



UNIVERSITA' DI PISA

**Facoltà di Medicina e Chirurgia
Scuola di Specializzazione in Dermatologia e Venereologia
(Direttore Prof. Gregorio CERVADORO)**

Tesi di Specializzazione

**PSORIASI :
CURE FISICHE E TALASSOTERAPICHE**

Relatore

Chiar.mo Prof. Gregorio CERVADORO

Candidato

Dott. Andrea FAUCCI

Anno Accademico 2009 – 2010

A Mio Padre Piero
con struggente ricordo

ai miei figli
Alice e Nicolò
con l'affetto di padre

e a mia moglie
Lucia
con tanto Amore

Sommario

INTRODUZIONE	6
PSORIASI	6
Epidemiologia	6
EZIOLOGIA E PATOGENESI	8
Fattori scatenanti.....	8
Fattori predisponenti	10
ISTOPATOLOGIA	15
ASPETTI CLINICI	18
SEDI ELETTIVE DI COMPARSA	19
VALUTAZIONE CLINICA	26
TERAPIA	29
TRATTAMENTO TOPICO	31
ESTERI DELL'ACIDO FUMARICO	55
TERAPIE BIOLOGICHE	57
FOTOTERAPIA	69
CLASSIFICAZIONE DEL FOTOTIPO SECONDO FITZPATRICK E COLL.:	87
ESPERIENZE PERSONALI IN MAR MORTO	93
Fattori importanti per la terapia.....	95
CLIMATOTERAPIA DELLE PRINCIPALI AFFEZIONI TRATTATE NEL MAR MORTO	122
PSORIASI E MAR MORTO	122
ARTRITE PSORIASICA	129
CONTROINDICAZIONI ALLA CLIMATOTERAPIA SUL MAR MORTO	131
CONTROINDICAZIONI FOTOTERAPICHE CLASSICHE	131
FOTODERMATOSI IDIOPATICHE	132
CONTROINDICAZIONI CLASSICHE ALLA BALNEOTERAPIA	133
POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI DELLA CLIMATOTERAPIA	135
RELAZIONE COSTO EFFICACIA DELLA CLIMATOTERAPIA SUL MAR MORTO	136
VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DELLA CLIMATOTERAPIA SUL MAR MORTO	138
CONCLUSIONI	142
BIBLIOGRAFIA	147

RIASSUNTO

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica della cute che si manifesta nella forma più comune con placche arrossate e squamose in genere distribuite in maniera simmetrica ai gomiti, ginocchia e al cuoio capelluto ma tutte le zone della cute, così come le unghie, possono essere colpite. La psoriasi può insorgere a tutte le età, ma in genere esordisce prima dei 40 anni. Ha un andamento cronico recidivante con fasi di esacerbazione alternate a fasi di remissione di durata variabile. La malattia deriva da un'abnorme attivazione del sistema immunitario che si traduce in una infiammazione cutanea, proliferazione dei cheratinociti e formazione di nuovi vasi nel derma.

Nei casi meno gravi esistono trattamenti topici che consistono in emollienti, cheratolitici, ditranolo, catrami, corticosteroidi, derivati della vitamina D3, retinoidi e fototerapia oppure terapie fisiche che utilizzano soprattutto UVA a banda larga, UVB e UVB a banda stretta, la PUVA terapia, la Re – PUVA terapia e la luce ad eccimeri.

Nei casi più gravi oltre la ciclosporina e il metotrexate, l'uso di farmaci di nuova generazione detti "biologici" è in grado di interferire con il meccanismo fisiopatologico della malattia.

Il centro di ricerca DMZ e Arava sul Mar Morto in Israele, diretto dal Dr Marco Harari, ha studiato per più di un decennio gli effetti

terapeutici delle acque e della climatoterapia sul Mar Morto su una varietà di malattie croniche nelle quali l'esposizione alle risorse naturali del Mar Morto hanno scientificamente mostrato effetti terapeutici considerevolmente positivi. Tra le malattie cutanee, la psoriasi è la più responsiva alla terapia ed è stata studiata in dettaglio.

I risultati descritti nel lavoro di tesi mostrano che la cura è particolarmente efficace e priva di effetti collaterali e che la durata dell'effetto terapeutico, inteso come il non ripresentarsi della malattia perdura, nella maggior parte dei casi oltre la seconda metà del primo anno dopo la fine del trattamento climatoterapico.

Il costo economico di tre o quattro settimane di talassoterapia sul Mar Morto, in confronto con molti degli altri trattamenti, risulta economicamente favorevole e privo di effetti collaterali dannosi per il paziente. Inoltre, alcune terapie che utilizzano i farmaci immunosoppressori e la PUVA terapia possono presentare gravi effetti collaterali mentre i farmaci cosiddetti "biologici" presentano ancora costi elevati e i loro effetti a lungo termine, anche molto gravi, non sono stati completamente chiariti.

INTRODUZIONE

PSORIASI

Definizione

La psoriasi è una patologia cutanea, cronica, benigna a carattere iperproliferativo, spesso ereditaria e qualche volta associata ad alterazioni delle articolazioni e delle unghie ed è una delle più comuni malattie infiammatorie della cute. Generalmente è caratterizzata da placche eritematose simmetriche, a margini ben definiti, ricoperti da desquamazione argentea ed ha un grosso impatto sul paziente e sulla società. Ne esistono numerose varianti sul piano clinico – morfologico che richiedono trattamento non solo medico ma anche psicologico.

Epidemiologia

Costituisce non meno del 6% di tutte le malattie dermatologiche. La sua incidenza nella popolazione è stata calcolata intorno allo 2 – 3 % e rappresenta uno dei principali problemi dermatologici a livello di sanità pubblica; i fattori razziali giocano un ruolo di rilievo : bassa incidenza nelle popolazioni dell’Africa occidentale e nei giapponesi, incidenza molto bassa nei nativi americani del nord e del Sudamerica, colpisce l’1, 5-2 % della popolazione nei paesi

occidentali e da 3 a 5 milioni di individui negli Stati Uniti.

Colpisce entrambi i sessi e predilige la razza bianca, solo raramente si osserva negli individui di razza nera e nei paesi tropicali. Inoltre è di comune esperienza l'associazione della psoriasi con altri quadri patologici che evidenziano il carattere sistemico della malattia stessa.

L'estensione dell'interessamento cutaneo può variare da aree localizzate di modeste dimensioni fino al coinvolgimento di tutta la superficie corporea, possibile anche il coinvolgimento di articolazioni, unghie e mucose.

In passato l'esordio della malattia si aveva più frequentemente intorno ai 35 anni; le forme infantili erano estremamente rare, e così pure quelle senili. Attualmente l'età di insorgenza si è spostata verso i 20-25 anni, molto più frequente è la psoriasi infantile (età scolare o adolescenziale spesso in modo eruttivo dopo una tonsillite streptococcica (111) o una vaccinazione) e un poco più frequente è anche la psoriasi ad esordio senile.

Ciò si verifica probabilmente in rapporto al fatto che le mutate condizioni di vita offrono molte più possibilità di manifestarsi a forme di psoriasi che in passato rimanevano allo stato latente. Non c'è differenza tra i due sessi anche se le donne tendono ad ammalarsi più precocemente. L'esordio anche se in alcuni casi è tardivo di solito inizia nella terza decade di vita, dai 20 ai 30 anni.

EZIOLOGIA E PATOGENESI

Fattori scatenanti

Vari tipi di trauma sono riconosciuti come responsabili del “fenomeno di Koebner” o isomorfismo reattivo, poiché in grado di provocare lesioni psoriasiche su cute apparentemente sana a distanza di 1-2 settimane; lo strofinamento e il grattamento stimolano il processo proliferativo psoriasico.

Il fenomeno di Koebner oltre ad una sicura valenza di ordine diagnostico, ha anche valore come orientamento clinico-prognostico; infatti la sua riproducibilità, che non è costante, è indice di malattia in fase attiva.

Traumatismi meccanici, chimici, allergici o di altra natura sono in grado di determinare l’inizio dell’eruzione psoriasica. La psoriasi dell’area del pannolino è probabilmente la manifestazione di una dermatite irritativa in un bambino con diatesi psoriasica(2).

Il grattamento, le ferite chirurgiche, gli abiti attillati possono indurre la comparsa della patologia.

E’ ormai dimostrato che le infezioni streptococciche giocano un ruolo determinante nell’insorgenza della psoriasi guttata (111), le endotossine batteriche agendo come superantigeni possono innescare un processo patologico tramite l’attivazione di linfociti T, macrofagi, cellule di Langerhans e cheratinociti.

Anche le infezioni virali possono essere implicate nell’induzione

della psoriasi (7).

- Farmaci: corticosteroidi sistemici, litio, antimalarici, interferone, betabloccanti possono aggravare una psoriasi già esistente o provocare un'eruzione psoriasiforme da farmaci (9).
- Etilismo e fumo: possono esacerbare la malattia (17).
- Fattori emotivi: lo stress è un fattore d'innescio della psoriasi nel 40% degli adulti e in una percentuale ancora maggiore nei bambini.
- I fattori psichici possono essere sia fattori precipitanti che acceleranti il processo psoriasico mediati da meccanismi neuro immunologici (59) e da alterazioni ormonali (18, 19).
- Fattori ormonali: sono state osservate esacerbazioni e comparsa di psoriasi in corrispondenza della pubertà e della menopausa, prospettando così un rapporto con il decorso della malattia psoriasica.
- Fattori ambientali sebbene molti pazienti traggano giovamento dall'irradiazione con luce ultravioletta, il che spiega il miglioramento clinico stagionale in estate, talvolta però si assiste a peggioramenti a seguito dell'esposizione al sole o lampade a raggi ultravioletti.
- Il ruolo della dieta non è chiaro, anche se la bassissima prevalenza della psoriasi in alcune popolazioni (lapponi norvegesi) ha attirato l'attenzione sull'effetto benefico dell'olio di pesce e degli acidi grassi polinsaturi (20).

Fattori predisponenti

Sulla scorta di studi epidemiologici effettuati negli ultimi sessant'anni sembra ormai certo che i fattori genetici siano i principali responsabili del rischio di ammalarsi di psoriasi. All'inizio sono stati presi in considerazione diversi alberi genealogici di famiglie psoriasiche, in un secondo momento lo studio è stato condotto su coppie di gemelli osservando una maggiore concordanza della malattia nei monozigoti. La conclusione fu che la malattia è sempre ereditaria ma che per estrinsecarsi necessita di fattori scatenanti.

Watson e coll., dopo aver notato che il numero dei figli di psoriasici da genitori sani era troppo alto per essere legato ad un singolo gene dominante anche se a penetranza incompleta, elaborarono la teoria innovativa dell'ereditarietà multifattoriale secondo cui erano necessari fattori genetici ed eventi scatenanti contemporaneamente per il manifestarsi della malattia (21). Si ritiene che la trasmissione sia di tipo autosomico dominante, con penetranza ridotta o variabile e di tipo poligenico, multifattoriale.

Il loro studio indicava che l'insorgenza della psoriasi in figli di genitori entrambi affetti da malattia era pari al 50%, mentre scendeva al 16,4% quando un solo genitore ne era affetto, e al 7-8% se entrambi i genitori non presentavano lesioni psoriasiche.

Un ulteriore contributo allo studio della psoriasi è stato fornito dalle ricerche a favore del "genomic imprinting", cioè

dell'influenza del sesso di un genitore sull'espressione di un gene trasmesso; la penetranza della malattia è maggiore in quelle coppie in cui il padre ne è affetto (22).

Nel corso degli ultimi vent'anni è stata ben documentata l'associazione tra psoriasi e la presenza di determinanti genetici (23, 24, 25): geni di suscettibilità sono localizzati sul braccio corto del cromosoma 6 (PSORS 1), sul braccio lungo del cromosoma 17 (PSORS 2) e, recente scoperta italiana, sul braccio lungo del cromosoma 1 (28).

Molte variazioni genetiche associate con la malattia sono state identificate incluso i polimorfismi dei geni che codificano il TNF – alfa, l'interleuchina 12/23 e il recettore per IL 23.

Questo ha evidenziato quanto il meccanismo immune possa essere importante nella patogenesi della malattia e come tali antigeni possono esserne considerati i markers genetici.

A conferma di ciò l'associazione della psoriasi con alcuni antigeni di istocompatibilità: HLA B13, B17 e B27 nella forma pustolosa e artropatica, HLACw6.

Recentemente, usando tecniche statistiche moderne su base genetica, come l'analisi del "Lod score", si è voluto indagare ulteriormente il legame tra psoriasi e regione genomica dell'HLA.

Indagini sugli antigeni HLA di classe I e II hanno permesso di identificare due diversi tipi di psoriasi : il tipo 1 con associazione tra CW 6, DR 7, esordio prima dei 40 anni ed elevata familiarità; il tipo 2 non associata all'antigene CW 6 ed esprime il DR 7 in

bassa percentuale di casi, esordio tardivo e bassa familiarità (21, 37).

Un gene importante è il MICA (MCHC I riferito al gene A), situato a 46 kb in direzione centromerica dall'HLA – B, correlato alla psoriasi; si pensa che sia un marker del distress cellulare, che rende la cellula un bersaglio per la distruzione da parte delle cellule NK e i linfociti T citotossici (49).

Tutto ciò ha portato gli studiosi a rivolgere la propria attenzione su possibili meccanismi di carattere biochimico e immunologico per spiegare la causa della proliferazione psoriasica.

La principale anomalia della psoriasi è un'alterata accelerazione temporanea della cinetica germinativa dell'epidermide associata ad un'alterazione del processo differenziativo della cheratinizzazione accompagnata da fenomeni infiammatori a livello dermico ed epidermico (55).

E' stato osservato come i cheratinociti delle placche psoriasiche abbiano un fenotipo che resiste all 'induzione dell'apoptosi (57).

Nella chiazza psoriasica, infatti, il numero delle mitosi è di 3 o più volte la norma, con un tempo di transito cellulare (turnover) dallo strato basale a quello corneo di circa 5 volte superiore alla norma.

Questo significa che il ciclo di completa maturazione della cellula epidermica della cute normale avviene nell'arco di circa 28 giorni, mentre a livello della chiazza psoriasica il ciclo di cheratinizzazione avviene in soli 5-6 giorni ed è quindi enormemente veloce.

A carico del cheratinocita sono state riscontrate anomalie nella trasmissione dei segnali intracellulari; i sistemi di traduzione funzionano in modo anomalo con alterazioni dei nucleotidi ciclici (cAMP, cGMP) e delle proteinchinasi A e C. Sono inoltre abnormemente diffusi i recettori per il fattore di crescita epidermico (EGF), sono presenti anomalie delle molecole di adesione sulle cellule endoteliali, sui cheratinociti sovra basali ed ancora alterazioni nella sintesi dei fattori di crescita e differenziamento (TNFalfa).

Molti degli studi più recenti, condotti sull'immunità del soggetto psoriasico, rivelano una natura autoimmune della psoriasi, in cui il sistema di difesa non riconosce più alcune cellule del proprio organismo.

Modelli animali e trattamenti con inibitori specifici di cellule T evidenziano il ruolo centrale dei linfociti T. Sono state proposte due teorie primarie per spiegare la relazione tra anomalie dei cheratinociti e l'attivazione immune:

- la prima teoria ipotizza che il principale difetto nasce nei cheratinociti, responsabile di questo sono agenti fisici e chimici, che determinano l'aumento della sintesi e il rilascio di citochine con attivazione dei linfociti T antigene dipendenti. Ciò è supportato dalla dimostrazione che le citochine, rilasciate dalle cellule epidermiche psoriasiche, hanno una più grande abilità di potenziare l'attivazione dei linfociti T rispetto alle citochine rilasciate da cellule epidermiche normali. Il rilascio da parte di

linfociti T di citochine supplementari può ulteriormente stimolare la proliferazione dei cheratinociti, l'attivazione di altri linfociti, contribuendo al processo flogistico.

- La seconda teoria ipotizza che la psoriasi sia fondamentalmente una malattia del sistema immune e che la proliferazione e la differenziazione di cheratinociti anomali sia una conseguenza dell'alterazione del sistema immune. Conformemente a questa teoria, la persistente stimolazione dei linfociti T può essere mediata antigeni, superantigeni o autoimmunità.

Secondo una recente ipotesi l'aumentata proliferazione della cellula epidermica può essere spiegata da un'alterazione nel rapporto di differenti nucleotidi ciclici e prostaglandine, dovuta forse ad un'alterazione strutturale e funzionale a livello della membrana plasmatica. A loro volta queste anomalie possono derivare da processi immunologici, come la produzione di autoanticorpi nell'epidermide psoriasica. Una più recente ipotesi pone come postulato che la presentazione di antigeni o superantigeni MHC di classe II al linfocita T- helper CD4+ nell'epidermide possa essere l'inizio della malattia, inducendo il rilascio di citochine da entrambe le cellule presentanti – antigeni e linfociti T. Le citochine mediano infatti la stimolazione, la proliferazione dei cheratinociti e l'espressione di molecole di adesione sulle cellule endoteliali (60).

La principale alterazione è una diminuzione del ciclo cellulare da

311 a 36 ore: ciò determina un aumento di 28 volte della normale produzione di cellule epidermiche.

L'epidermide e il derma sembrano reagire come un sistema integrato: si ritiene che le alterazioni dello strato basale dell'epidermide e le alterazioni infiammatorie del derma provochino alterazioni dell'epidermide. La psoriasi è una malattia mediata da cellule T (49, 55).

Nelle lesioni psoriasiche sono presenti numerose cellule T che circondano i vasi del derma superficiale e la gamma di citochine prodotte è quella tipica della risposta T helper 1.

La persistenza delle lesioni psoriasiche è considerata da alcuni ricercatori come una risposta autoimmunitaria persistente.

Molti mediatori sono stati identificati come l' IL-12 e l'IL-23, il TNF-alfa e l'interferon gamma : essi sono alla base dei fenomeni cutanei tipici della psoriasi.

ISTOPATOLOGIA

Classicamente si associano lesioni epidermiche e dermiche:

IPERPARACHERATOSI: è l'elemento istopatologico fondamentale della psoriasi.

Lo strato corneo appare immaturo per la presenza di cellule ancora nucleate, mentre lo strato granuloso è caratteristicamente assente.

Il corneo inoltre è notevolmente ispessito con cellule disposte in

lamelle separate da spazi di aria che conferiscono alle squame il caratteristico aspetto micaceo.

Questi reperti sono in relazione al fatto che nella psoriasi c'è :

- Aumento dell'indice mitotico, cioè del numero delle cellule dello strato basale in attività replicativa, per reclutamento delle popolazioni cellulari normalmente bloccate in fase G1 e G2 (lo strato basale dell'epidermide costituito da 3 tipi di popolazioni cellulari, uno in continua attività proliferativa, gli altri due bloccati invece nelle fasi G1 e G2). Nella psoriasi anche queste due popolazioni vengono reclutate e cominciano a moltiplicarsi attivamente.
- Diminuzione della differenziazione cellulare: normalmente l'evoluzione della cellula basale in elemento dello strato corneo si completa in circa 28 gg., di cui 14 impiegati per raggiungere lo strato granuloso e 14 per raggiungere il corneo; nella psoriasi il ciclo si completa in soli 4 – 10 gg, a causa dell'aumentato ritmo proliferativo; ciò comporta una imperfetta cheratogenesi, con presenza di cellule ancora immature (nucleate) nel corneo, ispessimento dello stesso e scomparsa dello strato granuloso.
L'acantosi è degna di nota con creste interpapillari che si allargano “a batacchio” di campana.

PAPILLOMATOSI : le papille del derma appaiono aumentate di volume, ordinate, equidistanti, poste tutte allo stesso livello; inoltre si mostrano allungate e più superficiali, a causa

dell'approfondirsi degli zaffi epiteliali interpapillari (per l'aumentata proliferazione cellulare) e dell'assottigliamento della porzione soprapapillare del malpighiano. I capillari del derma papillare sono ectasici e beanti (angiogenesi), tortuosi con aspetto simil verrucoso, con endotelio rigonfio e fenestrato, anastomizzati a formare una rete con laghi sanguigni che facilitano gli scambi (microangiopatia psoriasica responsabile dell'eritema). Intorno ai capillari vi è un modesto infiltrato linfomonocitario.

MICROASCESSI di MUNRO-SABOURAUD: si tratta di piccoli ascessi sterili (amicrobici) apprezzabili solo all'esame istologico, localizzati nel corneo, costituiti da una grande quantità di PMN fittamente stipati e richiamati da fattori chemiotattici. Questi ultimi potrebbero essere liberati dalle squame psoriasiche (che ne posseggono di potenti, anche solubili come gli enzimi lisosomiali) oppure essere rappresentati da fattori del complemento (C3, C5) attivati in seguito all'interazione di auto – Ab con Ag dello strato corneo; l'immunofluorescenza ha infatti dimostrato la presenza di IgG, IgM e fattori del complemento a livello delle lesioni. Va rilevato che anche normalmente sono presenti Ab anticorneo che sembrano favorire il fisiologico processo di desquamazione dell'epidermide; nella psoriasi tuttavia, essi sono presenti in concentrazioni anormali.

ASPETTI CLINICI

Malgrado sia generalmente cronica, la psoriasi è una patologia a carattere dinamico.

Durante la vita presenta periodi di remissione e recrudescenza, talvolta può essere particolarmente invalidante e poi attenuarsi fino alla completa remissione. La patologia può essere localizzata o diffusa e può coinvolgere singoli distretti come il capillizio, le mani, i genitali, le articolazioni o le unghie senza altri disturbi.

La situazione può rimanere stabile a lungo per poi diventare improvvisamente eritematosa e dolorosa; ugualmente la sintomatologia può essere sfumata o intensamente pruriginosa. La sintomatologia pruriginosa può essere dovuta all'elevata secchezza cutanea o talora a trattamenti incongrui e troppo aggressivi a cui spesso questi pazienti si sottopongono per cercare di superare il disagio che spesso li accompagna.

La lesione elementare è una macula-papula eritemato-squamosa, generalmente arrotondata, nettamente delimitata, incostantemente pruriginosa e con morfologia variabile. Le chiazze psoriasiche possono infatti avere varie dimensioni e conformazioni : possono essere puntiformi, come una testa di spillo (psoriasi puntata), oppure guttate (un po' più grandi), lenticolari, nummulari (come una moneta di qualche cm di diametro), a nappo (a placca). La confluenza delle lesioni può determinare aspetti figurati o a carta geografica. Le chiazze in via di risoluzione possono presentare un

aspetto circinato “ad anello” dove al centro le squame cadono mentre la lesione permane alla periferia.

Nelle forme più gravi le lesioni si estendono ad interessare buona parte (forma generalizzata) o tutta la superficie corporea (psoriasi universale o eritrodermia).

La psoriasi può erompere in due modi: a molti e piccoli elementi; a pochi e grossi elementi (la forma più tipica e che meglio risponde alla terapia).

Le squame sono di colore bianco argento, secche, in genere piuttosto grandi e spesse, lamellari, non aderenti e facilmente staccabili, il grattamento con colpi ripetuti e delicati (grattamento metodico di Brocq) le “sfarina” come gocce di cera (segno della goccia), lasciando una ultima pellicola piuttosto aderente (pellicola di Duncan) formata dagli strati inferiori fusi del malpighiano) che, asportata, fa intravedere un fine stillicidio ematico dovuto alla decapitazione delle papille dermiche con rottura dei capillari ectasici disposti al loro apice (segno della rugiada). L'eritema è ben evidente alla periferia della lesione, scompare alla vitro pressione e talora è possibile, quasi a raddoppiare il margine eritematoso, osservare un alone di colorito chiaro dovuto alla presenza di un leuchema concomitante (orletto pseudo-atrofico di Voronoff).

SEDI ELETTIVE DI COMPARSA

Le sedi interessate per lo più simmetricamente sono:

- Superfici estensorie degli arti, in particolare gomiti, ginocchia e zone subito al di sotto di queste (quando sono colpite le superfici flessorie degli arti e le pieghe articolari si parla di “psoriasi inversa”);
- Dorso (meno interessato risulta il torace);
- Regione sacrale
- Capillizio, senza superarne mai i limiti e senza determinare alopecia (d.d. con la dermatite seborroica).
- Regioni palmo – plantari, dove le lesioni appaiono in forma di chiazze iper-cheratosiche di aspetto simil calloso.
- Dorso delle mani, dove le lesioni assumono aspetto simil – verrucoso;
- Unghie (onicopatia psoriasica);

La psoriasi risparmia abitualmente il volto e le zone della seborrea, a meno che non si tratti di forme molto aggressive o di forme associate a seborrea.

Risparmiate anche le grandi pieghe (ascellare, sottomammare, inguinali) che possono interessare nella cosiddetta “psoriasi intertriginosa”: si tratta di zone dove è molto più facile l’impianto di micosi che nel soggetto psoriasico si converte in psoriasi per il fenomeno di Koebner.

La psoriasi si può presentare in alcune varianti cliniche (2, 20).

La psoriasi volgare, detta anche psoriasi a placche, è la più

comune presentazione clinica, caratterizzata da placche di forma rotondeggiante o ovalare a bordi netti, infiltrate, eritematose, coperte da squaglie desquamanti argentee, spesso simmetriche (più del 80 % dei casi). Predilige alcune sedi quali : le superfici estensorie degli arti, in particolare gomiti e ginocchia, la regione sacro-iliaca, la piega interglutea e il cuoio capelluto.

Qui le placche possono essere isolate o confluire fino a coprirne larga parte, talvolta superando l'attaccatura dei capelli ed interessando anche la cute glabra circostante. La psoriasi del cuoio capelluto raramente si rende responsabile di alopecia.

L'interessamento del viso è particolarmente raro.

La **psoriasi guttata, detta anche eruttiva**, è più comune nei bambini e nei giovani adulti, si presenta con esordio acuto soprattutto dopo un'infezione streptococcica, di solito tonsillare. Questa forma è caratterizzata da lesioni disseminate al tronco, che appaiono come papule puntiformi lenticolari, eritematose, desquamanti a forma di capocchia di spillo (puntata), o come chiazze a forma di goccia (guttata) o a forma di moneta (nummulari). Se confluiscono più chiazze si hanno forme a placche, o a grandi placche per la confluenza di più placche, talvolta si hanno delle grandi chiazze che tendono a risolversi al centro (circinnata) o a diffondersi a larghe chiazze (geografica o figurata) e talvolta si trasforma in una psoriasi a placche.

La **psoriasi pustolosa** può essere localizzata o generalizzata, la forma localizzata si manifesta preferenzialmente in sede palmo

plantare, in questo caso compaiono piccole vescicole sottocornee che si superficializzano desquamandosi.

Nelle forme più gravi compaiono segni di eritema, ipercheratosi, fissurazioni, squame spesso dure e giallastre, può associarsi a febbre, malessere, diarrea e artralgie. Rappresenta geneticamente una malattia distinta che può presentarsi come malattia indipendente.

La **psoriasi eritrodermica** è una rara compromissione di tutto l'ambito cutaneo generalmente dovuta all'evoluzione di una psoriasi universale o di una psoriasi pustolosa generalizzata. La cute appare di colorito rosso acceso tendente al violaceo, edematosa, lucida per un continuo gemizio di siero, ricoperta da una desquamazione lamellare biancastra frammista a croste sierose e fissurata da microragadi.

Lo stato generale del paziente è gravemente compromesso, con febbre associata a linfadenopatia, disidratazione con oliguria, squilibri elettrolitici, ipoalbuminemia per dispersione proteica, anemia secondaria alla riduzione di ferro e folati per la diffusa desquamazione.

La **psoriasi inversa** è una forma non molto frequente, ha una localizzazione inversa rispetto alla classica, interessando le aree intertriginose quali la piega sottomammaria, inguinale, solco intergluteo, più raramente i cavi ascellari, cubitali, poplitei e gli spazi interdigitali. Nei soggetti obesi, in cui la psoriasi inversa si osserva più frequentemente a causa del maggior sfregamento delle

superfici cutanee, può essere interessata anche la piega dell'addome pendulo.

Le chiazze sono ben demarcate, a disposizione speculare e spesso fissurate al centro della piega, la superficie appare liscia, lucida, e di colorito dal rosso salmone al rosso acceso, generalmente priva di squame che possono essere presenti alla periferia della lesione. In corrispondenza degli spazi interdigitali si possono invece osservare elementi squamosi di aspetto ceroso su cute eritematosa o macerata.

Altra sede che possiamo definire intertriginosa è quella ombelicale dove le squame psoriasiche assumono caratteristiche simil-seborroiche.

L'onicopatia psoriasica è una complicanza della psoriasi, il coinvolgimento ungueale varia dal 10% al 55%, raro nel bambino è invece molto frequente nella psoriasi artropatica (70%).

Le mani sono colpite più dei piedi, in genere sono ammalate più dita, anche se l'onicodistrofia può limitarsi ad una sola unghia. Le alterazioni più frequenti sono le depressioni cupoliformi sulla superficie della lamina ungueale (pitting); le chiazze a macchia d'olio che si presentano come aree a contorni irregolari di colore giallo o rosa salmone, dovute a micropustole che rimangono incarcerate nell'unghia; l'onicolisi, distacco della lamina dal letto ungueale; l'ipercheratosi subungueale, dovuta ad un accumulo di squame sotto la porzione distale della lamina ungueale; solchi trasversali (solco di Beau); emorragie a scheggia e la leuconichia.

La **psoriasi artropatica o artrite psoriasica** è una malattia reumatica infiammatoria cronica associata alla psoriasi; essa è classificata tra le spondiloartriti sieronegative (negatività del fattore reumatoide) ed ha una vasta eterogeneità di presentazioni alcune delle quali richiamano molto l'artrite reumatoide.

L'artrite psoriasica si manifesta con un'incidenza tra il 5 % e il 10 % nei pazienti affetti da psoriasi e molto spesso l'associazione è più frequente nei pazienti con interessamento ungueale. Il picco di incidenza è tra i 20 e i 40 anni; maschi e femmine sono colpiti in ugual misura anche se nei maschi è più frequente il coinvolgimento vertebrale).

Esordisce in maniera molto insidiosa; inizialmente, infatti, il soggetto avverte solo un modico dolore articolare e un modesto impedimento funzionale, e anche il quadro radiologico non è dirimente; ciò nondimeno si tratta di una patologia a tendenza rapidamente deformante e anchilosante.

Colpisce per lo più le piccole e medie articolazioni, soprattutto quelle delle mani (interfalangee prossimali e distali, metacarpo-falangee) con il caratteristico “dito a salsicciotto” e dei piedi (metatarso – falangee) per lo più in maniera asimmetrica (nell' AR le lesioni articolari sono simmetriche).

La sua patogenesi è in parte sconosciuta anche se pare siano coinvolti diversi fattori : traumi, infezioni virali, alterazioni della risposta immunitaria (modifiche dell'attività dei linfociti T

suppressor o dei PMN; aumento della risposta immunitaria; formazione di immunocomplessi).

E' stata osservata un'associazione con antigeni del sistema HLA B17, CW6, DQ2, B27 nei pazienti affetti da questa spondilartrite.

Nella maggior parte dei pazienti l'artrite è associata alla presenza di psoriasi manifesta. Tuttavia, in alcuni soggetti è possibile diagnosticare l'artrite psoriasica in assenza di psoriasi manifesta. La presenza di psoriasi in familiari consanguinei è sufficiente per la convalida diagnostica.

Nel 75% dei soggetti, la comparsa di psoriasi precede (anche di anni) la comparsa dell'artrite; nel 15 % dei casi la psoriasi e l'artrite esordiscono contemporaneamente; solo nel 10 % dei pazienti l'artrite precede la psoriasi.

Nei bambini in genere l'artrite psoriasica precede notevolmente la comparsa della psoriasi.

Il decorso di questa malattia è vario, alternando cicli di importanti recrudescenze (per lo più nella stagione fredda) a cicli di relativo o totale benessere (prevalentemente nei mesi estivi), ma può anche presentare lesioni modeste per tutta la vita.

La psoriasi non presenta abitualmente alcuna sintomatologia, il prurito è frequente nella psoriasi del cuoio capelluto e della regione anogenitale; nelle altre localizzazioni può essere dovuto alla diffusa secchezza cutanea propria della patologia o conseguente a trattamenti incongrui a cui i pazienti si sottopongono.

VALUTAZIONE CLINICA

La diagnosi si basa sulle caratteristiche cliniche.

Il **PASI (Psoriasis Area and Severity Index)** è il metodo più utilizzato per valutare la gravità della psoriasi e monitorare la risposta alla terapia nel tempo, con l'unico svantaggio di essere un indice piuttosto soggettivo e quindi più attendibile se calcolato sempre dallo stesso operatore.

Il PASI valuta l'estensione delle aree corporee compromesse rispetto alla superficie cutanea totale, il tipo di lesioni e la loro gravità (valutata considerando il grado di eritema, infiltrazione, desquamazione, indicati come assenti, lievi, moderati e gravi). Il calcolo del PASI si ottiene dalla somma dei valori avuti considerando separatamente capo, tronco, arti superiori e arti inferiori (26).

Il punteggio varia da un minimo di 0 ad un massimo di 72.

Si definisce PASI 75 o PASI 90 una riduzione dei valori di riferimento maggiore o uguale a 75 % o a 90 %. Sebbene un PASI 75 sia considerato l'obiettivo terapeutico nel considerare la validità di un nuovo farmaco, anche un PASI 50 esprime ugualmente un buon risultato clinico nella terapia della psoriasi. Un PASI maggiore di 10 si correla con un grado da moderato a severo di malattia, che necessita di ospedalizzazione o di terapia sistemica.

Quando non è possibile applicare il PASI come strumento di valutazione della gravità della malattia (per esempio nella psoriasi pustolosa), viene usato il **BSA (Body Surface area)** che esprime la superficie corporea interessata dalla malattia. Un BSA superiore a 10 si correla con una forma severa di psoriasi.

Un altro metodo è il **Physician's global assessment (PGA)** della gravità della patologia che è basato sulle stesse misure già descritte per il PASI.

E' un punteggio formato da sei voci che assommano sia le caratteristiche della malattia e anche l'estensione delle placche. La valutazione del paziente può variare da 0 (punteggio peggiore) a 100 (paziente libero da malattia).

Esistono poi altri parametri di riferimento per la qualità di vita del paziente come i seguenti:

Il **DLQI (Dermatology Life Quality Index)** che è un valido strumento per la valutazione dell'influenza della malattia nella qualità di vita del paziente e viene utilizzato per tutte le malattie dermatologiche.

Un DLQI sopra 10 (range 0-30) si correla con una grossa incidenza della malattia nella qualità di vita del paziente.

L' **E-PAP (Evaluation for Prognosis with Averaged PASI)** permette di calcolare la media del PASI in rapporto ai giorni di valutazione; tale indice può essere utile per monitorare nel lungo termine la terapia e l'andamento della malattia (30).

Lo **SPI (Indice di Salford)** è un altro semplice metodo per valutare

l'impatto psicosociale della psoriasi, il suo scopo è quello di capire meglio il vissuto e il bisogno di ogni singolo paziente. Gli elementi che lo compongono sono : l'estensione della malattia calcolata con il PASI; l'impatto psicosociale misurato con la scala analogica visiva a 10 punti; il numero, il tipo e la durata nel tempo delle terapie utilizzate nel corso degli anni dal paziente, l'andamento nel tempo del punteggio di gravità (32).

Non va sottovalutato l'impatto di questa patologia che in realtà condiziona pesantemente la qualità di vita del paziente. Le lesioni possono avere estensione tale da compromettere seriamente lo stato di benessere, l'autopercezione e la vita di relazione specie se ad essere coinvolti sono aree del corpo come viso, mani o genitali, causando vergogna e imbarazzo.

A tal proposito si può ricordare ciò che scrisse acutamente lo scrittore John Updike (affetto egli stesso da psoriasi) a proposito dell'essere colpiti da questa malattia: "Sono argenteo, desquamante. Pozzanghere di scaglie si formano ovunque io riposi le membra. Alla fine anche amare ci nausea. Abbiamo una vista acuta, ma detestiamo guardare noi stessi. Il nome della malattia, spiritualmente parlando, è umiliazione" (41).

Tutte queste valutazioni sono indispensabili anche per scegliere la terapia più idonea ad ogni singolo paziente.

TERAPIA

La scelta di una terapia specifica, topica e/o sistemica, varia in relazione alla gravità, all'estensione delle lesioni, alla localizzazione delle stesse, ai possibili effetti collaterali della terapia, e alla compliance del paziente. Lo scopo del trattamento consiste nell'indurre una riduzione delle lesioni finchè esse risultino tollerabili per il paziente.

Categoria di gravità secondo le Linee Guida Italiane:

Psoriasi in remissione e minima: assenza stabile di lesioni di psoriasi; segni minori e borderline di psoriasi (pitting ungueale, fine desquamazione del cuoio capelluto), poche piccole chiazze isolate ignorate dal paziente.

Psoriasi di grado lieve: psoriasi che coinvolge meno del 10% della superficie corporea e che non influenza lo stato emozionale e le relazioni sociali del paziente.

Psoriasi di grado moderato: psoriasi che coinvolge una superficie variabile dal 10 al 25% (PASI 10-20) della superficie corporea o che interessa meno del 10% ma con effetti importanti sul benessere psicologico e sociale del paziente (come per il coinvolgimento di viso e mani).

Psoriasi grave: psoriasi che coinvolge più del 25% della superficie corporea (con PASI superiore a 20) o meno del 25% ma con importanti effetti psicologici e sociali e che non risponde alla terapia topica o, ancora, psoriasi che coinvolge meno del 25% ma instabile e rapidamente progressiva. Esempi sono la psoriasi artropatia e la psoriasi pustolosa di Hallopeau.

Psoriasi grave a prognosi riservata: psoriasi associata a sintomi sistemici come la psoriasi generalizzata (von Zambush) e la psoriasi eritrodermica.

La terapia della psoriasi si avvale di due fasi distinte e consecutive. La terapia di attacco e la terapia di mantenimento.

La terapia di attacco si prefigge come scopo la risoluzione delle lesioni, mentre la terapia di mantenimento si prefigge di stabilizzare il risultato ottenuto.

Sicuramente è la seconda fase la più difficile sia per il carattere cronico recidivante proprio della patologia sia perché il paziente una volta risolte le lesioni fa più fatica a curarsi, ad adattare il suo stile di vita alla terapia.

Per una forma minima di psoriasi è preferibile utilizzare farmaci poco potenti in genere topici; per forme gravi di notevole estensione e gravità la scelta sarà rivolta verso terapie sistemiche,

spesso piuttosto impegnative.

I trattamenti sia locali che sistemici devono essere ciclici non continuativi per ridurre i rischi di tossicità ed effetti collaterali. E' fondamentale l'istruzione del paziente in modo che esso possa comprendere vantaggi e svantaggi delle diverse terapie. Riuscire a far capire al paziente psoriasico l'importanza del trattamento di mantenimento è aiutare moltissimo la cura della psoriasi. Al paziente va poi spiegato di evitare comportamenti che possono peggiorare la malattia: abuso di alcool e caffè (17); aumento di peso; assunzione di determinati farmaci quali beta bloccanti, stress (18), grattamento delle lesioni, indumenti in lana o fibre sintetiche utilizzando meglio cotone o fibre naturali, evitare cibi come insaccati, carne, uova, fritti, burro e margarina a favore degli acidi grassi poliinsaturi.

E' molto importante costruire un buon rapporto di empatia tra medico paziente (19).

TRATTAMENTO TOPICO

Cheratolitici

Sono prodotti che assicurano il decapaggio delle lesioni cioè la rimozione delle squame preparando le lesioni psoriasiche alla successiva applicazione di altri trattamenti topici più specifici, che altrimenti risulterebbero meno attivi per la presenza della squama

stessa, inoltre aiutano l'idratazione prevenendo la formazione delle ragadi. E' importante segnalare l'aspetto psicologico di togliere le squame, che da molti pazienti viene vissuto come una liberazione. Il più utilizzato è l'acido salicilico da solo o associato a prodotti riducenti (catrame, antralina (46), corticosteroidi); nell'adulto è usato in concentrazioni variabili tra il 3 e il 10% a seconda dell'estensione e dell'entità dell'ipercheratosi; nel bambino le concentrazioni vanno ridotte allo 0,5- 1% e le applicazioni devono interessare aree limitate, dato il relativo maggior rischio di intossicazione salicilica (acidosi). Possono essere applicati 1 o 2 volte al giorno a secondo dell'effetto decappante che si vuole ottenere sulla lesione. In concentrazioni ridotte e in formulazioni come shampoo l'acido salicilico è utilizzato anche sul cuoio capelluto.

Le preparazioni galeniche solfo-saliciliche, ben tollerate, uniscono gli effetti desquamanti dell'acido salicilico a quelli cheratoplastici dello zolfo.

Le creme all'urea ad alta concentrazione (15-30%) hanno anch'esse azione cheratolitica. Solitamente i prodotti con urea sono utilizzati su lesioni poco infiltrate o in un periodo successivo all'uso di cheratolitici più aggressivi, come trattamento di mantenimento.

Altri prodotti cheratolitici sono il glicole propilenico e i derivati degli alfa idrossiacidi (acido lattico, acido glicolico) che vengono talvolta utilizzati per sedi specifiche o per situazioni particolari.

CATRAME

I catrami terapeutici derivano dalla distillazione a secco del carbon fossile (coaltar o catrame minerale) o da alcuni vegetali (olio di cade), o da schisti bituminosi (ittiolo).

Sono costituiti da una mistura complessa di numerose sostanze la cui composizione chimica e attività biologica ancora oggi non è del tutto chiara.

Pertanto è impossibile avere una perfetta standardizzazione dell'effetto biologico e terapeutico di tali sostanze.

Da più di un secolo il catrame è usato nel trattamento della psoriasi, inizialmente introdotto con metodi empirici, oggi gli viene attribuita una probabile azione antimitotica.

Il **coaltar** è sicuramente il più efficace dal punto di vista terapeutico, specie nella psoriasi a placche. E' un fluido di colore nero, vischioso, con odore sgradevole che ne limita la praticità nella medicazione locale, specie a domicilio. Può essere usato puro o in soluzione alcolica a concentrazione variabile fino al 20 %; può essere incorporato in unguenti al 5-10% o in paste. In commercio esistono preparati di catrame in associazione con cortisonici o acido salicilico.

Può dar luogo a fenomeni di sensibilizzazione o fotosensibilizzazione.

L'**ittiolo** è un prodotto derivante dalla distillazione a secco di uno

schisto bituminoso che ha caratteristiche simili al coaltar, contiene il 10% di zolfo ed è incompatibile con acidi, alcoli, sali di ferro e piombo. E' da molti anni usato per la sua azione anti-infiammatoria e vasocostrittrice.

E' solubile in acqua ed è quindi formulato spesso in preparazioni acquose.

I **catrami vegetali** (di pino, betulla, faggio, olio di cade) sono presenti in molte creme, shampoo, additivi da bagno, ma spesso associati al coaltar.

L'associazione combinata di catrame e raggi UVB è notevolmente efficace nel trattamento della psoriasi, per il sommarsi dei rispettivi effetti terapeutici.

Tale associazione nota con il nome di “metodo di Goeckerman” consiste nel medicare le chiazze più volte al dì con coaltar al 2-5% (96) a seconda dell'infiltrazione delle chiazze psoriasiche, quindi si procede alla loro irradiazione con raggi UVB. L'irradiazione è giornaliera: si inizia con una dose sub-eritematosa e si aumenta progressivamente fino a raggiungere o superare di poco quella eritematosa (98).

In un recente studio si evidenzia che gli psoriasici trattati con catrame non hanno avuto un'augmentata incidenza di tumori cutanei come si era sospettato in passato, pertanto l'effetto cancerogeno osservato in passato in alcuni animali da esperimento e in lavoratori cronicamente esposti (spazzacamini) non deve più far temere l'uso di questi prodotti (42).

DITRANOLO

Il ditranolo (1, 8-diidrossi-9- antrane) o antralina, deriva dalla resina di estrazione di una pianta brasiliana.

Si ritiene che il ditranolo determini un'inibizione della proliferazione cellulare e penetri rapidamente nella cute psoriasica, non possiede tonicità sistemica e dà raramente allergia da contatto; però è irritante e macchia di marrone o bruno giallastro la cute e i tessuti in modo indelebile e per questo non è mai stato molto apprezzato.

Il ditranolo si utilizza in unguento, pasta, crema, o come tintura in concentrazioni dallo 0,05% al 3% (45). Il trattamento classico consiste nell'applicazione del farmaco a bassa concentrazione (0,05-1% in vaselina) sulle chiazze; nei giorni e nelle settimane seguenti si aumenta gradualmente la concentrazione fino allo 0,5-1% e si continua poi con la stessa concentrazione fino alla risoluzione delle placche.

In base a studi di cinetica cellulare, è stato proposto un metodo terapeutico alternativo: "short contact therapy". Consiste nell'applicazione di ditranolo ad alta concentrazione (1-2% in vaselina) sulle chiazze per brevi periodi (10-30 minuti). Successivamente il preparato viene rimosso con olio e sapone liquido a ph acido. Il trattamento, che è piuttosto efficace, viene ripetuto quotidianamente, mentre vengono aumentate

progressivamente sia le dosi di UVB sia la concentrazione del ditranolo (da dosi iniziali di 0, 01-0, 05 % a dosi di 0, 5-1 %). Questo trattamento consente di ottenere la risoluzione delle chiazze in circa 3-4 settimane ed ha il vantaggio di poter essere eseguito anche ambulatoriamente o in regime di day- hospital.

Il ditranolo è indicato per la psoriasi a placche. Non è utilizzabile nelle localizzazioni alle pieghe o ai genitali, o al volto, perché eccessivamente irritante e ci sarebbe il rischio di peggiorare la situazione; lo stesso per la psoriasi eritrodermica e pustolosa.

CORTISONICI

I cortisonici per uso topico sono sicuramente efficaci nella psoriasi, ove probabilmente agiscono sia direttamente sulla proliferazione dei cheratinociti, sia indirettamente per la loro azione immunomodulatrice, antiinfiammatoria e vasocostrittrice. Sono disponibili in varie formulazioni: lozione, crema o unguento, da soli o in associazione con cheratolitici (acido salicilico) o riducenti (catrame) o derivati della vitamina D (calcipotriolo).

Rispetto al ditranolo e al catrame i cortisonici offrono il vantaggio di non essere irritanti, di essere facili da applicare e di non sporcare.

Il rischio principale della terapia cortisonica topica è la presenza di effetti collaterali, sia locali che sistemici, soprattutto se vengono impiegati preparati ad alta potenza e in occlusiva.

I possibili effetti collaterali derivanti dall'impiego degli steroidi topici sono: le striae cutis distensae, l'atrofia cutanea cioè il progressivo assottigliamento dell'epidermide trattata con successiva comparsa di teleangectasie e talvolta porpore; dermatite periorale (eruzione acneiforme in regione periorale), sepsi locale (spesso si notano follicoliti); immunosoppressione; glaucoma; psoriasi pustolosa generalizzata (l'abuso di steroidi provoca il viraggio di una normale psoriasi a chiazze in una forma più grave pustolosa); sensibilizzazione da contatto; sindrome di Cushing; ritardo nell'accrescimento.

Per la possibilità di tutti questi effetti collaterali si tende oggi a preferire l'uso di forme a bassa - media potenza e a ridurre la frequenza delle applicazioni. Al fine di evitare la perdita di efficacia di una molecola steroidea, bisogna istituire un regime di rotazione con altre molecole di uguale potenza o meglio sospendere periodicamente l'applicazione. La sospensione degli steroidi deve sempre essere progressiva, onde evitare pericolosi rebounds, cioè riacutizzazioni della psoriasi (flares up).

L'infiltrazione intralesionale con cortisonici (Triamcinolone acetone 10 mg/ml) è da evitare, al limite si può utilizzare per il trattamento di singole placche di lunga durata e molto infiltrate dove si dimostra molto efficace e in grado di indurre una remissione delle lesioni di lunga durata.

CALCIPOTRIOLO

E' un analogo sintetico della vitamina D, si ritiene che l'efficacia del farmaco derivi principalmente da un'azione di inibizione sulla crescita dei cheratinociti o forse da un'azione immunomodulante sulla funzione dei T linfociti, la cui attivazione è ritenuta sempre più importante nella patogenesi della psoriasi (48).

L'effetto antipsoriasico del calcipotriolo è stato documentato da numerosi studi clinici. E' stato dimostrato un risultato positivo significativo fin dalla prima settimana di trattamento, ma il miglioramento più importante si ha in genere dopo 8 settimane di cura.

Si utilizza nel trattamento di forme di lieve e media entità con estensione limitata alla superficie corporea. Va applicato 2 volte al giorno, mattina e sera, senza occlusione. Dopo la sospensione del trattamento si hanno talvolta graduali recidive che in genere compaiono nei due mesi successivi, raramente si hanno rebounds violenti. Con due applicazioni giornaliere si ottiene un migliore risultato terapeutico, spesso successivamente, si passa ad una terapia di mantenimento con applicazioni meno frequenti.

E' un farmaco potente, di solito ben tollerato seppur talvolta si è osservata un'irritazione cutanea che interessa la cute lesionale e perilesionale e si manifesta con una sensazione di bruciore o tensione cutanea in genere transitoria e di scarso rilievo clinico.

Non devono essere sottovalutate le possibilità di effetti tossici tipo

intossicazione da vitamina D (ipercalcemia e ipercalciuria) da assorbimento percutaneo di elevate quantità di principio attivo, comunque se non si superano i 100 gr/settimana non si osservano sicuramente variazioni nei livelli del calcio sierico, e del metabolismo osseo anche per trattamenti prolungati (più di un anno). Se ad un controllo si determina un aumento della calcemia, in genere la sospensione dell'applicazione del farmaco in pochi giorni porta alla normalizzazione del quadro sierico. Il farmaco seppur non ha dato effetti teratogeni su animali da esperimento non va usato in gravidanza.

Può essere usato in associazione con raggi ultravioletti di tipo A o B, e spesso migliora il risultato di tali terapie (47).

TACALCITOLO

E' anch'esso un analogo sintetico della vitamina D, studiato per la cura della psoriasi. Si lega ai recettori nucleari della vitamina D3 presente nei cheratinociti e nelle cellule immunitarie con stimolazione dei cheratinociti alla differenziazione, inibizione della proliferazione cheratinocitaria, modulazione di molecole di adesione.

E' un farmaco che presenta risultati sovrapponibili a quelli del calcipotriolo ma ha maggiori effetti sul metabolismo del calcio. Si utilizza in monoapplicazione giornaliera (48).

TERAZOTENE

E' un innovativo farmaco che migliora significativamente il trattamento topico della psoriasi, in particolare delle forme molto infiltrate. Fa parte dei retinoidi, che sono un gruppo di farmaci particolarmente utilizzati per via sistemica. Questa molecola consente di agire sulle principali componenti fisiopatologiche della psoriasi avendo come azione una normalizzazione del processo di differenziamento del cheratinocita, e ne blocca la proliferazione riducendo l'inflammatione psoriasica.

Secondo gli studi di Lowe la somministrazione di tarazotene gel allo 0,1% una volta al giorno ha mostrato un'attività terapeutica simile ad un cortisonico di elevata potenza somministrato due volte al giorno; a conferma di questo afferma che dopo 8 settimane di trattamento con tarazotene per lesione ai gomiti e alle ginocchia, si ottiene un miglioramento uguale a quello che si ha con la somministrazione di fluocinomide (steroidi di elevata potenza). Si può unire questo prodotto con l'uso degli UVB (99).

Gli effetti collaterali sono pochi e consistono in prurito, irritazioni ed eritemi locali. Le indagini di laboratorio sulla tollerabilità non hanno rilevato modificazioni clinicamente significative ed imputabili al trattamento sia dei parametri ematologici che di quelli ematochimici standard (61).

EMOLLIENTI

L'uso regolare di un emolliente è una misura semplice, spesso trascurata, che può dare sollievo al prurito e alla desquamazione.

Un emolliente andrebbe sempre usato come complemento in corso di terapia con catrame o cortisonici o in associazione alla short contact therapy con ditranolo. Blandi emollienti sono utili nel trattamento topico delle psoriasi eritrodermiche e pustolose.

Nelle forme guttate l'associazione di emollienti al trattamento con UVB determina una idratazione della pelle che abbassa la soglia di eritema e migliora i risultati conseguibili con tempi di esposizione minori.

L'uso di olii da bagno idrodispersibili o di estratti colloidali vegetali, rappresenta un'ulteriore possibilità di complemento terapeutico.

TRATTAMENTI TOPICI DI MINOR IMPIEGO

La ciclosporina, molto valida per via sistemica, fino ad oggi ha dimostrato scarsa efficacia per uso topico, probabilmente da attribuire alla scarsa capacità di penetrazione cutanea del farmaco.

Il methotrexate e la idrossiurea usati topicamente hanno dato risultati sempre molto scarsi, tuttavia alcune pubblicazioni segnalano una certa efficacia del methotrexate topico a

concentrazioni da 0,1 a 1 % veicolato in preparazioni capaci di assicurare una adeguata penetrazione del farmaco.

La mecloretamina (mostarda azotata) si è dimostrata utile alla concentrazione topica da 0,001 a 0,05% in soluzione acquosa. Tale prodotto causa spesso sensibilizzazione allergica da contatto, che ne limita fortemente l'uso.

Il 5-fluoro-uracile in crema o unguento può essere efficace nella psoriasi, ma è molto difficile da usare perché spesso provoca un'intensa infiammazione o fenomeni di necrosi in sede di applicazione. Alcuni studi segnalano l'efficacia dell'associazione del 5-fluoro-uracile all'1% con urea al 20% veicolati in crema, nel trattamento dell'onicopatia psoriasica.

Le terapie possono essere applicate in diverso modo: l'uso della medicazione oclusiva, in cui un emolliente, un cheratolitico, o un corticosteroide viene applicato in sedi poi avvolte in un foglio impermeabile di polivinile, consente di avere risultati significativamente migliori di quelli ottenuti con la semplice applicazione del farmaco.

Attualmente anziché il foglio di polivinile, che veniva mal tollerato dal paziente, e andava sostituito quotidianamente e si rompeva facilmente, viene utilizzato un bendaggio idrocolloide che è un sottile foglio che viene rimosso dopo una settimana, ed è costituito da una parte esterna di poliuretano in grado di trattenere l'umidità cutanea, e da una parte interna composta da gelatina, pectina e carbossimetilcellulosa. L'occlusione può essere effettuata

anche senza farmaci; in questo caso solo la terapia idrocolloide si rivela in grado di fare regredire le lesioni psoriasiche.

Dopo una settimana di trattamento l'ispessimento cutaneo e la desquamazione sono significativamente ridotte, e dopo tre settimane anche l'eritema regredisce. Il meccanismo d'azione della terapia non è noto. Fry ha dimostrato che l'occlusione provoca una diminuzione dell'indice mitotico dell'epidermide psoriasica dopo 4 giorni e la ricomparsa del granuloso dopo 2 settimane. A distanza di 10 settimane si assiste alla completa risoluzione delle lesioni.

Recentemente è stato dimostrato da Lotti e coll. che la terapia occlusiva (al pari di altri trattamenti topici e sistemici come il betametasone e la PUVA) è dotata di attività antagonista dell'attivatore del plasminogeno.

Gli attivatori del plasminogeno (PAs) sono presenti nell'epidermide psoriasica, mentre non sono rilevabili nell'epidermide normale, nell'epidermide indenne dei pazienti psoriasici, nell'epidermide psoriasica dopo trattamento con antralina e nelle placche psoriasiche sottoposte a trattamento con retinoidi; pertanto l'attività PAs nella psoriasi è considerata un marker di attività della malattia. E' stato dimostrato che dopo una settimana di trattamento esclusivamente occlusivo (cioè senza farmaci), l'attività PAs dell'epidermide psoriasica è marcatamente diminuita. Ciò può spiegare almeno in parte l'effetto terapeutico dell'occlusione idrocolloide, e apre un interessante spiraglio sulla modulazione biofisica degli eventi fisiopatologici cutanei.

La terapia topica della psoriasi va riservata alle forme localizzate con placche isolate e stabili, l'uso della terapia topica deve essere costante per ottenere dei risultati, ma tale trattamento è spesso considerato noioso da parte del paziente che lo attua malvolentieri e incostantemente.

TERAPIA SISTEMICA

La terapia sistemica nella psoriasi si deve prendere in considerazione nel trattamento della psoriasi pustolosa, artropatia e nella forma eritrodermica.

Inoltre vi è indicazione nella psoriasi volgare che non risponde ai trattamenti topici convenzionali o con interessamento di estese aree cutanee ($> 0 =$ al 10 %).

Si può attuare anche nelle forme localizzate ma particolarmente invalidanti, sia sul piano sociale che lavorativo, quando vi è il coinvolgimento di viso e mani (62).

La scelta di un farmaco si basa su alcuni parametri quali la forma di psoriasi, ma anche l'età, il sesso, fattori stagionali e costituzionali che possono costituire fattori limitanti. Il migliore trattamento sistemico, almeno fino a quando non avremo una cura definitiva, è quello con più alto rapporto efficacia/effetti collaterali. Tale indice varia a secondo delle diverse fasi della malattia

(riacutizzazione o remissione), dello stile di vita del paziente, dei precedenti risultati terapeutici, della presenza di concomitanti malattie, della comparsa di effetti collaterali, etc.

La terapia sistemica può essere associata a quella topica per ottenere risultati migliori in minor tempo ed evitare quindi, il più possibile una tossicità sistemica.

In tutti i casi comunque il bilancio tra effetti collaterali e terapeutici deve essere sempre a favore di questi ultimi.

Passiamo ora in rassegna i vari farmaci utilizzati per trattamenti sistemici.

METOTREXATE

Il metotrexate è stato il primo farmaco sistemico efficace usato per la cura della psoriasi fin dal 1958. Si è dimostrato molto efficace in vari studi clinici, con remissione nel 80-90 % dei pazienti. Si è rivelato efficace costantemente in tutte le forme di psoriasi e in particolare in quella artropatica e nelle forme pustolose ed eritrodermiche (63, 64) .

Il metotrexate è un antimetabolita analogo dell'acido folico. Agisce inibendo la diidrofolato reduttasi (DHFR), un enzima chiave nel metabolismo del folato intracellulare nella sintesi del DNA ed RNA. Ad alte concentrazioni inibisce quindi la sintesi degli acidi nucleici DNA e RNA.

La sua efficacia non è dovuta solamente all'azione antimetabolica che

esso esercita sul cheratinocita, ma anche alla sua azione immunosoppressiva.

Induce la soppressione dell'espressione delle molecole di adesione intercellulare delle cellule T. Induce inoltre l'apoptosi e l'inibizione delle cellule T e favorisce la produzione di alte concentrazioni di adenosina, potente mediatore antiinfiammatorio endogeno.

In letteratura sono proposti molti schemi terapeutici: si va da una singola somministrazione settimanale (per os, ev, o im) da 7 a 30 mg (secondo la prescrizione) ad una somministrazione trisettimanale di 2,5-7,5 (in genere 5 mg) assunte con 12 ore di intervallo su un periodo superiore alle 24 ore.

Con questi due schemi non ci sono sostanziali differenze in termini di risultati clinici o di effetti tossici (che però sembrano ridotti nella somministrazione trisettimanale) in quanto la concentrazione intracellulare che si ottiene è uguale. Con dosi basse i migliori risultati clinici si ottengono dopo un mese; nella psoriasi artropatica sono necessari tempi più lunghi (fino a tre mesi) per la remissione del dolore e una migliore funzionalità articolare, in seguito si possono diminuire le dosi o allungare l'intervallo tra una somministrazione e l'altra.

E' in discussione la necessità di far precedere al trattamento una biopsia epatica, che però diventa necessaria qualora ci sia l'evidenza di dati di laboratorio anormali o una pregressa epatite, o se è stata superata la dose cumulativa totale di 1,5–2 gr di metotrexate.

La funzionalità renale va monitorata in tutti i pazienti ma soprattutto in quelli a rischio. I pazienti a rischio sono coloro che riferiscono un elevato consumo di alcool attuale o pregresso.

A rischio anche coloro che presentano alterazioni degli esami di funzionalità epatica, coloro che hanno fatto uso di droghe per via endovenosa, coloro che sono affetti da diabete e obesità.

Gli esami di laboratorio da eseguire prima di iniziare la terapia con metotrexate sono: emocromo con formula leucocitaria, creatinina, clearance creatinina, transaminasi e fosfatasi alcalina, bilirubina ed esame completo delle urine, HBV/HCV, test di gravidanza e Rx torace.

Successivamente una volta alla settimana e poi mensilmente è necessario controllare l'emocromo con formula leucocitaria, le transaminasi, la creatinina e l'esame delle urine.

Ogni 4 mesi è necessario controllare l'albumina e l'emoglobina.

Ogni anno controllare: urea, creatinina, cloro e Rx torace.

Una modesta piastrinopenia e leucopenia non precludono il trattamento a lungo termine.

Se la clearance della creatinina è inferiore a 50 ml/min il farmaco è controindicato.

I più comuni effetti collaterali della somministrazione del metotrexato sono: malessere e nausea (specialmente nei primi giorni di trattamento), disturbi gastroenterici, stomatite, enterite, cefalea, leucopenia e caduta dei capelli.

Meno frequenti : astenia, vertigine, vomito, trombocitopenia e

anemia megaloblastica. Raramente : brividi, febbre, sensazione di bruciore cutaneo, ecchimosi, ulcerazioni di lesioni psoriasiche, reazioni fototossiche, depressione, sonnolenza e anoressia.

Tra gli effetti collaterali a lungo termine il più preoccupante è lo sviluppo di una epatite tossica cronica e in alcuni casi, un quadro di cirrosi o fibrosi epatica.

Una dose cumulativa compresa tra i 2000 mg e i 4000 mg comporta spesso una fibrosi epatica in una buona percentuale di pazienti, anche in presenza di indici di funzionalità epatica normali. Se il farmaco viene dosato correttamente non esistono problemi di epatotossicità.

L'effetto teratogeno del metotrexate è certo, si deve quindi non somministrare qualora sia in programma un concepimento a breve termine.

La contraccezione deve essere protratta per almeno tre mesi dopo la sospensione del farmaco sia per l'uomo che per la donna.

E' importante considerare l'interazione con altri farmaci per cui è da evitare l'uso di probenecid, cloramfenicolo, sulfonamidi, fentoina, tetraciline, retinoidi salicilati, fenilbutazone, furosemide e altri diuretici. Se il paziente è in terapia con corticosteroidi bisogna prestare attenzione agli effetti collaterali cumulativi sul tratto gastroenterico e sulle difese immunitarie. Il metotrexate può essere associato a UVB e PUVA terapia (65, 67).

CICLOSPORINA

Da ormai circa 20 anni la ciclosporina viene utilizzata, oltre che nella profilassi del rigetto dei trapianti d'organo e anche nella cura della psoriasi.

E' un undecapeptide ciclico fortemente idrofobico costituito da 11 aminoacidi che fu per primo scoperto nei primi anni 70 nelle spore del fungo *Tolypocladium inflatum* Gams.

Fu dapprima introdotto nella medicina dei trapianti con il nome di Sandimmune e venne in seguito utilizzato nelle altre malattie immunomediate. L'assorbimento della ciclosporina era lento, incompleto, difficile da calcolare e dipendente dai livelli di acidi biliari. Oggi viene usata in forma di microemulsione (Neoral) e ha dimostrato un più completo assorbimento che è meno dipendente dalla produzione di bile e come risultato la dose si correla meglio con i livelli ematici di ciclosporina.

E' un farmaco con alto potere immunosoppressore, che agisce bloccando la produzione di IL-2 e riducendo il numero di linfociti T con conseguente riduzione delle altre citochine, blocco del reclutamento dei monociti, delle cellule dendritiche presentanti l'antigene, dell'ulteriore reclutamento dei linfociti T e della proliferazione dei cheratinociti tramite ridotta produzione di IFN – gamma, IL-2, TNF – alfa, IL – 17, IL-22 e IL-23. Riduce inoltre i fattori di crescita vascolari endoteliali coinvolti nell'angiogenesi

(71).

La dose iniziale è da 2,5 a 3 mg/kg/die divisi in due somministrazioni giornaliere, ma comunque il protocollo deve essere adattato in base alla risposta clinica (69).

Se dopo un mese di terapia non si osserva miglioramento, il dosaggio può essere aumentato di 1 mg/kg/die ogni due settimane. E' importante non superare i 5-6 mg/kg/die. Ottenuto il massimo beneficio, di solito dopo due mesi di trattamento, è opportuno iniziare la riduzione graduale del farmaco di 0,5 mg/kg/die ogni due settimane fino a sospensione.

E' fondamentale il monitoraggio della creatinina, e il controllo prima ad un mese di trattamento di tutti i principali parametri di laboratorio inclusi bilirubina, enzimi epatici, potassio, magnesio, acido urico, lipidi sierici ed esame completo delle urine. Inoltre è importante il controllo periodico della pressione arteriosa, in particolare della diastolica.

Il principale effetto collaterale di questo farmaco è la nefrotossicità, cioè la diminuzione della funzionalità renale che determina: aumento della creatinina, della potassiemia e della uricemia e abbassamento della magnesemia.

Questi effetti sono dose – dipendenti e reversibili. Solamente con dosi superiori a 10 mg/kg/die sono state riscontrate alterazioni irreversibili come le fibrosi interstiziali, le atrofie tubulari e le alterazioni arteriolari.

Non si hanno ancora dati certi sul temuto rischio relativo

all'insorgenza di linfomi e carcinomi conseguenti ad una terapia a lungo termine con la ciclosporina, legato verosimilmente all'effetto immunosoppressivo. Si è osservata però, un' aumentata incidenza di carcinomi spinocellulari.

L'ipertensione arteriosa è segnalata in più del 50 % dei pazienti trattati. Nella maggior parte degli studi effettuati è emerso che l'ipertensione è dose – dipendente, risponde al trattamento con calcio antagonisti ma non agli ACE inibitori; qualora si avesse una mancata risposta all'anti-ipertensivo la ciclosporina deve essere sospesa.

I pazienti che presentano altri fattori di rischio, quali obesità, malattie vascolari o una anamnesi familiare positiva, hanno un' aumentata incidenza di sviluppare ipertensione in corso di trattamento con ciclosporina. L'uso di diuretici si associa a nefrotossicità pertanto se ne sconsiglia l'uso contemporaneo.

In corso di terapia con ciclosporina si osserva spesso un' aumentata incidenza di infezioni cutanee quali follicoliti, verruche volgari, herpes simplex e herpes zoster. L'impiego concomitante di un antibiotico è da attuare con attenzione per la potenziale nefrotossicità.

Altri effetti collaterali segnalati sono mialgie, nausea, astenia, cefalea, parestesie, iperplasia gengivale, ipertricosi che sono in genere transitori e non tali da far sospendere il farmaco. Possibile anche un'alterazione degli indici di funzionalità epatica, del colesterolo e dei trigliceridi.

E' bene non associare ciclosporina e UVB o PUVA terapia, poiché per l'immunosoppressione indotta dalla prima, può essere potenziata l'azione cancerogena indotta dalle seconde (73).

L'associazione con retinoidi ad alte dosi ha mostrato solo modesti miglioramenti terapeutici, mentre l'associazione con terapia topica corticosteroidica è risultata efficace. La ciclosporina deve essere riservata ai pazienti con psoriasi grave non responsiva o con controindicazioni all'impiego di altre terapie (66, 72, 74).

Va evitata nei pazienti con problemi di etilismo o abuso di farmaci e in quelli non collaboranti.

Il paziente va seguito con controlli clinici (monitoraggio della creatinemia e della PA) ogni due settimane nei primi tre mesi, in seguito si programmano controlli con cadenza mensile. Alla sospensione del farmaco è molto frequente la comparsa di recidive, indipendentemente dalla dose assunta.

RETINOIDI

Il primo studio con l'etretinato fu pubblicato nel 1975 mentre il primo con l'acitretina nel 1984. Entrambi i retinoidi sono stati approvati per il trattamento della psoriasi in contrasto con l'isotretinoina che non fu approvata per questa indicazione. L'etretinato è stato dimostrato essere più efficace che l'acitretina alla stessa dose. Comunque l'acitretina ha una più corta emivita e una più bassa lipofilia rispetto all'etretinato. E per questo motivo

soltanto l'acitretina è disponibile come retinoide sistemico nella maggior parte dei Paesi Europei dal 1988.

Le indicazioni approvate per l'acitretina sono le psoriasi gravi che non possono essere migliorate con i trattamenti topici o con la fototerapia o la psoriasi pustolosa e eritrodermica.

Il retinoide più comunemente usato è l'acitretina (Neotigason).

Il suo meccanismo d'azione è legato alle sue proprietà immunosoppressive e antiproliferative. Nella cute l'acitretina riduce l'attività proliferativa e favorisce la differenziazione dei cheratinociti epidermici inibendo anche la produzione del fattore di crescita vascolare endoteliale e la migrazione dei neutrofili. I retinoidi anche inibiscono l'induzione dei Th 17 mediata dall'IL 6 che giocano un ruolo fondamentale nella patogenesi della psoriasi promuovendo la differenziazione delle cellule T regolatrici.

Dopo l'introduzione orale tra il 36 e il 95 % dell'acitretina è assorbita nell'intestino. Si lega all'albumina ma non si deposita nei tessuti adiposi ed è escreta più rapidamente dell'etretinato.

Il loro uso va riservato per forme di psoriasi importanti e debilitanti quali: psoriasi pustolosa generalizzata, psoriasi pustolosa palmo – plantare persistente, acrodermatite di Hallopeau, psoriasi volgare grave ed estesa, psoriasi eritrodermica, psoriasi resistente e intollerante a foto chemioterapia e la forma artropatica. Rappresenta il trattamento di scelta nella psoriasi pustolosa.

L'acitretina è somministrata a dosi di 0.3-0.5 mg/Kg/die ed è consigliabile iniziare la terapia a basse dosi (10-20 mg/die) che

saranno poi progressivamente aumentate o diminuite in base alla comparsa o meno di effetti collaterali (75, 78, 82).

Gli effetti collaterali più frequenti sono: cheilite (segno clinico di sufficiente biodisponibilità), secchezza della mucosa orale, nasale, oculare, la desquamazione cutanea in sede palmo plantare, il prurito e l'aumentata fragilità cutanea. In seguito a terapie prolungate si osservano anche: alopecia (reversibile), alterazioni ungueali, blefarocongiuntivite, talvolta papilledema, ipertensione intracranica benigna e riduzione della visione notturna.

A livello ematico si riscontra un aumento dei livelli sierici dei trigliceridi, del colesterolo e con minore frequenza delle transaminasi. Questo può aumentare nel tempo il rischio di aterosclerosi e di patologie cardiovascolari. Inoltre bisogna monitorare mensilmente i trigliceridi e il colesterolo.

Ancora una volta si tratta di una terapia che impone una selezione rigorosa dei pazienti e una sorveglianza clinica e di laboratorio altrettanto scrupolosa.

Il rischio più importante è rappresentato dalla forte potenzialità teratogena che persiste dopo la sospensione del farmaco per cui bisogna evitare il concepimento con sicuri metodi contraccettivi sia durante il trattamento ma anche a distanza di due anni a causa dell'accumulo delle molecole del farmaco nel tessuto adiposo. E' inibito anche l'allattamento.

Altro fattore limitante la terapia a lungo termine sono le alterazioni scheletriche e in particolare l'ossificazione dell'inserzione dei

legamenti longitudinali intervertebrali (fattore non reversibile), la spondilosi degenerativa e l'osteoporosi.

L'epatotossicità non è così marcata come per il metotrexate, sebbene siano stati riportati casi di epatotossicità acuta.

I retinoidi possono essere associati a terapia UVB, PUVA e corticosteroidica (76, 77).

E' meglio comunque evitare la contemporanea assunzione di tetracicline per il possibile aumento della pressione endocranica, l'assunzione di alcol e l'eccessiva esposizione solare. E' consigliabile inoltre una dieta a basso contenuto lipidico e di carboidrati.

ESTERI DELL'ACIDO FUMARICO

La terapia sistemica con gli esteri dell'acido fumarico è iniziata in Germania nel 1994.

La preparazione Fumaderm contiene Dimetilfumarato (DMF) e tre sali di etil idrogeno fumarato.

I fumarati hanno una riconosciuta efficacia clinica sulla psoriasi dal 1959.

Il dimetil fumarato è rapidamente metabolizzato e il monometil fumarato può essere cercato nel sangue come metabolita.

Il DMF e il monoestere inibisce la maturazione delle cellule

dendritiche che giocano un ruolo importante nello sviluppo e nel mantenimento delle reazioni immunitarie che portano ad una risposta infiammatoria e inoltre induce l'apoptosi nelle cellule T attivate.

La dose va aggiustata a seconda del paziente e dipende dalla risposta terapeutica e dai possibili effetti collaterali. La dose più alta raccomandata è quella di 1, 2 gr/die di Fumaderm che corrisponde a 720 gr di DMF (sei tavolette di Fumaderm). La dose è aumentata sino a che una soddisfacente risposta clinica viene raggiunta.

Il trattamento può essere interrotto improvvisamente poiché effetto rebound e esacerbazioni pustolose, di solito, non occorrono.

Quando il Fumaderm è usato per trattare la psoriasi, un buon miglioramento è visto dopo 6, 8 settimane e che continua dopo trattamenti prolungati e dopo 16 settimane dal 50 al 70% dei casi raggiunge un PASI 75.

Come effetti collaterali abbiamo malesseri gastrointestinali fino al 60% dei casi, particolarmente nella prima settimana di terapia insieme a rash diffusi al volto, cefale e sensazioni di calore.

Leucopenia, linfocitopenia e eosinofilia possono essere osservati durante la terapia con i fumarati. In tali casi la dose va ridotta o interrotta.

Alcuni pazienti trattati fino a 14 anni non hanno sviluppato suscettibilità a infezioni o sviluppo di neoplasie.

Malattie gastrointestinali o renali ne controindicano l'assunzione

così come malattie del sangue.

Gli esami da fare prima dell'assunzione consistono nel esame emocromo, transaminasi, creatinina, esame delle urine e test di gravidanza da ripetere ogni 4 settimane.

I trattamenti con UVB e la PUVA si possono associare con il Fumaderm durante le prime 3 settimane di trattamento (70).

TERAPIE BIOLOGICHE

Le terapie biologiche comprendono sostanze studiate per bloccare specifiche tappe molecolari importanti nella patogenesi della psoriasi.

Tali molecole agiscono ad uno specifico livello del processo immunitario: alcune inibendo l'attivazione dei linfociti T, altre invece inibendo la proliferazione delle cellule T, modificano la risposta immunitaria attraverso il blocco selettivo di alcune citochine.

Gli agenti o molecole biologiche sono delle proteine, che possono essere estratte da tessuti animali o sintetizzate mediante tecniche di DNA ricombinante, capaci di simulare l'attività di normali proteine umane o di interagire con proteine circolanti o recettori cellulari.

Nella terapia della psoriasi sono state studiate tre tipi di molecole: **citochine umane ricombinanti o fattori di crescita**, proteine capaci di interagire con recettori cellulari e indurre l'attivazione;

anticorpi monoclonali, in grado di legarsi a proteine di superficie di cellule circolanti o tessutali; **proteine di fusione** caratterizzate da recettori umani che si legano al frammento Fc delle immunoglobuline umane.

La psoriasi può essere considerata una malattia immunomediata in cui l'attivazione dei linfociti T memory e la secrezione di citochine di tipo Th 1 rappresentano eventi fondamentali (39).

Sulla base di queste recenti acquisizioni immunopatogenetiche, gli agenti biologici intervengono mediante tre principali meccanismi di azione (68):

1)deplezione/inibizione dei linfociti T memory CD45RO+;

2)immunodeviiazione o “switching”;

3)blocco dell'attività di citochine proinfiammatorie.

1: Nella chiazza psoriasica, i linfociti T sono rappresentati principalmente dai linfociti T memory attivati (CD 45RO+) che producono citochine di tipo Th1.

Molti agenti biologici intervengono sui linfociti T memory, causando a) una deplezione, oppure b) una inibizione dell'attivazione e della migrazione dei linfociti T, con questo secondo meccanismo d'azione agisce

Efalizumab (RAPTIVA): è un anticorpo monoclonale, ricombinante umanizzato capace di legarsi al CD11a (anti – CD 11a), diretto contro la subunita' alfa dell'LFA – 1 (leukocyte function associated antigen-1) sui linfociti T.Quando il CD 11a si

lega all'ICAM – 1 (intercellular adhesion molecole – 1) sulle APCs (cellule presentanti l'antigene), produce un importante segnale co-stimolatorio. Inoltre il legame LFA – 1 – ICAM – 1 è necessario per l'adesione dei linfociti T nei tessuti, e quindi anche nella cute, interessati dalla flogosi (83, 85).

A tutt'oggi, tuttavia, l'Efalizumab è stato ritirato dal mercato dall'Agenzia Europea sui farmaci (EMA) e non rientra nelle terapie disponibili di prima scelta per un suo sospetto coinvolgimento nella comparsa di leucoencefalopatia progressiva multifocale in alcuni pazienti. Il Comitato per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha concluso che, per motivi di precauzione, i benefici dell' Efalizumab sono inferiori ai rischi che si corrono nel somministrarlo.

2) Nella lesione psoriasica sono presenti in elevata concentrazione citochine a fenotipo Th1, quali IL-2, INF gamma, IL – 8 e citochine pro infiammatorie quali IL – 1, TNF alfa, in minor concentrazione sono presenti citochine a fenotipo Th2, quali IL – 4, IL – 10 e IL – 11. Da ciò l'ipotesi che la risoluzione della psoriasi potesse essere ottenuta attraverso una immunodeviiazione, ossia uno spostamento della risposta immune prevalentemente Th 1 verso una maggiore risposta di tipo Th2 .

Il ripristino dell'equilibrio tra citochine Th1 e Th2 sarebbe ottenuto mediante la somministrazione di citochine Th2, capaci di contrastare l'attività di citochine Th1.

Agiscono con questo meccanismo:

Oprelvekin: una IL – 11 umana ricombinante, approvata dall’FDA per il trattamento della trombocitopenia indotta da chemioterapia.

Tenovil : citochina ricombinante.

3) Molte delle principali caratteristiche fenotipiche e patogenetiche della psoriasi, quali l’alterazione dei cheratinociti, l’angiogenesi, l’amplificazione della risposta immune, sono indotte da citochine quali IL – 2, INF – gamma, TNF – alfa, prodotte dai linfociti T attivati, cellule dendritiche e cheratinociti .

Le molecole biologiche possono legarsi ad alcune di queste citochine, disattivarle ed eliminarle esplicando i loro effetti su vari tipi di cellule presenti nella psoriasi.

Agiscono con questo meccanismo :

Adalimumab(HUMIRA):è un anticorpo monoclonale interamente umano ricombinante (prodotto con la tecnica del DNA ricombinante e purificato attraverso l’inattivazione specifica virale) anti-TNF-alfa, indistinguibile per struttura e funzione, dall’immunoglobulina naturale G1 (IgG1) da cui deriva ed è costituito da 1330 aminoacidi.

Il meccanismo d’azione del farmaco risiede nel bloccare l’interazione del TNF–alfa con il p55 e il p57, recettori espressi sulla superficie cellulare.

Il farmaco modifica così le risposte biologiche TNF–indotte, come per esempio, i livelli di molecole di adesione responsabili della

migrazione leucocitaria; è anche capace di distruggere, in presenza del complemento, le cellule che esprimono sulla superficie il TNF-alfa (79, 80). Dopo il trattamento con Adalimumab, i marcatori di fase acuta di infiammazione come VES e PCR e le citochine sieriche rapidamente diminuiscono.

Il dosaggio è di 40 mg/2 settimane s.c. attraverso auto somministrazione dopo una dose iniziale di 80 mg.

Come effetti collaterali abbiamo reazioni locali alla somministrazione come eritema, prurito, dolore e lievi emorragie.

Più raramente possiamo avere infezioni come polmonite, artrite settica, erisipela, diverticolite e pielonefrite. Reazioni avverse dell'apparato ematopoietico come la piastrinopenia e la leucopenia sono state riportate infrequentemente con Adalimumab che molto raramente causa la formazione di autoanticorpi che portano alla formazione di sindromi lupus simili.

Molto raramente e più frequentemente nei soggetti anziani possono comparire linfomi.

Anche se non vi è evidenza di rischi per la gravidanza, l'Adalimumab non è consigliato per tutta la durata della stessa così come per l'allattamento.

L'associazione con la PUVA terapia è sconsigliata per l'aumento del rischio di carcinomi cutanei così come l'associazione con la ciclosporina, gli altri biologici e il metotrexate per l'aumento dell'immunosoppressione.

Ci sono solamente alcuni studi aneddotici riguardanti

l'associazione con i retinoidi. Le terapie topiche cutanee come i corticosteroidi e la vitamina D sono permesse durante la cura con Adalimumab.

I controlli da effettuare prima del trattamento sono l'esame emocromocitometrico, le transaminasi, la creatinina, la VES, la PCR, l'esame delle urine, HBV/HCV, l'HIV, il test di gravidanza e lo screening per la TBC (incluso Rx torace).

Ogni 4, 12 mesi e poi ogni 3 mesi vanno ripetuti emocromo, la creatinina, le transaminasi, la creatinina, la VES, la PCR e l'esame delle urine.

Etanercept (ENBREL): è una proteina di fusione ricombinante umana del recettore p75 del TNF ed è formata dalla fusione del ligando extracellulare che lega il dominio del recettore umano per il TNF (TNFR2/p75) con la porzione Fc dell'Ig G1 umana.

Questa proteina lega anche con alta specificità e affinità il TNF alfa legato alla membrana e il TNF beta, prevenendo il legame di queste citochine con il recettore sulla superficie cellulare e inibendo così, i loro effetti pro infiammatori (82). Etanercept è lentamente assorbito dal luogo d'iniezione e si distribuisce in tutti i tessuti venendo eliminato nella bile e nelle urine.

Il dosaggio è di 25 -50 mg due volte/settimana per 12 settimane, il trattamento può essere continuato in base alle necessità cliniche del paziente.

Se il PASI 75 (o il minimo PASI 50) è raggiunto dopo 12 settimane

si usa lo schema 2 per 25 settimanalmente altrimenti se il PASI 75 non è raggiunto dopo 12 settimane si usa la posologia 2 per 50 settimanalmente fino a 24 settimane.

E' stato il primo trattamento approvato nel gennaio 2002 dall'FDA per l'artrite psoriasica, attualmente approvato anche per la psoriasi dal settembre 2004 (EMEA).

L'uso di Etanercept è apparso essere relativamente sicuro nel breve termine. Il rischio di insufficienza renale o epatica è rara (83).

Un recente studio che aveva seguito 464 pazienti per 96 settimane aveva mostrato non aumento dell'induzione di neoplasie o infezioni rispetto ai pazienti trattati con placebo o rispetto alla popolazione generale.

Come effetti collaterali nella sede di iniezione abbiamo infezioni, bronchiti, prurito e occasionalmente piastrinopenia, orticaria, angioedema, anemia, leucopenia, vasculiti e raramente tubercolosi e malattie demielinizzanti.

L'associazione con altri biologici, la ciclosporina e il metotrexate è sconsigliabile per l'aumentata immunosoppressione.

I controlli di laboratorio prima della somministrazione, ad un mese, a tre mesi e poi in seguito ogni tre mesi sono gli stessi che per gli altri "biologici".

Per evitare il rischio di riattivazione, i portatori cronici epatite B non dovrebbero essere trattati con Etanercept così come quelli con epatite C dovrebbero essere ben monitorizzati durante la terapia. Come tutti i farmaci immunosoppressivi dovrebbero essere

evitati in pazienti che hanno infezioni attive.

Inoltre sebbene al momento sia sconosciuto se i pazienti trattati con antagonisti del TNF siano più suscettibili a sviluppare linfomi e carcinomi cutanei, un rischio potenziale non può essere escluso per cui tali pazienti vanno monitorati in tal senso.

Per finire gli antagonisti del TNF non vanno somministrati a pazienti con malattie demielinizzanti e siccome, potenzialmente, possono aggravare o far insorgere un quadro di insufficienza cardiaca non vanno usati nei cardiopatici.

Infliximab (REMICADE): è un anticorpo monoclonale chimerico IgG1, umano–murino (25% murino), ottenuto da una linea cellulare ricombinante riprodotta in coltura ed ha alta affinità di legame per il TNF–alfa che lega con avidità e specificità e tramite la propria azione citotossica e inibitoria interferisce con i meccanismi fisiopatologici della psoriasi e delle altre malattie infiammatorie caratterizzate da una iperproduzione di TNF- alfa. Livelli aumentati di TNF–alfa si repertano nelle lesioni psoriasiche della cute e delle articolazioni e nel siero dei pazienti affetti. E' stato approvato dall'EMEA nel Settembre del 2005 ed è somministrato per via e.v. secondo precisi schemi terapeutici (5 mg/Kg, una infusione alla settimana e poi alla 2, alla 6 settimana e successivamente ogni otto settimane). Infliximab è somministrato e.v. per un periodo di due ore alla dose 5 mg/kg.

La risposta clinica significativa è prevista entro la seconda settimana di somministrazione.

Recentemente sono stati pubblicati alcuni lavori scientifici, in cui è segnalata l'efficacia del farmaco nella psoriasi pustolosa generalizzata ed in quella eritrodermia (84). E' necessario effettuare una attenta selezione dei pazienti candidati ad iniziare la terapia con infliximab, in particolare bisogna monitorare:

- esami ematochimici (emocromo con formula, funzionalità renale ed epatica, tasso e taslo, markers epatite, ANA, ds DNA);
- Rx torace (negatività per focolai pleuro – parenchimali in atto);
- Tine – test (negativo) e test di gravidanza;
- ECG (nella norma);

Controindicazioni assolute alla somministrazione di Infliximab sono le infezioni acute, la tubercolosi in fase attiva, l'insufficienza cardiaca di classe 3 e 4, l'epatite cronica B e l'ipersensibilità allo stesso preparato.

Reazioni all'infusione includono sintomi comuni come rossori, prurito mal di testa e orticaria e molto più raramente reazioni più gravi come shock anafilattico. La percentuale dei pazienti che sviluppa anticorpi all'infliximab varia dal 10 al 30% ed essi hanno un rischio aumentato di reazioni all'infusione che si affrontano diminuendo la velocità di infusione o fermandola temporaneamente. In questi casi può essere richiesto un pre trattamento con antiistaminici e corticosteroidi.

Frequentemente si formano anticorpi antinucleo in più del 50% dei pazienti che è stato associato anche se in pochi casi a quadri di

lupus eritematoso. In tali casi è bene interrompere il trattamento.

Di solito un aumento delle transaminasi maggiore o uguale a 150 U/L non determina l'interruzione del trattamento.

I linfomi e i non linfomi possono essere osservati con l'uso di antagonisti del TNF soprattutto i linfomi non Hodgkin con un tempo medio di comparsa dai 10 ai 21 mesi dopo l'inizio della terapia con Infliximab per cui vanno tenuti in considerazione durante il trattamento.

Vanno anche considerati casi di carcinoma cutaneo che possono insorgere in coloro che hanno assunto ciclosporina o che hanno effettuato PUVA terapia prima del trattamento.

Come tutti i biologici la somministrazione dell'Infliximab è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento.

La dose va calcolata sul peso del paziente e l'associazione con il metotressato (da 7,5 a 10 mg/settimana) può aumentare il rischio di infezioni durante la somministrazione ma probabilmente riduce l'incidenza di sviluppo di anticorpi anti DNA.

L'Infliximab è di solito associato a terapie locali come corticosteroidi e calcipotriolo ma non con la fototerapia per il rischio di carcinomi cutanei ed è divenuto il più comunemente usato TNF alfa antagonista.

Bisogna tuttavia informare il paziente mediante la "scheda di allerta" sulle possibili conseguenze del trattamento e quindi sottoscrivere il consenso informato.

ALEFACEPT

Alefacept è una proteina ricombinante di fusione di derivazione umana ed è stato il primo biologico ad essere approvato negli Stati Uniti e in Europa fu approvato in Svizzera nel 2004 (106).

Agisce con un duplice meccanismo d'azione:

- inibizione dell'attivazione e della proliferazione delle cellule T mediante il legame con il recettore CD 2 dei linfociti T e quindi bloccando l'interazione LFA – 3 e CD2
- l'apoptosi delle cellule T risultante nella riduzione selettiva in cellule T effettrici di memoria e quindi portando alla modificazione del processo infiammatorio nello psoriasico.

La dose consigliata è di 15 mg i.m. una volta la settimana per 12 settimane. Cicli di 12 settimane sono possibili ma con un intervallo tra i cicli di 12 settimane.

Il 21 % dei pazienti raggiunge il PASI 75 dopo 14 settimane. Gli effetti collaterali comprendono linfocitopenia (CD4), infezioni, reazioni allergiche e talvolta linfomi.

Le controindicazioni e i controlli sono gli stessi descritti per gli altri biologici.

I vaccini vivi attenuati non dovrebbero essere somministrati durante i trattamenti di ogni “biologico” e fino a 8 mesi prima e 3 mesi dopo.

I CD4 vanno valutati ogni 2 settimane e dopo 12 settimane di trattamento.

Vanno evitate gravidanze fino a 2 mesi dopo il trattamento.

La risposta iniziale è lenta in tutti i pazienti ma la terapia con l'UVB accelera la risposta iniziale.

Alefacept può essere associato con il metotressato, la ciclosporina e i retinoidi così come con la fototerapia, includendo quella a banda stretta che ne aumenta l'efficacia.

Alefacept può essere usato come primo "biologico" in pazienti che erano sottoposti a terapie sistemiche tradizionali basta che le vecchie terapie siano interrotte da 4 a 12 settimane prima (106).

I nomi generici degli anticorpi monoclonali chimerici finiscono tutti con il suffisso -ximab, gli anticorpi umanizzati con il suffisso -zumb, e quelli interamente umani con -umab.

Le proteine di fusione, anticorpo recettore, invece terminano con il suffisso -cept.

L'indicazione all'utilizzo della terapia biologica nella psoriasi è riservato a quei casi di: **Psoriasi cronica a placche di grado da moderato a severo nei pazienti adulti che non hanno risposto o che sono risultati intolleranti ad altri trattamenti sistemic inclusi Ciclosporina, Metotrexato e Puva.**

Le infezioni e l'eventuale rischio neoplastico rappresentano l'incertezza maggiore per il loro impiego clinico, anche se attualmente i rischi reali associati a tali terapie, sono ancora poco conosciuti, non ci sono dati certi a favore o contro un incremento del tasso di patologia neoplastica, inclusa la patologia linfoproliferativa, rispetto al resto della popolazione.

Le terapie sistemiche sono valutate nel progetto PSOCARE che è stato avviato nell'agosto 2005 a seguito di una determinazione dell'AIFA del 13 giugno 2005 (pubblicata sulla G.U. 146 del 25 giugno 2005).

PSOCARE è un programma di ricerca di largo respiro che intende valutare gli esiti a lungo termine dei trattamenti sistemiche per la psoriasi moderata e grave nel nostro Paese. Tale programma si applica tanto ai farmaci tradizionali, come metotrexato, ciclosporina, PUVA terapia e acitretina, quanto ai nuovi farmaci biologici.

Gli obiettivi del programma consistono nel valutare i profili di cura e identificare i fattori che determinano la decisione del trattamento sistemico della malattia, descrivere gli esiti a lungo termine del trattamento e il profilo di sicurezza dei diversi farmaci, stimare i benefici e i rischi delle varie opzioni terapeutiche, studiare i fattori prognostici per la risposta valutando l'impatto di decisioni nelle popolazioni escluse dagli studi clinici e infine identificare gruppi specifici di pazienti a rischio più elevato di cura inappropriata o di esiti sfavorevoli.

FOTOTERAPIA

Per le lesioni estese della psoriasi la fototerapia con sorgenti artificiali, è spesso il trattamento di scelta.

E' nota da moltissimo tempo l'azione benefica esercitata

dall'esposizione solare, per cui sono state create delle sorgenti artificiali per poterne usufruire in qualsiasi momento. Ci sono più di 50 anni esperienza, a seconda delle modalità soprattutto in Germania (86).

Vari spettri di UVB e UVA vengono usati per il trattamento della psoriasi. Originariamente era una banda larga degli UVB con lunghezza d'onda 280-320 che fu usata ma negli anni 80 la fototerapia cominciò a focalizzarsi sull'utilizzo della bande più strette. Lo sviluppo dei tubi fluorescenti a UVB a banda stretta con un picco di emissione a 311 nm rese possibile questa terapia. I laser ad eccimeri che emettono una luce UVB monocromatica di lunghezza d'onda di 308 sono stati sviluppati successivamente (91).

La foto chemioterapia che consiste nella somministrazione di psoraleni fotosensibilizzanti con seguente irradiazione e si usano lunghe d'onda da 320 a 400 nm sono state sviluppate fin dagli anni 70. I differenti tipi di foto chemioterapia includono la PUVA per via orale, la PUVA con crema e la balneofototerapia.

Le radiazioni elettromagnetiche che giungono alla superficie terrestre, filtrate durante l'attraversamento dell'atmosfera, si possono suddividere in radiazioni infrarosse (800 – 2500 nm) il 50%, spettro visibile (400–800 nm) il 40%, radiazioni ultraviolette (100–400 nm) il 10%.

Raggiunta la cute, una parte delle radiazioni è riflessa a livello dello strato corneo, la restante parte viene difratta e assorbita.

Lo strato corneo assorbe gran parte degli UVB, che vengono poi totalmente assorbiti dallo strato malpighiano e dal derma. La melanina assorbe, oltre al calore, la radiazione visibile; solo una parte di UVA e di radiazione visibile raggiunge il derma, mentre il rosso e l'infrarosso attraversano l'epidermide, il derma e giungono all'ipoderma.

L'impiego delle sorgenti luminose nel trattamento della psoriasi, ebbe una notevole ripresa con la comparsa della fotochemioterapia (PUVA) che risvegliò l'interesse anche per gli altri metodi foto terapeutici. Dopo pochi anni però, all'ottimismo iniziale per la terapia PUVA, subentrò un certo scetticismo. Si manifestarono gli effetti indesiderati dei farmaci foto-sensibilizzanti e non vi erano certezze in merito ai possibili effetti collaterali a lungo termine.

La pubblicazione delle prime notizie sull'aumento dei tumori maligni della pelle, in coincidenza con il trattamento PUVA, ha contribuito ad accrescere la diffidenza nei confronti di questa terapia.

L'uso delle radiazioni ultraviolette è spesso associato con altre metodiche, Tronnier e Pullmann hanno elencato e schematizzato tali trattamenti (105)

Si possono suddividere in :

- **FTS o SUP o Fototerapia selettiva:** terapia con UVB a 308 nm, senza l'impiego di fotosensibilizzanti .

La terapia si avvale di una sorgente monocromatica che è ideale per trattare superfici estese della cute e siccome la cute non

coinvolta dal processo psoriasico non viene irradiata il laser e/o lamapada ad eccimeri rappresenta il mezzo ottimale per aggiustare la dose nel trattamento della psoriasi.

Usando multipli della MED (Dose minima eritematogena) i benefici e la risposta terapeutica vengono magnificati.

La durata della fase libera da malattia è correlata con l'aggressività del protocollo usando dosi 4 o 6 o 8 volte multipli della MED che produce un marcato eritema della zona da trattare.

Un altro aspetto di questo trattamento è la riduzione nel numero dei trattamenti richiesti per raggiungere la risposta.

Generalmente sono sufficienti da 8 a 10 trattamenti per ottenere una risposta efficace.

- **ReFTS** : FTS associata alla somministrazione sistemica di retinoidi.

E' un associazione che migliora i risultati ottenuti con la sola FTS ma difficile da eseguire a causa della scarsa compliance del paziente (87).

- **BAL - FTS o Balneofototerapia** : FTS eseguita dopo un bagno in acqua salina satura o acqua termale (FTST).
- **Associazioni con FTS** : trattamento locale con vaselina, ditranolo o catrame o corticosteroidi seguito da irradiazione con FTS (88, 89, 93, 95 e 97).
- **PUVA ex**: E' una fotochemioterapia con applicazione locale di psoraleni e successiva irradiazione con UV-A. Questo

trattamento rappresenta un'evoluzione della PUVA tradizionale e consiste nell'applicazione topica di lozioni contenenti trimetil-psoralene (TMP) o 8metossi-psoralene (8-MOP) a concentrazioni variabili da 0,1–1%, seguita da irradiazione con raggi UVA (90, 92). In questa procedura terapeutica il TMP sembra essere più efficace del 8MOP. Il principale vantaggio di questo trattamento è la mancanza degli effetti collaterali della PUVA terapia legati all'assunzione per bocca degli psoraleni (per esempio nausea). Il principale rischio invece è dovuto alla possibilità di gravi reazioni fototossiche locali. L'applicazione viene eseguita da 3 a 5 volte la settimana e le dosi di UVA somministrate vanno aumentate lentamente e progressivamente in relazione alla risposta ottenuta. Talora la risposta a questo tipo di terapia è lenta e sono necessarie 30–40 sedute per ottenere risultati significativi. Per evitare veloci ricadute è talvolta necessario un trattamento di mantenimento. Questo trattamento ha dimostrato una buona efficacia nelle forme pustolose palmo plantari.

In alternativa alla somministrazione topica dei suddetti psoraleni ci sono gli studi relativi all'uso topico di meladinina con buoni risultati terapeutici.

In questi casi comunque, la reazione fototossica e la dose di UVA sono difficilmente valutabili; inoltre si ha una pigmentazione cutanea irregolare per cui è prevalentemente indicata su placche resistenti e in associazione alla PUVA orale

sulle lesioni cheratosi che palmo–plantari.

- **PUVA – Fotochemioterapia** : E' la metodica che consiste nell'assunzione per via orale di psoraleni e successiva irradiazione con UVA. Il meccanismo d'azione dell'associazione di uno psoralene e radiazioni UVA è probabilmente dovuto all'inibizione della sintesi del DNA delle cellule epidermiche, all'interferenza con la funzione delle cellule di Langerhans e all'inibizione della chemiotassi dei neutrofili.

Esistono due principali protocolli terapeutici :

- Lo schema americano prevede la somministrazione di 0,6 mg/kg di psoralene due ore prima dell'irradiazione con UVA. La prima dose di esposizione UVA è stabilita in base al fototipo (da 0,5 a 4,5 J/cm²) e in seguito viene incrementata di 0,5–1,5 J/cm², in base alla risposta terapeutica e all'eritema. Il protocollo di trattamento prevede 2–3 applicazioni settimanali. Richiede un totale di circa 25 trattamenti e raggiunge un risultato terapeutico in circa l'80% dei pazienti. Sebbene sia inizialmente più cauto nell'esposizione, richiede, rispetto allo schema europeo, un maggior numero di trattamenti e quindi di tempo per la guarigione, con una dose totale di radiazioni UVA notevolmente maggiore (191–296 J/cm² contro i 96 J/cm² dello schema europeo).

- Lo schema europeo prevede inizialmente la determinazione della MPD (minimal phototoxic dose) che è la minore dose UVA in grado di dare un eritema percettibile dopo assunzione di psoraleni ed è determinata esponendo piccole aree di cute non abbronzata a dosi crescenti di UVA . Si inizia con questa dose da 2 a 4 volte la settimana e in seguito si aumenta (se non si è sviluppato un forte eritema) di 0.5–2 J/ cm² ogni due sedute, a seconda della MPD e della pigmentazione del paziente. Questo schema richiede un numero totale di circa 20 trattamenti. Una volta ottenuta la guarigione si può passare ad una terapia di mantenimento (1 -2 trattamenti al mese), in particolare per prevenire eventuali ricadute precoci (nei 2-3 mesi dopo la sospensione).

Le indicazioni più specifiche per la PUVA sono : la psoriasi volgare grave ed estesa, la psoriasi pustolosa localizzata, la psoriasi pustolosa palmo-plantare, in generale le forme di psoriasi particolarmente gravi e in cui sono inefficaci i trattamenti topici.

Le controindicazioni più importanti sono : la gravidanza, la concomitante presenza di dermopatie fotosensibili, la presenza attuale o pregressa di carcinomi cutanei, la cataratta, le patologie cardiovascolari, renali ed epatiche.

Tra gli effetti collaterali soggettivi più frequentemente segnalati sono nausea, eritema fototossico, prurito, pigmentazione, ipertricosi, raramente un peggioramento della psoriasi,

epatotossicità, comparsa di bolle con le caratteristiche del pemfigoide, eruzioni lichenoidi, foto-onicolisi, cheratosi attiniche. L'uso del 5-MOP alla dose di 1,2 mg/kg in sostituzione dell' 8-MOP porterebbe a minori effetti collaterali sul tratto gastroenterico e ad un buon trattamento terapeutico.

Gli effetti collaterali a lungo termine comprendono un aumentato rischio di tumori cutanei (in particolare carcinomi spinocellulari), fotoaging precoce, danni oculari. Attualmente è prudente considerare rischiosa la PUVA terapia quando si eccedono i 2000 J/cm² di esposizione. Il rischio relativo di sviluppare un carcinoma spinocellulare è di 42 volte maggiore rispetto alla popolazione generale per coloro che hanno eseguito 260 sedute, di 50 per quelli che ne hanno effettuati più di 300. Il rischio per il carcinoma basocellulare è più basso mentre quello per il melanoma non è stato ancora definito con precisione.

Studi prospettici mostrano però che il rischio di melanoma, nei pazienti trattati nei successivi 10 anni, equivale a quello della popolazione generale, ma se si considerano i 15 anni successivi il rischio si porta a 5.4 e a 8.8 in coloro che si erano sottoposti a più di 250 sedute. E' necessario sorvegliare la cute di questi pazienti almeno una volta l'anno per 15 anni consecutivi.

Gli psoraleni si ritrovano nel cristallino fino a 12 ore dall'assunzione, quindi si devono proteggere gli occhi indossando gli occhiali protettivi durante tutto il giorno in cui si è effettuato il trattamento.

Non ci sono prove riguardo all'induzione di cataratta: in ogni caso bisogna fare una visita oculistica prima del trattamento e ogni 6–12 mesi durante il mantenimento. La PUVA terapia risulta inefficace a livello del capillizio e delle pieghe poiché sono zone inaccessibili ai raggi.

E' necessario per evitare la comparsa di tumori, la schermatura dei genitali maschili.

Bal – PUVA o Balneo-fotochemioterapia: in questo trattamento lo psoralene 8-MOP viene diluito nell'acqua ottenendo una concentrazione di 3,6 mg/l a seconda del fototipo del paziente e rappresenta il 30% della MPD; il paziente viene immerso in questa soluzione a 37°C per circa 15 minuti. Successivamente viene sottoposto ad irradiazione. Questo metodo consente una distribuzione uniforme dello psoralene cosicchè si possono ridurre le dosi di UVA da 3 a 5 volte rispetto alla somministrazione orale (si ha una riduzione del tempo di esposizione).

Non si conosce con certezza il possibile rischio carcinogenetico. Per cui si riserva tale trattamento a coloro che hanno controindicazioni all'uso dell'8–MOP (cataratta, IRC). I protocolli di dosaggio vengono calcolati sulla base del fototipo del paziente adattando la dose, nelle sedute successive, secondo il grado di eritema e di pigmentazione fotoindotta nella pelle non malata.

RePUVA: foto chemioterapia associata alla somministrazione sistemica di retinoidi. L'efficacia terapeutica della PUVA è significativamente migliorata. Si utilizza di solito l'acitretina o l'isotretinoina che vengono introdotti una decina di giorni prima dell'inizio del trattamento PUVA.

Tale associazione di solito permette di ridurre di un terzo il numero delle sedute e del 50 % la dose cumulativa di UVA con una efficacia aumentata.

Il meccanismo di sinergia tra PUVA e retinoidi è ancora sconosciuto ma probabilmente è dovuto all'aumentata desquamazione che ottimizza le proprietà ottiche della cute, e alla riduzione dell'infiltrato flogistico lesionale .

PUVA-steroidi topici: la somministrazione di steroidi topici aumenta l'efficacia della PUVA terapia, anche se si è osservato una maggiore incidenza di recidive precoci.

PUVA-UVB: si ottengono maggiori risultati terapeutici della sola PUVA con riduzione degli effetti collaterali acuti rispetto ai due trattamenti considerati singolarmente (94).

PUVA-metotrexato: in genere migliora l'efficacia del trattamento, riducendo il numero di sedute di esposizione e la dose totale di UVA .

Poiché la PUVA terapia ha numerosi effetti collaterali, sono state prese in esame applicazioni di fototerapia con raggi UVA senza la somministrazione dello psoralene, ma l'efficacia terapeutica è risultata nettamente inferiore.

Volendo approfondire gli aspetti della Fototerapia UVB possiamo dire che le radiazioni UVB inibiscono la proliferazione cellulare transitoriamente, tramite l'induzione di foto prodotti del DNA che portano all'inibizione della sua trascrizione e sintesi e al blocco del ciclo fino alla morte cellulare per apoptosi o necrosi a secondo della dose irradiata e del tipo cellulare.

L'efficacia terapeutica nella psoriasi è dovuta proprio all'effetto antiproliferativo. Un altro importante effetto è quello esercitato sul sistema immunitario. I fotoni UVB hanno un'energia maggiore degli UVA ed una lunghezza d'onda minore, questo fa sì che penetrino solo a livello superficiale.

Gli UVB esercitano il loro effetto soprattutto sui cheratinociti e sulle cellule di Langerhans, mentre gli UVA interessano altre cellule : fibroblasti dermici, cellule endoteliali, cellule dendritiche dermiche e linfociti T.

Gli effetti immunologici degli UVA e degli UVB si dividono in tre categorie :

- Effetti sui mediatori solubili: le radiazioni inducono la produzione di mediatori solubili della immunomodulazione, quindi la secrezione di citochine, neuropeptidi dai cheratinociti. Alcuni di questi fattori, interleuchina 10, prostaglandine E2, hanno effetti anti-infiammatori e immunosoppressivi. Inoltre le radiazioni possono sopprimere la produzione dai linfociti T delle citochine pro infiammatorie (IFN gamma).
- Modulazione dell'espressione delle molecole site sulla

superficie cellulare: le radiazioni UVB e UVA possono sopprimere l'espressione delle molecole di adesione cheratinocitarie (ICAM 1) presentanti l'antigene e alterare le loro capacità stimolanti necessarie per attivare i linfociti T. Le ICAM sono importanti nella regolazione dei processi infiammatori ed immuni della pelle. Inoltre le radiazioni UVB regolano l'espressione dei recettori per l'IL - 1 sia quelli di tipo I che quelli di tipo II sui cheratinociti. Questi due recettori hanno funzioni diverse, il tipo I è recettore del segnale, il tipo II si lega all'IL -1 ma non produce segnale, quindi si riduce l'effetto che avrebbe prodotto l' IL -1 se si fosse legata solamente ai recettori di tipo I. L'esposizione ai raggi UVB realizza una condizione interessante, aumentando l'espressione dei recettori di tipo II e diminuendo quella di tipo I, riduce la risposta all' IL -1 limitando il processo infiammatorio.

Un altro recettore la cui espressione viene ridotta è quello per il TNF- alfa, anch'esso citochina pro infiammatoria.

Induzione della apoptosi in cellule patogeneticamente rilevanti: i raggi UVA e UVB inducono apoptosi nelle cellule umane e soprattutto nelle cellule T, che come sappiamo hanno un ruolo determinante nella psoriasi.

Le fototerapie che utilizzano gli UVB sono di due tipi (94):

A BANDA LARGA

A BANDA STRETTA

FOTOTERAPIA UVB A BANDA LARGA

In questa terapia si utilizzano tubi fluorescenti a vapori di mercurio a bassa pressione. Il protocollo di irradiazione dipende dal fototipo : dose iniziale corrispondente al 70% della MED, successivamente si aumenta del 20% ad ogni seduta fino a raggiungere la dose massima di 200–400 mJ/cm².

L'efficacia di questa terapia nella psoriasi è modesta in quanto sono necessarie dosi molto elevate, eritematogene. Gli effetti secondari acuti sono: prurito, eritema fototossico, cheratocongiuntivite acuta, xerosi cutanea ed herpes ricorrente. A lungo termine il rischio carcinogenetico sembra inferiore a quello della PUVA terapia.

L'associazione con acitretina (RE-UVB) migliora l'efficacia del trattamento e riduce le dosi di UVB. Associata all'antralina, agli emollienti e al calcipotriolo fornisce buoni risultati ma inferiori alla PUVA terapia.

FOTOTERAPIA UVB A BANDA STRETTA

E' il trattamento di scelta attuale per la psoriasi moderata – grave, in Europa e con maggiore frequenza negli Stati Uniti. Nel corso degli anni è stato dimostrato che tutte le sorgenti radianti terapeutamente efficaci, sfruttano la banda tra 297 – 315 nm.

Parrish e coll. nel 1980 hanno dimostrato che l'optimum dell'efficacia nel trattamento della psoriasi si trova tra 308 e 315 nm, mentre lunghezze d'onda più corte di 295 nm non hanno effetto antipsoriasico. Questo è il punto di partenza del principio della fototerapia selettiva e cioè l'impiego di una sorgente luminosa la cui distribuzione spettrale dell'energia contiene ben selezionata quella frazione di UV – B (308 – 311 nm) necessaria per ottenere il migliore effetto terapeutico nella cura della psoriasi.

Si iniziarono così a studiare e progettare nuove lampade capaci di erogare raggi di determinate lunghezze d'onda, fototerapia UVB selettiva (SUP).

Le prime lampade emettevano UVB a banda larga ma con un aumento dell'intensità di emissione nell'ambito dei 300 – 320 nm. Visti i risultati superiori di queste lampade, la ricerca continuò ancora in quella direzione, realizzando una lampada fluorescente Philips TL01 capace di erogare raggi compresi in una banda stretta tra 311 – 312 nm che è la lunghezza d'onda ideale nella terapia della psoriasi.

Vi sono diversi schemi terapeutici di trattamento, in genere i

pazienti vengono irradiati da 3 a 5 volte alla settimana, partendo con una dose iniziale definita dose minima eritematogena (MED) aumentandola del 15-30% ogni giorno, così da mantenere una reazione eritematosa appena percettibile.

Gli effetti collaterali acuti della FTS sono simili a quelli di una esposizione eccessiva alla luce solare. Consistono in un eritema ritardato, edema e bolle, nei casi più gravi si può arrivare fino all'ipertermia con dolori locali, brivido e malessere generale. Una attenta dosimetria e un monitoraggio giornaliero del paziente durante la fase iniziale del trattamento, in genere previene tali effetti collaterali. Spesso le lesioni guariscono lasciando esiti ipo- o iper-acromici poco graditi dal paziente.

La FTS a raggi UVB sembrerebbe agire sull'epidermide e in particolare sulle cellule basali, ipotesi avvalorata anche dal fatto che con i soli raggi UVA non si può ottenere un effetto terapeutico apprezzabile neanche somministrando dosi massive.

Il probabile meccanismo d'azione della terapia FTS consiste nella formazione di dimeri di DNA, infatti un DNA colpito da radiazioni ultraviolette non porta alla distruzione della cellula, ma impedisce solo la sua ulteriore divisione.

E' stato proposto anche un trattamento con raggi UVB selettivi a bassa intensità che determina un eritema minimo, ben tollerato dal paziente e praticabile a domicilio, ma questa tecnica appare meno efficace del trattamento con UVB tradizionale.

In genere la fototerapia con UVB è indicata nella psoriasi a chiazze

o guttata, mentre è di scarsa utilità nelle forme pustolose o eritrodermiche.

I pazienti trattati con questa terapia hanno una guarigione più rapida delle lesioni, minori episodi di eritema, più lunghi periodi di remissione. Questa terapia comparata con la PUVA si è dimostrata ugualmente efficace. Rispetto alla PUVA la terapia con UVB 311 nm non necessita dell'uso di psoraleni e non richiede la protezione degli occhi per le 24 h successive al trattamento (100).

Anche se non c'è la certezza assoluta, sembra che la terapia con UVB abbia un rischio carcinogenetico rispetto alla PUVA, in attesa dei risultati sull'uomo è prudente limitare il numero di sedute a 200 per tutto l'arco della vita.

I pazienti idonei alla terapia vengono scelti dopo un'accurata visita che valuta la forma clinica della psoriasi (guttata; a chiazze, nummulare) e l'estensione della malattia, cioè la percentuale della superficie corporea interessata dalle lesioni.

Considerazioni importanti per ritenere idoneo il paziente all'UVB terapia sono la localizzazione delle lesioni. I pazienti con lesioni limitate al cuoio capelluto o alle superfici plantari non vengono infatti inclusi nel trattamento poiché non ne avrebbero beneficio.

Per alcuni pazienti la fototerapia non è ragionevolmente eseguibile o accessibile, alcuni sono incapaci di stare in piedi nella cabina per il tempo necessario.

L'artrite psoriasica è resistente alla fototerapia.

Coloro invece che risultino idonei a beneficiare di tale terapia,

devono essere indagati per ricercare la presenza di eventuali nevi, melanomi, epiteliomi, precedenti interventi chirurgici per carcinomi; tutti fattori che controindicano la fototerapia.

Le controindicazioni alla terapia si dividono in :

ASSOLUTE: Sindrome degli amartomi basocellulari, sindrome del nevo displastico, antecedenti personali o familiari di melanoma, lupus eritematoso sistemico, dermatomiosite, malattie con alterazione della riparazione del DNA.

RELATIVE MAGGIORI: Età inferiore ai 10 anni, gravidanza, allattamento, anamnesi di carcinomi cutanei, esposizione pregressa a radiazioni ionizzanti o all'arsenico, presenza di cheratosi attinica, trattamento concomitante con immunosoppressori, porfirie.

RELATIVE MINORI:

Età inferiore ai 16 anni, cataratta, pemfigo e pemfigoide.

In condizioni particolari di psoriasi grave e resistente alle altre terapie il limite di età può essere abbassato e la fototerapia UVB – TL01 applicata anche a pazienti con meno di 16 anni, sempre valutando il rapporto rischio – beneficio, poiché il rischio a lungo termine di cancerogenicità è maggiore se la fototerapia viene eseguita in giovane età ed in bambini con fototipo chiaro. L'età minima per la fototerapia può quindi abbassarsi eccezionalmente a 10 anni.

E' inoltre importante conoscere lo stato generale di salute del

paziente per quanto riguarda la presenza di altre malattie concomitanti e quindi l'eventuale uso di farmaci che potrebbero essere fototossici o foto allergici.

Nel caso di fotoallergia l'interazione tra sostanza foto sensibilizzante ed irradiazione, determina la formazione di un aptene che, coniugandosi con proteine cutanee, crea un antigene in grado di stimolare una risposta immune.

Nel caso invece di fototossicità, non intervengono meccanismi immunologici ma il danno cellulare è diretto tramite l'azione di una sostanza fotosensibile attivata dalla luce.

Farmaci il cui uso controindica il ricorso alla fototerapia sono :

- Antidepressivi: imipramina, clomipramina, desipramina e amitriptilina.
- Fans: diclofenac, ibuprofene, ketoprofene, caprofene, acido tiaprofenico naprossene e piroxicam.
- Antimitotici :actinomicina D, bleomicina, decarbazina, fluorouracile, metotrexate e vimblastina.
- Cicline: doxiciclina, ossitetraciclina, tetraciclina e limeciclina.
- Fenotiazine: clorpromazina, prometazina, alimemazina, levomepromazina, carbamazepina e difenidramina.
- Psoraleni : 8 MOP, 5 MOP e TMP.
- Chinolonici: acido nalidixico, acido oxolinico, acido pipemidico, flumechina, ciprofloxacina, enoxacina, norfloxacina, ofloxacina, levofloxacina, sparfloxacina.
- Sulfamidici: sulfonamide, idroclortiazide, clortiazide,

bumetanide, furosemide, clortalidone, tolbutamide e carbutamide.

- Altri: amiodarone, captopril, clordiazepossido, griseofulvina, nifedipina, piritinolo, chinidina e tiopronina.

A questo punto per poter programmare un trattamento con UVB TL01 si determina la MED ed il fototipo. La classificazione del fototipo viene eseguita tramite il metodo di Fitzpatrick che identificò 6 fototipi diversi sulla base della reazione del paziente a 30 minuti di luce solare di mezzogiorno come prima esposizione nella stagione estiva.

CLASSIFICAZIONE DEL FOTOTIPO SECONDO FITZPATRICK E COLL.:

Fototipo I : ha elevata sensibilità agli UV, si scotta sempre con facilità e non si abbronzia mai.

Fototipo II: ha elevata sensibilità agli UV, si scotta sempre con facilità, si abbronzia poco.

Fototipo III: ha media sensibilità agli UV, si scotta moderatamente, si abbronzia gradualmente.

Fototipo IV: ha scarsa sensibilità agli UV, si scotta minimamente, si abbronzia sempre e con facilità.

Fototipo V: ha minima sensibilità agli UV, raramente si scotta, si

abbronzia intensamente e con rapidità.

Fototipo VI: ha nulla sensibilità agli UV, non si scotta mai, sempre intensamente pigmentato.

I fototipi V e VI corrispondono a persone di pelle scura.

Nella pratica clinica per poter calcolare rapidamente il fototipo lo facciamo corrispondere ad un coefficiente numerico (CNF o coefficiente numerico del fototipo) ricavato dalla somma dei punteggi attribuiti alle diverse caratteristiche del paziente.

La somma può variare da un minimo di 7 ad un massimo di 42, e ad ogni fototipo si attribuisce una variabile numerica:

Fototipo I : da 7 a 12;

Fototipo II : da 13 a 18;

Fototipo III : da 19 a 24;

Fototipo IV : da 25 a 30;

Fototipo V : da 31 a 36;

Fototipo VI : da 36 a 42

TABELLA PUNTEGGI

CUTE	CAPELLI	OCCHI	EFELIDI
1)Albina	1)Bianchi	1)Rossi	0)Albini
2)Lattea	2)Rossi	2)Grigi/Celesti	2)Numerosi
3)Chiara	3)Biondi	3)Verdi	4)Scarse
4)Intermedia	4)Castani	4)Marroni	6)Assenti
5)Scura	5)Bruni	5)Bruni	
6)Nera	6)Neri	6)Neri	

Si assegna un punteggio anche alle reazioni cutanee in occasione di esposizione solare:

ERITEMA	PIGMENTAZIONE	TEMPO di PIGMENTAZIONE
2)Ad ogni esposizione	1)Assente	1)Albini
4)Solo inizialmente	2)Tenue	2)>di15giorni
6)Sempre assente	3)Chiara	3) da 5 a15 giorni
	4)Intermedia	4)< di 5 giorni
	5)Scura	5)Indomalesi
	6)Nera	6)Neri

Il rischio di effetti secondari impone, durante le sedute, la protezione degli occhi con occhiali anti UV, e la protezione degli organi genitali maschili.

Un altro effetto secondario a breve termine può essere l'eritema fototossico di solito secondario ad un sovradosaggio di UV, dovuto ad una errata valutazione del fototipo che può essere sovrastimato.

Il rischio cancerogenico è minore della PUVA terapia ma si raccomanda un limite di dose cumulative di 30-36 sedute/anno e 200 per tutta la vita.

La prima esposizione corrisponde al 70% della MED.Nelle esposizioni successive se non c'è eritema si può aumentare del 20% ad ogni seduta, se invece c'è eritema si posticipa la seduta, e

nelle seguenti si incrementa la dose solo del 10%; in casi più gravi in cui si manifesta un eritema doloroso con edema e bolle si interrompono le sedute fino alla guarigione per poi riprendere la terapia con dosaggi di esposizione ridotti del 50% e successivi incrementi del 10%. I pazienti effettuano in genere 2-3 sedute a settimana. La dose viene progressivamente aumentata nel giro di 10 sedute, si mantiene fino alla XX^o seduta e si può decidere di proseguirla fino al termine del trattamento (30 sedute).

I protocolli di terapia UV – B TL01 sono di due tipi: uno più aggressivo e uno moderato che è quello adottato nella Clinica Dermatologica dell'Università di Pisa.

PROTOCOLLO AGGRESSIVO

FOTOTIPO	DOSE INIZIALE J/cm³	AUMENTO DOSE/SEDUTA J/cm³	DOSE MAX J/cm³
I	0.3	0.10	2
II	0.3	0.10	2
III	0.5	0.10	3
IV	0.5	0.10	3
V	0.8	0.15	5
VI	0.8	0.15	5

PROTOCOLLO MODERATO

DOSI PER OGNI SEDUTA J/cm²

	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	10°	Dose Max
Fot. II	0.20	0.30	0.40	0.50	0.60	0.70	0.90	1.10	1.40	1.70	1.70
Fot. III	0.30	0.40	0.50	0.60	0.70	0.90	1.10	1.40	1.70	2.10	2.10
Fot. IV	0.40	0.50	0.60	0.70	0.90	1.10	1.40	1.70	2.10	2.50	2.50
Fot. V	0.50	0.60	0.70	0.90	1.10	1.40	1.70	2.10	2.50	3.00	3.00

Comunque la psoriasi è una malattia cronica e la remissione indotta dalla fototerapia UV-B è transitoria. Si è riscontrato che una fototerapia di mantenimento aumenta l'intervallo di tempo libero dalla ricaduta, pertanto dopo il raggiungimento dei risultati ottimali, generalmente dopo 30 sedute di UV-B TL01 effettuate 3 volte/settimana, si potrae il trattamento per altre 6 sedute da effettuarsi 2 volte/settimana per un totale di 36 sedute in un anno. Una volta terminata la fototerapia di mantenimento, se necessario, si controlla la remissione clinica con altre terapie antipsoriasiche e generalmente si ricorre ai preparati topici. Con la terapia di mantenimento cerchiamo di tenere il paziente libero da lesioni fino al periodo estivo durante il quale potrà beneficiare di una

fotobalneoterapia naturale. E comunque siccome lo sviluppo di carcinomi cutanei si correla con il numero cumulativo di trattamenti, questo numero dovrebbe essere monitorato con l'istituzione di un cosiddetto passaporto UV. E' consigliabile infine che la dose cumulativa di UVA debba essere limitata al limite a 1000 J/cm².

ESPERIENZE PERSONALI IN MAR MORTO

A seguito di soggiorno per lavoro e studio come medico della Forza Multinazionale e degli Osservatori (MFO) nella penisola del Sinai e in Israele vengono descritte le seguenti esperienze personali nel Mar Morto.

Il Mar Morto

Questo mare è situato a circa 400 metri sotto il livello del mare. E' la più grande depressione naturale della Terra e fa parte della valle del Rift che va dalla Siria all' Africa orientale, fiancheggiata dalle montagne di Giudea ad ovest e dalle montagne del Moab ad est. Esso è uno dei laghi a maggior concentrazione salina nel mondo. E' alimentato dal fiume Giordano a Nord e da corsi d'acqua e sorgenti da est e ovest. Non avendo sbocchi esso è un lago terminale che perde grosse quantità di acqua per evaporazione nell'atmosfera calda e secca (Cfr fig. 1).

Fig. 1 - La località più bassa della Terra in prossimità di Ein Gedi beach



Questo fenomeno determina alte concentrazioni di sali e minerali e una composizione particolarmente ricca di sali dal cloruro di magnesio, al sodio, al potassio, al calcio, al bromo. Questa composizione chimica deriva dall'erosione e dal riciclaggio di depositi sedimentati in epoca remota.

Anche la dissoluzione dei minerali degli strati geologici contribuisce alla composizione delle acque del Mar Morto e i depositi alluvionali formano i preziosi fanghi minerali, noti come fanghi neri terapeutici.

Le caratteristiche climatiche della regione comprendono:

- 1- cielo sereno tutto l'anno

- 2- aria secca e basso livello di inquinamento
- 3- precipitazioni piovose annue inferiori ai 50 mm
- 4- temperature medie nella stagione estiva da 32 °C a 39 °C
- 5- temperature medie nella stagione invernale da 20°C a 23 ° C
- 6- deboli radiazioni UV, in particolare UVB (raggi eritrogenici)
- 7- elevato contenuto di ossigeno dovuto all' alta pressione barometrica.

Le caratteristiche del Mar Morto sono note da secoli . E' il solo luogo al mondo dove si riscontri questa particolare combinazione di benefici fattori termali come la radiazione solare benefica unita a condizioni climatiche peculiari, atmosfera arricchita di ossigeno, acqua salmastra e fanghi saturi di minerali e sorgenti termominerali. I quattro elementi : radiazione solare, aria, acqua e terra (fango) si combinano nel Mar Morto per creare un' originale "Spa naturale" e un microclima unico che non ha eguali concorrenti in ogni parte del mondo (15).

Fattori importanti per la terapia

1. Raggi solari ultravioletti

La composizione, l'intensità e la stabilità dei raggi solari nella regione del Mar Morto creano le condizioni ideali per l'elioterapia. I raggi solari sono maggiormente filtrati per effetto degli ulteriori 400 metri di profondità sotto il livello del mare e per

la conseguente atmosfera densa. Ciò determina un indebolimento delle radiazioni solari ultraviolette. I raggi ultravioletti di tipo B (UVB) più corti e più dannosi, subiscono un indebolimento maggiore degli UVA, alterando il rapporto UVA : UVB. Poiché nella regione del Mar Morto, il sole splende per circa 300 -320 giorni all'anno, queste variazioni possono essere sfruttate per scopi terapeutici. Poiché l'eritema viene prodotto principalmente dai raggi UVB (300 -320 nm), il tempo di esposizione alle radiazioni solari senza il rischio di scottature è relativamente lungo sul Mar Morto e l'elioterapia è estremamente efficace. In particolare vi è una significativa riduzione dei raggi UVB sotto la lunghezza d'onda di 310 nm (35 e 36) (oltre il 10%) e degli UVA (3.6%).

I benefici di queste proprietà si esplicano prevalentemente nella cura delle affezioni della pelle, ma come verrà sottolineato più avanti, non solo.

2. Bassa umidità relativa, alte temperature e scarsa piovosità. Questi fattori biometereologici sono ritenuti ideali per quei pazienti che soffrono di artrite. Il clima nell'area è secco e caldo durante i mesi estivi con temperature medie di circa 32 - 40 °C. L'umidità relativa è bassa nel corso dell'intero anno. Da aprile a settembre l'umidità media relativa non supera il 33%, mentre nel resto dell'anno va dal 40 al 50 %. Lo stress da caldo è minore a causa della ridotta umidità. Nei mesi invernali le temperature massime dell'aria raggiungono i 20 -32 °C e le temperature minime

difficilmente scendono al di sotto dei 10 °C (Tab.1).

Le precipitazioni medie annue sono di circa 50 mm. L'aria consente al corpo di traspirare liberamente mantenendo la temperatura corporea anche quando quella dell'aria è elevata (34). La sensazione fisica che ne deriva è gradevole nonostante il calore (12).

Tab n.1 – Fattori climatici nel Mar Morto

	gen	feb	mar	apr	mag	giu	lug	Ago	Set	ott	nov	dic
Media temp.max	20	22	25	29	34	37	39	38	36	32	27	22
Media temp.min	11	13	16	20	24	27	28	29	27	24	18	13
Media umidità' relativa	43.5	48.9	40.9	39.	34.	38.	37.2	40.	42.	45.	42.	46.
Media piogge (mm)	11	9	7	2	0	0	0	0	0	1	8	8
Media temp. Acqua	20	18	21- 22	23- 26	30- 35	31- 36	34- 37	34- 37	32- 35	31- 33	25	22

3. Elevata pressione barometrica .Il Mar Morto essendo posto a 400 metri sotto il livello del mare vanta la più alta pressione

barometrica registrata in tutto il mondo (800 mm Hg). L'aria ricca di ossigeno lungo la costa del Mar Morto contiene il 6-8% di molecole in più per metro cubo rispetto all'atmosfera al livello del mare. Queste condizioni sono molto benefiche anche per pazienti con malattie polmonari all'ultimo stadio (Kramer et al.).

4. Atmosfera scarsa di pollini e ricca di bromo. Un altro fattore importante sul Mar Morto è l'atmosfera a scarso contenuto di pollini. La bassa presenza di allergeni è dovuta al clima relativamente arido, alla vegetazione rada ed entroterra desertificato con assenza di grosse industrie inquinanti. Da queste condizioni traggono particolare beneficio i pazienti asmatici e quelli con dermatiti atopiche. L'aria lungo le coste del Mar Morto contiene un'elevata concentrazione di bromo, 20 volte superiore che a Gerusalemme (51). Il bromo possiede un riconosciuto effetto rilassante ed è quindi utile nel ridurre la tensione nervosa (Fig.2).

Fig N. 2 - Panorama del Mar Morto, visto da Masada



5. Le acque del Mar Morto

Esso, come già detto, è un lago e non avendo sbocco a causa dell'atmosfera secca e calda della regione, l'acqua evapora permettendo l'accumulo di sali nel lago stesso. Ha una media di salinità di 345 g/l di sale per litro di acqua mentre quella dell'oceano è di 35 g/l (Cfr Fig. 3). Ciò permette di galleggiare senza sforzo e rende difficile l'attività natatoria(13).

Fig. N. 3 - Concrezioni saline sulla spiaggia di Ein Gedi



L'acqua salmastra del Mar Morto contiene una gamma unica di 21 sali, soprattutto di magnesio (6), potassio, calcio e bromo ed una concentrazione relativamente alta di elementi in tracce(Tab.2).

Tabella n° 2 - Composizione dei principali elementi nelle acque del Mar Morto, del mar Mediterraneo e dell'oceano (mg /L).

	Mar Morto	Mar Mediterraneo	Oceano
Magnesio	44000	1490	1350
Sodio	40100	12700	10500
Calcio	17200	470	400
Potassio	7650	470	390
Bromo	5300	76	65
Cloruro	224900	22900	19000

La composizione unica delle acque salmastre deriva dall'evaporazione delle acque del mare attraverso la cristallizzazione dei minerali, l'aggiunta dei sali dalle fonti che sgorgano dal terreno e l'erosione delle rocce con la dissoluzione dei minerali. In confronto al 3 % dei sali contenuti nelle nostre acque, il 32% dei sali del Mar Morto fa sì che, anche il nuotatore meno abile possa galleggiare senza sforzo, avendo perso un terzo del suo peso specifico. Le speciali boe collocate a pochi metri dalla spiaggia consentono liberi e facili movimenti in acqua aumentando così gli effetti della fisioterapia.

6. Acqua minerale

Secondo lo studioso Eckstein vi sono numerose sorgenti e infiltrazioni di acqua minerale nell'area e alcune di queste sono calde (Cfr Tab. 3).

Tab. N. 3: Fonti di acqua minerale nell'area del Mar Morto

Località	Temperatura dell'acqua (°C)
Ein Hakkar	28,5
Ein Tamar (Arus)	29,5
Ein Mulmileh	30,0
Hammei Zohar	31,0
Ein Nu'it	39,0
Hammei Mazor (Ein Gedi)	40,5
Hammei Shalem	44,5
Ein Tureiba	30,0
Ein U'wher	29,0
Ein Zukim	29,0
Ein Chazal	29,0

Attualmente sono sfruttate tre di queste sorgenti di acqua calda: quella di Zohar, quella di Ein Gedi e quella di Shalem.

Il pozzo delle acque calde di Zohar si trova sulla riva sud-ovest del Mar Morto ed alimenta quattro stazioni termali nelle vicinanze che a loro volta offrono una vasta gamma di servizi balneoterapici (11).

Le acque di Hammei Mazor (Ein Gedi) sorgono ad una profondità sotterranea di trivellazione di 48 metri. Le temperature delle acque alla trivellazione è di 40 °C (43).

Le acque di Hammei Shalem provengono da una profondità di trivellazione di 30 metri, con una temperatura dell'acqua di 41 °C. La sorgente alimenta un nuovo stabilimento termale dotato di

piscine all'aperto (Mineral beach Cfr Fig. 4).

Fig. N. 4 - Mineral beach nei pressi di Ein Gedi



I principali elementi individuati in queste tre sorgenti sono magnesio, sodio, calcio e potassio con grandi quantità di elementi in tracce. Il cloruro è l'anione principale e l'acqua possiede elevati contenuti di bromo e di acido solfidrico. Grazie alle proprietà balneoterapeutiche dei solfuri contenuti in queste sorgenti termominerali, l'area del Mar Morto è diventata una famosa stazione balneo-termale per il trattamento delle malattie reumatiche inclusi i reumatismi muscolari e dei tessuti, le discopatie e i disturbi della colonna spinale ed ha anche un effetto

rilassante sul sistema nervoso centrale (Cfr Tab.4).

Questi centri possono offrire anche piscine o vasche (Figg 5 e 6).

Figg N.5 e 6 – Vasche al coperto e all'aperto di acqua sulfurea in località Mineral beach e Ein Gedi





L'acqua minerale nella regione del Mar Morto e' pompata da falde sotterranee o proviene da sorgenti di acqua dolce, alcune delle quali hanno un leggero contenuto di selenio, il quale è stato riconosciuto rafforzare il sistema immunitario. Questa unica acqua minerale e' venduta ed esportata in tutto il mondo(14).

Tab. 4. Composizione chimica delle 3 principali sorgenti termominerali presenti nell' area del Mar Morto.

	Newe – Zohar	Ein Gedi	Nord Mineral
Temp. C	32.2	39.5	41.0
pH	5.12	6.2	4.95
Na (mg/l)	25, 440	24, 350	26, 100
K (mg/l)	3, 790	2, 350	3, 720
Ca (mg/l)	11, 800	7, 920	10, 700
Mg (mg/l)	28, 600	11, 800	20, 150
Cl (mg/l)	145, 000	89, 900	118, 200
SO4 (mg/l)	950	2, 000	2, 350
Br (mg/l)	46	93	88
Alkalinity TDS	215, 626	138, 413	181, 308
H2S	12.1	20.6	16.4
Sr(mg/l)	230		200
B(mg/l)	35		25
Ba (mg/l)	800		1, 000
Mn(microg/l)	6, 000		2, 800
Fe (microg/l)	1, 000		1, 000
Zn(microg/l)	250	45	250
Li(microg/l)	11, 300		9, 000
Pb(microg/l)	1, 200		1, 100

7. Fanghi minerali del Mar Morto

I fanghi sono in effetti un sedimento del mare. Questi fanghi saturi di minerali, chiamati anche peloidi si sono dimostrati altamente benefici nei trattamenti terapeutici e cosmetici.

Essi sono depositi alluvionali contenenti residui organici di piante (alghe) ed animali uniti ad una miscela di sali e minerali. La composizione minerale del fango è costituita da minutissimi granelli non solubili di silicati e carbonati con una elevata quantità di soluzione minerale tra i granelli. Questa soluzione è simile a quella delle acque salmastre del Mar Morto e contiene anche sostanze bituminose e ormoni prodotti dalle alghe (44). Contrariamente all'acqua salmastra, i fanghi contengono anche composti di solfuri di origine biologica.

I fanghi minerali del Mar Morto si sono rivelati efficaci in una vasta gamma di affezioni reumatiche e per uso cosmetico.

Vengono usati per impacchi e grazie alla loro consistenza possono essere spalmati sul viso e sul corpo. I fanghi assorbono grandi quantitativi di acqua che li rende molto elastici (Cfr Tab. 5).

La loro speciale capacità di trattenere il calore consente la loro applicazione sulla pelle a temperature elevate per lunghi periodi di tempo. Per questo motivo i fanghi minerali del Mar Morto possono essere applicati sul corpo anche fino a 40°C (Fig. 7 e 8).

Figg N. 7 e 8. Applicazioni di fango in località Ein Gedi



Il fango nero del Mar Morto è stato descritto come prodotto stimolante per l'intero organismo. E' stato scoperto che il fango rafforza e rinvigorisce la pelle mantenendola idratata come all'interno di un "guanto" protettivo. Il ricco fango nero, non riscaldato, inoltre, stimola la circolazione ed è, disponibile presso la maggior parte delle spiagge pubbliche sul Mar Morto e non dovrebbe essere lasciato asciugare sulla pelle ma dovrebbe essere tenuto idratato per tutta la durata dell'applicazione e poi lavato via (Cfr fig. 9).

Fig. N. 9 - Fango nero sulla spiaggia di Ein Gedi SPA



Il fango nero del Mar Morto ha trovato un enorme successo come

prodotto da consumo ed è eccellente per trattare la pelle secca, le ginocchia, i gomiti e persino il cuoio capelluto. E' stato raffinato e formulato per ogni tipo di pelle, con altri ingredienti come oli e fragranze per maschere del viso .Nella formula per il cuoio capelluto, questo fango promuove una pulizia in profondità del cuoio capelluto, lasciando i capelli sani e splendenti.

Fig. N. 10



Nel passato vi sono state molte evidenze dei benefici cosmetici attribuiti al Mar Morto e ai suoi minerali e ai vantaggi dei suoi bagni terapeutici. Basti pensare che la regina Cleopatra d'Egitto condusse addirittura delle guerre per accaparrarsi, per esclusivo

uso personale, queste terre sul Mar Morto.

Fig. N. 11



In tempi piu' moderni e dopo studi scientifici recentemente condotti, si è dimostrato chiaramente che gli elementi naturali del Mar Morto aumentano la sensazione di benessere. L'interesse nell'uso dei minerali del Mar Morto per la moderna cosmetica nacque nei primi anni '60, con l'idea di essere capaci di ottenere questa unica formula di minerali del Mar Morto per poi utilizzarla con comodità, a casa del consumatore.

Oggi vi sono otto compagnie che producono ed esportano

cosmetici e prodotti da bagno ottenuti dai sali minerali del Mar Morto (Cfr Figg 12, 13).

Fig. N. 12 Fabbrica per l'estrazione del magnesio in località vicina a Neveh Zohar



Guidati dalla scientificamente provata attività di questi minerali, l'industria cosmetica si è resa conto che essi potevano essere aggiunti ad altri prodotti cosmetici per lo sviluppo di nuove formule per la pelle, il corpo, la cura dei capelli e i prodotti da bagno. Dal fango nero, dai sali e dai minerali ai prodotti cosmetici il passo per l'industria è stato breve (8); aggiunti a creme e lozioni questi prodotti naturali e ingredienti più complessi offrono al consumatore le ultimissime scoperte per la cura del corpo e della

pelle.

Un recente studio condotto in un Istituto Europeo di Ricerca Clinica ha mostrato l'effetto levigante sulla pelle dei sali minerali. Le rughe della pelle furono paragonate prima e dopo l'applicazione di 3 differenti gel liquidi, usati due volte al giorno per un periodo di 4 settimane. Il risultato fu che il gel contenente prodotti antirughe del Mar Morto provocava una maggiore riduzione delle rughe della pelle in confronto ad una riduzione minore ottenuta con gel di prodotto conosciuto e un minore appianamento ottenuto da un gel di controllo.

Fig. N. 13 - La fabbrica AHAVA, una delle più famose, ubicata a Nord di Ein Gedi.



Tab. N. 5 – Maggiori costituenti dei fanghi del Mar Morto

Fase solida (62 -70% acqua)	
HCl Solubile :	Carbonati (30 – 40 %):
	Calcite, Dolomite, Aragonite
Materia non solubile :	Silicati (30 -40%):
	Quarzo, Montmorillonite, Feldspar e Caolinite
Fase liquida (30 -38 % acqua, salinita' totale 22-30% acqua)	
Cloro (Cl ⁻)	159-190 g/l
Sodio (Na ⁺)	22-32 g/l
Magnesio (Mg ⁺⁺)	30-40 g/l
Calcio (Ca ⁺⁺)	10-15 g/l
Potassio (K ⁺)	6-8 g/l
Metalli pesanti	Meno che 2 ppm
Arsenico	Meno che 2 ppm

8. Influenza psicologica

I pazienti che si curano sulle rive del Mar Morto sono circondati da un ambiente che favorisce il rilassamento e riduce lo stress spesso associato alla comparsa o all'aggravarsi della patologia. Inoltre

sono incoraggiati dalla presenza di molti “compagni di cura “ e gran parte delle tensioni delle relazioni sociali sono alleviate da questa “normalizzazione” della vita sociale del paziente (cfr Fig. 14).

Fig .N. 14 - Socializzazione dei pazienti nella piscina sulfurea dell' hotel Oasis (ex Carlton) presso Neveh Zohar.



La maggior parte degli hotel offrono speciali formule con pacchetti salute e benessere e sono ubicati nella parte più a sud del Mar Morto in località Neveh Zohar (Cfr Fig. 15).

Fig.N. 15 – Panoramica degli hotel in località Neveh Zohar



Questi hotel, con all'interno ognuno la propria SPA e spesso anche la clinica dermatologica e climatoterapica (Cfr Fig.18), offrono molte possibilità incluse anche vasche coperte di acque del Mar Morto (Cfr Fig. 16).

Fig. N.16 - Vasca di acqua del Mar Morto alla SPA del Novotel thalasso.



Fare i bagni in piscine termo minerali nella maggior parte degli hotel sotto il controllo professionale e far seguire un periodo di riposo nel quale il corpo è avvolto in un asciugamano, fa parte della routine giornaliera del paziente. Le piscine termominerali sulfuree agiscono con la stimolazione della pelle e donano una sensazione di rilassamento (Cfr Fig. 17).

Fig.N.17 – Vasca jacuzzi presso il Novotel Thalasso



E' importante bere dopo aver fatto il bagno per reintegrare i liquidi persi e lavar via i residui di sale che possono far essiccare troppo la pelle. La Dr ssa Regina Antolovski, dermatologa di origine russa, è il Direttore Sanitario della SPA del Novotel thalasso (Fig. 18).

Fig. N. 18. La Dr sa Regina Antolovski alla reception della SPA

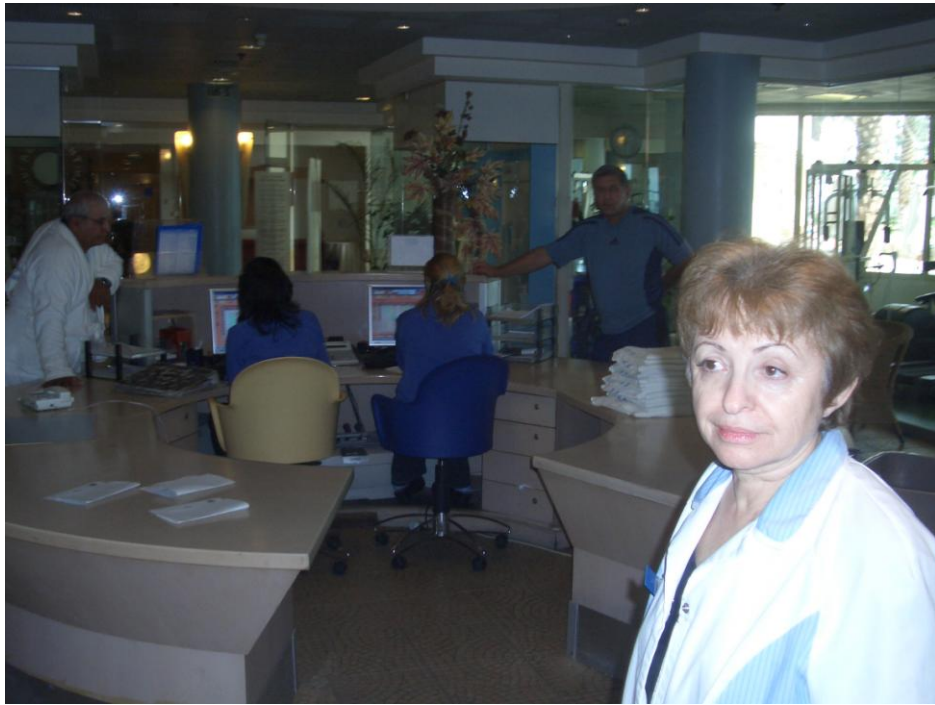


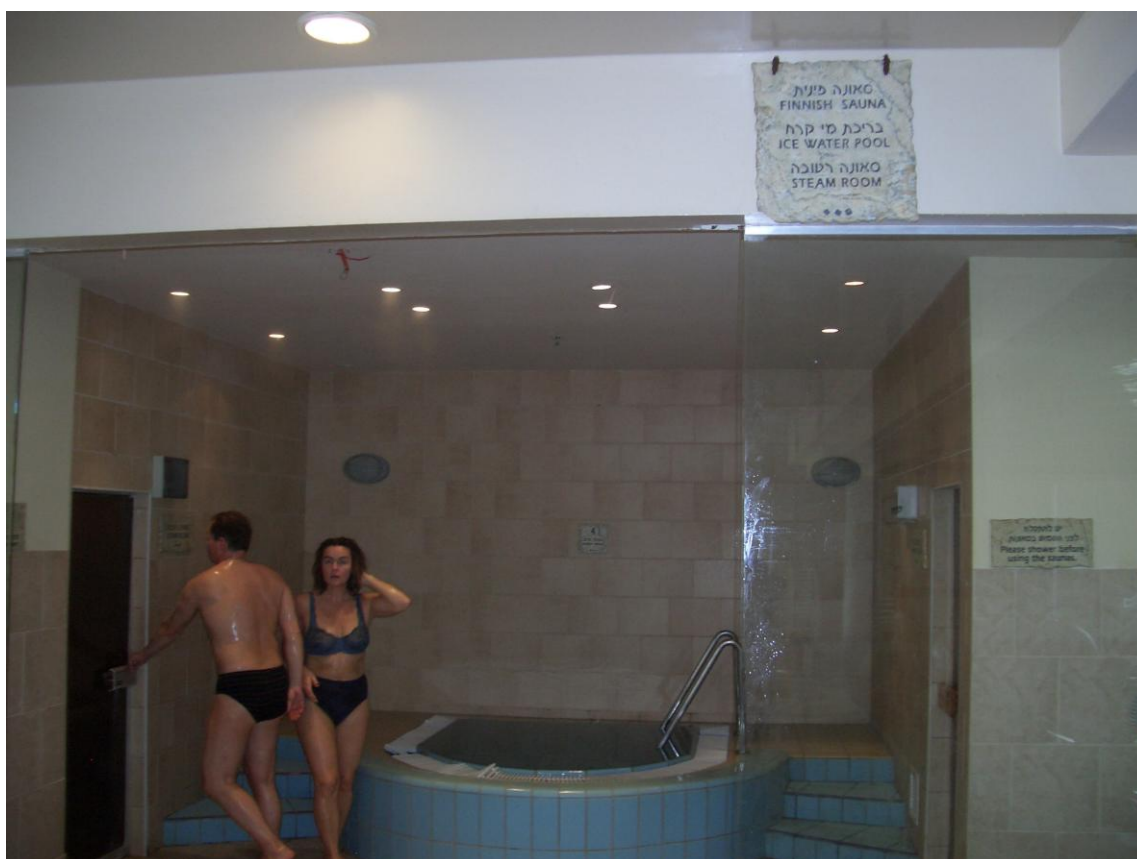
Fig. N. 19 – Clinica dermatologica all'interno dell' Oasis Hotel



Una lunga lista di trattamenti sia al corpo che al viso sono offerti per rilassarsi alle SPA degli hotel sul Mar Morto. Massaggi tradizionali, e anche quelli in uso in estremo Oriente, sono offerti da operatori professionali agli ospiti. Trattamenti idroterapici sono in uso nella maggior parte delle SPA come vasche jacuzzi riempite con acque termominerali (Cfr fig. 17)

La maggior parte degli hotel hanno inoltre la sauna finlandese che il bagno turco (Cfr fig. 20).

Fig. N.20 - Saune presso il Novotel Thalasso a Neveh Zohar



Questa esperienza depurante e ringiovanente è consigliata come parte del trattamento salutistico e di rilassamento. La maggior parte delle SPA offre inoltre palestre riccamente equipaggiate.

Le passeggiate lungo le coste del Mar Morto sono un modo salutare e divertente di fare moto. L'aria ricca di bromo e di ossigeno (31) aiuta a rilassare il sistema nervoso e migliora la capacità polmonare, potendo camminare con poco sforzo. Il Mar Morto offre una grossa varietà di passeggiate spettacolari (Cfr Fig. 21)

Fig. N.21 - Passeggiata sul Mar Morto a Neveh Zohar



E il deserto circostante è ricco di interessante flora e fauna tipica (Cfr Fig. 22).

Fig. N. 22 - Fauna tipica nei pressi di Mineral Beach (Nord Ein Gedi)



CLIMATOTERAPIA DELLE PRINCIPALI AFFEZIONI TRATTATE NEL MAR MORTO

1. Trattamenti dermatologici

La regione del Mar Morto e' riconosciuta in tutto il mondo per la sua efficacia nel trattamento di malattie dermatologiche, in particolare la psoriasi, la dermatite atopica, la vitiligine e l'artrite psoriasica. Molte pubblicazioni sono state scritte sull'argomento e non lasciano dubbio sul fatto che il trattamento non e' solamente efficace come il trattamento tradizionale ma in effetti ha l'indubbio vantaggio di usare pochi farmaci dannosi come i corticosteroidi e senza radiazioni artificiali. Come risultato non vi sono o sono pochi gli effetti collaterali che derivano dai trattamenti del Mar Morto.

PSORIASI E MAR MORTO

Nei Paesi occidentali i pazienti sofferenti di psoriasi costituiscono tra l'1 e il 3 % della popolazione. La psoriasi e' una malattia ricorrente che di solito dura per tutta la vita, la cui causa e' tuttora sconosciuta. I pazienti che soffrono di psoriasi nella varietà a placchesono spesso portatori di lesioni desquamanti rosso argenteo per le quali non esiste una definitiva e completa cura medica.

La malattia puo' essere temporaneamente controllata da farmaci cortisonici ed altre medicamenti convenzionali ma persino quando sono efficaci il trattamento e' accompagnato da indesiderabili

effetti collaterali (Cfr Figg 23 e 24).

Fig.N. 23 – Paziente psoriasico in cura presso Ein Gedi SPA



Fig. N.24 - Dettaglio delle lesioni



Il **“trattamento del Mar Morto”** e' una forma di climatoterapia (3 e 4) che comprende i seguenti trattamenti :

1. Graduale esposizione al sole fino a parecchie ore suddivise in due periodi nell' arco della giornata.
2. Bagni nel Mar Morto.
3. Uso di creme emollienti.
4. Bagni sulfurei e trattamenti con fanghi neri terapeutici per quei pazienti che soffrono di artrite in aggiunta alle loro affezioni della pelle.
5. Trattamenti al cuoio capelluto.
6. Supporto psicologico.

Quano un paziente arriva a una delle cliniche, egli e' esaminato dal medico del posto. Dopo una prima visita, un piano di trattamento personale e' preparato per il paziente in accordo con il suo tipo di pelle, la sua anamnesi e la durata del soggiorno in area. Tutto e' poi registrato su un apposito file.

Il trattamento del Mar Morto per 4 settimane e' piu' efficace rispetto agli altri trattamenti perche' non comprende nessuna ospedalizzazione o somministrazione di steroidi e persino bambini e donne in stato di gravidanza possono essere trattate senza timore di effetti collaterali (107).

Studi indicano che da 3 fino a 4 ore di esposizione giornaliera per 28 giorni producono risultati simili a periodi piu' lunghi senza che

questi aggiungono ulteriori benefici. Inoltre è ben conosciuto che il tempo di esposizione dipende dal tipo di pelle, dalle condizioni del paziente e dalla radiazione solare. Pertanto viene suggerito ai pazienti di seguire le indicazioni del medico e, comunque, di non superare l'esposizione per più di 6 ore al giorno.

Il primario aspetto del “trattamento della psoriasi nel Mar Morto” è che la radiazione solare UV nella zona, è la meno nociva registrata sulla Terra. Anni di ricerche indicano che i raggi più corti, saturi di radiazioni dannose (UVB), sono più deboli nella zona, mostrando chiaramente minor possibilità di danno solare da eccessiva esposizione (35 e 36). Le ricerche indicano che il totale assorbimento di raggi solari durante un periodo di 4 settimane è circa tra 3.1 e 4.5 joules/cm² (unità di radiazione per cm²). Questa quantità di radiazione è più bassa rispetto ai trattamenti che utilizzano la radiazione artificiale (110) (Cfr Tab.6).

E poi bisogna aggiungere il fatto che, un programma personale di esposizione, è prescritto dallo staff medico, e che la quantità di radiazione assorbita risulta ancora più bassa, per cui questo sole è chiamato “sole amico”, per significare che ci sono meno effetti collaterali o complicazioni, incluse le ustioni solari(104).

Tab. N.6 - Comparazione tra le dosi di UV nel Mar Morto e le terapie con lampada artificiale.

	Dose cumulativa (J/cm ²)	Fonte UV
	UVB	
De Berker et al.(1997)	19.1	311 mm
Green et al.(1998)	18.4	311 mm
Kersher et al. (1993)	7.5	311 mm
M. David (comunicato)	4.5	Banda larga
Kushelevsky et al. (1993)	3.1	Mar Morto (Marzo – Giugno)
Efron et al. (1994)	3.8	Luglio – Agosto
Efron et al. (1994)	1.8	Ottobre – Novembre

Uno studio recente portato avanti dalla Associazione psoriasica svizzera ha comparato l'efficacia e il costo della terapia sul Mar Morto rispetto alla terapia convenzionale effettuata in Svizzera.

Si e' dedotto che i successi terapeutici erano simili in entrambi i gruppi (83 % di riduzione delle lesioni al termine della terapia e vicino al 50% di riduzione delle lesioni dopo 6 mesi). Comunque, il costo del trattamento era del 31 – 55 % piu' basso nel Mar Morto che in una terapia tradizionale effettuata in Svizzera.

Dai tempi dello studio pionieristico di Dostrovsky e Sagher nel 1959 e Dostrovsky e Shanon nel 1963, molti pazienti psoriasici sono stati trattati nel Mar Morto. Avrach riporto' nel 1974 che su 577 psoriasici che trascorsero 4 settimane sul Mar Morto, il 94 %

risultato' senza sintomi o migliorato e con grande ripresa anche sul piano psicologico. In uno studio, pubblicato nel 1979, si riporta che il 95 % dei 1631 psoriasici migliorarono sia clinicamente che mentalmente. In una recente pubblicazione, Abels et al., hanno portato avanti uno studio retrospettivo sulle cartelle di 1448 pazienti, che hanno visitato la loro clinica e correlato il loro trattamento con le caratteristiche demografiche. L'autore riporta che almeno il 58 % dei pazienti dimostra remissione completa e piu' del 88 % dei pazienti sperimenta l'80 % di remissione. Gli studi di Avrach paragonano la percentuale dei pazienti con ricadute entro 4 settimane, dopo la fine del trattamento e hanno mostrato che la climatoterapia ha il piu' basso tasso di ricaduta (44%), seguito dal protocollo di Goeckerman (45%), del ditranolo (53%) e dei cortisonici topici (95%). Avrach noto' che la forma acuta guttata migliorava rapidamente mentre la forma nummulare e quella a placche miglioravano piu' lentamente, ma tutti con eccellenti risultati.

La forma eritrodermica e quella generalizzata (piu' del 60% della superficie corporea) furono trattate entrambe con successo.

Le ricerche suggeriscono che i sali del Mar Morto, da soli, esercitano un beneficio sulla pelle psoriasica . In uno studio clinico, tenuto nell' ospedale Hadassah in Gerusalemme, alcuni pazienti psoriasici hanno apposto, in alcune zone pulite della loro pelle vicino alle placche, per 48 ore, dei cerotti di sali, di fango del Mar Morto, di crema ricca di minerali o campioni di controllo.

I cheratinociti di superficie furono prelevati, mediante biopsie con grattamento, prima e dopo l'applicazione dei cerotti e furono valutate simultaneamente con il microscopio elettronico (SEM) e la fluorescenza a raggi X (XRF). I risultati indicarono che il riempimento di ioni magnesio nei cheratinociti degli psoriasici si correlava bene con la diminuzione dei tipici microvilli psoriasici nei cheratinociti degli stessi pazienti (52). Usando un metodo morfologico quantitativo computerizzato per valutare l'abbondanza dei microvilli psoriasici nei cheratinociti, fu notato che fare il bagno nel Mar Morto riduceva l'area dei microvilli psoriasici del 64.3% (54). Il fatto che un miglioramento nella malattia psoriasica può essere ottenuta dopo l'immersione in soluzione salina delle acque del Mar Morto indica che la composizione salina del mare è uno dei maggiori fattori nel trattamento della psoriasi (Justesen NPB e Harkmark W.) .

La fototerapia ultravioletta frazionata è stata usata nella cura della psoriasi per più di 2 decenni ma solamente di recente la fotochemioterapia, che comprende l'utilizzo di radiazioni sulla cute in presenza di agenti fototossici è diventata un trattamento di scelta per molti casi di questa malattia. La PUVA terapia ha significato un grosso passo in avanti nel trattamento della psoriasi ma il problema degli effetti collaterali ha richiesto una fototerapia più naturale come quella nel Mar Morto. Più di 4200 psoriasici sono stati trattati con successo dal 1992 al 1995 alla clinica Deutsches Medizinisches Zentrum (DMZ) con ottimi risultati: il

79.6% di loro ebbero addirittura eccellenti risultati (29). Il periodo medio di remissione in questi pazienti e' stato di 8.8 mesi. I risultati ottenuti alla clinica DMZ mostrarono che tra i pazienti con ricaduta, il 62% hanno avuto una leggera recidiva e soltanto il 18% hanno avuto recidive di grossa entita' con un quadro simile a quello presente prima di sottoporsi alla climatoterapia.

ARTRITE PSORIASICA

Quando Machtey per la prima volta menziono' questo tipo di artrite per una indicazione per la balneoterapia sul Mar Morto, egli era incerto circa la natura dell'associazione tra pelle e influenze articolari. Queste influenze sono state ben definite e ora caratterizzate e sembra che accadono nel 5-7 % degli psoriasici, la maggior parte dopo la comparsa di lesioni cutanee (80%) ma qualche volta (nel 10 % dei casi) prima di qualsiasi sintomo dermatologico. L'esperienza della DMZ clinica non stabilisce alcuna correlazione tra la gravita' della psoriasi e il coinvolgimento artritico. Abels e Kattan Byron riportarono che su 110 pazienti con l'artrite psoriasica trattati alla clinica del Mar Morto, il 28 % riscontro' sollievo dai problemi articolari, mentre Sukenik paragono' due gruppi di pazienti artritici : il primo (n=146) fu trattato con impacchi di fango e bagni sulfurei in aggiunta alla balneazione giornaliera nel Mar Morto e l'elioterapia, e il secondo gruppo (n =20) fu trattato soltanto con bagni nel Mar Morto e

elioterapia. Benefici statisticamente significativi furono trovati nella maggior parte delle variabili di studio in entrambi i gruppi, con i migliori risultati osservati nel primo gruppo. In uno studio successivo, Sukenik noto' che un apprezzabile beneficio consistette nella riduzione del dolore spinale del paziente e nei movimenti più sciolti della loro colonna vertebrale (58).

Nei pazienti psoriasici della clinica DMZ tra il 1992 e il 1994, il 27 % (n=772) hanno sofferto di sintomi artritici specifici. Il 22.1% erano molto migliorati dopo 4 settimane, il 61.5% erano segnatamente migliorati dopo 4 settimane e il 13.5% erano lievemente migliorati. Solamente il 2.9 % non hanno sperimentato nessun tipo di sollievo. I parametri di miglioramento furono: minore intensità e frequenza del dolore, minore rigidità mattutina, minore rigidità nei movimenti e minor bisogno di farmaci. Il punteggio medio di gravità della artrite diminuì durante le 4 settimane di soggiorno da 38.2 a 17.65 : un grosso e significativo risultato sotto ogni punto di vista.

CONTROINDICAZIONI ALLA CLIMATOTERAPIA SUL MAR MORTO

Sebbene la climatoterapia sia un trattamento “naturale” che apporta beneficio sia ai malati che ai sani, vi sono alcune condizioni mediche che non ne permettono la completa applicazione.

I pazienti con alcune malattie o sensibilizzazioni dovrebbero consultare il proprio medico prima di iniziare un soggiorno sul Mar Morto. Le controindicazioni che verranno elencate derivano da ben consolidate precauzioni praticate sia in fototerapia che in balneoterapia. L'esperienza con tali pazienti risulta limitata presso la clinica DMZ poiché essi sono esclusi, di solito, a priori dalla climatoterapia.

CONTROINDICAZIONI FOTOTERAPICHE CLASSICHE

Le dermatosi fotoaggravate rappresentano la parte più cospicua delle controindicazioni per una climatoterapia sul Mar Morto. Tali dermatosi possono peggiorare, essere provocate o aggravarsi con l'esposizione alla luce solare e tali pazienti dovrebbero essere scoraggiati dal soggiornare sul Mar Morto. Su 4212 pazienti psoriasici che furono trattati alla clinica DMZ tra il 1992 e il 1995, solamente 2 pazienti con psoriasi foto sensibilizzante furono testati. Essi dovettero interrompere il loro trattamento e fare ritorno a casa.

Altri casi di dermatosi fotoaggravate sul Mar Morto sono il lupus eritematoso, la cheratosi attinica superficiale disseminata, la porfiria, la pellagra e il lichen planus attinico.

FOTODERMATOSI IDIOPATICHE

Le fotodermatosi idiopatiche comprendono un gruppo di reazioni fotoallergiche, comuni alle latitudini temperate ma con nessun sensibilizzante conosciuto. I pazienti con storia di fotodermatosi idiopatica sono escluse dai trattamenti della clinica DMZ. Le più comuni dermatosi di questo gruppo sono l'eruzione lieve polimorfica, l'idroa vacciniforme e l'orticaria solare. Di queste solamente l'idroa vacciniforme è una controindicazione assoluta.

Altre malattie cutanee che costituiscono una controindicazione per una possibile climatoterapia sul Mar Morto sono i tumori della cute, le infezioni acute della pelle (batteriche o virali) e l'epidermolisi. Le neoplasie cutanee controindicate sono il melanoma maligno, i tumori epiteliali maligni e alcune condizioni precancerose. L'irradiazione UV è uno dei principali fattori nello sviluppo delle malattie della pelle, per cui tali pazienti sono consigliati di tenersi lontani dalla climatoterapia del Mar Morto. I motivi per escludere pazienti con infezioni acute della pelle dalla balneoterapia nel Mar Morto partono dalla considerazione che le infezioni virali sono favorite dalla luce solare e che le ferite infette tendono ad espandersi dopo i bagni nel Mar Morto. L'impetigine

contagiosa, ad esempio, e' contagiosa specialmente in ambiente caldo umido nelle zone tropicali e subtropicali per cui tali pazienti devono preventivamente essere trattati con antibiotici e/o antisettici prima del loro arrivo.

L'epidermolisi e' caratterizzata da vescicole e cicatrici che impediscono a tali pazienti di essere esposti al sole e all'alta salinita' dell' acqua a causa della forte sensazione di bruciore e a causa del timore di infezioni secondarie.

Altre malattie concomitanti controindicate per una climatoterapia sul Mar Morto sono le sepsi acute, i tumori maligni degli organi interni e le insufficienze renali ed epatiche. Anche i pazienti psichiatrici e gli alcolisti sono a rischio poiche' possono perdere il controllo di se stessi in un ambiente non ospedaliero. Inoltre i pazienti affetti da sindrome da immunodeficienza acquisita e' bene che si astengano dalla climatoterapia poiche' l'irradiazione UV ha un effetto immunosoppressivo, esponendoli quindi a rischio di ulteriori infezioni .

CONTROINDICAZIONI CLASSICHE ALLA BALNEOTERAPIA

Le seguenti condizioni dovrebbero essere motivo di esclusione per l'utilizzo della climatoterapia. Un esempio sono le vene varicose gravi. Alle alte temperature e grandi percentuali saline, le vene si dilatano ulteriormente e possono causare fenomeni di edema , stasi

e trombosi. Un altro esempio sono le ferite non guarite e l'ulcus cruris che brucia se bagnato con le acque del Mar Morto e si ingrandisce, con i sali che tendono a "mangiare" i margini della ferita, probabilmente per scambi osmotici. Un'altra controindicazione classica della balneoterapia è l'ipersensibilità ai sali minerali da bagno. Alla clinica DMZ sono stati individuati pazienti che non potevano tollerare ripetuti bagni in acqua sulfurea e del Mar Morto, a causa di reazioni della pelle ai sali, con reazioni orticarioidi e dermatiti da contatto.

Alcuni farmaci causano reazioni dopo l'esposizione alla luce solare che possono aggravarsi fino ad uno stadio eruttivo. Una tale fotosensibilità può essere acuta (scompare dopo la sospensione del farmaco) o cronica con eritema, orticaria, pigmentazione e vescicole. Alcune delle sostanze associate di solito ad eruzioni da farmaci, indotte dalla luce, sono i sulfamidici, le tetracicline, le fenotiazine, i chinoloni e l'amiodarone. Mentre vari farmaci causano danno da fotosensibilizzazione agli acidi nucleici, alle proteine e ai lipidi, la morte cellulare può essere causata dalla formazione di prodotti foto indotti che sono citotossici. Un esempio di farmaco che produce effetto fototossico è lo psoralene che con raggi UVA più lunghi produce un forte senso di bruciore un eritema edematoso e vescicolazioni della pelle. L'utilizzo di farmaci che causano colpi di calore dovrebbero essere evitato sul Mar Morto. I colpi di calore accadono quando il corpo non è capace di dissipare adeguatamente il calore. Quando le temperature

ambientali aumentano sopra i 35°C, come spesso accade sul Mar Morto, teoricamente tutto il calore corporeo si perde tramite la sudorazione. Molti farmaci danneggiano la termoregolazione : l'amfetamina e la cocaina sono esempi di farmaci che aumentano l'attività muscolare e la produzione di calore mentre gli antidepressivi e le fenotiazine bloccano il parasimpatico che media la sudorazione. I diuretici, incluso l'alcool diminuiscono il volume intravasale e limitano la irrorazione della pelle. Le persone con più di 65 anni hanno da 12 a 13 volte maggiore incidenza di colpi di calore rispetto al resto della popolazione per cui tali pazienti dovrebbero essere molto cauti sul Mar Morto nell'assumere farmaci che possono alterare la loro termoregolazione.

POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI DELLA CLIMATOTERAPIA

Relativamente pochi commenti sono stati pubblicati sugli effetti collaterali della climatoterapia sul Mar Morto.

Avrach ha riportato che gli stati eritrodermici e le psoriasi generalizzate devono essere trattate con precauzioni (minor esposizione alla luce solare) e il tempo della balneazione va ridotto nell' " ipertonico " Mar Morto. Azizi riporto' un caso di grave ustione solare in un paziente psoriasico in seguito ad una esposizione di radiazioni UV e un paziente che sviluppo' una

dermatite esfoliativa, e che dovette essere trattato con corticosteroidi sistemici. In uno studio retrospettivo alla clinica DMZ, durante gli anni 1988 - 1994, il tipo e l'incidenza degli effetti collaterali dopo la climatoterapia fu studiato in 502 pazienti di eta' superiore a 65 anni e in piu' di 4500 giovani psoriasici (con eta' inferiore a 65 aa). Non vi era nessuna differenza tra i due gruppi nel tipo e nella frequenza degli effetti collaterali incontrati. I piu' frequenti furono: ustioni solari (8.2%), allergia al sole (5.0%), comuni raffreddori (3.4%), edema (2%), gastroenteriti (1.4%), herpes labiale (0.8%), problemi circolatori, infezioni agli occhi e alle orecchie (-0.8% ciascuno). Il 24 % dei pazienti fecero esperienza di almeno una di queste situazioni e il 17 % di loro ne sperimento' piu' di una. La maggior parte di questi effetti collaterali non furono correlati al trattamento climatoterapico e in tutti i casi scomparvero entro alcuni giorni dopo un trattamento ambulatoriale.

RELAZIONE COSTO EFFICACIA DELLA CLIMATOTERAPIA SUL MAR MORTO.

Si deve considerare che anche prima dell'avvento dei farmaci cosiddetti biologici un paziente psoriasico costava al Servizio Sanitario Nazionale circa 35 milioni delle vecchie lire ogni anno tra farmaci, ricoveri in ospedale e giornate di lavoro perse, oltre alle

piccole spese legate all'acquisto di presidi non rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale come creme e bendaggi.

Il costo dei farmaci biologici che dai 5 o 6 esistenti nel 2006 potrebbe lievitare fino a più di 50 nei prossimi anni può variare dai 10000 Euro annui fino a 50000/70000 per gli oncologici (40).

Il costo di 3 o 4 settimane di cura presso il Mar Morto varia da 400 a 500 euro per le cure mediche senza considerare il costo del volo più quello del soggiorno che fanno arrivare i costi totali a circa 2900 – 3500 euro per un periodo di 3 o 4 settimane che sono molto più bassi rispetto ai costi sostenuti per le cure convenzionali o con i farmaci cosiddetti biologici (Fig.25).

Fig. 25 – Costo annuale delle terapie biologiche in USD(Cortesia Prof. P. Romanelli).

<u>Biologics</u>		
BIOLOGIC	DOSAGE	ANNUAL COST (US\$)
<u>Efalizumab</u>	1 mg/kg/week	<u>11,800 (off the market)</u>
Alefacept	IV	16,600
Alefacept	IM	19,500
Etanercept	25 mg BIW	17,700
<u>Etanercept</u>	50 mg BIW	<u>34,800</u>
Infliximab	5 mg/kg	17,700
Infliximab	10 mg/kg	34,300
Adalimumab	40 mg QOW	17,700
<u>Adalimumab</u>	40 mg QW	<u>34,800</u>

Stein KR, Pearce DJ, Feldman SR. The impact of biologics on the quality of life of psoriasis patients and the economics of psoriasis care. Semin Cutan Med Surg. 2005 Mar;24(1):52-7

VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DELLA CLIMATOTERAPIA SUL MAR MORTO

E' stata studiata la validità clinica della cura sul Mar Morto in 64 pazienti tedeschi affetti da psoriasi a placche che avevano effettuato 28 giorni di climatoterapia e messa in relazione con la durata della loro remissione clinica(101, 107, 108 e 109).

Lo studio è stato condotto in collaborazione con medici israeliani e tedeschi della regione della Sassonia e ha seguito 64 pazienti affetti da psoriasi, esposti a 28 giorni di climatoterapia sul Mar Morto.

Le esposizioni giornaliere furono distribuite tra mattino e pomeriggio.

Il tempo di esposizione venne calcolato riferendosi ai parametri personali come il fototipo e ai dati ricevuti sull'intensità delle radiazioni solari (quantità di UVB) dal servizio meteorologico locale.

La talassoterapia si applicò mediante immersione graduale nelle acque del Mar Morto (10) a cui fece seguito il periodo di elioterapia.

I pazienti furono valutati secondo il parametro PASI due volte a settimana e ad inizio e fine terapia dai medici della clinica DMZ. In Germania i pazienti furono sottoposti ad un follow up di dodici mesi durante il quale venivano riesaminati e contattati telefonicamente quando riferivano la ricomparsa di una nuova lesione.

La valutazione PASI veniva eseguita periodicamente (102).

Il tempo di ricomparsa della lesione cutanea dopo la riduzione totale o parziale ottenuta con la climatoterapia è stato definito “durata del tempo di remissione”(103).

Il tempo trascorso fino alla comparsa di recidiva del 50% della valutazione PASI iniziale è stato definito “durata degli effetti terapeutici”.

La dose cumulativa di UVB raggiunta durante il periodo di trattamento di 28 giorni fu di 101 e la MED fu di 127(minimal erythema dose) per pazienti con fototipo 3 e 4.

Ai pazienti fu richiesto di non usare né prima né durante il trattamento climatoterapico nessuna cura topica o cortisonica utilizzata al proprio domicilio e di idratare la pelle solamente con olio ed emollienti.

RISULTATI

Il valore del PASI scendeva dal 31,7 di media prima del trattamento fino al valore medio di 1,4 alla fine del trattamento raggiungendo quindi il 95% di miglioramento.

Si è osservato il raggiungimento del PASI 75 dopo la climatoterapia che fu ottenuto dal 75, 9% dei pazienti e il tempo medio per la ricomparsa di nuove lesioni fu di 23,1 settimane (durata media di remissione) (101 e108) .

Il tempo medio di durata degli effetti terapeutici fu di 33,6 settimane (PASI 50).

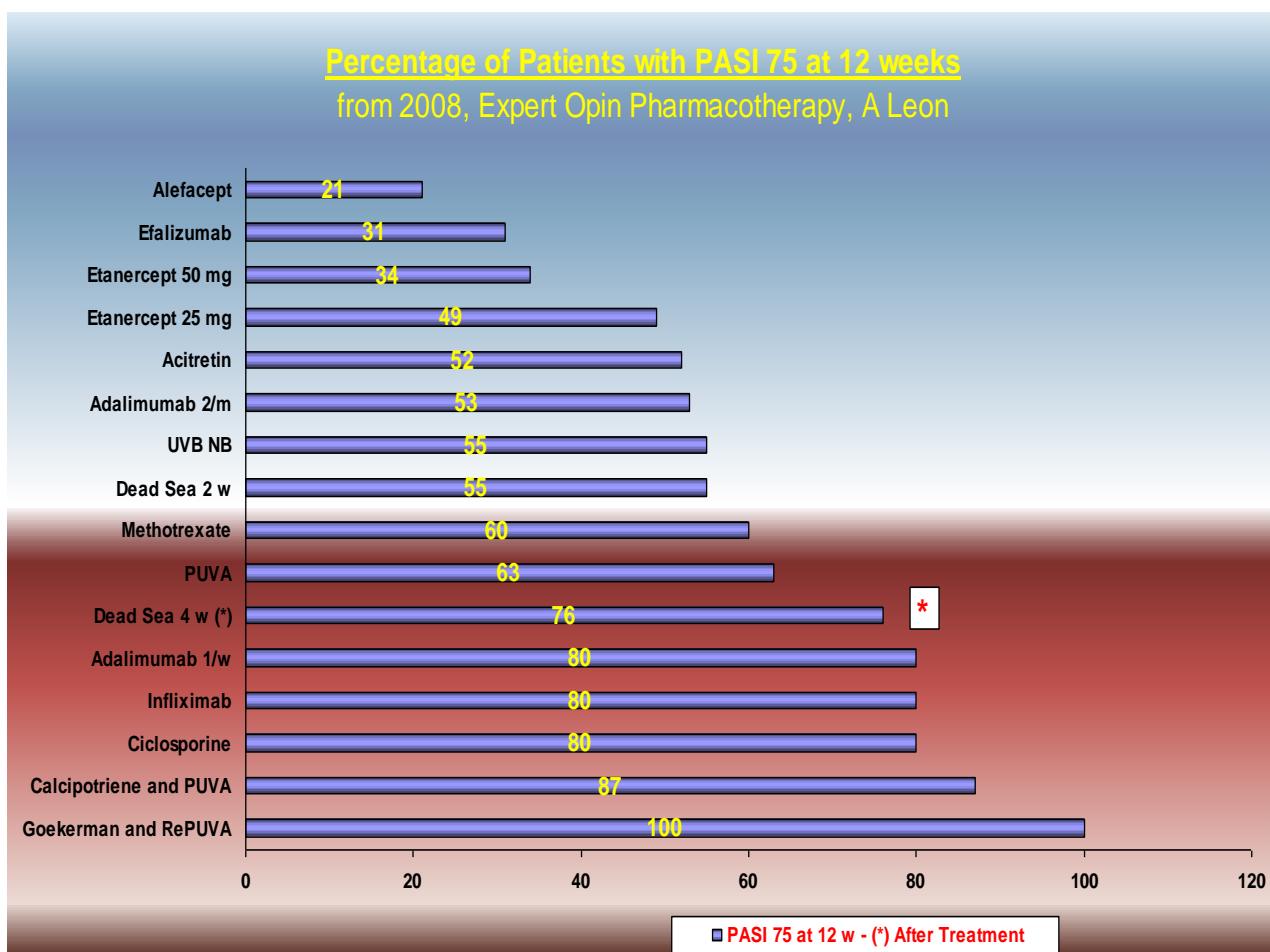
L'11,1 % dei pazienti ebbero meno del 25% del PASI iniziale dopo 1 anno.

Il 48,4% fecero ricorso a minor numero di visite mediche e il 44,4% dei pazienti usarono una minor quantità di medicazioni (109).

I dati di un'analisi statistica multivariata rivelano che i pazienti giovani godono di un periodo di remissione più lungo.

Se si confronta inoltre l'efficacia della climatoterapia e la si mette a confronto con le terapie tradizionali e anche con le cosiddette terapie biologiche ci rendiamo conto della validità della cura talassoterapica sul Mar Morto come risulta dalla seguente tabella N.7.

Tab. N.7 – Percentuale dei pazienti con PASI 75 dopo 12 settimane trattati con le varie terapie (Cortesia del Dr Marco Harari).



Come si può osservare il 76 per cento dei pazienti ottengono un PASI 75 dopo 4 settimane di climatoterapia sul Mar Morto, percentuale che è superiore a quella ottenuta da trattamenti con l'Acitretina, l'Etanercept, la fototerapia a banda stretta e con il Metotressato e di poco inferiore rispetto al trattamento con l'Infliximab, l'Adalimumab e la Ciclosporina.

Solamente il protocollo di Goekerman e la RePUVA ottengono risultati nettamente superiori (Cfr Fig.26).

CONCLUSIONI

Per concludere, il Mar Morto è unico per la climatoterapia che può esservi praticata per una vasta gamma di indicazioni dermatologiche, reumatologiche e non solo (5), nelle quali l'irradiazione UVB e l'acqua ipertonica e ricca di magnesio sono trattamenti di scelta (53). In aggiunta, gli altri fattori naturali come l'alta concentrazione di sali nell'acqua, l'aria ricca di ossigeno e di bromo, l'atmosfera rilassante contribuiscono ad una condizione in cui il pronto ristabilimento della salute è sicuro, effettivo e piacevole(56). Al contrario dei trattamenti con la PUVA terapia, i retinoidi, gli agenti citotossici o la cura a base di cortisonici, il protocollo utilizzato alla clinica DMZ per il trattamento della psoriasi a placche, della dermatite atopica(38) e della vitiligine da molti anni ha solamente alcune controindicazioni e pochi effetti collaterali.

La clinica DMZ è specializzata nell'uso dei fattori climatici per il naturale trattamento e la riabilitazione di malattie croniche della pelle, delle articolazioni e dei polmoni, dell'asma e dell'uveite ed opera dal 1988 presso l'hotel Lot ad Ein Bokek (Figg 26 e 27).

Figg N. 26 e 27 - Insegna della clinica DMZ e spiaggia dell'hotel Lot ad Ein Bokek

מרפאת ד.מ.צ. לטיפול אקלימי במחלות עור, פרקים וריאות
DMZ Klinik, Klimatherapie für Haut-, Gelenk- und Lungenerkrankungen
DMZ Medical Center, Climatotherapy of Skin, Joints and Respiratory Diseases

DMZ Klinik
Centre Médical DMZ

מרפאת ד.מ.צ.
DMZ Medical Center



Christiane Herzog
Dead Sea CF-Climate Therapy Center
Stationäre Rehabilitation bei Mukoviszidose
Wissenschaftliche Begleitstudie:
Christiane Herzog Ambulanz Behandlungszentrum für CF
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

The Norwegian
Dead Sea Clinic
VITO
HELSE AS

מלון ספא לוט קומה P
LOT SPA HOTEL, Floor P
dmz@lothotel.co.il, www.dmz-medical-spa.com
טל. (+972)-8-997 3117

מרפאת DMZ - המרכז לחקר הטיפול במחלות עור בים המלח בשיתוף עם בית החולים האוניברסיטאי הדסה, מחלקת עור, ירושלים
DMZ Medical Center - The Research Institute at the Dead Sea for Skin Diseases Treatment,
in cooperation with the Hadassah University Hospital, Department of Dermatology, Jerusalem
DMZ Klinik - Wissenschaftliches Institut am Toten Meer zur Erforschung von Hauterkrankungen,
in Kooperation mit dem Hadassah Universitäts - Krankenhaus, Dermatologische Abteilung, Jerusalem



La clinica riceve pazienti, adulti e bambini, presenti nei molti hotel della zona. I trattamenti proposti comprendono pacchetti di due, tre o quattro settimane e possono essere fruiti dopo consulto con il medico. Lo staff medico, sotto la direzione del Dr Marco Harari (Cfr Fig.28) provvede alle migliori cure mediche in modo da assicurare gli spettacolari risultati che hanno dato prestigio al nome della clinica DMZ in tutto il mondo.

Fig. N. 28 - Incontro tra il Dr Harari e il Dr Faucci



L'esperienza della clinica vanta più di 30000 pazienti e gli studi scientifici descrivono che i trattamenti sul Mar Morto e i loro risultati non lasciano dubbi sul fatto che i vantaggi di questo trattamento naturale sono l'alta efficacia, la scarsità o assenza di effetti collaterali dopo il trattamento e l'utilità anche nei casi più

refrattari ed è adatto anche per i bambini. Inoltre sul piano economico, un soggiorno di tre o quattro settimane sul Mar Morto è di gran lunga ben accetto rispetto all'ospedalizzazione del paziente ed è di gran lunga preferito dagli stessi.

In definitiva, il Mar Morto fornisce una alternativa naturale, senza farmaci, per promuovere, ai massimi livelli, la naturale foto, elio e balneoterapia.

Inoltre, nuove indicazioni saranno presto scoperte dopo aver indagato maggiormente sui meccanismi dei cambiamenti fisiopatologici che avvengono nell'organismo durante il soggiorno nell'area geografica del Mar Morto.

La proposta da inoltrare ai nostri Amministratori locali e regionali delle Aziende Sanitarie sarebbe quella di farsi carico in futuro della spesa di un periodo di tre settimane di cura presso il Mar Morto in alternativa alla spesa sostenuta con farmaci tradizionali o con i costosi biologici come se fosse un periodo di cura presso le nostre strutture termali nazionali.

L'efficacia della cura che si potrebbe estendere anche alla vitiligine e alla dermatite atopica è stata dimostrata nelle pagine precedenti così come la pressoché assenza di effetti collaterali a lungo termine rispetto in particolare ai discussi farmaci biologici e con in più l'indubbio vantaggio di premiare il curando con una sorta di "vacanza esotica" che giova allo spirito del paziente stesso (Fig. N.29)

predisponendolo a miglioramenti sul piano della cura che mancano nella ospedalizzazione richiesta dai farmaci tradizionali o dai biologici.

L'esperienza maturata in tal senso dai Paesi Nordici come la Danimarca o la Finlandia e soprattutto la Germania che pure orbitano nell'area dell'Euro potrebbe farci da esempio trainante considerato che sono Paesi con alto livello di benessere socio – economico e con grandi “ammortizzatori” sociali.

Fig.N.29 – Facilità di galleggiamento sul Mar Morto



BIBLIOGRAFIA

1. Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachiapelle JM: Dermatologia e Malattie sessualmente trasmesse. Terza edizione Masson 2006.
2. A. du Vivier : Testo atlante di dermatologia clinica ; UTET, 1993, :5.1-5.16.
3. Avrach WW, Niordson AM : “Treatment of psoriasis at the Dead – Sea”. Ugeskr Laeg 1974 ; 136 : 2687 – 2690.
4. Azizi E., Kushelevsky AP, Avrach WW, Schewach-Millet M.: “Climatotherapy for psoriasis at the Dead Sea, Israel ”. Israel J. Med. Sciences 1982 ; 18 : 267 - 270.
5. Bernheim J., Saidi J., Kovatz S., Solan H.:“Decrease in blood Pressure in the Dead – sea region. Israel J. Med sciences 1984 ; 20: 1193 – 1194.
6. Blondell J. M. : “The anti – carcinogenetic effect of Magnesium. Med Hypotheses 1980; 6 :863 – 871.
7. Obuch M.L., Maurer T.A., Becher B. et al : Psoriasis and human immunodeficiency virus infection; J. Am. Acad. Dermatol., 1992, 27 :667 – 73.
8. Bodenheimer A. :”Industrial activity at the Dead Sea “.Israel Activity at the Dead Sea”. Israel J.Med. sci 1996;32(Suppl 3)35-37.
9. Ortonne Y.P.: Recent developments in the under standing of

- the pathogenesis of psoriasis ; Br. J. Dermatol, 1999, 140 (suppl 54):1-7.
10. Ceresole G. : “Trattato di talassoterapia” Nistri Lischi editori, Pisa 1932.
 11. Dostrovsky A., Shanon J.,: “Influence of helio-balneotherapy at the hot spring of Zohar (Ein Bokek) on psoriasis. Harefuah 1963 ; 63 : 127 -129.
 12. Drugan A. :”A Medical outlook on the dead sea area and its natural therapeutic factors “ Health Resort Authority; 1978
 13. Duvic M. : Possible mechanisms of effectiveness of Dead – Sea balneotherapy. J Amer. Acad. Dermatol. 1986; 15 : 1061
 14. Eckstein Y. : “The Thermomineral Springs of Israel “. Ed. by the Health Resort Authority;1979.
 15. Even-Paz Z., Efron D.:”The Dead Sea as a Spa Health Resort”.Israel J. Med. Sci 1996;32(Suppl 3) :4 – 8.
 16. Even - Paz Z., Shani J. “The Dead Sea and Psoriasis.International J. Dermatology 1989; 28 : 1- 9.
 17. Poikolainen K., Reunala T et al.: Smoking, alcohol and life events related to psoriasis among women; Br. J.Dermatol., 1994, 130 473-77
 18. Alabadien M. S., Kent G.C. et al.: The relationship between stress and the onset exacerbation of psoriasis and other skin condition; Br. J. Dermatol. ; 1994, 130 : 199-203.
 19. Miler A.H. : Neuroendocrine and immune system interaction in stress and depression : Psychiatric Clin north Am., 1998,

- 21:443-463.
20. Cainelli T., Giannetti A., Rebora A. :Manuale di dermatologia medica e chirurgica, 1997, 16 :190- 200.
 21. Watson W., Cann H.M., Faber E.M., Nall M.L., et al.: The genetics of psoriasis ; Arch. Dermatol, 1972, 105 :197-207.
 22. Traupe H., Van Gurp P.J.M., Happle R., Boezeman J., Van de Kerkhoff et al : Psoriasis vulgaris, fetal growth and genomic imprinting; American J Med. Genet, 1992, 42: 642 – 54.
 - 23 Trembath R.C., Clough R.L., Rosbotham J.L et al: Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis ; Hum. Mol. Genet., 1997, 6:813-20.
 24. Burden A.D., Javed S., bailey M., et al. : Genetics of psoriasis: paternal inheritance and a locus on chromosome 6p; J. Invest. Dermatol., 1998, 110.958-960
 25. Nair R.P., Guo S.W., Jenish S., Hensler T et al., : Scanning chromosome 17 for psoriasis susceptibility :lack of evidence for a distal 17q Louis, Hum Hered 1995, 45 :219-30.
 26. Sampogna F., Sera F., Mazzotti E., Pasquini P., Picardi A, Abeni D : Performance of the self-administered Psoriasis Area and Severity Index in evaluating clinical and sociodemographic subgroups of patients with psoriasis; Arch Dermatol, 2003, 139 :353 - 58.

28. Capon F., Novelli G., Semprini S., Clementi M., Nudo M., Vultaggio P. et al : Searching for psoriasis susceptibility genes in Italy : Menome scan and evidence for a new locus on chromosome 1; *J. Invest. Dermatol.*, 1999, 112 :52-55.
29. Harari M., Shani J. : Demographic evaluation of successful anti – psoriatic climatotherapy at the Dead Sea DMZ clinic. *Inter J Dermatol* 1997;36:304 -308.
30. Sugay J., Ozawa A. et al. : New method for determining prognosis of patient with psoriasis (E-PAP); *J. Dermatol Sci*, 1998, 16 :165-169.
31. Kramer RM, Godfrey S.: “Dead Sea – natural oxygen enrichment at low altitude. *Israel J. Med. Sciences* (1996)
32. Kirby B., Fortune D.G. et al : The Salford Psoriasis Index :a holistic measure of psoriasis, *Br J Dermatol*, 2000, 142 :728-32.
33. Kushelevsky AP, Harari M., Kudish AI, et al. Safety of solar phototherapy at the Dead Sea. *J Am Acad Dermatol* 1998;38: 447-452.
34. Kushelevsky A., Kudish A.,: “Bioclimatological measurements in the Dead – Sea region at Ein Bokek from 1.7.93 to 31.8.95 (Final Report). 1996
35. Kushelevsky A.P., Kudish A.I. : “Intercomparison of global ultraviolet B and A radiation measurements in the Dead Sea Region (Ein-Bokek) and Beer Sheva “. *Israel J. Med. Sci* 1996;32 (Suppl 3) 24-27.

36. Kushelevsky A.P., Slifkin M.A. : “Ultraviolet measurement at the Dead Sea and Beersheva”. Israel Journal of Medical Sciences :11(5), 488 – 490;1975.
37. Asahina A., Akazaki S. et al : Specific nucleotide sequence of HLA-C is strongly associated with psoriasis vulgaris ; J. Invest Dermatol.1991 97 : 254-258.
38. Krutmann J, Czech W, Diepgen T, Niedmer T., Kapp A, Schorf E., : High – dose UVA 1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. J. Amer.Acad.Dermatol 1992;26 :225 – 230.
39. Krueger G: The immunologic basis for the treatment of psoriasis with the new biologic agents;J Am Acad Dermatol 2002, 46 :1 -23.
40. Sizto S, Bausback N, Feldman SE, William MK, Ans AH Economic evaluation of System therapies for moderate to severe psoriasis Br J Dermatol, 2009 June 160(6) :1264 -72.
41. Krueger G, Koo J., Lebwohl M., Menter A., Stern R.S., Rolstad T :The impact of psoriasis on quality of life. Results of a 1998 nation Psoriasis Foundation patient membership survey; Arch Dermatol, 2001, 137: 284 – 285.
42. Faber E.M. et al :History of the treatment of psoriasis; J.Am.Acad. Dermatol;1992, 27 :640 -45.
43. Montgomery BJ. “ Bathing for psoriasis in the Dead Sea. J. Amer. Med Assn 1979 ; 241 : 227 – 231.
44. Oren A. :”The microbiology of the dead sea”. Advanced

- Microbiology Ecology :10, 193 – 224;1988.
45. Runne U., Kunze J.: Short – duration (“minutes”) Therapy with ditranol for psoriasis : a new out-patient regimen ; Br J Dermatol, 1982, 106 :135 - 139 .
 46. Shroot B: Anthralin, Dermatologica, 1986, 173 .262 – 63.
 47. Kerscher M., Volkenandt M., Plewing G et al : Combination phototherapy of psoriasis with calcipotriol and narrow-band UVB; Lancet, 1993, 342 :S32 – S36.
 48. Berth – Jones J., Hutchinson P.E.:Vitamina D analogues and psoriasis; Br. J. Dermatol, 1992, 127 :71-78.
 49. Bauer S., Groh V., WuJ. Et al. : Activation of NK cells and T cells by NKG2D a receptor for stress-inducible MICA; Science, 1999, 285: 727 – 729.
 51. Shani J., Barak S., Ranz M., Levi D., Feifer V., Schlesinger T., Avrach M.V., Robberecht H., Van Grieken R.:" Serum bromine levels in Psoriasis".Pharmacology25, 279-307;1982
 52. Shani J., Barak S., Levi D., Ram M., Schachner E., Schlesinger T., Robberecht H., Van Grieken R., Avrach WW.: "Skin penetration of minerals in psoriatics and guinea – pigs bathing in hypertonic salt solutions.Pharmacol. Res Comm 1985; 17 :501 – 512.
 53. Shani J, Seidl V, Hristakieva E, et al.Indications, contraindications and possible side-effects of climatotherapy at the Dead Sea.Int J Dermatol 1997;36:481 -492.
 54. Shani J., Tur E., Wald E., Landau M., Shteiman S., Brenner

- S., Sela J. : “ Computerised morphometry of psoriatic keratinocytes after bathing in the Dead Sea and in dead sea bath salt solutions. *J. Dermatologic Treatment* 1993; 4 : 195 – 198.
55. Krueger J.G. et al.: Pathogenic interaction of keratinocytes and T- lymphocytes in psoriasis , *Psoriasis* , III ed. (Roenigk HH Jr, Maibach HI), Marcel Dekker inc, NY, 1995, 19:315-27.
56. Sukenik S., Shenfeld :”The Dead Sea is Alive”.*Israel J.Med. Sci.* 1996;32 (Suppl 3) :1-3.
- 57.Wrone Smith T., Mitra RS, Thompson C.D. et al : Keratinocytes derived from psoriatic are resistant to apoptosis compared with normal skin; *Am. J. Phatol.*, 1997, 151 :1321 – 29.
58. Sukenik S., Giryas H., Halevy S., Neumann L., Flusser D., Buskila D. : “ Treatment of psoriatic arthritis at the Dead – Sea. *J Rheumatol.* 1994 ; 21 : 1305 – 1309.
59. Mehlis S.L., Gordon K.B., : The immunology of psoriasis and biologic Immunotherapy; *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2003, 49: 44-50.
60. Valdimarsson H., Baker B.S., Jonsdottir I et al: Psoriasis a disease of abnormal keratynocyte proliferation induced by T- lymphocytes; *Immunol. Today*, 1986, 7 :256-59.
- 61.Weinstein G.D. :Safety, efficacy and duration of therapeutic effect of tarazotene used in the treatment of plaque psoriasis ; *Br. J.Dermatol*, 1996, 135 :S32 – S36.

62. Feldman S.R., Koo J., Menter A., Bagel J : Decision point for the initiation of systemic treatment for psoriasis ; J. Am. Acad. Dermatol 2005, 53 : 1 – 43.
63. Smith KC. Systemic therapy of psoriasis using methotrexate. Skin Therapy Lett 2000, 6 .1 -2;5
64. Weinstein GD, Frost P. Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule .Arch Dermatol 1971;103:33 – 38.
65. Asawanonda, Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque – type psoriasis: a randomized, placebo – controlled study. J. Am. Acad. Dermatol. 2006;54:1013 – 1018.
66. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC et al. Methotrexate versus Cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. N Engl J Med 2003, 349 .658 -665.
67. Paul BS, Montaz K, Stern RS et al. Combined methotrexate – ultra Violet B therapy in the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol 1982;7: 758 – 762.
68. Sterry W, Barker J, Bohncke WH et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis. International Consensus Conference. Br J Dermatol 2004;151 (Suppl.69):3-17.
69. Nakayama J, Hori Y, Nakagawa H et al. Comparison of two therapeutic Regimens, continuous monotherapy and intermittent therapy, for long – term maintenance of

- remission of psoriasis with cyclosporine A. *Eur J Dermatol* 1996, 6:341 – 343.
70. Balasubramaniam P, Stevenson O, Berth – Jones J. Fumaric acid esters in severe psoriasis, including experience of use in combination with other systemic modalities. *Br J Dermatol* 2004;150:741-746.
71. Wong RL, Winslow CM, Cooper KD. The mechanisms of action of Cyclosporine A in the treatment of psoriasis. *Immunol Today* 1993; 14:69 – 74.
72. Finzi AF, Mozzanica N, Cattaneo A et al. Effectiveness of cyclosporine treatment in severe psoriasis :a clinical and immunologic study. *J Am Acad Dermatol* 1989;21 :91 – 97.
73. Petzelbauer P, Honigsmann H, Langer K et al. Cyclosporin A in combination with photochemotherapy (PUVA) in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1996;132 :623 -629.
74. Grossmann RM, Chevret S, Abi – Rached J et al. Long – term safety of cyclosporine in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1996; 132:623 -629.
75. Goldfarb MT, Ellis CN, Gupta AK et al. Acitretin improves psoriasis in a dose –dependent fashion. *J Am Acad Dermatol* 1988 18 :655 –662.
76. Lebwohl M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999;41 :S22 –S24.
77. Saurat JH, Geiger JM, Amblard P et al. Randomized double –blind multicenter study comparing acitretin – PUVA,

- etretinate - PUVA placebo – PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica* 1988;177 :218 – 224.
78. Conley J, Nanton J, Dhawan S et al. Novel combination regimens: Biologics and acitretin for the treatment of psoriasis – a case series. *J Dermatolog Treat* 2006;17 :86 - 89.
79. Traczewski P, Rudnicka L .Adalimumab in dermatology. *Br J Clin Pharmacol* 2008: Jul 11.
80. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double- blind, randomized controlled trial and open label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006;55: 598 - 606.
81. Smith EC, Riddle C, Menter MA et al. Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol* 2008; 47:514 -518.
82. Leonardi CL, Powers JL; Matheson Rt et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349: 2014 – 2022.
83. Woolacott N, Hawkins N, Mason A et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis :a systematic review. *Health Technol Assess* 2006;10:1-233, i-iv.
84. Reich K, Nestle FO, Wu Y et al. Infliximab treatment improves productivity among patients with moderate to-severe psoriasis. *Eur J Dematol* 2007 ; 17:381 -386.

- 85.Papp KA, Miller B, Gordon KB et al. Efalizumab retreatment in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:S164 – S170.
- 86.Honigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001, 26.343 – 350.
- 87.Orfanos CE, Steigleder GK, Pullmann H et al. Oral retinoid and UVB radiation : a new, alternative treatment for psoriasis on an out-patient basis. *Acta Derm Venereol* 1979;59 :241-244.
- 88.Petrozzi JW. Topical steroids and UV radiation in psoriasis. *Arch Dermatol* 1983;119 : 207 – 210.
- 89.Ramsay Ca, Schwarts BE, Lowson d et al. Calcipotriol cream combined with twice weekly broad-band UVB phototherapy: a safe, effective and UVB – sparing antipsoriatic combination treatment. The Canadian Calcipotriol and UVB Study Group. *Dermatology* 2000;200: 17 – 24.
- 90.Arnold WP, Van Andel P, De Hoop D et al. A comparison of the effect of narrow-band ultraviolet B in the treatment of psoriasis after salt-water baths and after 8-methoxypsoralen baths. *Br J Dermatol* 2001;145 :352-354.
- 91.Feldman SR, Mellen BG, Housman TS, et al. Efficacy of the 308-nm excimer laser for treatment of psoriasis :results of a multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:900-906.
- 92.Calzavara – Pinton P, Ortel B, Carlino A et al. A reappraisal

- of the use of 5-methoxypsoralen in the therapy of psoriasis. *Exp Dermatol* 1992 , 1 :46-51.
93. Hanke CW, Steck WD, Roenigk HH Jr. Combination therapy for psoriasis. Psoralens plus long-wave ultraviolet radiation with betamethasone valerate. *Arch Dermatol* 1979;115:1074-1077.
94. Park YK, Kim HJ, Koy YJ. Combination of photochemotherapy (PUVA) and ultraviolet B (UVB) in the treatment of psoriasis Vulgaris. *J Dermatol* 1988;15:68-71.
95. Rogers S, Marks J, Shuster S et al. Comparison of photo-chemotherapy and dithranol in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Lancet* 1979;1:455-458.
96. Belsito Dv, Kechjian P. The role of tar in Goeckerman therapy. *Arch Dermatol* 1982;118 :319-321.
97. LeVine Mj, Parrish Ja, The effect of topical fluocinonide ointment on phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1982;78:157-159.
98. Frost P, Horwitz SN, Caputo RV, Berger SM. Tar gel-phototherapy for psoriasis. Combined therapy with suberythemogenic doses ofm fluorescent sunlamp ultraviolet radiation. *Arch Dermatol* 1979;115: 840-846.
99. Koo JY, Lowe NJ, Lew- Kaya DA et al. Tarazotene plus UVB phototherapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:821-828.
100. Calzavara-Pinton P. Narrow band UVB (311 nm)

- phototherapy and PUVA photochemotherapy : a combination.
J Am Acad Dermatol 1998;38:687 – 690.
- 101.Koo J, Lebwohl M.Duration of remission of psoriasis therapies.J Am Acad Dermatol 1999;41 :51-59.
- 102.Carlin CD, Feldman SR, Krueger JG, et al. A 50 % reduction in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis. J Am Acad Dermatol 2004;50:859-866.
- 103.Gordon KB, Feldman SR, Koo JYM, et al. Definitions of measures of effect of duration for psoriasis treatments. Arch Dermatol 2005; 141 :82 -84.
- 104.Kudish AI, Abels DJ, Harari M.Ultraviolet radiation properties as applied to photoclimate therapy at the Dead Sea.Int J Dermatol 2003; 42:359-365.
- 105.Karrer S, Eholzer C, Ackermann G, et al. Phototherapy of psoriasis: comparative experience of different phototherapeutic approaches. Dermatology 2001, 202:108-115.
- 106.Krueger GG, Ellis CN. Alefacept therapy produces remission for patients with chronic plaque psoriasis. Br J Dermatol 2003, 148: 784 -788.
- 107.Hodak E, Gottlieb AB, Segal T, et al. Climatotherapy at the Dead sea is a remittive therapy for psoriasis : combined effects on epidermal and immunologic activation. J Am Acad Dermatol 2003; 49:451 – 457.

108. Abels DJ, Harari M. Psoriasis remission time at the Dead Sea. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:325 -326.
109. Weisman S, Pollack CR, Gottschalk RW. Psoriasis disease severity measures :comparing efficacy of treatments for severe psoriasis. *J Dermatol Treat* 2003; 14 :158 -165.
110. David M, Tsukrov B, Adler B, et al. Actinic damage among patients with psoriasis treated by climatotherapy at the Dead Sea. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52 :445 - 450.
111. Valdimarsson H., Jonsdottir I., Sigmundsdttir H., Is psoriasis induced by streptococcal superantigens and maintained by M-protein specific T- cells that crossreact with keratin; *Clin Exp immunol*; 1997, 107 (suppl 1) 21- 24.