

PSORIJAZA

PSORIASIS

Marija Kaštelan

Klinika za dermatovenerologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci,
Rijeka, Hrvatska

Adresa autora za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Marija Kaštelan, dr. med.

Klinika za dermatovenerologiju

Klinički bolnički centar Rijeka

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Krešimirova 42

51000 Rijeka

Hrvatska

e-mail: marijakastelan@yahoo.com

Primljeno/Received: 6. 7. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 28. 8. 2017.

SAŽETAK

Psorijaza je kronično-recidivirajuća upalna bolest kože od koje u svijetu boluje 2 – 3%, a u Hrvatskoj oko 1,6% pučanstva. Danas se psorijaza smatra upalnom multisustavnom bolesti koja uz kožu može zahvatiti i brojne druge organske sustave u obliku razvoja komorbiditeta poput hipertenzije, dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti, upalnih bolesti crijeva i oka te psihosocijalnih komorbiditeta. Najčešći komorbiditet u psorijazi jest psorijatični artritis koji zahvaća 30 – 40% bolesnika, iako točni epidemiološki podatci nisu poznati. Nova paradigma poimanja psorijaze i psorijatičnog artritisa danas govori da je riječ o psorijatičnoj bolesti koja ima kožne i/ili muskuloskeletne manifestacije. Suvremeno liječenje psorijaze temeljeno na dokazima uključuje kliničko iskustvo, znanstvene dokaze, ali i želje pacijenata prilikom odabira odgovarajuće terapije. Biološka terapija u liječenju psorijaze znatan je napredak u odnosu prema klasičnoj terapiji psorijaze zbog visoke učinkovitosti i dobre sigurnosti novih lijekova.

KLJUČNE RIJEČI: Psorijaza – dijagnoza, genetika, imunologija, liječenje; Komorbiditet; Psorijatični artritis; Biološko liječenje

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease affecting about 2-3% of the world population, and around 1.6% of the population in Croatia. Nowadays, psoriasis is considered to be a multisystemic inflammatory disease with a variety of comorbidities such as hypertension, diabetes, cardiovascular diseases, inflammatory bowel and eye diseases, and psychosocial comorbidities. The most common comorbidity in psoriasis is psoriatic arthritis, affecting about 30-40% of patients, although accurate epidemiological data are not available. Nowadays, the new paradigm of psoriasis and psoriatic arthritis uses the term psoriatic disease with skin and/or musculoskeletal manifestations. Contemporary treatment of psoriasis relies on evidence-based medicine including clinical experience, scientific evidence, but also patients' desires when choosing the appropriate therapy. Biological therapy in the treatment of psoriasis represents a significant progress compared to classical psoriasis therapy, due to the high efficacy and safety of new drugs.

KEYWORDS: Psoriasis – diagnosis, genetics, immunology, therapy; Comorbidity; Arthritis, psoriatic; Biological therapy

Uvod

Psorijaza je kronično-recidivirajuća upalna bolest kože od koje u svijetu boluje 2 – 3% pučanstva, odnosno riječ je o 125 milijuna oboljelih osoba (1, 2). U Hrvatskoj od psorijaze boluje oko 1,6% stanovnika, odnosno 75.000 – 80.000 bolesnika, stoga je ta bolest i važan javnozdravstveni problem (3). To je jedna od

najčešćih kroničnih kožnih bolesti uopće s učestalošću većom od one u bolesnika s reumatoidnim artritisom ili Crohnovom bolesti. Danas je to ponajprije bolest narušene kvalitete života ne samo oboljelih nego i njihovih obitelji. Psihički i fizički teret bolesti, kao i utjecaj na radnu sposobnost i obiteljski život bolesnika sa psorijazom veći su od onog u bolesnika s teškim

srčanim i malignim bolestima (4). Naime, psorijaza utječe na sve aspekte života oboljelog, na emocionalni, socijalni i obiteljski život, kao i na profesionalnu karijeru te radnu aktivnost (5).

Psorijaza i pridružene bolesti

Danas se psorijaza smatra upalnom multisustavnom bolesti koja uz kožu može zahvatiti i brojne druge organske sustave u obliku razvoja komorbiditeta poput hipertenzije, dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti, upalnih bolesti crijeva i oka te psihosocijalnih komorbiditeta (4, 6 – 8). Bolesnici sa psorijazom imaju dva puta viši rizik od razvoja pretilosti, hipertenzije i kardiovaskularne insuficijencije, 1,5 puta viši rizik od razvoja dijabetesa i infarkta miokarda (blaga psorijaza: ~1,5x; teška psorijaza: ~7x) te depresije (8 – 10). Bolesnici s teškom psorijazom imaju povišen kardiovaskularni mortalitet zbog razvoja hipertenzije, srčane insuficijencije i koronarne arterijske bolesti (11). U njih je rizik od infarkta miokarda tri puta viši nego u zdravoj populaciji, a mortalitet od infarkta miokarda čak 2,6 puta viši (12). Stoga je teška psorijaza važan predviđač rizika od povišenog mortaliteta tih bolesnika. Tako muški bolesnici s teškom psorijazom umiru 3,5 godina prije, a žene s teškom psorijazom čak 4,5 godina prije nego bolesnici s blagim oblikom bolesti, odnosno zdrava populacija (13). Bolesnici sa psorijazom također češće razvijaju psihosocijalne komorbiditete poput depresije, anksioznosti i aleksitimije (14 – 16). Čak 10% bolesnika zbog svoje bolesti želi umrijeti, a njih 6% pomišlja na samoubojstvo (17, 18).

Najčešći komorbiditet u psorijazi jest psorijatični artritis (PsA) koji zahvaća 30 – 40% bolesnika, iako točni epidemiološki podaci nisu poznati (19, 20). Učestalost PsA se, prema literaturnim podacima, kreće od 6 do 42% u pojedinim epidemiološkim studijama, tako da je danas prihvaćena incidencija PsA od oko 25% u oboljelih od psorijaze (21). Psorijaza najčešće prethodi zglobnim promjenama koje se obično javljaju oko 10 godina nakon pojave kožne psorijaze. U oko 85% bolesnika PsA se javlja nakon kožnih promjena, u njih 10% kožne i zglobne manifestacije javljaju se istodobno, a samo u 5% oboljelih PsA se pojavljuje prije kožnih simptoma. Incidencija PsA u izravnoj je korelaciji s težinom kliničke slike psorijaze, međutim, i oboljeli od blage psorijaze mogu razviti PsA. Zanimljivo je da se dijagnoza psorijaze obično postavlja u prve dvije godine početka bolesti, dok se dijagnoza PsA postavlja u prosjeku 5 godina nakon prvih simptoma (22). Otprilike 15 – 30% psorijatičnih pacijenata ima promjene na noktima, međutim, čak 70 – 80% pacijenata sa PsA ima nokte zahvaćene tipičnim psorijatičnim lezijama. Psorijaza noktiju prognostički je znak za teži oblik bolesti i

zasigurno znak za možebitni razvoj PsA (22 – 24). Nova paradigma poimanja psorijaze i psorijatičnog artritisa danas govori da je riječ o psorijatičnoj bolesti koja ima kožne i/ili muskuloskeletne manifestacije. Stoga se psorijatični artritis danas smatra dijelom psorijatične bolesti, a ne samo jednim od komorbidityteta (23, 24).

Imunogenetika i imunopatogeneza psorijaze

Psorijaza se danas smatra bolešću multifaktorske etiologije koja nastaje međudjelovanjem genetskih i okolišnih čimbenika. Naime, za ekspresiju bolesti u genetski podložne osobe potrebni su različiti vanjski (trauma, bakterijske i virusne infekcije, sunčevo svjetlo, rendgenske zrake) i/ili unutarnji čimbenici (lijekovi, hormoni stresa, virusni i bakterijski antigeni, trudnoća, endokrini i metabolički poremećaji) (25).

Spoznaje o nasljeđivanju psorijaze u pojedinim obiteljima upozorile su na značenje genetskih čimbenika u etiopatogenezi bolesti. Nasljeđivanje je poligeno, a do sada je populacijskim studijama upozoreno na više podložnih genskih lokusa (engl. *Psoriasis susceptibility gene* – PSORS) važnih za nasljeđivanje psorijaze na 1., 6. i 17. kromosomu. Na temelju ispitivanja haplotipova HLA (engl. *Human leukocyte antigen*) u obiteljima s više bolesnih osoba pretpostavljeno je da su najmanje jedan, a možda i više HLA-udruženih gena uključeni u nastanak psorijaze (26). Analizom povezanosti antigena HLA s dobi početka bolesti utvrđeno je da se bolesnici mogu podijeliti u dvije skupine (27). U prvoj skupini (psorijaza tipa I) bolest počinje ranije (prije 40. godine života), nasljeđuje se, težeg je tijeka i povezana je sa znatno većom učestalosti antigena HLA-Cw6. U drugoj skupini bolesnika (psorijaza tipa II) bolest počinje kasnije (između 50. – 60. godine života), javlja se sporadično i ne pokazuje povezanost s genima sustava HLA.

U lokusu PSORS1 na kromosomu 6p21 smješten je alel HLA-Cw*0602 koji pokazuje najjaču povezanost s tipom I bolesti. Heterozigotni nosioci ovog alela imaju 9 puta viši rizik od razvoja psorijaze, dok homozigoti nose čak 23 puta viši rizik od razvoja bolesti (28). Rezultati istraživanja polimorfizma gena HLA u hrvatskoj populaciji bolesnika sa psorijazom upućuju ponajprije na ulogu alela Cw*0602 u podložnosti za bolest, napose tipa I. Taj je alel povezan s ranijom dobi početka bolesti, kao i s obiteljskom anamnezom psorijaze (29). U hrvatskih bolesnika sa psorijazom tipa I otkrivena je također statistički značajno veća učestalost produženog haplotipa EH (engl. *Extended haplotype*)-57.2 (Cw6-B57-DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*0201) te isto tako i svih alela koji čine taj produženi haplotip (30). Neke studije upozorile su na ulogu gena važnih za transkripciju nekih proupalnih citokina poput čimbenika nekroze tumora alfa (engl.



SLIKA 1. Kronična plak-psorijaza
FIGURE 1 Chronic plaque psoriasis

Tumor necrosis factor alpha – TNF- α) i interleukina (IL) 23 ključnih u imunopatogenezi psorijaze (31, 32). Stoga je psorijaza genetski heterogena bolest i vjerojatno postoje interakcije između pojedinih genskih lokusa važnih pri njezinu razvoju.

Imunopatogenetski gledano, psorijaza je bolest posredovana T-limfocitima i uključuje aktivaciju sustava prirodene i stečene imunosti (33). Psorijatična kaskada uključuje proupalne T-limfocite, dendritičke stanice, keratinocite i neutrofile te niz proupalnih citokina, TNF- α , IL-17, IL-23, IL-12 i mnogih drugih. Aktivacijom keratinocita i lučenjem antimikrobnih peptida poput katherlicidina LL-37 pokreće se upalni psorijatični proces i slijedi aktivacija plazmacitoidnih i mijeloidnih dendritičkih stanica. One lučenjem IL-12 i IL-23 potiču diferencijaciju T-limfocita u stanice Th1 i Th17 koje potom luče TNF- α , IL-17 te IL-23 (34, 35). Slijede ponovna aktivacija keratinocita, njihova hiperproliferacija i poremećena diferencijacija, što je ujedno i temeljno obilježje psorijatičnog plaka (33, 36). Tako se zatvara krug perzistentne kaskadne aktivacije stanica uključenih u psorijatičnu upalu i podupire razvoj psorijatičnih lezija.

Klinička slika psorijaze

Temeljna promjena u psorijazi jest eritematozno, oštro ograničeno žarište prekriveno srebrno-bijelim



SLIKA 2. Palmoplantarna psorijaza
FIGURE 2 Palmoplantar psoriasis



SLIKA 3. Psorijaza nokata
FIGURE 3 Nail psoriasis

ljkuskama. Pustulozna i vulgarna plak-psorijaza dva su oblika ove kronične recidivirajuće bolesti. 80 – 90% bolesnika boluje od vulgarne psorijaze, a procjenjuje se da od toga 70 – 80% boluje od blage do srednje teške bolesti, dok je 20 – 30% onih sa srednje teškim i teškim oblicima bolesti (37 – 39).

Kronična stacionarna plak-psorijaza (*psoriasis vulgaris*) najčešći je klinički oblik psorijaze (slika 1.). Očituje se pojavom solitarnih eritematoskvamoznih plakova na predilekcijskim mjestima koja na istim mjestima mogu trajati mjesecima ili godinama. Promjene su najčešće smještene na laktovima, koljenima, ekstenzornim stranama udova te u vlasištu i lumbosakralnoj regiji. U nekih bolesnika promjene zahvaćaju samo dlanove i tabane (*psoriasis palmoplanta-*

ris) ili pregibe udova i intertriginozna područja (*psoriasis inversa*) (slika 2.). Prema veličini, promjene mogu biti veličine glavice pribadače (*psoriasis punctata*), veličine kapi (*psoriasis guttata*), veličine kovanog novca (*psoriasis nummularis*) ili su to velike psorijatične ploče (*psoriasis in placibus*). Središnjom regresijom psorijatičnih promjena nastaju prstenasti i circinarni oblici, a konfluiranjem promjena nastaje izgled kože nalik zemljopisnoj karti (*psoriasis geographica*). Na zahvaćenim noktima vide se punkti-formne udubine (*psoriasis punctata unguium*), žućkaste mrlje, nokti su zadebljani i lomljivi (slika 3.). Osim noktiju, često je zahvaćena i koža zaslona nokta (*paronychia psoriatica*). Promjene na sluznici usne šupljine i jeziku vrlo su rijetke (1, 39).

Tijek bolesti je kroničan s remisijama i egzacerbacijama. Prema tijeku bolesti, razlikuju se tri oblika psorijaze: eruptivno-egzantemski oblik koji obično nastaje nakon akutne bakterijske ili virusne infekcije, karakteriziran je promjenama veličine kapi (*psoriasis guttata*), može se spontano povući ili prijeći u kroničnu psorijazu; kronično-stacionarni oblik, karakteriziran većim pločastim žarištima na laktovima, koljenima, lumbosakralnoj regiji i vlasištu; eksudativni oblik s proširenim numularnim žarištima prekrivenim žućkastim ljuskama, jako izraženom upalom i sklonošću prijelaza u eritrodermiju ili pustuloznu psorijazu (1, 39).

Liječenje psorijaze

Suvremeno liječenje psorijaze temeljeno na dokazima uključuje kliničko iskustvo, znanstvene dokaze, ali i želje pacijenata prilikom odabira odgovarajuće terapije. Hrvatsko dermatovenerološko društvo donijelo je 2013. godine smjernice za dijagnostiku i liječenje psorijaze uz detaljan prikaz pojedinih oblika topičke i sustavne terapije plak-psorijaze te psihosocijalne terapije i klimatoterapije (38). Naime, u oko 2/3 bolesnika psorijaza je bolest kroničnog tijeka, što nalaže redovito i kontinuirano praćenje tijekom bolesti. Koncept liječenja psorijaze znatno se promijenio tijekom posljednjeg desetljeća. Sve donedavno pacijenti su liječeni kratkom terapijom koja se provodila do bitnog poboljšanja nakon čega je terapija ukidana. Danas je, međutim, strategija liječenja znatno drugačija, s naglaskom na dugoročnu kontrolu bolesti. Također, danas su i zahtjevi bolesnika znatno veći, stoga se uz poboljšanje kliničke slike istodobno traži i poboljšanje kvalitete života te psihosocijalnog općeg stanja (38).

Prije odabira terapije potrebno je odrediti težinu bolesti, a to je nužno činiti i tijekom liječenja bolesnika zbog praćenja učinkovitosti terapije (38, 40). Težina vulgarne psorijaze određuje se primjenom indeksa proširenosti i težine psorijaze (engl. *Psoriasis Area and*

Severity Index – PASI), skale zahvaćenosti površine tijela psorijazom (engl. *Body Surface Area* – BSA) te indeksom kvalitete života (engl. *Dermatological Quality of Life Index* – DLQI). Zbroj PASI određuje površinu zahvaćene kože psorijatičnim lezijama, a zbroj eritema, infiltracije i deskvamacije pojedine regije množi se s numeričkom vrijednosti regije i s postotkom raširenosti lezija na određenoj regiji. Zbroj PASI može biti od 0 do 72. BSA, poznat i kao metoda dlana, vrednuje postotak zahvaćenosti površine kože tijela psorijatičnim promjenama. Ljestvica DLQI pokazuje utjecaj psorijaze na svakodnevni fizički, socijalni i psihički život bolesnika i neizostavan je instrument procjene težine bolesti, a poslije učinkovitosti liječenja. Sukladno smjernicama, blaga se psorijaza definira s $BSA \leq 10$ i/ili $PASI \leq 10$ i/ili $DLQI \leq 10$, a srednje teška i teška psorijaza obilježena je s $BSA > 10$ i/ili $PASI > 10$ i/ili $DLQI > 10$ (38, 40).

Prihvatljiv cilj liječenja psorijaze nakon 10 – 16 tjedana terapije jest PASI 75, odnosno 75%-tno poboljšanje početnog zbroja PASI (38, 40). Smatra se da je liječenje učinkovito ako je postignut PASI 75, odnosno minimalno PASI 50, dakle, 50%-tno poboljšanje početne vrijednosti PASI uz vrijednost DLQI 0 ili 1, odnosno minimalno DLQI niži od 5. Međutim, ako primijenjenom terapijom nije postignut minimalni cilj (PASI 50, DLQI < 5), potrebno je promijeniti terapiju povišenjem doze ili skraćenjem vremenskog intervala doziranja lijeka, uvođenjem kombinacijskog liječenja ili prijelazom na novi lijek. U praćenju bolesnika potrebno je svakih 8 – 12 tjedana procjenjivati učinkovitost liječenja (38, 40).

U liječenju blage psorijaze primjenjuju se različiti lokalni pripravci, dok se za srednje tešku do tešku psorijazu uz lokalne pripravke primjenjuje fototerapija te različiti oblici sustavne terapije, ponajprije lijekovi koji modificiraju bolest poput retinoida, metotreksata ili ciklosporina. U bolesnika sa srednje teškom do teškom kroničnom plak-psorijazom s vrijednostima $BSA > 15$ i/ili $PASI > 15$ i/ili $DLQI > 15$ koji nisu reagirali i/ili ne podnose i/ili imaju kontraindikacije na najmanje dva različita prije primijenjena sustavna lijeka, uključujući terapiju PUVA, retinoide, ciklosporin i metotreksat, mogu se u liječenje uvesti biološki lijekovi (38, 41).

70 – 80% bolesnika boluje od blage psorijaze i liječi se primjenom lokalne terapije koja uključuje topičke kortikosteroide, analoge vitamina D, tazaroten, takrolimus, pimekrolimus, salicilnu kiselinu, antralin, katrane, emolijense, kao i sve kombinacije navedenih preparata. Topički pripravci mogu se kombinirati s fototerapijom i svim oblicima sustavne terapije. U bolesnika u kojih nema odgovora na lokalnu terapiju najčešće kao prvi izbor dodajemo i fototerapiju, uskospektralnu UVB (engl. *Narrow band UVB* –

nbUVB) ili fotokemoterapiju (psoralen UVA – PUVA). Fototerapija je vrlo učinkovita, brzo djeluje, međutim, primjena nbUVB-fototerapije ograničena je na 350 tretmana, a fotokemoterapije na ukupno 150 do 200 tretmana, odnosno ukupna dopuštena kumulativna doza UVA tijekom života iznosi 1000 J/cm² (38, 41).

U sustavnom liječenju psorijaze primjenjuju se principi kombinacijske, rotacijske i sekvencijske terapije. Kombinacijska terapija temelji se na principu da različiti lijekovi imaju različit mehanizam djelovanja te se mogu rabiti u nižim pojedinačnim dozama uz sinergističko djelovanje i smanjenu toksičnost. Glavni je cilj rotacijske terapije minimizacija rizika od kumulativne toksičnosti prijelaskom s jedne na drugu sistemsku terapiju prije nego što inicijalni lijek stvori toksične učinke prolongiranom primjenom (38, 41). U sekvencijskoj terapiji u specifičnom slijedu različitih terapija maksimizira se inicijalni učinak i minimizira dugotrajna toksičnost pojedinog lijeka. Među konvencionalnim sustavnim lijekovima za liječenje srednje teške i teške psorijaze rabe se metotreksat, acitretin i ciklosporin. Acitretin kao monoterapija nije prikladan kao prvi izbor za sustavno liječenje plak-psorijaze, već se sukladno smjernicama primjenjuje u kombinaciji s fototerapijom. Acitretin se ne preporučuje u liječenju žena fertile dobi s plak-psorijazom, jer je teratogen, stoga je kontracepcija obavezna do dvije godine nakon prestanka uzimanja lijeka. Metotreksat je danas zlatni standard u liječenju srednje teške do teške psorijaze, međutim, zbog sporog djelovanja nije pogodan za indukcijsko liječenje, nego se više rabi za dugoročnu kontrolu bolesti. Ciklosporin se može rabiti kao indukcijska terapija u bolesnika sa srednje teškom do teškom plak-psorijazom. Prema valjanim smjernicama, lijek se rabi intervalno tijekom 4 – 12 tjedana, odnosno do poboljšanja, a ne smije se u kontinuitetu rabiti dulje od 2 godine (38, 42, 43).

Biološka terapija i male molekule mogu se, sukladno smjernici Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO), uvesti u liječenje bolesnika s umjereno teškom do teškom psorijazom (PASI i/ili BSA > 15 i/ili DLQI > 15), iznimno u slučajevima zahvaćenosti posebnih dijelova kože (npr., lice i/ili vlasište i/ili dlanovi i/ili stopala i/ili genitalna regija i/ili jaka zahvaćenost noktiju), i to onih koji nisu odgovorili ili ne podnose ili imaju kontraindikacije na najmanje dva različita prije primijenjena sustavna lijeka uključujući terapiju PUVA, retinoide, ciklosporin i metotreksat. Nadalje, nastavak liječenja moguć je samo kod pozitivnog odgovora na započeto liječenje, odnosno ako je nakon 12 – 14 tjedana liječenja postignuto najmanje 50%-tno poboljšanje vrijednosti PASI te poboljšanje vrijednosti DLQI veće od 5 bodova i ako je nakon 28 tjedana postignuto najmanje 75%-tno poboljšanje vrijednosti PASI ili najmanje 50%-tno poboljšanje

vrijednosti PASI uz pad vrijednosti DLQI ispod 5 (38, 42, 43). Danas se u liječenju srednje teške do teške psorijaze rabe inhibitori čimbenika nekroze tumora alfa (etanercept, infliksimab, adalimumab), inhibitor interleukina IL-12/23 (ustekinumab), inhibitor IL-17 (sekukinumab) i prvi peroralni lijek za liječenje psorijaze, inhibitor fosfodiesteraze-4 (apremilast). Biološka terapija u liječenju psorijaze znatan je napredak u odnosu prema klasičnoj terapiji psorijaze zbog visoke učinkovitosti i dobre sigurnosti novih lijekova (38, 42).

Zaključno treba naglasiti da je za razliku od blage psorijaze, srednje teška do teška psorijaza povezana sa znatno višim rizikom od kardiometaboličkih i psihosocijalnih komorbiditeta. Rezultati brojnih studija pokazuju da se pravodobnom i odgovarajućom sustavnom terapijom srednje teške do teške psorijaze, konvencionalnim i biološkim lijekovima može uvelike prevenirati razvoj znatnih komorbiditeta te pridonijeti poboljšanju kvalitete života tih bolesnika (44, 45).

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autorica izjavljuje da nema sukob interesa.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The author have no conflict of interest.

LITERATURA

1. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361:496–509.
2. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133(2):377–85.
3. Barišić-Druško V, Paljan D, Kansky A, Vujasinović S. Prevalence of psoriasis in Croatia. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989;146:178–9.
4. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58:1031–42.
5. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004;9:136–9.
6. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007;157:68–73.
7. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:829–35.
8. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichen-thal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2006;298:321–8.
9. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Stahle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:614–21.

10. Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, Curhan GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol.* 2009;145:379–82.
11. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol.* 2007;156:271–6.
12. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006;296:1735–41.
13. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol.* 2007;143:1493–9.
14. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2006;126:2194–201.
15. Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, Margolis DJ. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol.* 2003;139:1425–9.
16. Esposito M, Saraceno R, Giunta A, Maccarone M, Chimenti S. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology.* 2006;212:123–7.
17. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998;139:846–50.
18. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol.* 2010;146:891–5.
19. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:851–64.
20. Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:805–21.
21. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376:957–970.
22. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:826–50.
23. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(Suppl 3):12–29.
24. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76:393–403.
25. Henseler T. The genetics of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:1–11.
26. Suarez Almazor ME, Russell AS. The genetics of psoriasis. Haplotype sharing in siblings with the disease. *Arch Dermatol.* 1990;126:1040–2.
27. Griffiths CE, Christophers E, Barker JN, et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol.* 2007; 156:258–62.
28. Nair RP, Henseler T, Jenisch S, et al. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome wide-scan. *Hum Mol Genet.* 1997;6:1349–56.
29. Kaštelan M, Gruber F, Čečuk E, et al. Analysis of HLA antigens in Croatian patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2000; (Suppl. 2)11:12–3.
30. Kaštelan M, Gruber F, Čečuk-Jeličić E, et al. A new haplotype Cw*0602-B57-DRB1* 0701-DQA1-0201-DQB1*0201 associated with psoriasis in the Croatian population. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:200–2.
31. Reich K, Hüffmeier U, König IR, et al. TNF polymorphisms in psoriasis association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF*-857 independent of the PSORS1 risk allele. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2056–64.
32. Capon F, Di Meglio P, Szaub J, et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet.* 2007; 122:201–6.
33. Peternel S, Kaštelan M. Immunopathogenesis of psoriasis: focus on natural killer T cells. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:1123–7.
34. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1207–11.
35. Blauvelt A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1064–7.
36. Wolk K, Haugen HS, Xu W, et al. IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN-gamma are not. *J Mol Med.* 2009;87:523–36.
37. Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Arch Dermatol.* 2007;143:239–42.
38. Kaštelan M, Puizina-Ivić N, Čeović R, et al. Smjernice za dijagnostiku i liječenje psorijaze. *Liječn Vjesn.* 2013;135:195–200.
39. Schon MP, Boehncke W. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2005;352:1899–912.
40. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011;303:1–10.
41. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:643–59.
42. Smjernice za dijagnostiku i liječenje psorijaze Hrvatskoga dermatovenerološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora. U: Kaštelan M (ur.). *Hrvatsko dermatovenerološko društvo HLZ-a*, Zagreb, 2013.
43. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al. S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris Update 2011. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9 Suppl 2:S1–104.
44. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:262–7.
45. Channual J, Wu JJ, Dann FJ. Effects of tumor necrosis factor-alpha blockade on metabolic syndrome components in psoriasis and psoriatic arthritis and additional lessons learned from rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther.* 2009;22:61–73.