-adolescenza: Femmine > Maschi
 - ✓ Genetica:
 - Elevato tasso di ereditabilità
- Tendenza alla cheratinizzazione infundibolare
 - Maggiore attività enzimi del metabolismo periferico degli androgeni
 - Elevata sensibilità recettoriale delle ghiandole sebacee agli androgeni



Acne Volgare



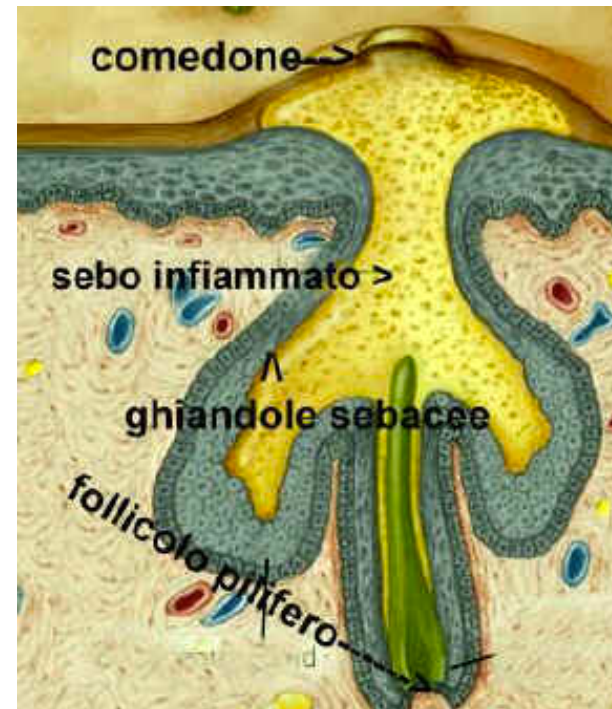
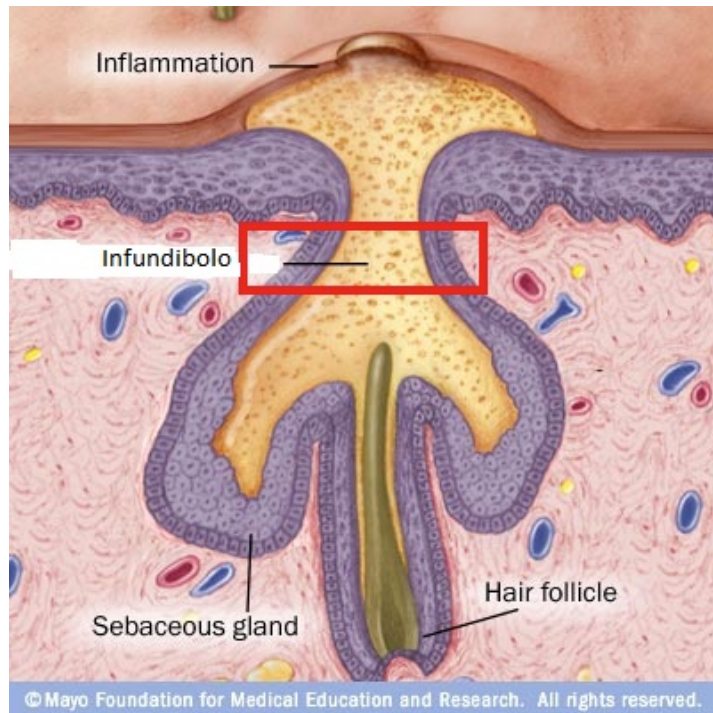
FIGURE 8.—Acne vulgaris. A, Cystic acne of face. B, Suboiding (triple) acne of trunk. C, Extensive acne of chest and shoulders.

INFEZIONI DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO

ACNE: PATOGENESI

Patogenesi multifattoriale:

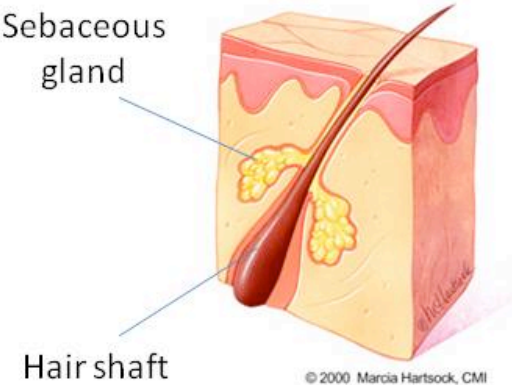
- ✓ Ostruzione del dotto pilosebaceo (da ipercheratosi)
- ✓ Alterazione nella produzione di sebo (quantità e qualità)
- ✓ Alterazione biochimica dei lipidi sulla superficie
- ✓ Alterazione della componente microbica
- ✓ Meccanismi immunologici



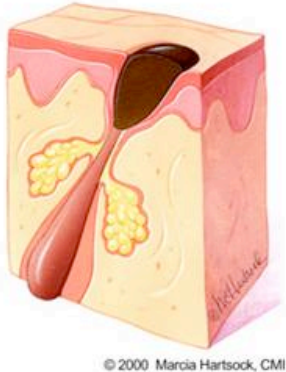
INFEZIONI DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO

ACNE: fasi

Stages of Acne



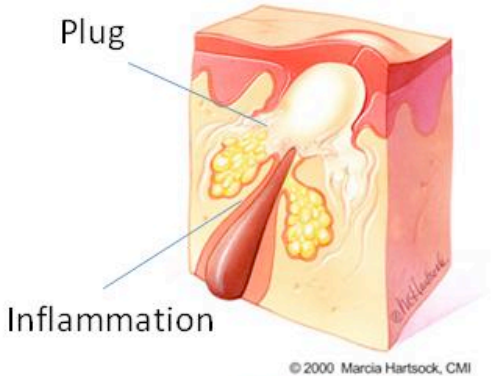
Normal Follicle



Blackhead
(Open Comedo)



Whitehead
(Closed Comedo)



Papule



Pustule

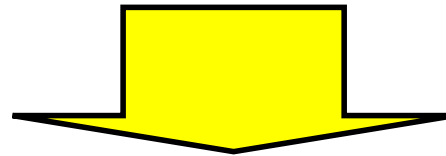
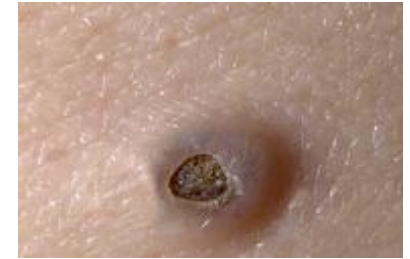


Nodule/Cyst

INFEZIONI DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO

ACNE: fasi

Ipercheratinizzazione
con ostruzione del follicolo
(cause ignote)

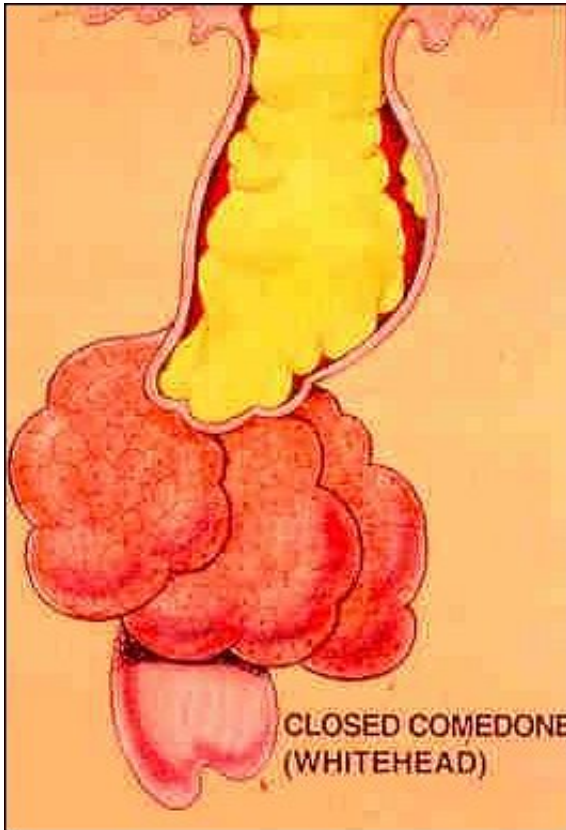


Comedone

masse oleose contenenti sebo, cheratina e
microrganismi, che si accumulano
all'interno dei follicoli piliferi.

chiuso ("punti bianchi")
aperto ("punti neri")

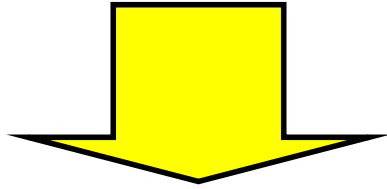
Comedogenesi:
diminuzione dell'**acido linoleico**
e di altri acidi grassi essenziali
=>>
influenza sulla differenziazione
dell' epitelio follicolare



INFEZIONI DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO

ACNE: fasi

Iperproduzione di sebo



Fattori ormonali

Sebaceous glands enlarge



Sebum production increases



Plugs provide anaerobic Lipid-rich environment



Growth medium for *Propionibacterium acnes*

- La produzione di sebo è regolata dagli androgeni:
 - Maggiore attività enzimi metabolismo periferico degli androgeni
 - Elevata sensibilità recettoriale delle ghiandole sebacee agli androgeni
- Trasformati da catene enzimatiche nelle ghiandole sebacee
- Biosintesi di sebo accelerata (fino 10x)

Bacteria thrive



Inflammation results



Chemotactic factors attract neutrophils



Depending on conditions

Non-inflammatory
open/closed comedones

Inflammatory papule/
pustule/nodule

ACNE: Patogenesi

Fattori ambientali & flogosi

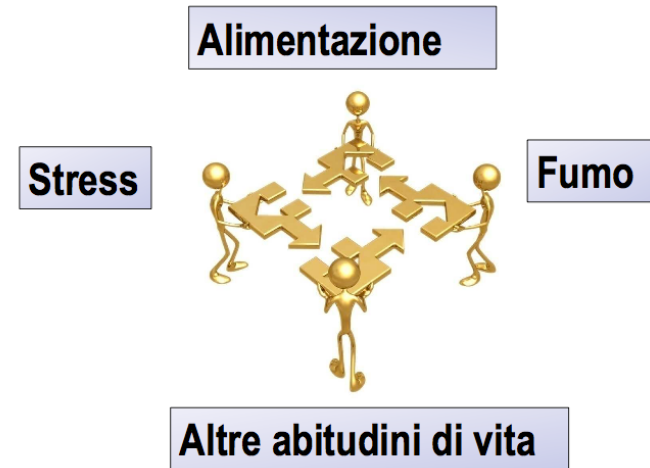
Sebociti esprimono recettori funzionali:

- ormoni corticotropi
- melanocortine
- beta-endorfine
- peptide vasoattivo intestinale
- neuropeptide Y
- peptide correlato al gene della calcitonina

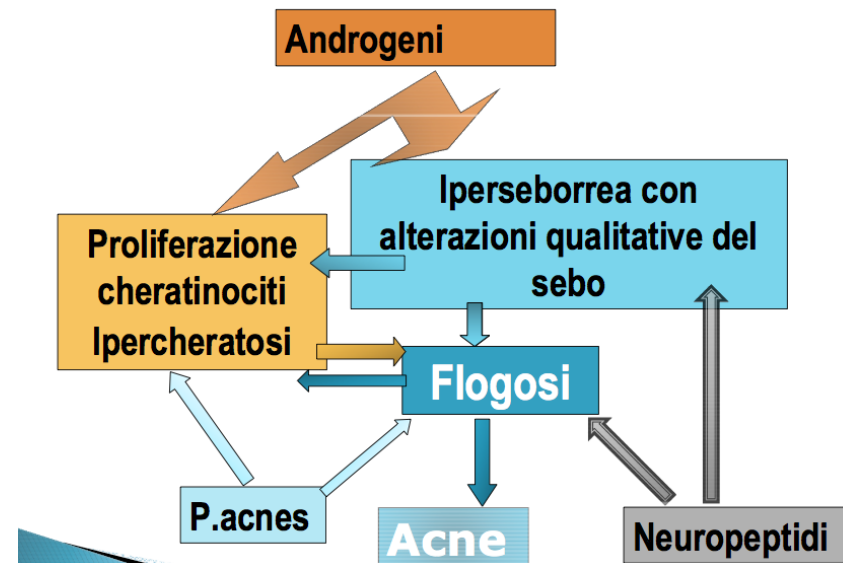
Questi recettori modulano nei sebociti:

- Produzione di citochine infiammatorie
- Proliferazione
- Differenziazione
- Lipogenesi
- Metabolismo degli androgeni

Neuroendocrine regulation of sebocytes -- a pathogenetic link between stress and acne. Exp Dermatol. 2004;13 Suppl 4:31-5. Zouboulis CC, Bohm M.

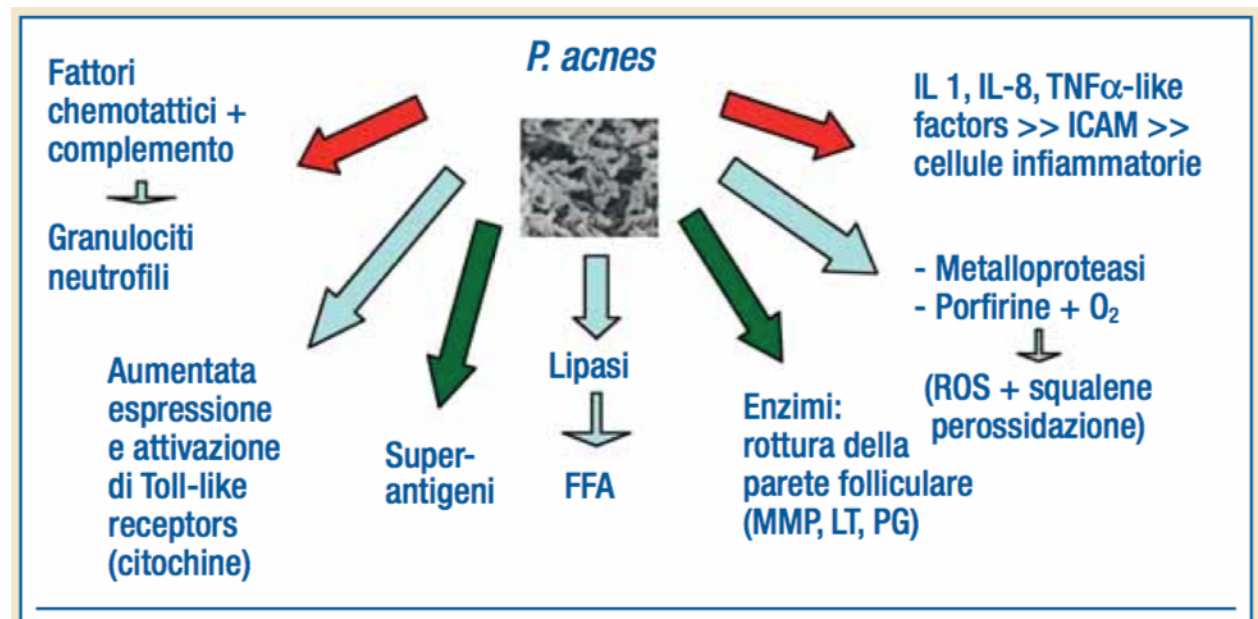


Fattori neuroendocrini →
Stress verso le ghiandole sebacee →
Decorso clinico dell'acne



- Sistema immunitario cutaneo esprime Recettori Toll-like (TLRs) => riconoscono pattern microbici
- Propionibacterium acnes attiva il TLR-2
- TLR-2 attivato => produzione di citochine infiammatorie (IL-12 e IL-8) da parte dei monociti/macrofagi
- Espressione di TLR-2 aumenta con la progressione della lesione acneica e l'aumento della infiammazione (TLR-2 possibile target di future terapie con farmaci antagonisti)
- **Citochine infiammatorie ed enzimi batterici => infiammazione perifollicolare**
- Parete comedonica in parte lisata dalle proteasi batteriche → diffusione degli acidi grassi nel derma
- Nelle lesioni infiammatorie più gravi per azione anche degli enzimi proteolitici dei neutrofili → Rottura della parete del follicolo → Estrusione di materiale nel derma → infiltrati nodulari e cistici

ACNE:
Patogenesi
P. acnes -Sistema
 Immunitario - Flogosi



The role of toll-like receptors in the pathophysiology of acne.
 McIntruff JE et al. Semin Cutan Med Surg. 2005 Jun;24(2):73-8.

Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokines responses. Kim J et al. J Immunol 2002; 169: 1535.




Acne da farmaci

Indotta da:

- ✓ **corticosteroidi, antitubercolari, vit. B 12**
- ✓ **immunosoppressori**
- ✓ **androgeni nella donna**

Terapia dell'acne

- Correggere l'alterata cheratinizzazione follicolare
- Diminuire l'attività della ghiandola sebacea
- Diminuire la popolazione batterica follicolare
- Produrre un effetto antinfiammatorio

	Lieve	Moderata	Severa
			
	Comedonica	Papulo-pustolosa	Nodulare
			Conglobata
Prima scelta	Retinoidi topici	Retinoidi topici + antimicrobici topici	Antibiotici orali + retinoidi topici ± BPO
Seconda scelta	Alt. retinoidi topici/ acido azelaico/ acido salicilico	Alt. retinoidi topici + alt. antimicrobici topici o acido azelaico	Alt. antibiotici orali + alt. retinoidi topici ± BPO
Alternativa per donne	Vedi terapia di prima scelta	Vedi terapia di prima scelta	Antiandrogeni orali + ret. topici/ acido azelaico ± antimicrobici topici
Mantenimento	Retinoidi topici		Retinoidi topici ± BPO

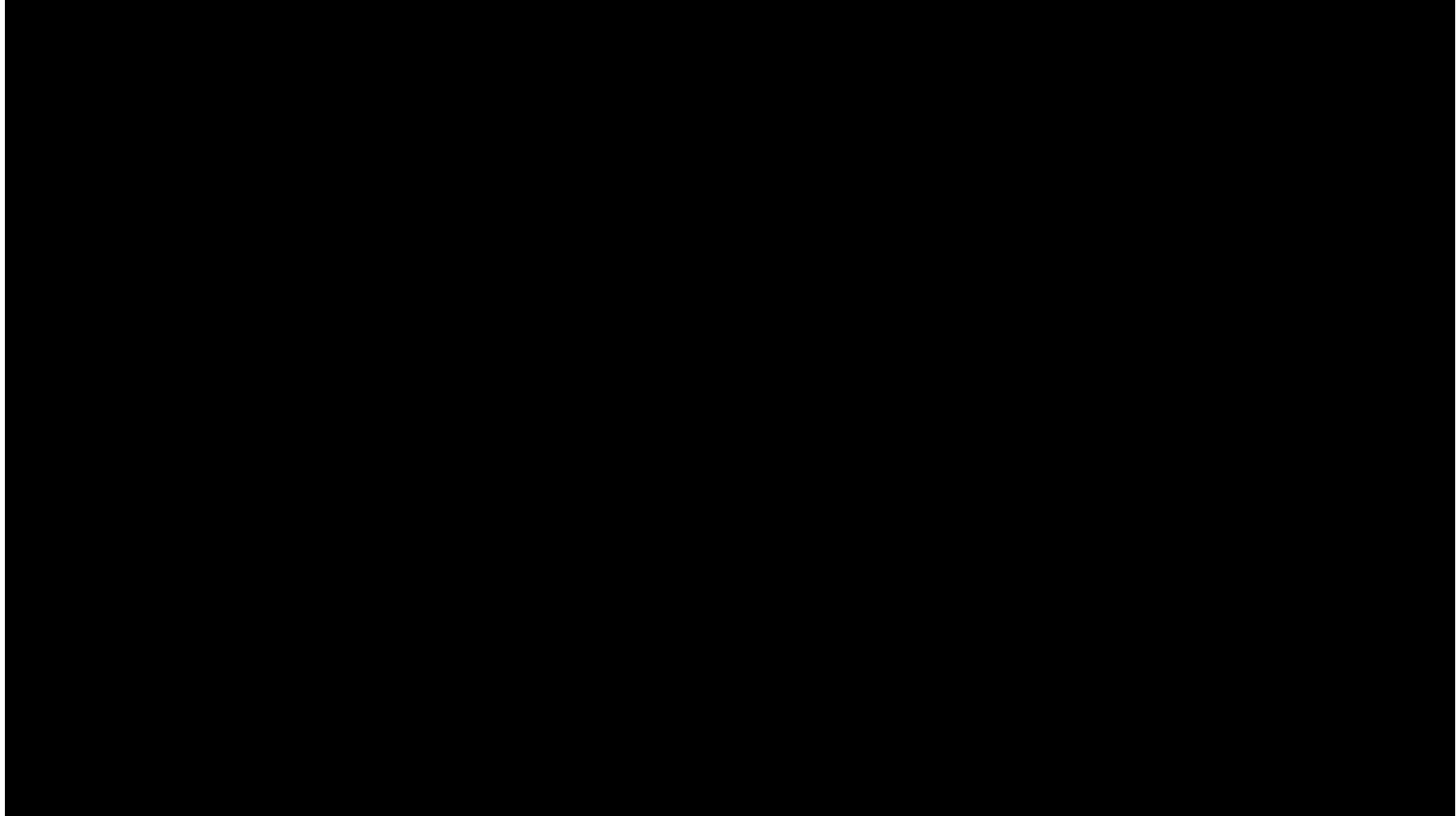
Retinoidi (a. retinoico o tretinoina):
 favoriscono la desquamazione dei cheratinociti & ricambio cellulare

<https://youtu.be/PTPRwgbEIRw>

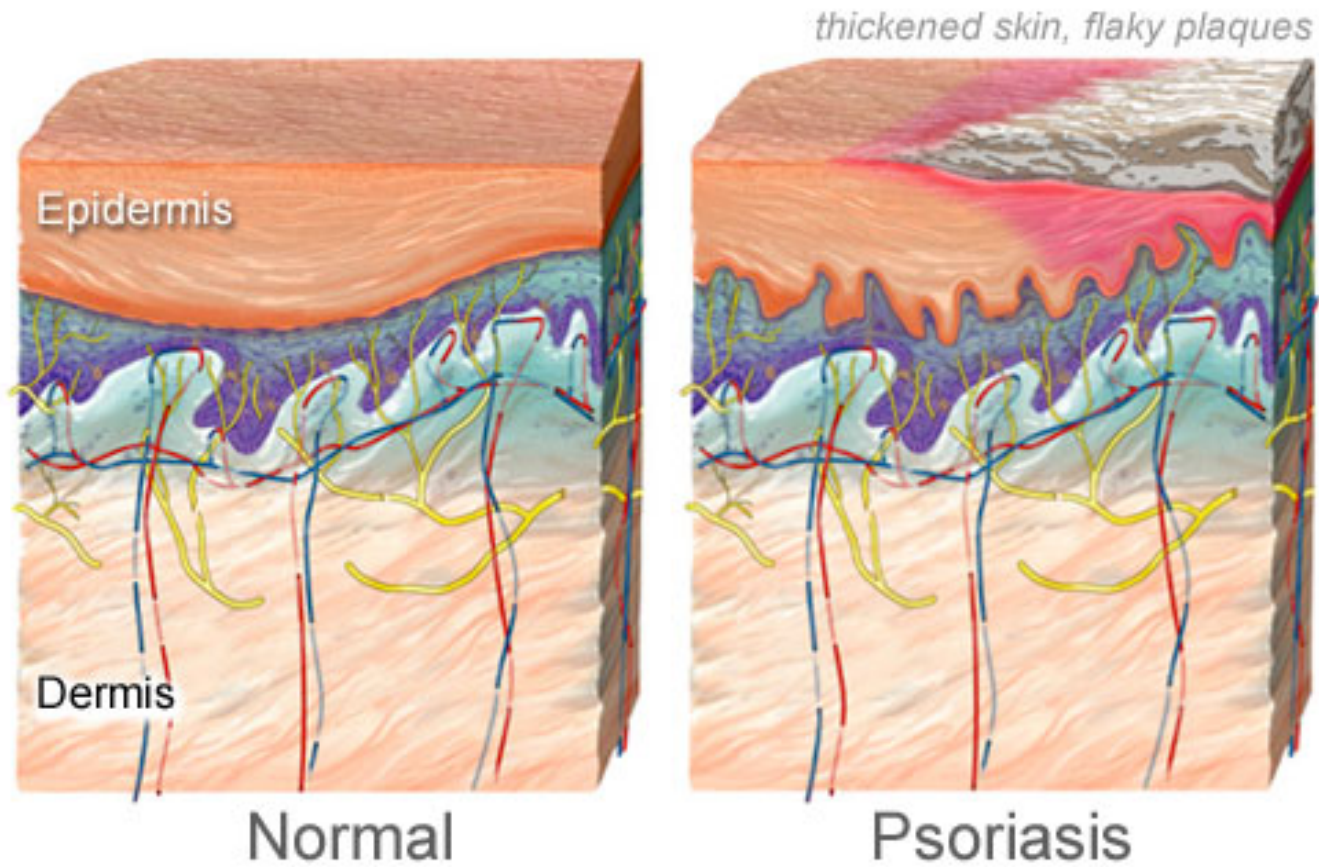
<https://youtu.be/yWwqXqiJ9Ho>



<https://youtu.be/1ynn3mjpVAA>

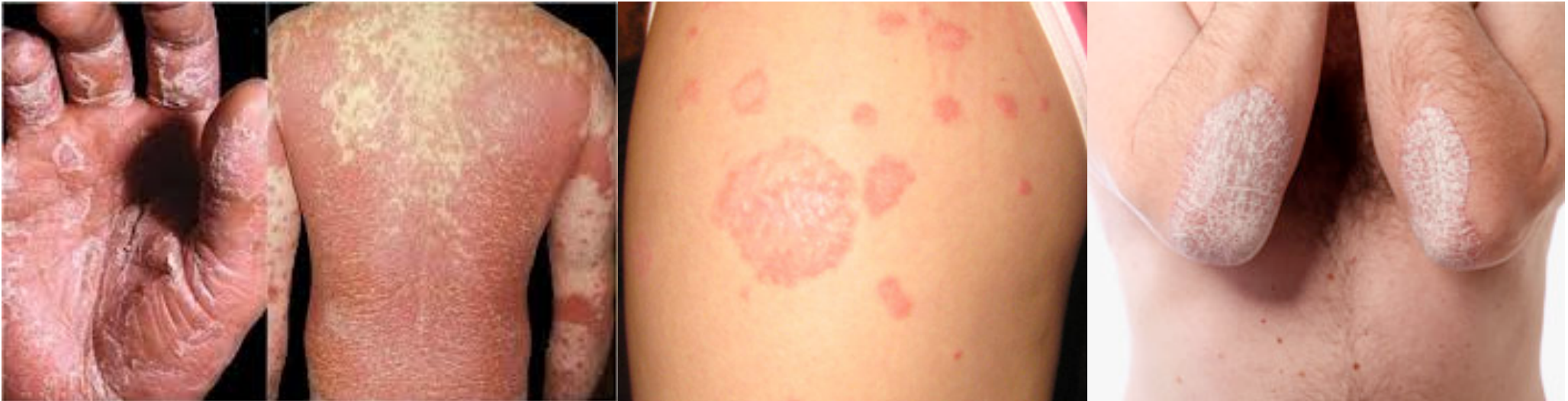


PSORIASI



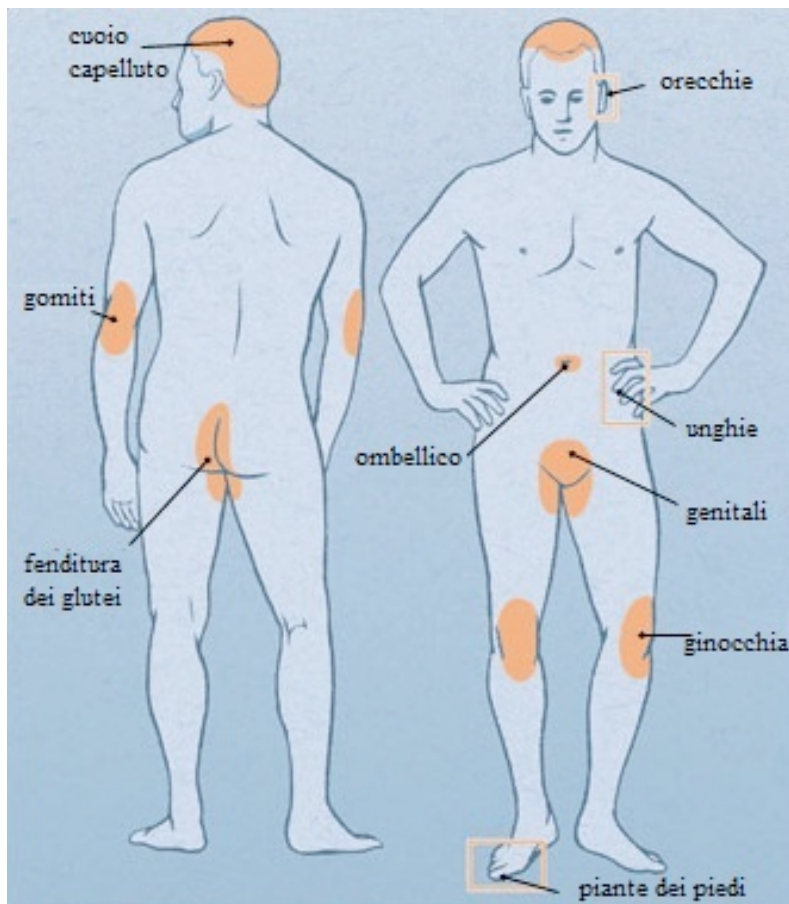
MALATTIE A CARATTERE DESQUAMATIVO: PSORIASI

- **Etimologia:** dal greco (ψωρίασης) = "condizione di prurito".
- **Malattia cronica della pelle che causa lesioni (placche) caratterizzate da eritema e desquamazione.**
- **Localizzazione placche:** gomiti, ginocchia, cuoio capelluto e zona lombare della schiena (possono essere estese anche a tutto il corpo).
- **Severità della malattia e sua stensione variabile da persona a persona.**
- **Alternanza di periodi in cui la sintomatologia si attenua o scompare del tutto ad altri in cui i sintomi diventano più severi.**
- **La psoriasi non è una malattia contagiosa.**
- **Patologia cronica recidivante. La malattia può presentarsi a qualsiasi età (picco di insorgenza tra i 20 e i 40 anni: spesso insorge a seguito di fattori scatenanti).**
- **In Italia, si stima che colpisca tra 2-3% della popolazione (1.2 e 1.8 milioni).**



PSORIASI: Segni e sintomi

- **Psoriasi volgare** (forma più comune). Caratterizzata da chiazze ricoperte da squame di colore grigio-argentee le cui localizzazioni più frequenti sono gli **arti** e il **cuoio capelluto**. Placche sollevate sulla pelle e con dimensioni variabili (da pochi centimetri, a diverse decine di centimetri). In rari casi danno prurito.
- **Psoriasi guttata**: più frequente nei bambini e nei giovani, si presenta con chiazze di piccole dimensioni che possono interessare sia il tronco sia gli arti.



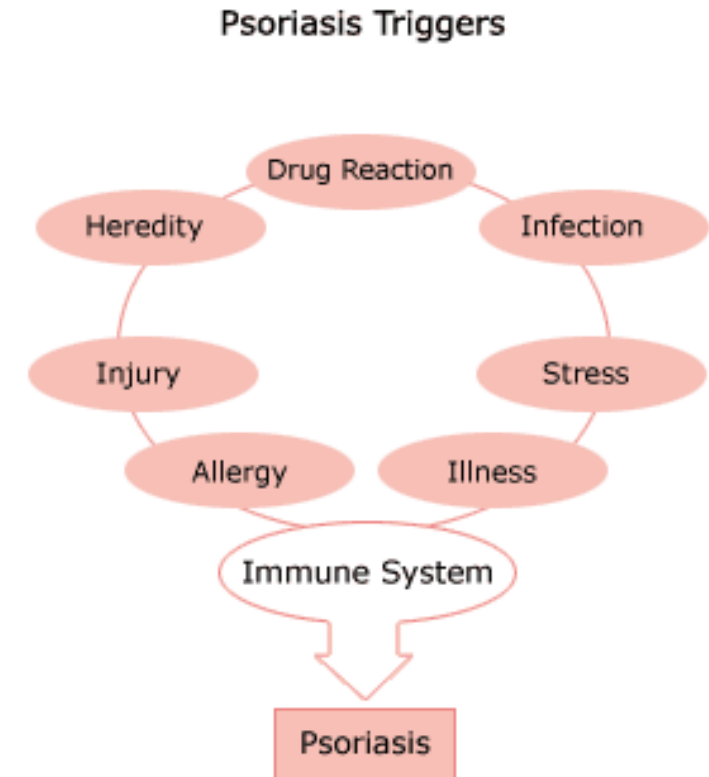
- La psoriasi **palmo-plantare** colpisce quasi esclusivamente le mani e i piedi.
- Può coinvolgere anche le **unghie** (in tal caso si parla di **onicopatia psoriasica**).



- **Psoriasi pustolosa**: Si tratta di una forma molto rara, ma particolarmente grave. Caratterizzata dalla presenza di pustole che possono estendersi all'intera superficie del corpo.
- In circa il 10% dei casi la psoriasi colpisce anche le articolazioni: **artrite psoriasica**.

PSORIASI: Cause (eziologia)

- **Predisposizione genetica:** prevalenza familiare della malattia
- **Fattori autoimmuni:** non è del tutto chiaro in che modo i fattori autoimmuni possano porsi nella patogenesi della psoriasi.
- **Fattori ambientali:** agiscono come fattori scatenanti (“trigger”) in soggetti con predisposizione genetica. **Oltre il 39% dei casi di psoriasi sarebbe legato ad un evento stressante.**
- **Rapporto tra l'Indice di Massa Corporea (Body Mass Index - BMI) e Psoriasi**
- **Farmaci**
- **Fattori post-infettivi**



- **Predisposizione genetica:** sono stati identificati almeno 9 loci di suscettibilità. Locus HLA (HLA-CW6) detto PSORS1:coinvolto nel 30-50% dei casi ed agisce nel meccanismo di presentazione dell'antigene verso le cellule CD8+ e Natural Killer-T (NK-T).
- **Fattori autoimmuni:** una buona % di pz psoriasici produce anticorpi (IgA e IgG) per la gliadina: i pazienti mostrano una eccellente riduzione dei sintomi con diete senza glutine.
- **Fattori ambientali:** lo stress scatena i sintomi e ne acuisce il prurito; il fumo; l'alcool; traumi sulla pelle; infezioni virali o batteriche, radiazioni ultraviolette.
- **Rapporto BMI - Psoriasi:** soggetti con BMI elevato hanno maggior rischio di sviluppare forme estese di Psoriasi.
- **Farmaci:** possono innescare attacco o aggravare i sintomi.
- **Fattori post-infettivi:** in particolare nelle forma guttata, è spesso preceduta da infezioni da streptococco b-emolitico (omologia citocheratina-14 e proteina M-6 dello Streptococco beta emolitico di gruppo A), stafilococco aureo ed altri batteri, oppure da infezioni virali (es: virus di varicella-zoster), candida.

PSORIASI: eziologia

BMI compreso tra 18,5 e 24,9 :	normopeso	
BMI compreso tra 25 e 29,9 :	soprappeso	
BMI compreso tra 30 e 34,9 :	obesità 1°	
BMI compreso tra 35 e 39,9 :	obesità 2°	
BMI compreso tra 40 e 49 :	obesità 3°	
BMI compreso tra 50 e 59 :	obesità morbigena	
BMI maggiore di 60 :	obesità patologica	

BMI si ottiene dividendo il peso (in chilogrammi) per l'altezza (in metri) al quadrato del soggetto in questione.
 Ad esempio, se un soggetto pesa 80 Kg ed è alto 175 centimetri il suo BMI è pari a:
 $80 / (1.75 \times 1.75) = 26,12 \text{ Kg/m}^2$

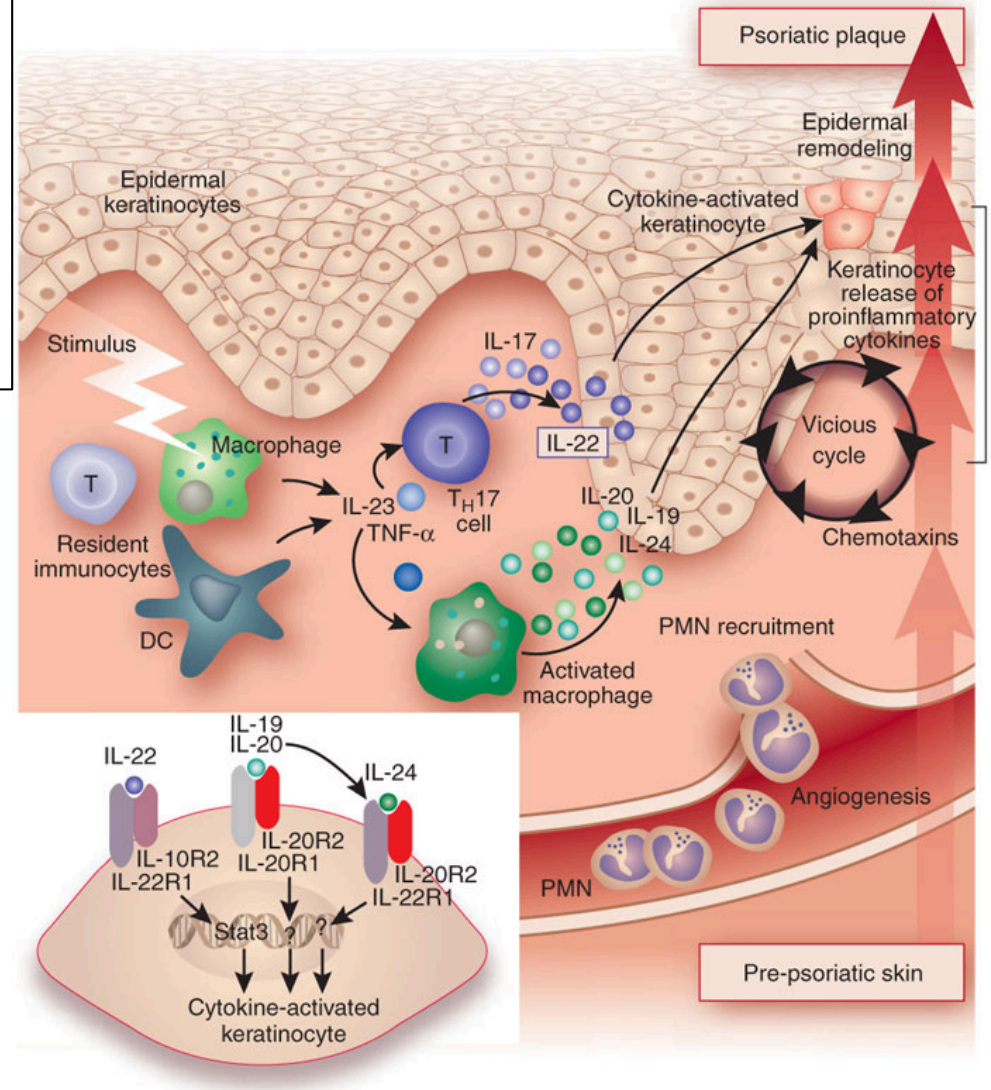
Table 3. Drugs That Precipitate or Exacerbate Psoriasis

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors
 Beta-blockers
 Interferons
 Lithium
 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
 Tetracyclines

Source: References 1, 27.

PSORIASI: meccanismi patogenetici

- ✓ **Psoriasi: complessa interazione tra sistema immunitario, loci di suscettibilità associati alla psoriasi, autoantigeni e fattori ambientali multipli.**
 - ✓ **Linfociti T producono IL-17 in risposta a IL-23**
 - ✓ **Upregulation di IL-17 in pelle pre-psoriatica => risposta infiammatoria => iperplasia epidermica => placche psoriasiche mature**
-
- ✓ **Dovuta a un ricambio troppo veloce delle cellule della pelle.**
 - ✓ **Il ricambio cellulare cutaneo normale avviene in 3-4 settimane.**
 - ✓ **In caso di psoriasi questo ricambio è molto più rapido (3-7 giorni).**
 - ✓ **Raggiungono la superficie della pelle cellule non completamente mature => placche tipiche della malattia.**
 - ✓ **Causa dell'accelerazione del ricambio cellulare: importante è il sistema immunitario. In particolare, i linfociti T.**
 - ✓ **I linfociti T innescano infiammazione => alterazione dei meccanismi di riproduzione cellulare => rossore e comparsa di chiazze.**



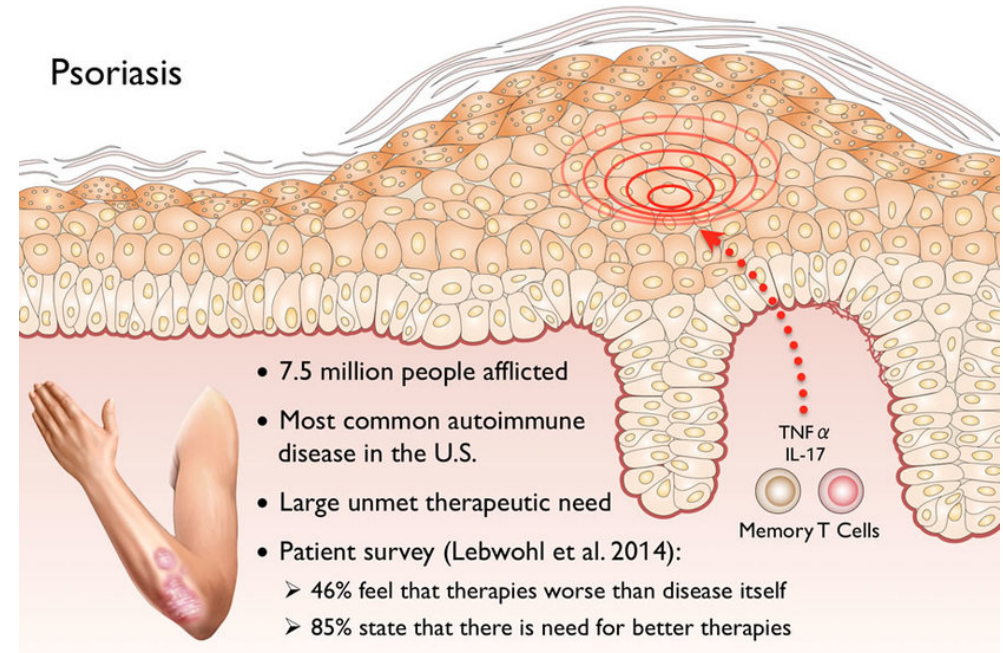
From:
Cracking the cytokine code in psoriasis
Brian J Nickoloff
Nature Medicine 13, 242 - 244 (2007)
doi:10.1038/nm0307-242

PSORIASI: Malattia AUTOIMMUNE

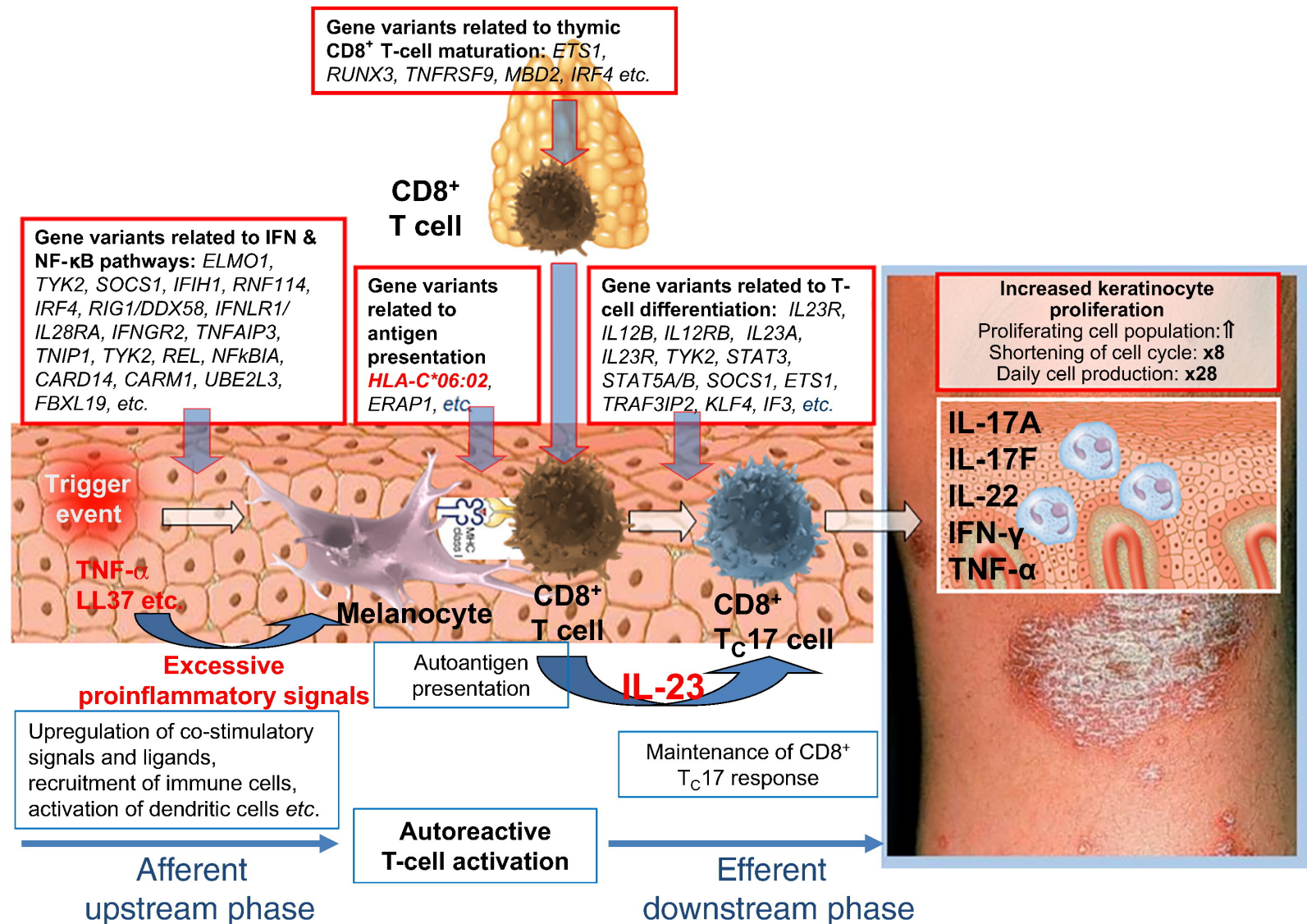
- La **CATELICIDINA** è una proteina prodotta da **PMN, macrofagi ed epitelii** sulla base del segnale mediato citochine infiammatorie che ne stimolano la sintesi.
- Deriva da un **precursore** di 18 kDa che viene **tagliato in due peptidi**. Uno dei due suoi frammenti, denominato **LL-37**, è direttamente **tossico per certi microrganismi perché lega e neutralizza LPS** (componente della parete dei batteri G-), agendo come antibiotico; talvolta **ha un ruolo nell'attivazione dei leucociti**

Peptide LL37: anello mancante nel processo della psoriasi?

- **LL37** è un piccolo peptide che potrebbe rappresentare l'autoantigene della malattia e uno dei suoi principali promotori.
- Questo peptide, in condizioni normali, è un agente antimicrobico che aiuta l'organismo a difendersi dalle infezioni, è presente in tutti gli individui ma nelle persone affette da psoriasi è sovraespresso.
- **I linfociti T degli psoriasici riconoscono LL37 come autoantigene.** La reazione si esplica a livello cutaneo con manifestazioni tipiche della psoriasi, le placche, e comporta alterazioni anche a livello sistemico.
- Dall'analisi di materiale cellulare prelevato dalle lesioni psoriasiche, è emerso che nel **70-75% dei pazienti un cospicuo numero di linfociti T riconosce il peptide come antigene** e quanto più severo è il quadro clinico tanto maggiore è il numero di linfociti T attivati in tal senso. Successive analisi hanno chiarito che il peptide LL37 lega complessi maggiori di istocompatibilità molto frequenti nella psoriasi, come ad esempio, l'HLA-Cw6.
- Il meccanismo identificato innesca la malattia e la sua progressione, inducendo la proliferazione di cellule T psoriasiche.



PSORIASI: Malattia AUTOIMMUNE



Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis.

- **A Disintegrin-like and Metalloprotease domain containing Thrombospondin type 1 motif-like 5 (ADAMTSL5)** is a melanocyte-derived protein that has recently been implicated as an activating antigen for IL-17-producing T cells in psoriasis.

PSORIASI: Diagnosi

- Per valutare la gravità della patologia e seguirne l'andamento nel tempo, viene usato il punteggio PASI (Psoriasis Area and Severity Index) che prende in considerazione:
 - ✓ estensione corporea delle lesioni;
 - ✓ eritema;
 - ✓ infiltrazione cutanea;
 - ✓ desquamazione.
- Applicando una complessa formula di calcolo, si ricava un indice numerico che quantifica la gravità della malattia.
- L'indice PASI è utilizzato comunemente per la valutazione dell'efficacia delle terapie praticate; in generale si tende a definire come "successo terapeutico" la riduzione del 75% dell'indice PASI (risposta PASI75) rispetto al suo valore all'inizio della terapia.

Table 2. Techniques Used to Measure the Severity of Psoriasis

Body surface area (BSA)
Dermatology Life Quality Index (DLQI)
Lattice System Physician's Global Assessment (LS-PGA)
National Psoriasis Foundation Psoriasis Score (NPF-PS)
Physician's Global Assessment (PGA)
Psoriasis Area and Severity Index (PASI)
Psoriasis Symptom Assessment (PSA)
Salford Psoriasis Index (SPI)
Self-Administered PASI (SAPASI)

Source: Reference 11.

CALCOLA IL TUO PASI: http://www.centrostudigised.it/calcola_il_tuo_pasi.html

Non esiste una cura risolutiva per la psoriasi

- **Trattamento topico:** creme o unguenti, per le forme più lievi di psoriasi. La terapia in genere comprende prodotti a base di **corticosteroidi**, **analoghi della vitamina D** e **sostanze emollienti**.
- **Fototerapia:** la luce, naturale o artificiale.
- **Terapie sistemiche:** nei casi di psoriasi più severa è necessario ricorrere all'assunzione di farmaci per via sistemica (pillole o iniezioni).
 - ✓ **Metotrexate:** riduce la produzione di cellule della pelle e sopprime l'infiammazione
 - ✓ **Ciclosporine:** riducono la risposta immunitaria e quindi l'aggressione dei linfociti T alle cellule della pelle
 - ✓ **Acitretina:** riduce la produzione di cellule della pelle
 - ✓ **Farmaci biologici:** di nuova generazione, utilizzati in assenza se i trattamenti tradizionali si sono rivelati inefficaci. Sono in grado di ridurre l'infiammazione colpendo selettivamente le cellule del sistema immunitario "iperattive".

Table 5. Properties of Common Emollients

Ceramides	Rehydrant
Glycerin	Humectant, rehydrant
Glycolic acid	Humectant
Lactic acid	Humectant, rehydrant
Lauromacrogol	Antipruritic
Paraffin, petroleum, oils	Occlusive, skin barrier restorant
Polyvinylpyrrolidone	Skin barrier restorant
Salicylates	Anti-inflammatory
Urea	Humectant, rehydrant, keratolytic, penetration enhancing, epidermis thinning, and antipruritic

Source: References 31, 32.

PSORIASI: Terapia

Table 4. Therapies Used in the Treatment of Psoriasis

Topical Therapies

Emollients, keratolytics (salicylic acid, urea), omega fatty acids, corticosteroids, vitamin D analogues (calcitriol, calcipotriene, tacalcitol), tazarotene, anthralin, coal tar

Systemic Therapies

Methotrexate, cyclosporine, acitretin, fluorouracil, oral vitamin D, phototherapy, photochemotherapy

Biological Agents

Anti-TNFs (infliximab, adalimumab, etanercept), T-cell-targeted therapies (alefacept), monoclonal antibody (ustekinumab)

TNF: tumor necrosis factor.

Psoriasis - causes, symptoms, diagnosis, treatment, pathology

<https://youtu.be/G1f3rIO4E40>

da 4:30



L'evoluzione delle terapie per la cura della psoriasi

<https://youtu.be/UoybXJWYXOM>

