



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑ»

**ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ
ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ
ΣΥΜΒΑΜΑΤΩΝ ΣΤΗΝ ΨΩΡΙΑΣΗ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΟΥΡΑΝΙΑ ΕΥΘΥΜΙΟΥ

A.M. 20160841

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΟΣ-ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΟΣ

Επιβλέπων Καθηγητής: Ευαγγελία Παπαδαυίδ
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2019

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Ευαγγέλια Παπαδαυίδ

Δερματολόγος- Αφροδισιολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής
Ε.Κ.Π.Α., Διευθύντρια Β' Κλινικής Δερματικών και Αφροδίστων Νόσων Π.Γ.Ν.
«Αττικόν»

Μαριάννα Νταλαμάγκα

Βιοπαθολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α

Αλέξανδρος Κατούλης

Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής
Ε.Κ.Π.Α.

Ευχαριστίες

Στα πλαίσια αυτής της διπλωματικής εργασίας, είχα την τύχη να συνεργαστώ με ανθρώπους, των οποίων η συνεισφορά και η υποστήριξη ήταν ιδιαίτερα σημαντική.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα. Παπαδαυίδ Ευαγγελία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια της Ιατρικής Σχολής, επιβλέπουσα καθηγήτρια σε αυτή την εργασία. Στη συνεργασία μας ήταν πάντα πρόθυμη να με συμβουλευσει και να με καθοδηγήσει. Οι γνώσεις που αποκόμισα από αυτή τη συνεργασία ήταν πολλές και πολύτιμες.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης την κα. Νταλαμάγκα Μαριάννα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια της Ιατρικής Σχολής για τη βοήθεια που μου προσέφερε. Η συνεργασία μαζί της ήταν καθοριστική στην κατανόηση εννοιών και μεθόδων.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου που εξακολουθεί να με στηρίζει με το δικό της μοναδικό τρόπο, όσο και τα παιδιά μου, Αλεξία και Αντώνη, που αποτελούν πηγή δύναμης για την πραγμάτωση των στόχων μου.

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ABSTRACT.....	7
1. Εισαγωγή	9
1.1 Ψωρίαση, γενικά χαρακτηριστικά.....	9
1.1.1 Επιδημιολογία	9
1.1.2 Αιτιολογία.....	9
1.1.2.1 Εκλυτικοί παράγοντες	9
1.1.2.2 Γενετικοί παράγοντες.....	10
1.1.2.3 Ανοσολογικοί παράγοντες.....	10
1.1.3 Μορφές ψωρίασης	14
1.1.4 Διαφορική διάγνωση.....	19
1.1.5 Διάγνωση ψωρίασης	20
1.1.6 Ταξινόμηση της σοβαρότητας της ψωρίασης.....	21
1.1.7 Θεραπευτική προσέγγιση της ψωρίασης	21
1.1.7.1 Τοπική θεραπεία	21
1.1.7.2 Φωτοθεραπεία.....	23
1.1.7.3 Συστηματική θεραπεία.....	25
1.1.7.4 Θεραπεία ψωρίασης σε παιδιά.....	30
1.2 Ψωρίαση και συννοσηρότητες.....	31
1.3 Ψωρίαση και καρδιαγγειακά νοσήματα.....	33
1.3.1 Καρδιαγγειακά νοσήματα, προδιαθεσικοί παράγοντες και ψωρίαση.....	34
1.4 Μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (MACES)	38
1.4.1 Έμφραγμα μυοκαρδίου	38
1.4.2 Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	39
1.4.3 Αιφνίδιος θάνατος.....	40
1.5 Καρδιαγγειακή νόσος και ψωρίαση.....	41
2 Υλικά και μέθοδοι.....	44
2.1 Εισαγωγή	44

2.2 Σχεδιασμός μελέτης	44
2.3 Ασθενείς.....	45
2.4 Στατιστική ανάλυση.....	46
3 Αποτελέσματα.....	48
4 Συζήτηση.....	58
5 Συμπεράσματα	60
6 Βιβλιογραφία	61

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η ψωρίαση είναι μια χρόνια, πολυπαραγοντική, φλεγμονώδης νόσος που συνεπάγεται υπερπολλαπλασιασμό των κερατονοκυττάρων στην επιδερμίδα. Μια σωρεία μελετών αποδεικνύει ένα σαφή συσχετισμό της νόσου με μια σειρά συστηματικών νοσημάτων όπως η ψωριασική αρθρίτιδα, τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, η καρδιαγγειακή νόσος και η κατάθλιψη.

Σκοπός: Στόχος αυτής της αναδρομικής μελέτης ήταν να συλλέξει δεδομένα που αφορούν τον επιπολασμό των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ψωρίαση οι οποίοι εμφάνιζαν ή όχι συννοσηρότητες σχετικές με την επίπτωση MACES.

Μέθοδοι: Οι 76 ασθενείς (28 άνδρες και 28 γυναίκες), οι οποίοι παρακολουθούνταν στο ειδικό ιατρείο ψωρίασης της Β' Πανεπιστημιακής Κλινικής Δερματικών και Αφροδίσιων Νόσων του Π.Γ.Ν. Αττικών, και οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε καρδιολογικό και αγγειολογικό έλεγχο από την Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Π.Γ.Ν. Αττικών, ερωτήθηκαν και απάντησαν σε ερωτήματα σχετικά με τα δημογραφικά τους στοιχεία και το ιατρικό ιστορικό τους.

Αποτελέσματα: Μείζων καρδιαγγειακό σύμβαμα εμφανίστηκε στο 21,3% των ασθενών, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών. Η ηλικία εμφάνισης MACES επηρεάζεται στατιστικώς σημαντικά από την ηλικία του ασθενούς με ψωρίαση ($p=0,001$), ενώ από την ανάλυση της σχέσης φύλου και αριθμού MACES προέκυψε ότι οι άνδρες τείνουν να εμφανίζουν μεγαλύτερο αριθμό συμβαμάτων σε σχέση με τις γυναίκες ($p=0,09$).

Από την πολυπαραγοντική ανάλυση της σχέσης ύπαρξης συννοσηροτήτων και εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων προέκυψε στατιστικώς σημαντικό αποτέλεσμα με τους περισσότερους ασθενείς να πάσχουν από συννοσηρότητες ($p=0,04$). Στην επιμέρους ανάλυση της καθεμίας από αυτές, προέκυψε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ψωριασικών ασθενών πασχόντων από αρτηριακή υπέρταση ($p=0,001$), δυσλιπιδαιμία ($p=0,001$) και σακχαρώδη διαβήτη ($p=0,007$), και της εμφάνισης MACES.

Συμπεράσματα: Ως συνολική εκτίμηση, ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους ασθενείς με ψωρίαση είναι υπαρκτός και είναι σαφώς μεγαλύτερος με την συνύπαρξη προδιαθεσικών παραγόντων.

ABSTRACT

Introduction: Psoriasis is a chronic, multifactorial, inflammatory disease that involves hyperproliferation of the keratinocytes in the epidermis. Evidence from numerous studies show a clear association of the disease with a variety of systemic disorders such as arthritis, inflammatory bowel disease, cardiovascular disease and depression.

Objectives: Aim of this cross-sectional study was to collect data on the prevalence of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis and comorbidities related to cardiovascular diseases.

Methods: 76 patients (28 males and 28 females) who are followed up at the Psoriasis Outpatient Clinic of the 2nd Department of Dermatology and Venereology, Attikon University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Greece, were examined for cardiovascular diseases from 2nd Cardiology Department of the same hospital and answered questions about demographic data and personal medical history.

Results: Major adverse cardiovascular event was reported in 21,3% of patients, without significant difference between males and females. The age of appearance of MACES influenced statistically significantly by the age of patient with psoriasis ($p=0,001$), while analysis between gender and number of MACES exhibited that males appear greater number of events than females ($p=0,09$).

Multivariable analysis of the relationship of comorbidities and cardiovascular events statistically significant effect exhibited with the majority of patients suffering from comorbidities ($p=0,04$). Analyzing each comorbidity, indicated statistically significant correlation between patients with psoriasis and hypertension ($p=0,001$), dyslipidemia ($p=0,001$) and diabetes mellitus ($p=0,007$), and experiencing MACES.

Conclusion: As an overall estimate, the risk of cardiovascular events in patients of psoriasis is real and much stronger when comorbidities coexist.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Ψωρίαση, γενικά χαρακτηριστικά

Η ψωρίαση είναι μια σύνθετη, χρόνια, πολυπαραγοντική, φλεγμονώδης ασθένεια που συνεπάγεται υπερπολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων στην επιδερμίδα, με αύξηση του ποσοστού περιστροφής των επιδερμικών κυττάρων. Οι περιβαλλοντικοί, γενετικοί και ανοσολογικοί παράγοντες φαίνεται ότι παίζουν ρόλο.

Η ψωρίαση είναι μια συστηματική ασθένεια στην οποία μέχρι και το 20-30% των ασθενών έχουν ή θα αναπτύξουν ψωριασική αρθρίτιδα. Επιπλέον σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για μεταβολικό σύνδρομο και αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο. Η ψωρίαση έχει επίσης σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών, προκαλώντας τους αγχώδεις διαταραχές, κατάθλιψη, ακόμη και αυτοκτονικό ιδεασμό.

1.1.1 Επιδημιολογία

Συνολικά, περίπου το 2-3% των ανθρώπων επηρεάζονται από την ψωρίαση παγκοσμίως. Περίπου το 2,2% του πληθυσμού των Ηνωμένων Πολιτειών έχει ψωρίαση, ενώ στην Ελλάδα το ποσοστό κυμαίνεται από 2-2,5%. Είναι ασυνήθης η εμφάνιση της στην μαύρη και κίτρινη φυλή και εξαιρετικά σπάνια εμφανίζεται στους Εσκιμώους και Ινδιάνους της Αμερικής.

Η ψωρίαση μπορεί να ξεκινήσει σε οποιαδήποτε ηλικία, ωστόσο υπάρχει μια διτροπική κορυφή μεταξύ 20-30 ετών και 50-60 ετών. Περίπου 10-15% των νέων περιπτώσεων ξεκινούν σε παιδιά μικρότερα των 10 ετών. Η μέση ηλικία κατά την έναρξη είναι 28 έτη.

Η ψωρίαση φαίνεται να είναι ελαφρώς πιο διαδεδομένη στις γυναίκες απ'ότι στους άνδρες. Ωστόσο, οι άνδρες πιστεύεται ότι είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν την οφθαλμική νόσο.

1.1.2 Αιτιολογία

1.1.2.1 Εκλυτικοί παράγοντες

- Στρες
- Κρύο
- Τραύμα
- Λοιμώξεις (στρεπτόκοκκος, σταφυλόκοκκος, HIV)
- Αλκοόλ
- Φάρμακα (ανθελονοσιακά, άλατα λιθίου, β-αδρενεργικοί αναστολείς, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ασπιρίνη, ιωδία, απομάκρυνση στεροειδών)

- Κάπνισμα
- Μεταβολικοί παράγοντες (υπασβεστιαμία)
- Ήλιος
- Ορμονικοί παράγοντες (κύηση)

1.1.2.2 Γενετικοί παράγοντες

Οι ασθενείς με ψωρίαση έχουν γενετική προδιάθεση για την νόσο. Ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου είναι 14% όταν ο ένας γονέας έχει ψωρίαση, 41% όταν νοσούν και οι δύο γονείς και 6% όταν υπάρχει αδελφός/ή με ψωρίαση. Από μοριακές μελέτες του γονιδιόματος ψωριασικών ασθενών έχουν βρεθεί 9 γονιδιακοί τύποι που σχετίζονται με τη νόσο. Τα γονίδια αυτά που ονομάζονται PSORS1 έως PSORS9 από τις λέξεις psoriasis susceptibility, εμπλέκονται είτε στον πολλαπλασιασμό και τη λειτουργία των κερατινοκυττάρων είτε στην ανοσολογική απάντηση, την ωρίμανση των Τ-λεμφοκυττάρων και την έκφραση μορίων του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (MHC). Το σημαντικότερο από τα γονίδια αυτά είναι το PSORS1 που ανευρίσκεται στο 35-50% των περιπτώσεων με θετικό οικογενειακό ιστορικό και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6p και εμπλέκεται στην έκφραση μορίων του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας κλάσης I, κυρίως του HLA Cw6.

Η ψωρίαση σχετίζεται με ορισμένα αλληλόμορφα ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου (HLA), με το ισχυρότερο να είναι το ανθρώπινο αντιγόνο λευκοκυττάρων Cw6 (HLA-Cw6). Σε ορισμένες οικογένειες, η ψωρίαση είναι ένα αυτοσωμικό κυρίαρχο χαρακτηριστικό. Πρόσθετα αντιγόνα HLA που έχουν δείξει συσχέτιση με ψωρίαση και ψωριασικούς υποτύπους περιλαμβάνουν HLA-B27, HLA-B13, HLA-B17 και HLA-DR7 (Woodrow & Ilchysyn, 1985).

Μια πολυεστιακή μετα-ανάλυση επιβεβαίωσε ότι η διαγραφή των γονιδίων 2 LNA (LCE), LCE3C και LCE3B, είναι ένας κοινός γενετικός παράγοντας για την ευαισθησία στην ψωρίαση σε διαφορετικούς πληθυσμούς (Riveira-Munoz, et al., 2011).

1.1.2.3 Ανοσολογικοί παράγοντες

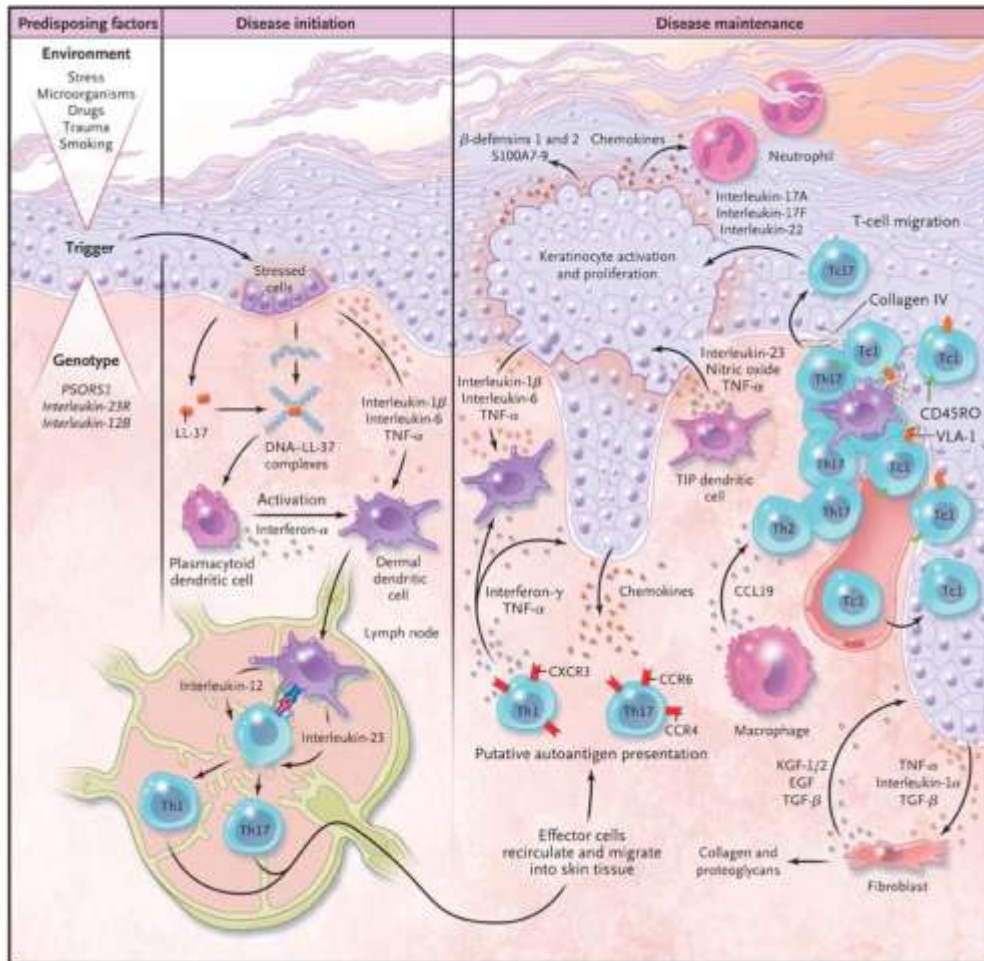
Η εμφάνιση της ψωρίασης έχει δείχθει ότι αφορά την απορρύθμιση του ανοσολογικού συστήματος προκαλώντας αυτοανοσία, δηλαδή την ενεργοποίηση των μηχανισμών της επίκτητης ανοσίας (B ή/και T λεμφοκυττάρων), απουσία ενεργού λοίμωξης ή άλλης διακριτής αιτίας. Τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος επιτίθενται στα κύτταρα της επιδερμίδας προκαλώντας τις αλλοιώσεις. Η διαπίστωση αυτή στηρίζεται σε πολλές μελέτες οι οποίες έχουν δείξει την έντονη παρουσία κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος (όπως δενδριτικών κυττάρων και Τ-κυττάρων)

στις ψωριασικές αλλοιώσεις (Bos, et al.,1983;Nestle & Nickoloff,1994) καθώς και την θετική επίδραση που έχουν φάρμακα με στόχο τις ανοσολογικές αντιδράσεις στους ασθενείς (Griffiths, et al.,1986; Prinz, et al.,1991).

Τα δενδριτικά κύτταρα (DC) αποτελούν βασικούς φρουρούς του ανοσοποιητικού συστήματος και αποτελούν την σύνδεση μεταξύ φυσικής και επίκτητης ανοσίας. Κατά την έναρξη της ψωρίασης, η απορρύθμιση της φυσικής ανοσίας οδηγεί στην αύξηση των πλασματοκυτταροειδών δενδριτικών κυττάρων (pDCs) και την ενεργοποίησή τους μέσω της πρόσδεσης του συμπλόκου του αντιμικροβιακού πεπτιδίου LL-37 και DNA του ξενιστή στον TLR-9, έχοντας ως αποτέλεσμα την παραγωγή ιντερφερόνης-α (Εικόνα 1) (Lande,et al.,2007). Τα κερατινοκύτταρα των ψωριασικών αλλοιώσεων βρίθουν από αντιμικροβιακά πεπτίδια, συμπεριλαμβανομένων των LL-37, β-αμυντίνες (defensins) και S100A7 (psoriasin), τα οποία έχουν και χημειοτακτική λειτουργία και διαμορφώνουν την δραστικότητα των κυττάρων του ανοσοποιητικού, όπως των δενδριτικών και των T-κυττάρων (εικόνα 1) (Buchau & Gallo,2007). Τα κερατινοκύτταρα έχουν επίσης ένα δυναμικό βοηθητικό ρόλο στις ανοσοαποκρίσεις της επιδερμίδας, καθώς αποκρίνονται σε κυτταροκίνες των δενδριτικών και των T-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ιντερφερονών, του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (Tumor Necrosis Factor, TNF), της ιντερλευκίνης-17 και κυτταροκινών της οικογένειας της ιντερλευκίνης-20, και με τη σειρά τους παράγουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (π.χ. ιντερλευκίνη-1, ιντερλευκίνη-6, και TNF-α) και χημειοκινών (π.χ. ιντερλευκίνη-[CXCL8], CXCL10 και CCL20) (Εικόνα 2) (Nestle,et al.,2009).

Τα μυελοειδή δενδριτικά κύτταρα της επιδερμίδας είναι αυξημένα στις ψωριασικές αλλοιώσεις και προκαλούν πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων και παραγωγή κυτταροκινών των βοηθητικών T-κυττάρων τύπου 1 (Th1) (Nestle,et al.,1994). Κατά τις προφλεγμονώδεις αντιδράσεις εξειδικευμένες υποομάδες δενδριτικών κυττάρων (TIP δενδριτικά κύτταρα) παράγουν TNF-α και επαγωγίμη συνθετάση του νιτρικού οξειδίου (iNOS) (εικόνα 1) (Lowes et al.,2005).

Βασικό γεγονός στην εξέλιξη της ψωρίασης είναι η μετανάστευση των T-κυττάρων από την δερμίδα στην επιδερμίδα, γεγονός που ελέγχεται από την αλληλεπίδραση α₁β₁ ιντεγκρίνης (πολύ όψιμο αντιγόνο-1[very late antigen 1, VLA-1]) των T-κυττάρων με το κολλαγόνο IV της βασικής μεμβράνης της ψωριασικής επιδερμίδας. Τα T-κύτταρα στην ψωρίαση εκκρίνουν κυρίως ιντερφερόνη-γ και ιντερλευκίνη-17. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ιντερλευκίνη-17A που εκκρίνεται από τα τύπου 17 βοηθητικά T-κύτταρα (Th17), καθώς αυτός ο κυτταρικός τύπος ειδικεύεται στην ανοσοεπιτήρηση του επιθηλίου, και εκκρίνει ιντερλευκίνη-22. Η ιντερλευκίνη-22 είναι μια κομβική κυτταροκίνη στην εξέλιξη της ψωρίασης, καθώς συνδέεται με την απορρύθμιση της λειτουργίας του επιθηλίου προκαλώντας τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και την παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων και χημειοκινών (εικόνα 1) (Nestle,et al.,2009).

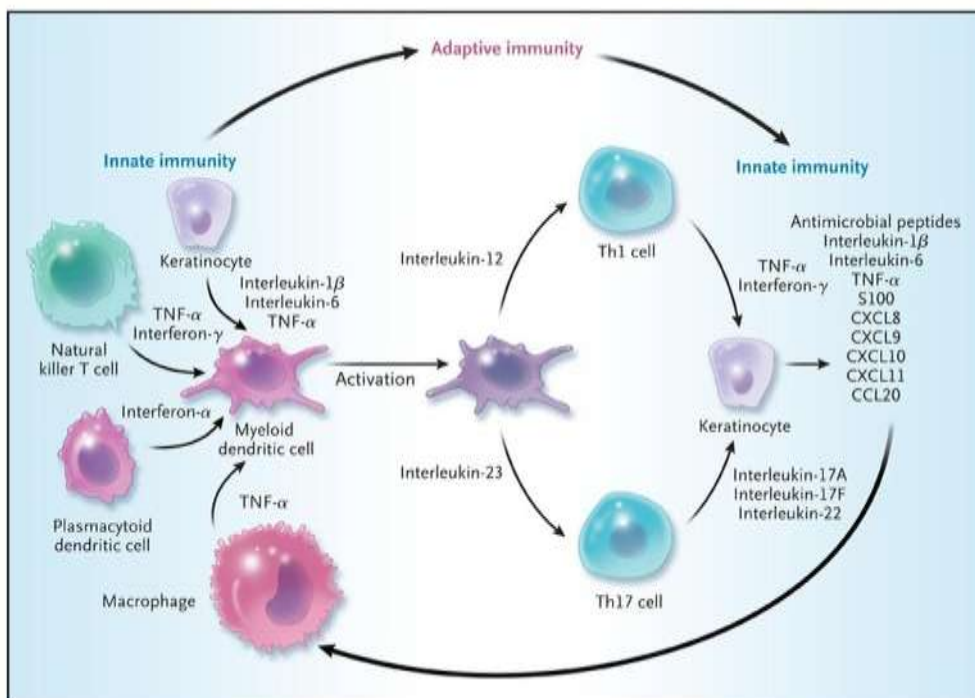


Εικόνα 1: Σχηματική απεικόνιση της εξέλιξης των ψωριασικών αλλοιώσεων από την έναρξη ως την διατήρηση της νόσου.

(I) Η έναρξη της νόσου επιτελείται μέσω της αλληλεπίδρασης περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Το έναυσμα μπορεί να δώσει ένα τραύμα ή μια βακτηριακή λοίμωξη, ξεκινώντας ένα καταρράκτη γεγονότων που περιλαμβάνουν (II) τον σχηματισμό του συμπλόκου DNA/LL-37, την ενεργοποίηση των πλασματοκυτταροειδών δενδριτικών κυττάρων και την έκκριση ιντερφερόνης-α. (III) Τα ενεργά μυελοειδή δενδριτικά κύτταρα μεταναστεύουν στους λεμφαδένες και επάγουν την διαφοροποίηση των ανώριμων T-κυττάρων σε δραστικά κύτταρα (Th17, Tc17, Th1 και Tc1), τα οποία επιστρέφουν στην κυκλοφορία. (IV) Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που εκφράζουν τους υποδοχείς των χημειοκινών CCR6, CCR4 και CXCR3 μεταναστεύουν στο δέρμα κατά μήκος της κλίσης των χημειοκινών. Βασικές διεργασίες κατά τη διάρκεια της συντήρησης της νόσου είναι: η παρουσίαση των αυτοαντιγόνων στα T-κύτταρα και η απελευθέρωση ιντερλευκίνης-23 από δενδριτικά κύτταρα του δέρματος, η παραγωγή προ-φλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNF-α) και νιτρικού οξειδίου, από τα δενδριτικά κύτταρα TIP (TNF-α and inducible nitric oxide synthase-producing) και η παραγωγή των IL-17A, IL-17F και IL-22 από τα κύτταρα Th17 και Tc17 και INF-γ και TNF-α από τα κύτταρα Th1 και Tc1. (V) Οι μεσολαβητές αυτοί επιδρούν στα κερατινοκύτταρα προκαλώντας την ενεργοποίησή τους, τον πολλαπλασιασμό τους και την παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων (π.χ. LL-37 και β-αμυντίνες), χημειοκινών (π.χ. CXCL1, CXCL9 μέσω CXCL11 και CCL20) και πρωτεϊνών S100 (π.χ. S100A7-9) από αυτά. (VI) Τα δενδριτικά και τα T-κύτταρα σχηματίζουν περιαγγειακά συμπλέγματα και λεμφοειδών δομών δομές γύρω από τα αιμοφόρα αγγεία λόγω των χημειοκινών που παράγονται από τα μακροφάγα (π.χ. CCL19). Ένα βασικό σημείο ελέγχου είναι η μετανάστευση των T-κυττάρων από το χόριο στην επιδερμίδα που ελέγχεται μέσω της αλληλεπίδρασης της ιντεγκρίνης α1β1 (πολύ όψιμο αντιγόνο 1 [VLA-1]) των T-κυττάρων και του κολλαγόνου IV της βασικής μεμβράνης. Τα κύτταρα NK συνεισφέρουν στην εξέλιξη της

νόσου. (VII) Βρόχοι ανάδρασης που αφορούν τα κερατινοκύτταρα, τους ινοβλάστες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα συμβάλλουν στην αναδιοργάνωση του ιστού με ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και πολλαπλασιασμό και εναπόθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. (VIII) Τα ουδετερόφιλα της επιδερμίδας προσελκύονται από χημειοκίνες, συμπεριλαμβανομένης της IL-8 (CXCL8) και CXCL1. CD45RO: cluster designation 45RO, EGF: επιδερμικός αυξητικός παράγοντας, KGF-1/2: αυξητικός παράγοντας κερατινοκυττάρου τύπος 1 και 2, TGF-β: αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού β (Nestle, et al., 2009).

Στην ψωρίαση, στο δίκτυο κυτταροκινών που λαμβάνει χώρα, τρεις κυτταροκίνες φαίνεται να έχουν κυρίαρχο ρόλο: οι ιντερφερονες τύπου I, η ιντερφερόνη-γ και ο TNF-α. τόσο ο TNF-α όσο και η ιντερφερόνη-γ έχουν και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και χρησιμοποιούνται στην θεραπεία. Επιπλέον η ιντερλευκίνη-23 των δενδριτικών κυττάρων και η ιντερλευκίνη-17 A και ιντερλευκίνη-22 των βοηθητικών T-κυττάρων είναι μεγάλης σημασίας (εικόνα 2). Οι κύριες κυτταροκίνες στην ψωρίαση ενεργούν μέσω δυο σηματοδοτικών μονοπατιών: του JAK-STAT (Janus kinases and signal transducers and activators of transcription) στην περίπτωση των ιντερφερονών τύπου I, της ιντερφερόνης-γ, της ιντερλευκίνης-23, της ιντερλευκίνης-12 και της ιντερλευκίνης-22, και του σηματοδοτικού μονοπατιού του NF-KB στην περίπτωση του TNF-α. Έτσι, οι σχετικές με την ψωρίαση κυτταροκίνες συγκλίνουν σε βασικά ενδοκυτταρικά σημεία ελέγχου, που είναι κοινά για πολλές χρόνιες φλεγμονώδεις μεταστάσεις (εικόνα 2) (Nestle, et al., 2009).



Εικόνα 2: Κύτταρα και μεσολαβητές που γεφυρώνουν την φυσική και την επίκτητη ανοσία στην ψωρίαση. (I) Τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας παράγουν κυτταροκίνες (παράγοντας νέκρωσης όγκου α [TNF-α], INFα, INFγ, IL1β, και IL6) που ενεργοποιούν τα μυελοειδή δένδριτικά κύτταρα. (II) Τα ενεργοποιημένα δένδριτικά κύτταρα παρουσιάζουν αντιγόνα και εκκρίνουν μεσολαβητές, όπως η IL12 και η IL -23, που επάγουν την διαφοροποίηση των T-κυττάρων σε βοηθητικά τύπου 17 και 1 (Th17 και Th1). (III) Τα T-κύτταρα, με τη σειρά τους, εκκρίνουν μεσολαβητές (π.χ. IL17A, IL17F και IL22), που ενεργοποιούν τα

κερατινοκύτταρα και επάγουν την παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων (π.χ., LL-37 και β-αμυντίνες), προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF-α, IL1β και IL6), χημειοκινών (CXCL8 μέσω CXCL11 και CCL20) και πρωτεϊνών S100. Οι μεσολαβητές αυτοί ανατροφοδοτούν τις προ-φλεγμονώδεις αντιδράσεις και σχηματίζουν το φλεγμονώδες διήθημα (Nestle, et al., 2009).

1.1.3 Μορφές ψωρίασης

Η **κοινή κατά πλάκας ψωρίαση** αποτελεί την πιο συχνή μορφή της νόσου αφού απαντάται στο 80% των περιπτώσεων περίπου. Χαρακτηρίζεται από σαφώς αφοριζόμενες ερυθρηματώδεις πλάκες που καλύπτονται από παχιά αργυρόχροα, χαλαρά προσφυόμενα λέπια. Το σχήμα τους μπορεί να είναι στρογγυλό, ωοειδές ή ακανόνιστο και μπορεί να υπάρχει μία ή πολλαπλές βλάβες εντοπιζόμενες οπουδήποτε στο σώμα, με μια ιδιαίτερη προτίμηση όμως σε ορισμένες θέσεις, όπως οι αγκώνες, τα γόνατα και η οσφυϊκή χώρα.



Εικόνα 3: Ψωρίαση κατά πλάκας

Η **σταγονοειδής ψωρίαση** είναι μια σπάνια μορφή της νόσου (<10%) που ακολουθεί συνήθως μια στρεπτοκοκκική λοίμωξη. Είναι συχνότερη σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες και στο 1/3 των περιπτώσεων μεταπίπτει σε χρόνια κατά πλάκας ψωρίαση. Χαρακτηρίζεται από μικρές, διάσπαρτες, ερυθρηματώδεις βλατίδες, μεγέθους έως 1.5 cm, με γενικευμένη κατανομή κυρίως στον κορμό αλλά και στα άκρα, ενώ συνήθως αφήνει ελεύθερα τα πέλματα.



Εικόνα 4: Σταγονοειδής ψωρίαση

Η **ψωρίαση του τριχωτού κεφαλής** χαρακτηρίζεται από παχιές πλάκες που καλύπτονται από λέπι, εμφανίζονται συχνότερα στην ινιακή χώρα, μπορεί όμως να υπάρχουν διάσπαρτες βλάβες σε όλο το τριχωτό της κεφαλής. Αφορά περίπου το 50% των ασθενών.



Εικόνα 5: Ψωρίαση τριχωτού κεφαλής

Η **ψωριασική ονυχία** εμφανίζεται στο 25-50% των ασθενών με ψωρίαση δέρματος και σχετίζεται με ψωριασική αρθρίτιδα. Μια αναδρομική μελέτη από το 2014 αναφέρει ότι η συμμετοχή των νυχιών στη ψωρίαση είναι ένας σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης του ασθενούς που έχει επίσης ψωριασική αρθρίτιδα. Είναι πιο συχνή σε ηλικίες άνω των 40 ετών και οι αλλοιώσεις αφορούν τόσο τη μήτρα όσο και τη κοίτη του όνυχος και το υπονύχιο. Πιο συγκεκριμένα, βοθρία, στικτή λευκονυχία, ευθραυστότητα, τραχεονυχία και εγκάρσιες αύλακες οφείλονται σε προσβολή της μήτρας, ενώ προσβολή της κοίτης και του υπονυχίου οδηγούν σε άπω ονυχόλυση, σταγόνα ελαίου, σχισμοειδείς αιμορραγίες και υπονύχια υπερκεράτωση.



Εικόνα 6: Ψωριασική ονυχία

Η **ανάστροφη ψωρίαση** προσβάλλει τις πτυχές (μεσογλουτιαία, μηροβουβωνικές, υπομαζικές, μασχαλαίες και οπισθωτιαία) και είναι συχνότερη σε μεγαλύτερες ηλικίες. Χαρακτηρίζεται από σαφώς αφοριζόμενες ερυθρηματώδεις πλάκες με ελάχιστο ή καθόλου λέπι, λόγω της διαβροχής της περιοχής, ενώ μπορεί να συνυπάρχουν σχισμές/ρωγμές.



Εικόνα 7: Ανάστροφη ψωρίαση

Η **ψωρίαση παλαμών – πελμάτων** μπορεί να εμφανιστεί με μία από τις ακόλουθες μορφές :

- Ως σαφώς αφοριζόμενες πλάκες που καλύπτονται από αργυρόχροο ή κιτρινωπό λέπι
- Ως υπερκερατωσικό έκζεμα ή δερματίτιδα. Στην περίπτωση αυτή η διαφοροδιάγνωση μπορεί να είναι δύσκολη, όμως το έντονο ερυθρό χρώμα των βλαβών, η ύπαρξη σαφούς ορίου στην περιοχή του καρπού ή του αντιβραχίου και η απουσία φυσαλιδοποίησης συνηγορούν υπέρ της ψωρίασης
- Ως φλυκταινώδης μορφή



Εικόνα 8: Ψωρίαση παλαμών πελμάτων

Η **ψωρίαση των γεννητικών οργάνων** μπορεί να προσβάλλει το σώμα του πέους, τη βάλανο, το όσχεο και τα μεγάλα χείλη του αιδίου. Διαγνωστικό πρόβλημα ανακύπτει όταν ανευρίσκεται μονήρης, σαφώς αφοριζόμενη, ερυθματώδης πλάκα βάλανου σε μη περιτομηθέντες άνδρες, οπότε η βιοψία θα βοηθήσει στη διαφοροδιάγνωση της ψωρίασης από την ερυθροπλασία Queyrat, την πλασματοκυτταρική βαλανίτιδα του Zoon και το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα.



Εικόνα 9: Ψωρίαση γεννητικών οργάνων

Η **φλυκταινώδης ψωρίαση** χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό φλυκταινών λόγω συνάθροισης πολυμορφοπύρηνων στην επιδερμίδα. Διακρίνεται στην εντοπισμένη και στη γενικευμένη φλυκταινώδη ψωρίαση. Στην εντοπισμένη μορφή ανήκουν η ακροφλυκταίνωση παλαμών- πελμάτων και η συνεχής ακροδερματίτιδα του Hallopeau, ενώ στη γενικευμένη μορφή ανήκουν η οξεία γενικευμένη φλυκταινώδης ψωρίαση (Von Zumbusch), το ερπητοειδές κηρίο που εμφανίζεται στην εγκυμοσύνη, η βρεφική και νεανική φλυκταινώδης ψωρίαση.



Εικόνα 10: Φλυκταινώδης ψωρίαση

Η **ερυθροδερμική ψωρίαση** αποτελεί την πιο σοβαρή εκδήλωση της νόσου. Χαρακτηρίζεται από καθολική φλεγμονή, ερυθρότητα του δέρματος και ποικίλου βαθμού απολέπιση, ενώ μπορεί να συνυπάρχουν και συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετός, ρίγος, κακουχία. Αποτελεί σπάνια μορφή ψωρίασης με ποσοστό εμφάνισης μικρότερο του 2% του συνόλου των περιστατικών. Προδιαθετικοί παράγοντες για την εμφάνισή της είναι οι λοιμώξεις, υπασβεστιαμία, απότομη διακοπή συστηματικώς χορηγούμενων κορτικοστεροειδών. Χρήζει συνεχούς παρακολούθησης καθώς μπορεί να εμφανιστούν σοβαρές επιπλοκές όπως διαταραχές θερμορύθμισης, υπολευκωματιναιμία, αναιμία, αφυδάτωση και ηλεκτρολυτικές διαταραχές, καρδιακή ανεπάρκεια και κάμψη.



Εικόνα 11: Ερυθροδερμική ψωρίαση

Η **ψωριασική αρθρίτιδα** εμφανίζεται στο 23-30 % των ψωριασικών ασθενών. Πρόκειται για οροαρνητική αρθρίτιδα που προσβάλλει εξίσου και τα δύο φύλα και εμφανίζεται συνήθως σε ηλικίες άνω των 40 ετών. Στο 10% των περιπτώσεων αποτελεί τη μοναδική εκδήλωση της νόσου, μπορεί όμως να προηγείται (21%), να έπεται (68%) ή να εμφανίζεται ταυτόχρονα με τις δερματικές εκδηλώσεις της ψωρίασης (11%). Διακρίνονται 5 τύποι ψωριασικής αρθρίτιδας :

- Περιφερική μονοαρθρίτιδα ή ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα που αποτελεί την πιο συχνή μορφή
- Άπω μεσοφαλαγγική αρθρίτιδα
- Συμμετρική πολυαρθρίτιδα
- Ακρωτηριασική-παραμορφωτική αρθρίτιδα
- Σπονδυλίτιδα



Εικόνα 12: Ψωριασική αρθρίτιδα

1.1.4 Διαφορική διάγνωση

ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΨΩΡΙΑΣΗΣ	ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ
Κοινή κατά πλάκας	Έκζεμα – δερματίτιδα Δερματικό T- λέμφωμα Δερματοφυτία Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα
Σταγονοειδής	Ροδόχρους πιτυρίαση Δευτερογόνος σύφιλη Χρόνια λειχηνοειδής πιτυρίαση Ομαλός λειχήνας Ψωριασόμορφο φαρμακευτικό εξάνθημα Παραψωρίαση κατά μικρές πλάκες
Ανάστροφη	Καντιντίαση Δερματοφυτία Καλοήθης οικογενής πέμφιγα Εξωμαστική νόσος Paget Σύνδρομο γλουκαγονώματος Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα Ιστιοκυττάρωση Langerhans (βρέφη)
Ψωρίαση τριχωτού κεφαλής	Μυκητίαση Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα
Ψωρίαση παλαμών – πελμάτων	Έκζεμα – δερματίτιδα εξ' επαφής Μυκητίαση
Ψωριασική ονυχία	Ομαλός λειχήνας Ονυχομυκητίαση
Ερυθροδερμική	Ερυθροδερμία από φάρμακα Δερματικό T-λέμφωμα Έκζεμα

	Ερυθρά ίόνθειος πιτυρίαση Σύνδρομο Cezary
Φλυκταινώδης	Φαρμακευτικά εξανθήματα Δυσιδρωσικό έκζεμα Φυλλώδης πέμφιγα Θυλακίτιδα Πυοδερματίτις από σταφυλόκοκκο Νόσος Sneddon - Wilkinson

Πίνακας 1.1: Διαφορική διάγνωση ψωρίασης.

1.1.5 Διάγνωση ψωρίασης

Η διάγνωση της ψωρίασης γίνεται με βάση την κλινική εικόνα, το ατομικό ή/και το οικογενειακό ιστορικό ψωρίασης, ενώ αν χρειάζεται, μπορεί να γίνει και βιοψία δέρματος.



Εικόνα 13: Ιστολογική εικόνα

Στην ιστολογική εξέταση παρατηρείται υπερκεράτωση, παρακεράτωση και ακάνθωση της επιδερμίδας με επίταση των επιδερμικών καταδύσεων, μείωση ή εξαφάνιση της κοκκιώδους στιβάδας κατά θέσεις, λέπτυνση της επιδερμίδας πάνω από τις θηλές του χορίου. Επιπλέον, λόγω της συλλογής πολυμορφοπύρηνων στην κερατίνη στιβάδα παρατηρούνται τα μικροαποστημάτια του Munro και στην ακανθωτή στιβάδα οι σπογγειόμορφες φλύκταινες του Kojoyl, κυρίως στις φλυκταινώδεις μορφές ψωρίασης. Στο χόριο παρατηρείται φλεγμονώδης διήθηση από λεμφοκύτταρα και μονοπύρηννα, επιμήκυνση των θηλών, αυξημένες μιτώσεις ινοβλαστών και ενδοθηλιακών κυττάρων, αγγειοδιαστολή και υπερπλασία των μετατριχοειδικών κυρίως φλεβιδίων του επιπολής χορίου (Elston, et al.,2013).

1.1.6 Ταξινόμηση της σοβαρότητας της ψωρίασης

	BSA	PASI	Θεραπεία
Ήπια-μέτρια	<10%	<10	Τοπική
Μέτρια	>10%	>10	Τοπική (συστηματική)
Μέτρια-σοβαρή	>10%	10-20	Συστηματική
Σοβαρή	>20%	>20	Συστηματική

Πίνακας 1.2: Ταξινόμηση της σοβαρότητας της ψωρίασης.

1.1.7 Θεραπευτική προσέγγιση της ψωρίασης

1.1.7.1 Τοπική θεραπεία

Χρησιμοποιείται είτε ως μονοθεραπεία σε ήπια/εντοπισμένη μορφή ψωρίασης είτε σε συνδυασμό με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες, σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν συστηματικά φάρμακα και σε παιδιά.

i.Τοπικά κορτικοστεροειδή: Ασκούν αντιφλεγμονώδη και αγγειοσυσπαστική δράση και αποτελούν θεραπεία εκλογής για ήπιες/μέτριες μορφές της νόσου καθώς και για πολύ σύντομης χρονικής διάρκειας χορήγηση σε συγκεκριμένες εντοπίσεις (πρόσωπο, πτυχές, γεννητικά όργανα) όπου άλλοι τοπικοί παράγοντες προκαλούν ερεθισμό. Διατίθενται με την μορφή κρέμας, αλοιφής, γέλης, λοσιόν, σαμπουάν και αφρού και εφαρμόζονται 1-2φορές ημερησίως, ανάλογα με την ισχύ τους, για μικρά χρονικά διαστήματα, ενώ η διακοπή τους γίνεται σταδιακά για να αποφευχθεί το φαινόμενο rebound (υποτροπή της νόσου μετά την διακοπή της θεραπείας). Πολύ ισχυρά στεροειδή οδηγούν σε βελτίωση των αλλοιώσεων στο 68-89% των ασθενών ενώ τα ισχυρά στο 46-56% των ασθενών. Η μακροχρόνια χρήση τους συνδέεται με ταχυφυλαξία, καθώς επίσης και με τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ατροφία, ραγάδες, τηλεαγγειεκτασίες, υπερτρίχωση, ακμοειδές εξάνθημα, ανάπτυξη καταρράκτη ή γλαυκώματος σε περιοφθαλμική εφαρμογή) και συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ιατρογενές σύνδρομο Cushing, καταστολή του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια). Τα τοπικά στεροειδή συνδυάζονται άριστα με άλλες τοπικές και συστηματικές θεραπείες. (Kurian & Barankin, 2011)

ii.Ανάλογα βιταμίνης D3: Τρεις ουσίες έχουν μέχρι στιγμής χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία της ψωρίασης. Η καλσιποτριόλη, η καλσιτριόλη και τακαλσιτόλη. Τα ανάλογα της βιταμίνης D δρουν κυρίως στη διαδικασία της διαφοροποίησης των κυττάρων της επιδερμίδας, μειώνοντας το ρυθμό πολλαπλασιασμού. Η κλινική ανταπόκριση με τα σκευάσματα αυτά αργεί σε σχέση με τα τοπικά στεροειδή, αλλά θεωρούνται πολύ πιο ασφαλή και είναι πολύτιμα είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυαστική θεραπεία. Η μακροχρόνια χορήγησή τους δεν συνδέεται με ταχυφυλαξία. Η εφαρμογή

τους γίνεται 1-2 φορές ημερησίως και δεν πρέπει να ξεπερνά το 30% της συνολικής επιφάνειας σώματος ενώ η αθροιστική δόση τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 100gr την εβδομάδα για αποφυγή του κινδύνου πρόκλησης υπερασβεστιαϊμίας. Τα ανάλογα βιταμίνης D3 ανήκουν στην κατηγορία C και δεν επιτρέπονται κατά την εγκυμοσύνη.

iii. Πίσσα: ασκεί αντιμυτωτική, αντιφλεγμονώδη και αντικνησώδη δράση. Έχει δυσάρεστη οσμή, χρωματίζει το δέρμα και τα ρούχα και μπορεί να προκαλέσει δερματίτιδα εξ'επαφής, θυλακίτιδα και ακμοειδή εξανθήματα. Σήμερα είναι διαθέσιμη με τη μορφή σαμπουάν που εφαρμόζεται 1-2 φορές εβδομαδιαίως ενώ η χρήση των άλλων μορφών της έχει εγκαταληφθεί. Ανήκει στην κατηγορία C και αντενδεικνύεται κατά την κύηση και την γαλουχία. Σε συνδυασμό με UVB έχει καλύτερα αποτελέσματα απ'ότι η UVB μόνη της.

iv. Ανθραλίνη: πρόκειται για αποτελεσματικό φάρμακο για την ψωρίαση, η χρήση του όμως έχει εγκαταλειφθεί γιατί προκαλεί συχνά δερματικό ερεθισμό και καφέ χρωματισμό δέρματος και ρούχων. Θεωρείται λιγότερο αποτελεσματική από τα τοπικά στεροειδή και τα ανάλογα της βιταμίνης D. Η εφαρμογή της σε συνδυασμό με UVB αποδίδει καλύτερα αποτελέσματα.

v. Τοπικά ρετινοειδή: η ταζαροτένη είναι συνθετικό ρετινοειδές και αποτελεί ένα καλό φάρμακο σε ήπια ως μέτρια ψωρίαση κατά πλάκας. Ελαττώνει κυρίως την απολέπιση και τη διήθηση των ψωριασικών πλακών ενώ έχει μικρότερη επίδραση στο ερύθημα. Είναι διαθέσιμη σε μορφή γέλης που εφαρμόζεται 1 φορά την ημέρα, το βράδυ σε λιγότερο από το 10% της επιφάνειας σώματος. Προκαλεί τοπικό ερεθισμό, ερύθημα, κνησμό και καύσο και αντενδείκνυται σε ασταθείς μορφές της νόσου (ερυθροδερμική και φλυκτιανώδη), κατά την κύηση και τη γαλουχία. Η θεραπευτική επιτυχία της ενισχύεται με εφαρμογή τοπικών στεροειδών (μέτρια ως ισχυρά), τα οποία εκτός από ότι τα ίδια βελτιώνουν τις αλλοιώσεις, ελαττώνουν και τον ερεθισμό του δέρματος που συχνά παρατηρείται με την ταζαροτένη. Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ενισχύεται επίσης από συνδυαστική φωτοθεραπεία. Στην Ελλάδα έχει σταματήσει η κυκλοφορία της.

vi. Τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης: το tacrolimus και το pimecrolimus δρουν αναστέλλοντας την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών από τα T-λεμφοκύτταρα και την αποκοκκίωση των βασεόφιλων και των σιτευτικών κυττάρων. Αν και επίσημα έχουν λάβει έγκριση μόνο για την ατοπική δερματίτιδα, χρησιμοποιούνται τα τελευταία χρόνια για την θεραπεία ψωριασικών βλαβών στις πτυχές, στο πρόσωπο και στα γεννητικά όργανα. Μολονότι μπορεί να προκαλέσουν τοπικό ερεθισμό, θεωρούνται ασφαλή, αποτελεσματικά, με μικρή συστηματική απορρόφηση και σε αντίθεση με τα τοπικά κορτικοστεροειδή, δεν προκαλούν ατροφία του δέρματος. Μπορούν επομένως να χρησιμοποιούνται για μεγάλα χρονικά διαστήματα είτε ως μονοθεραπεία είτε ως

θεραπεία συντήρησης μετά την διακοπή των κορτικοστεροειδών. Ανήκουν στην κατηγορία C και αντενδείκνυνται κατά την κύηση.

vii.Μαλακτικοί παράγοντες: τα ενυδατικά και τα μαλακτικά σκευάσματα καθώς και οι κερατολυτικοί παράγοντες αποτελούν συμπληρωματική αγωγή στην ψωρίαση. η εφαρμογή τους αντιμετωπίζει την ξηρότητα, την απολέπιση και βοηθά στην καταπολέμηση του κνησμού.

1.1.7.2 Φωτοθεραπεία

Η έκθεση σε συγκεκριμένα μήκη κύματος φωτός έχει αποδειχθεί πολύ αποτελεσματική για τις δερματικές εκδηλώσεις της ψωρίασης χωρίς να επιδρά στις αρθρώσεις. Η φωτοθεραπεία χρησιμοποιείται συνδυαστικά και με άλλα φάρμακα, κυρίως ασιτρετίνη και μεθοτρεξάτη καθώς και τοπικά σκευάσματα. Οι στόχοι της συνδυαστικής θεραπείας είναι η υψηλότερη αποτελεσματικότητα, η ελαχιστοποίηση των παρενεργειών από τη φωτοθεραπεία και η ελάττωση της συνολικής δόσης ακτινοβολίας που απαιτείται για να επιτευχθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η φωτοθεραπεία αποτελεί θεραπευτική επιλογή για τη μέτρια έως σοβαρή κατά πλάκας ψωρίαση και τη σταγονοειδή ψωρίαση. Απόλυτες αντενδείξεις για τη χρήση της αποτελούν:

- Γενετικά σύνδρομα που συνοδεύονται από φωτοευαισθησία ή αυξημένο κίνδυνο δερματικής κακοήθειας (μελαγχρωματικό ξηρόδερμα, σύνδρομο Bloom, σύνδρομο Cockayne)
- Ερυθματώδης λύκος και άλλες φωτοεπιδεινούμενες δερματοπάθειες
- Παρουσία δερματικής κακοήθειας

Για την PUVA επιπρόσθετες απόλυτες αντενδείξεις αποτελούν η ταυτόχρονη θεραπεία με κυκλοσπορίνη, η κύηση και η γαλουχία.

Στις σχετικές αντενδείξεις περιλαμβάνονται :

- Επιληψία
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Δυσπλαστικοί σπίλοι ή ιστορικό καρκίνου του δέρματος
- Κλειστοφοβία

Επιπρόσθετα για την PUVA το ιστορικό λήψης αρσενικού ή έκθεσης σε ιονίζουσα ακτινοβολία, ηπατική δυσλειτουργία, προηγούμενη θεραπεία με PUVA (περισσότερες από 150 με 200 συνεδρίες).

i.PUVA

Η φωτοχημιοθεραπεία PUVA συνδυάζει τη λήψη μιας φωτοευαίσθητης ουσίας 5 ή 8-μεθόξυ-ψωραλένιο (5-MOP ή 8-MOP) με την ακόλουθη έκθεση σε ακτινοβολία UVA (320-400nm) (Naldi

& Griffiths, 2005). Το συχνότερα χρησιμοποιούμενο ψωραλένιο είναι το 8-MOP σε δόση 0,6-0,8mg/kg, ενώ χρησιμοποιούνται επίσης το 5-MOP σε δόση 1,2mg/kg και το τριμεθύλ-ψωραλένιο (TMP), με δόση που κυμαίνεται μεταξύ 0,6-1,2mg/kg. Η αρχική δόση της UVA εξαρτάται από τον φωτότυπο ή καθορίζεται μετά από υπολογισμό της ελάχιστης φωτοτοξικής δόσης (minimal phototoxic dose, MPD) (Menter et al.,2008, Menter et al., 2010). Είναι απαραίτητη η προστασία των ματιών με γυαλιά ηλίου αδιαπέραστα στην UVA τόσο κατά την διάρκεια της θεραπείας όσο και για την υπόλοιπη ημέρα. Η θεραπεία επαναλαμβάνεται 2-4 φορές την εβδομάδα με σταδιακά αυξανόμενες δόσεις UVA μέχρι να επιτευχθεί κάθαρση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της PUVA διακρίνονται σε οξείες και χρόνιες. Στις οξείες περιλαμβάνονται:

- Ναυτία, έμετος. Οφείλονται κυρίως στο 8-MOP. Στις περιπτώσεις αυτές προτιμάται το 5-MOP.
- Κεφαλαλγία, ζάλη
- Φωτοτοξική αντίδραση σαν ηλιακό έγκαυμα
- Κνησμός
- Πόνος (πόνος της PUVA)
- Θυλακίτιδα
- Φωτοονυχόλυση
- Μελάγχρωση των ονύχων

Οι χρόνιες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

- Φωτογήρανση
- Εφηλίδες
- Ακτινικές υπερκερατώσεις
- Καταρράκτη
- Αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου του δέρματος και κακοήθους μελανώματος. Ο κίνδυνος αυτός είναι ιδιαίτερα αυξημένος όταν ο συνολικός ατιθμός των θεραπειών PUVA ξεπερνά τις 150 με 200 και η αθροιστική δόση UVA υπερβαίνει τα $1000\text{J}/\text{m}^2$ (Stern, 2012).

ii.UVB, excimer laser

Η ακτινοβολία UVB είναι πιο αποτελεσματική και χρησιμοποιείται χωρίς την χορήγηση ψωραλενίων. Μπορεί να αφορά σε όλο το φάσμα της UVB (UVB ευρέος φάσματος, 290-320nm) ή μόνο στο πιο θεραπευτικό τμήμα της (UVB στενού φάσματος, 311nm). (Naldi & Griffiths, 2005). Ο ασθενής υποβάλλεται σε θεραπεία 2 έως 5 φορές την εβδομάδα. Πριν την έναρξη υπολογίζεται η ελάχιστη ερυθρηματογόνο δόση (minimal erythematous dose, MED). Η αρχική δόση της UVB είναι ίση

με το 70% της MED και αυξάνεται κατά 20-30% σε κάθε συνεδρία, εκτός και αν παρατηρηθεί έντονο ερύθημα, οπότε η δόση παραμένει σταθερή, ή αν εμφανιστεί επώδυνο ερύθημα, οπότε η θεραπεία διακόπτεται μέχρι την αποδρομή του και ξαναρχίζει με το 50% της τελευταίας δόσης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της UVB περιλαμβάνουν αντίδραση τύπου ηλιακού εγκαύματος, κνησμό, υπερμελάγχρωση και αναζωπύρωση ερπητικής λοίμωξης, ενώ μακροπρόθεσμα μπορεί να αναπτυχθούν βλάβες φωτογήρανσης και καρκίνος του δέρματος. Η UVB φωτοθεραπεία επιτρέπεται σε εγκύους και παιδιά.

1.1.7.3 Συστηματική θεραπεία

Η συστηματική θεραπεία χορηγείται σε μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση (BSA>10 ή PASI>10 ή DLQI>10) καθώς και όταν η νόσος παρουσιάζεται σε ειδικές εντοπίσεις. Αυτές οι εντοπίσεις συνδέονται με σημαντική δυσλειτουργία ή/και υψηλά επίπεδα δυσφορίας (π.χ. ψωρίαση ονύχων ή ψωρίαση σε περιοχές με μεγάλο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής και δυσκολίες αντιμετώπισης όπως το πρόσωπο, το τριχωτό, οι παλάμες, τα πέλματα, και τα γεννητικά όργανα) (Smith et al., 2017). Η συστηματική θεραπεία περιλαμβάνει τις κλασσικές θεραπείες (DMARDS) και τους βιολογικούς παράγοντες.

i.DMARDS:

Κυκλοσπορίνη

Η κυκλοσπορίνη είναι αναστολέας της καλσινευρίνης και έχει ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες. Χορηγείται σε δόση 2,5-5 mg/kg, σε δυο διαιρεμένες δόσεις ημερησίως, είτε ως βραχυπρόθεσμη διαλείπουσα θεραπεία διάρκειας 10 έως 16 εβδομάδων, είτε ως συνεχής θεραπεία μέχρι και 2 έτη. Η ανταπόκριση στην θεραπεία είναι ταχεία. Οι σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες είναι δόσοεξαρτώμενες και οι περισσότερες αναστρέψιμες μετά την διακοπή του φαρμάκου, είναι η νεφροτοξικότητα η οποία εκδηλώνεται με αύξηση της κρεατινίνης και μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης και η αρτηριακή υπέρταση. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, διάρροιας), υπερπλασία των ούλων, κεφαλαλγία, μυϊκές κράμπες, παραισθησίες, τρόμο, υπερτρίχωση, αύξηση της χοληστερίνης και των τριγλυκεριδίων, υπερκαλιαιμία, υπερουριχαιμία. Η κυκλοσπορίνη αλληλεπιδρά με ένα μεγάλο αριθμό φαρμακευτικών παραγόντων και η ταυτόχρονη χορήγηση τους θα πρέπει να αποφεύγεται. Η διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, η μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση, το ιστορικό κακοήθειας, οι σοβαρές λοιμώξεις και η ταυτόχρονη θεραπεία με PUVA αποτελούν απόλυτες αντενδείξεις για την χορήγησή της. Στους ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη επιβάλλεται τακτικός εργαστηριακός έλεγχος που περιλαμβάνει γενική αίματος, γενική ούρων και βιοχημικό έλεγχο και

γίνεται πριν την έναρξη της θεραπείας, ενώ η μέτρηση της κρεατινίνης ορού επαναλαμβάνεται κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 1 έως 2 μήνες και στη συνέχεια κάθε μήνα. Εάν η κρεατινίνη αυξηθεί περισσότερο από 30% από την αρχική τιμή, γίνεται μείωση της δόσης κατά 1mg/kg για 2 έως 4 εβδομάδες και επανέλεγχος. Εάν η νέα τιμή της κρεατινίνης είναι μικρότερη από 30% από την αρχική τιμή διατηρούμε την χαμηλή δόση, ενώ εάν παραμένει υψηλότερη από 30% πάνω από την αρχική τιμή διακόπτουμε την αγωγή. Ταυτόχρονα με την μέτρηση κρεατινίνης πρέπει να παρακολουθείται και η αρτηριακή πίεση. Η κυκλοσπορίνη δεν είναι τερατογόνος και ανήκει στην κατηγορία Β κατά FDA. Επειδή απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, μπορεί να προκαλέσει ανοσοκαταστολή στο νεογνό, γι' αυτό πρέπει να αποφεύγεται κατά την γαλουχία.

Μεθοτρεξάτη

Η μεθοτρεξάτη είναι μια αμινοπτερίνη, ανάλογο του φυλλικού οξέος. Ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της μέτριας και σοβαρής κατά πλάκας ψωρίασης, της ερυθροδερμικής και φλυκταινώδους ψωρίασης καθώς και της ψωριασικής αρθρίτιδας. Χορηγείται μια φορά την εβδομάδα από το στόμα ή με ενδομυϊκή ή υποδόρια ένεση. Η χορήγηση από το στόμα μπορεί να γίνει είτε εφάπαξ, είτε σε 2 έως 3 διαιρεμένες δόσεις ανά 12ωρο. Η αρχική δόση κυμαίνεται μεταξύ 5-10 mg/w και μπορεί να αυξάνεται κατά 2,5-5 mg ανά 2-4 εβδομάδες μέχρι τα 30mg/w, που αποτελούν τη μέγιστη θεραπευτική δόση για την ψωρίαση. Μετά την επίτευξη ύφεσης, η δόση διατηρείται για 1-2 μήνες και στη συνέχεια μειώνεται σταδιακά κατά 2,5 mg κάθε 1-2 εβδομάδες. Η μεθοτρεξάτη έχει αργή έναρξη δράσης και αναμένεται σημαντική κλινική βελτίωση μετά από 4-12 εβδομάδες. Η μεθοτρεξάτη μπορεί να προκαλέσει μυελοκαταστολή η οποία εμφανίζεται νωρίς 7 με 10 ημέρες μετά την χορήγηση της μεθοτρεξάτης, γι' αυτό πρέπει να γίνεται έλεγχος με γενική αίματος ανά εβδομάδα τις δυο πρώτες εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Η μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων κάτω από 3500/μL ή των αιμοπεταλίων κάτω από 100000/μL αποτελεί ένδειξη διακοπής του φαρμάκου. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ηπατοτοξικότητα, γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία, έμετο, διάρροια, κοιλιακό άλγος, καταβολή, κόπωση, αλωπεκία, λοιμώξεις, φωτοευαισθησία, νεφροτοξικότητα, διάμεση πνευμονίτιδα, ενώ στους άνδρες μπορεί να προκληθεί ολιγοσπερμία. Η χορήγηση φυλλικού οξέος σε δόση 1-5mg ημερησίως, εκτός από την ημέρα που λαμβάνεται η μεθοτρεξάτη για να μην μειωθεί η δραστηριότητά της, ή 5 mg 24 ώρες πριν και 24 ώρες μετά την λήψη της, περιορίζει τον κίνδυνο εμφάνισής τους. Η μεθοτρεξάτη είναι τερατογόνος και αντενδείκνυται κατά την κύηση και τη γαλουχία. Η εγκυμοσύνη επιτρέπεται 3 μήνες μετά την διακοπή της και για τα δυο φύλα.

Συστηματικά ρετινοειδή

Η ετρετινάτη και η ασιτρετίνη είναι συνθετικά παράγωγα της βιταμίνης Α. Η ετρετινάτη έχει αποσυρθεί πλέον από την κυκλοφορία και χρησιμοποιείται η ασιτρετίνη στη μέτρια και σοβαρή κατά πλάκας ψωρίαση ως μονοθεραπεία ή για μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα συνδυαστικά με τοπική θεραπεία, φωτοθεραπεία ή άλλες συστηματικές θεραπείες, ενώ έχει πολύ καλά αποτελέσματα και στη φλυκταινώδη (θεραπεία εκλογής) και στην ερυθροδερμική ψωρίαση. Χορηγείται αρχικά σε δόση 0,3-0,5 mg/kg/day. Μετά από 3-4 εβδομάδες, η δόση της μπορεί να αυξηθεί σε 0,5-0,8mg/kg/day ανάλογα με την ανταπόκριση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η μέγιστη δοσολογία για την ψωρίαση ανέρχεται στο 1/mg/kg/day. Η ασιτρετίνη, όπως όλα τα ρετινοειδή, είναι τερατογόνος γι' αυτό είναι αναγκαία η αντισύλληψη καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και ως 2 έτη (Ευρώπη) ή 3 έτη (Αμερική) μετά την διακοπή της. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες της ασιτρετίνης: χειλίτιδα, ξηροστομία, ρινική επίσταξη, δερματίτιδα, τελογενή τριχόρροια, αλωπεκία, λέπτυνση των ονύχων, ξηροφθαλμία, δυσανεξία στους φακούς επαφής, φωτοφοβία, φωτοευαισθησία, μυαλγίες, υπεροστώσεις, πρόωρη σύγκλειση των επιφύσεων στα παιδιά, αύξηση της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της LDL, αύξηση των ηπατικών ενζύμων, κεφαλαλγία και σύνδρομο εγκεφαλικού ψευδοόγκου. Πριν την έναρξη της θεραπείας γίνεται εργαστηριακός έλεγχος που περιλαμβάνει γενική αίματος, έλεγχο ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας και προσδιορισμό σακχάρου, χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων ορού. Στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας γίνεται επίσης τεστ κνήσεως. Ο έλεγχος επαναλαμβάνεται κάθε μήνα τους 2 πρώτους μήνες και στη συνέχεια κάθε 2-3 μήνες.

ii. Βιολογικοί παράγοντες

Οι βιολογικές θεραπείες ταξινομούνται, σύμφωνα με τον μηχανισμό δράσης τους σε θεραπείες που στοχεύουν τα Τ-λεμφοκύτταρα (alefasept, efalizumab) και σε θεραπείες που στοχεύουν τις κυτταροκίνες (αντι-TNF: infliximab, adalimumab, etanersept, certolizumab pegol, αντι-IL12/23: ustekinumab, αντι-IL17A: secukinumab, ixekizumab και αντι-υποδοχέα IL17A: brodalumab) (Smith et al., 2017).

Η χορήγησή τους απαιτεί τακτικό έλεγχο, πριν την έναρξη αλλά και κατά την διάρκεια της θεραπείας για την αποφυγή ή πρόληψη σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο εργαστηριακός έλεγχος στον οποίο υποβάλλονται οι ασθενείς περιλαμβάνει γενική αίματος, ηπατική-νεφρική βιοχημεία, γενική ούρων, ΤΚΕ-CRP, τεστ κνήσεως, HIV, HBV/HCV, Mantoux/Quantiferon, Α/α θώρακος.

Το alefasept δεν διατίθεται στην χώρα μας και το efalizumab αποσύρθηκε από την κυκλοφορία το 2009 γιατί ενοχοποιήθηκε για την πρόκληση πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας.

Adalimumab

Είναι ένα ανθρώπινο ανασυνδυασμένο IgG1, μονοκλωνικό αντίσωμα που εγκρίθηκε το 2007 για την θεραπεία της ψωρίασης. Υποδόρια χορήγηση, δόση εφόδου 80mgtr εφάπαξ την εβδομάδα 0, ακολουθούμενα από 40 mgtr εφάπαξ την εβδομάδα 1, κατόπιν δόση συντήρησης 40mgtr κάθε δεύτερη εβδομάδα αρχίζοντας δυο εβδομάδες μετά τη δόση εφόδου. Μετά από 16 εβδομάδες, οι ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση μπορεί να ωφεληθούν από μια αύξηση της συχνότητας σε 40mgtr κάθε εβδομάδα. Έχει ταχεία έναρξη δράσης. Κλινική βελτίωση μπορεί να γίνει εμφανής από την δεύτερη εβδομάδα, ενώ το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται μεταξύ 12^{ης} και 16^{ης} εβδομάδας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του περιλαμβάνουν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, λοιμώξεις, κακοήθειες κυρίως λέμφωμα, αύξηση των ANA, σπανίως θρομβοπενία και λευκοπενία.

Infliximab

Είναι ένα χμαιοκικό μονοκλωνικό αντίσωμα που εγκρίθηκε το 2005 για την θεραπεία της ψωρίασης. Ενδοφλέβια χορήγηση, δόση εφόδου 5mgtr/kg ΒΣ χορηγούμενα ως μια ενδοφλέβια έγχυση, ακολουθούμενα από επιπρόσθετες δόσεις έγχυσης 5mgtr/kg ΒΣ σε 2 και 6 εβδομάδες, αντίστοιχα, από την πρώτη έγχυση. Δόση συντήρησης 5mgtr/kg ΒΣ κάθε 8 εβδομάδες. Έχει ταχύτερη δράση με σημαντική κλινική βελτίωση εντός 1 έως 2 εβδομάδων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αντιδράσεις κατά την έγχυση (ερύθημα προσώπου, ναυτία, κνίδωση, δύσπνοια, κεφαλαλγία, υπόταση, θωρακικό άλγος, αναφυλακτικό σοκ), λοιμώξεις, αύξηση των ANA, κακοήθειες, εμφάνιση ή επιδείνωση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, απομυελινωτική νόσος.

Etanersept

Είναι μια διμερής, πλήρως ανθρώπινη πρωτεΐνη σύντηξης που εγκρίθηκε το 2004 για την θεραπεία της ψωρίασης. Υποδόρια χορήγηση, δόση εφόδου 25mgtr δυο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mgtr μια φορά εβδομαδιαίως ή εναλλακτικά 50 mgtr 2 φορές εβδομαδιαίως μέχρι και για 12 εβδομάδες. Δόση συντήρησης 25 mgtr 2 φορές εβδομαδιαίως ή 50 mgtr μια φορά εβδομαδιαίως, μετά την 12^η εβδομάδα. Ανταπόκριση στη θεραπεία αναμένεται μετά από 4-8 εβδομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, λοιμώξεις, κακοήθειες, αύξηση των ANA, επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας.

Certolizumab pegol

Είναι ένα ανασυνδυασμένο, εξανθρωπισμένο κλάσμα αντισώματος Fab. Υποδόρια χορήγηση, δόση εφόδου 400mgtr (χορηγούμενα ως 2 υποδόριες ενέσεις των 200mgtr η καθεμία) τις εβδομάδες

0,2 και 4. Μετά την αρχική δόση η δόση συντήρησης είναι 200mgr κάθε 2 εβδομάδες. Μπορεί να εξεταστεί η χορήγηση 400mgr κάθε 2 εβδομάδες σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, λοιμώξεις, κακοήθειες, αύξηση των ANA, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, ναυτία, ηπατίτιδα.

Ustekinumab

Είναι ένα ανθρώπινο IgG1k μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL12 και της IL23 που εγκρίθηκε για την θεραπεία της ψωρίασης το 2009. Υποδόρια χορήγηση, σε ασθενείς με ΒΣ < 100 kg δόση εφόδου 45 mgr, ακολουθούμενη από μια δόση των 45 mgr μετά από 4 εβδομάδες και δόση συντήρησης 45 mgr κάθε 12 εβδομάδες. Σε ασθενείς με ΒΣ≥100kg, δόση εφόδου 90mgr, ακολουθούμενη από μια δόση των 90 mgr μετά από 4 εβδομάδες και δόση συντήρησης 90 mgr κάθε 12 εβδομάδες. Εμφανίζει ταχεία έναρξη δράσης, εντός 2 εβδομάδων. Το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται μεταξύ 20^{ης} και 24^{ης} εβδομάδας από την έναρξη της θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, λοιμώξεις, κεφαλαλγία, ζάλη, κατάθλιψη, κνησμό, οσφυαλγία, μυαλγία, διάρροια και κόπωση.

Secukinumab

Είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL17A. Υποδόρια χορήγηση, δόση εφόδου 300mgr τις εβδομάδες 0,1,2 και 3, ακολουθούμενη από μηνιαία δόση συντήρησης με έναρξη την εβδομάδα 4. Η κάθε δόση των 300mgr χορηγείται ως 2 υποδόριες ενέσεις των 150mgr. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αντιδράσεις λοιμώξεις, ρινόρροια, διάρροια, κνίδωση.

Brodalumab

Είναι ένα ανασυνδυασμένο, πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης IgG2, το οποίο δεσμεύεται με υψηλή συγγένεια στην ανθρώπινη IL-17RA και αποκλείει την βιολογική δράση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL17A, IL17F, ετεροδιμερούς IL17A/F και IL25, με αποτέλεσμα την αναστολή της φλεγμονής και των κλινικών συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ψωρίαση. Υποδόρια χορήγηση, δόση εφόδου 210 mgr τις εβδομάδες 0,1 και 2, ακολουθούμενη από δόση 210 mgr κάθε 2 εβδομάδες. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν παρουσιάσει ανταπόκριση μετά από 12 έως 16 εβδομάδες θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, αρθραλγία, κόπωση, στοματοφαρυγγικό άλγος, διάρροια. Έχουν υπάρξει ορισμένες αναφορές για αυτοκτονική συμπεριφορά σε ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο. Παρόλο που δεν υπάρχουν στοιχεία συσχετισμού με το φάρμακο, η απόφαση έναρξης της χορήγησης του brodalumab σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει αυτοκτονική συμπεριφορά στο παρελθόν ή έπασχαν από κατάθλιψη ή άγχος θα πρέπει να λαμβάνεται έπειτα από

προσεκτική εξέταση των κινδύνων και των οφελών για τον συγκεκριμένο ασθενή. Η χορήγηση του brodalumab θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν νέα συμπτώματα κατάθλιψης ή άγχους ή σε περίπτωση επιδείνωσης των εν λόγω συμπτωμάτων.

Ixekizumab

Είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, μια πρωτεΐνη σχεδιασμένη για προσκόλληση στην IL17A. Υποδόρια χορήγηση, η συνιστώμενη δόση είναι 160 mgr (2 ενέσεις των 80mgr) κατά την εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 80 mgr (μια ένεση) κατά τις εβδομάδες 2, 4, 6, 8, 10 και 12 και στην συνέχεια δοσολογία συντήρησης με 80 mgr (μια ένεση) κάθε 4 εβδομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αντιδράσεις στη θέση της ένεσης, λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού (ρινοφαρυγγίτιδα), ναυτία.

Apremilast

Είναι ένας από του στόματος μικρομοριακός αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης 4 (PDE4). Ενδείκνυται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με DMARDS, για την θεραπεία της ενεργού ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή εμφάνισαν μη ανοχή σε προηγούμενη θεραπεία με DMARDS. Η απρεμιλάστη ενδείκνυται για την θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής χρόνιας κατά πλάκας ψωρίασης σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν, ή έχουν κάποια αντένδειξη, ή εμφάνισαν μη ανοχή σε άλλη συστηματική θεραπεία. Η συνιστώμενη δόση της απρεμιλάστης είναι 30mgr 2 φορές ημερησίως από του στόματος, πρωί και βράδυ, με διαφορά περίπου 12 ώρες, χωρίς περιορισμούς στη λήψη τροφής. Απαιτείται αρχικό σχήμα τιτλοποίησης, όπως παρατίθεται στον παρακάτω πίνακα. Δεν απαιτείται επανατιτλοποίηση μετά την αρχική τιτλοποίηση.

ΗΜΕΡΑ 1	ΗΜΕΡΑ 2	ΗΜΕΡΑ 3	ΗΜΕΡΑ 4	ΗΜΕΡΑ 5	ΗΜΕΡΑ 6 & ΕΠΕΙΤΑ
ΠΜ	ΠΜ - ΜΜ	ΠΜ - ΜΜ	ΠΜ - ΜΜ	ΠΜ - ΜΜ	ΠΜ - ΜΜ
10 mgr	10 mgr-10mgr	10 mgr-20 mgr	20 mgr-20 mgr	20 mgr-30 mgr	30 mgr-30 mgr

Πίνακας 1.3: Τιτλοποίηση απρεμιλάστης

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν διάρροια, ναυτία (εκδηλώνονται γενικώς εντός των πρώτων 2 εβδομάδων θεραπείας και υποχωρούν εντός 4 εβδομάδων), λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, κεφαλαλγία, κεφαλαλγία τάσεως, μειωμένη όρεξη, απώλεια βάρους, αϋπνία, κατάθλιψη, κόπωση και οσφυαλγία.

1.1.7.4 Θεραπεία ψωρίασης σε παιδιά

Ειδικά για τη συστηματική θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών με ψωρίαση ισχύουν τα εξής:

Κυκλοσπορίνη: 2,5-3 mgr/kg ΒΣ την ημέρα

Μεθοτρεξάτη: 0,2-0,4 mgr/kg ΒΣ, μια φορά την εβδομάδα

Ασιτρετίνη: 0,2-0,6 mgr/kg ΒΣ την ημέρα

Etanercept: παιδιά άνω των 6 ετών 0,8 mgr/kg ΒΣ (εως το μέγιστο των 50 mgr/ δόση) χορηγούμενα μια φορά εβδομαδιαίως μέχρι και για 24 εβδομάδες.

Adalimumab: παιδιά άνω των 4 ετών από 15 έως 30 kgr, αρχική δόση 20 mgr ακολουθούμενη από 20 mgr κάθε 2^η εβδομάδα ξεκινώντας μια εβδομάδα μετά την αρχική δόση. Σε παιδιά \geq 30kgr, αρχική δόση 40 mgr ακολουθούμενη από 40 mgr κάθε 2^η εβδομάδα ξεκινώντας μια εβδομάδα μετά την αρχική δόση.

Ustekinumab: παιδιά από 12 ετών και άνω. Σε παιδιά < από 60 kgr η συνιστώμενη δόση είναι 0,75mgr/kg, \geq 60 - \leq 100kgr η συνιστώμενη δόση είναι 45 mgr, > 100kgr η συνιστώμενη δόση είναι 90 mgr. Το ustekinumab πρέπει να χορηγείται στις εβδομάδες 0 και 4, και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες.

1.2 Ψωρίαση και συννοσηρότητες

Αρκετές παθήσεις εμφανίζονται πιο συχνά σε ασθενείς με ψωρίαση σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, οι οποίες περιλαμβάνουν την ψωριασική αρθρίτιδα, τις αγχώδεις διαταραχές και την κατάθλιψη, τις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (ΙΦΝΕ), τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, το μεταβολικό σύνδρομο και τις καρδιαγγειακές παθήσεις.

Σύνοψη των συννοσηροτήτων στη ψωρίαση
Ψωριασική αρθρίτις
Φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου
Ψυχιατρική νόσος-Αγχώδεις διαταραχές - Κατάθλιψη
Ραγοειδίτιδα
Μεταβολικό σύνδρομο
<ul style="list-style-type: none">• υπερλιπιδαιμία• υπέρταση• σακχαρώδης διαβήτης• παχυσαρκία
Καρδιαγγειακή νόσος
Μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
Υπνική άπνοια
Αυτοάνοσα νοσήματα

Πίνακας 1.4: Συννοσηρότητες στη ψωρίαση (Wippel-Slupetzky, et al.,2009)

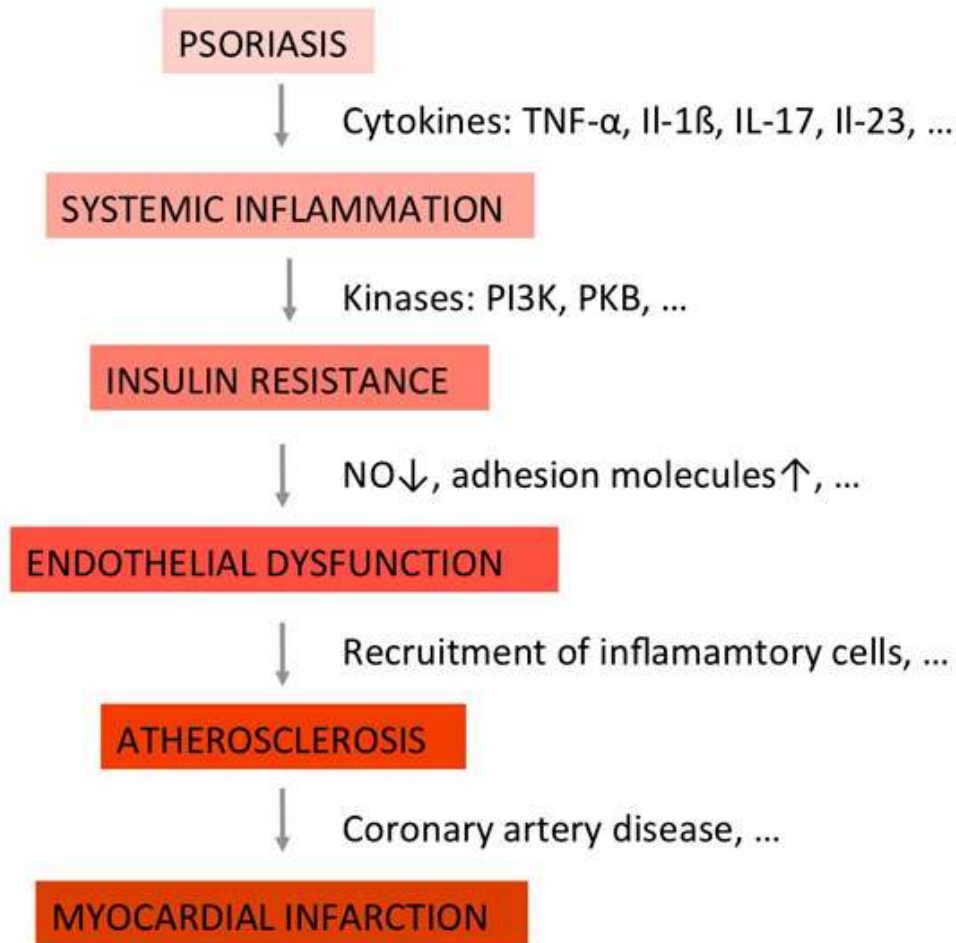
Οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι αυτές οι οποίες συνεισφέρουν ουσιαστικά στη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε ασθενείς με ψωρίαση. Το προσδόκιμο ζωής των ασθενών αυτών είναι σημαντικά μειωμένο σε σχέση με άλλες φλεγμονώδεις νόσους, με τα καρδιαγγειακά νοσήματα να καταλαμβάνουν την πρώτη θέση (Boehncke & Schön,2015).

Η αυξημένη καρδιαγγειακή συννοσηρότητα των ασθενών με ψωρίαση πιστεύεται πως είναι αποτέλεσμα μιας αλληλουχίας παθοφυσιολογικών γεγονότων. Οι μηχανισμοί που συμβάλουν στη σχέση ψωρίασης-καρδιαγγειακά, περιλαμβάνουν κοινούς παράγοντες κινδύνου, γενετικούς παράγοντες και τη συμμετοχή της φλεγμονής να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο.

Οι ασθενείς με ψωρίαση έχουν αυξημένη επιβάρυνση λόγω υποκλινικής αρτηριοσκλήρυνσης και αγγειακής φλεγμονής. Έχουν επίσης σημαντικά υψηλότερα επίπεδα λιπιδίων στον ορό, συμπεριλαμβανομένων τριγλυκεριδίων και ολικής χοληστερόλης, σε σχέση με υγιή άτομα (WHO, 2016). Η ψωρίαση είναι μια κατάσταση συστηματικής φλεγμονής και αυτό φαίνεται από αρκετούς δείκτες φλεγμονής οι οποίοι ανιχνεύονται στο αίμα των ασθενών και σχετίζονται με την δραστηριότητα της νόσου.

Η συστηματική φλεγμονή προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε μείωση της απελευθέρωσης αγγειοδιασταλτικών παραγόντων στα ενδοθηλιακά κύτταρα, όπως το νιτρικό οξύ (NO). Η προκύπτουσα αγγειακή δυσλειτουργία είναι γνωστή ως ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και παρέχει τη βάση για το σχηματισμό αθηροσκληρωτικών πλακών. Ανάλογα με τον εντοπισμό τους, οι ασθένειες που προκύπτουν από τις αθηροσκληρωτικές πλάκες περιλαμβάνουν έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο (Boehncke & Schön,2015).

Για να εξηγηθεί η αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα ασθενών με ψωρίαση, έχει προταθεί η θεωρία «Psoriatic March» (εικόνα 14) (Boehncke & Boehncke, 2011). Η θεωρία αυτή επιχειρεί να συνδέσει τη συστηματική φλεγμονή που υπάρχει στους ψωριασικούς ασθενείς με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως έχει αναφερθεί παραπάνω.



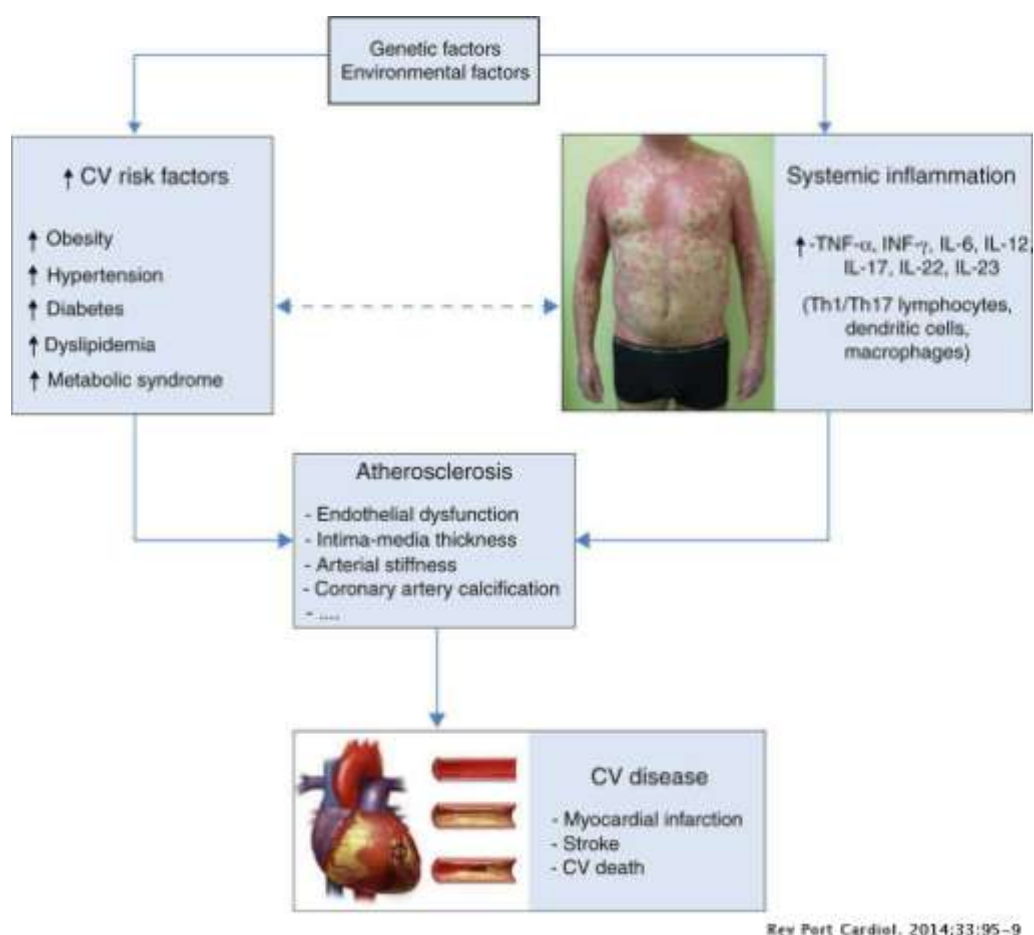
Εικόνα 14: Η θεωρία του «Psoriatic March». Πηγή (Boehncke & Boehncke, 2011).

1.3 Ψωρίαση και καρδιαγγειακά νοσήματα

Μια συστηματική ανασκόπηση 90 μελετών επιβεβαίωσε ότι οι ασθενείς με ψωρίαση είχαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικής καρδιοπάθειας, εγκεφαλικού επεισοδίου και περιφερικής αρτηριακής νόσου, αλλά και μεγαλύτερη επικράτηση των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Απαιτούνται, όπως κατέληξαν οι συγγραφείς μεγάλες προοπτικές μελέτες με μακροπρόθεσμη παρακολούθηση για να καθοριστεί εάν η ψωρίαση είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αγγειακές παθήσεις ή συνδέεται απλώς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου (Patel et al., 2011). Από άλλη μελέτη προέκυψε πως η ψωρίαση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις σε γυναίκες, ειδικά εάν είχαν ψωριασική αρθρίτιδα και υπέφεραν από ψωρίαση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (> 9 έτη) (Li et al., 2012).

1.3.1 Καρδιαγγειακά νοσήματα, προδιαθεσικοί παράγοντες και ψωρίαση

Σήμερα έχει καταστεί σαφές ότι υπάρχει μια σειρά παραγόντων κινδύνου που προάγουν την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Άτομα με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα είναι επιρρεπή στο να εκδηλώσουν κάποια στιγμή ένα καρδιαγγειακό επεισόδιο. Οι παράγοντες κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων χωρίζονται σε μη τροποποιήσιμους, δηλαδή παράγοντες στους οποίους δεν μπορεί το άτομο και ο ιατρός να παρέμβουν (ηλικία, άρρεν φύλο, κληρονομικό ιστορικό κ.α.) και σε τροποποιήσιμους. Ωστόσο και η ψωρίαση συνδέεται με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Συγκεκριμένα έχει καταδειχθεί η συσχέτιση με το κάπνισμα, την παχυσαρκία, τη δυσλιπιδαιμία, την αρτηριακή υπέρταση και τον σακχαρώδη διαβήτη (Neiman et al., 2006).



Εικόνα 15 : Torres et al., Rev. Port. Cardiol. 2014; 33(2):95-99

Οι σημαντικότεροι και πλέον τεκμηριωμένοι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα είναι οι ακόλουθοι:

i.Κάπνισμα. Το κάπνισμα τσιγάρων, πούρων ή πίπας, όπως επίσης και το παθητικό κάπνισμα, έχει συσχετισθεί με όλες τις μορφές καρδιαγγειακής νόσου, καθώς και με παθήσεις των πνευμόνων και με νεοπλασίες. Η διακοπή του καπνίσματος ελαττώνει τον κίνδυνο για εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων τουλάχιστον στο μισό, ενώ σε άτομα που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου το μέτρο αυτό επιφέρει την πλέον εντυπωσιακή αποτελεσματικότητα στην πρόληψη επανεμφάνισης καρδιακού επεισοδίου.

Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση για την αξιολόγηση του επιπολασμού του καπνίσματος σε ασθενείς με ψωρίαση και τη συμβολή του καπνίσματος στη συχνότητα εμφάνισης της ψωρίασης, εξέτασε 25 μελέτες επιπολασμού και τρεις μελέτες επιπτώσεων με συνολικά 146.934 ασθενείς με ψωρίαση και 529.111 ασθενείς χωρίς ψωρίαση. Προέκυψε συσχετισμός μεταξύ του καπνίσματος και της συχνότητας της ψωρίασης, με πιθανή σχέση δόσης-αποτελέσματος, της έντασης και της διάρκειας του καπνίσματος στη συχνότητα της ψωρίασης. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι το κάπνισμα είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της ψωρίασης και ότι οι ασθενείς με εδραιωμένη ψωρίαση συνεχίζουν να καπνίζουν περισσότερο από τους ασθενείς χωρίς ψωρίαση (Armstrong et al., 2014).

Από την εμπειρία της κλινικής Mayo, μεταξύ των ετών 1996-2013, όπου διεξήχθει μια αναδρομική μελέτη σε 215 ασθενείς με φλυκταινώδη ψωρίαση παλαμών-πελμάτων, βρέθηκε ότι το 80% αυτών ήταν καπνιστές όταν εμφανίστηκε η δερματική νόσος, και αυτοί είχαν 7,2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους μη καπνιστές για την εμφάνισή της. Η διακοπή του καπνίσματος δεν μεταφράζεται πάντα σε κλινική βελτίωση της φλυκταινώδους ψωρίασης παλαμών-πελμάτων, αλλά πρέπει να επιδιώκεται ως μέρος του θεραπευτικού πλάνου. Μολονότι η σχέση καπνίσματος και της παθογένειας της ψωρίσης είναι ασαφής, επισημαίνεται η τροποποιημένη δράση των ουδετεροφίλων (Olazagasti et al., 2017).

ii.Παχυσαρκία. Η παχυσαρκία αποτελεί πλέον επιδημία στις σύγχρονες δυτικές κοινωνίες. Μπορεί να διαγνωστεί με τον υπολογισμό του δείκτη μάζας σώματος (BMI), που είναι το βάρος σε χιλιόγραμμα διαιρούμενο με το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ταξινομεί τον ΔΜΣ στους ενήλικες ως εξής: ένας ΔΜΣ μεταξύ 18,5 και 24,9 είναι φυσιολογικός, 25-29 υποδεικνύει υπέρβαρο και ένας ΔΜΣ με περισσότερη από 30 παχυσαρκία (WHO. 1995, WHO. 2002). Η συσχέτιση του αυξημένου δείκτη μάζας σώματος, σχετίζεται γραμμικά με την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η διατήρηση του ΔΜΣ σε επίπεδα 20 έως 25 kg/m² είναι η βέλτιστη προκειμένου να αποφευχθεί η εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.

Στην ψωρίαση, οι επιδημιολογικές ενδείξεις αυξάνονται και υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς μπορεί να έχουν περισσότερο λίπος σε σύγκριση με άτομα χωρίς ψωρίαση. Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί

στη βάση αυτής της συσχέτισης είναι ασαφείς, έχει υποθεθεί ότι η έκκριση από τα λιποκύτταρα των προ-φλεγμονωδών μεσολαβητών μπορεί να επιδεινώσει την ψωρίαση, υποδεικνύοντας σημαντική αλληλεπικάλυψη των ανοσολογικών μηχανισμών στην ψωρίαση και την παχυσαρκία. Όσον αφορά στη πιθανή επίδραση της μείωσης βάρους στη σοβαρότητα της ψωρίασης, χρειάζονται μεγαλύτερες, τυχαιοποιημένες μελέτες αν και η τρέχουσα γνώση υποστηρίζει την αναγκαιότητα της διατροφικής φροντίδας ως μέρος της αντιμετώπισης της ψωρίασης, ιδιαίτερα επειδή η απώλεια βάρους έχει ουσιαστική και θετική επίδραση στην μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς (Wellen & Hotamishligil, 2005, Shibata et al., 2009, Coinbra et al., 2009, Wang et al., 2008, Corbetta et al., 2006, Jensen & Skov, 2017).

iii.Καθιστική ζωή. Η σωματική δραστηριότητα και η τακτική αερόβια άσκηση έχει φανεί ότι προστατεύουν αποτελεσματικά έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Μισή ώρα καθημερινής αερόβιας άσκησης, όπως π.χ. περπάτημα, αρκούν για να προστατευτεί η υγεία των αγγείων.

iv.Δυσλιπιδαιμία. Τα αυξημένα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και ιδιαίτερα της LDL (κακή χοληστερόλη) σχετίζονται άμεσα με την εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών. Οι δυσλιπιδαιμίες μπορεί να σχετίζονται με την διατροφή και τον καθιστικό τρόπο ζωής, υπάρχουν όμως και κληρονομούμενες μορφές που μπορεί να οδηγήσουν σε εμφάνιση αθηροσκλήρωσης από μικρή σχετικά ηλικία.

Ο επιπολασμός της δυσλιπιδαιμίας μπορεί να είναι μεγαλύτερος στον ψωριασικό σε σχέση με τον μη ψωριασικό πληθυσμό (Takeshita et al., 2016). Μια συστηματική ανασκόπηση 25 μελετών, έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ψωρίασης και της δυσλιπιδαιμίας με ORs που κυμαίνονται από 1.04 έως 5.55 (Ma et al., 2013). Κάποιες από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες συσχέτισαν και την σοβαρή ψωρίαση με τον αυξημένο επιπολασμό δυσλιπιδαιμίας (ORs 1.36-5.55). Η κατεύθυνση της συσχέτισης μεταξύ των δύο νόσων παραμένει ασαφής, δεδομένου ότι υπάρχουν μελέτες που υποδεικνύουν ότι η δυσλιπιδαιμία μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της ψωρίασης (Wu et al., 2014, Mallbris et al 2006).

Σε εργαστηριακό επίπεδο, βρέθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της αύξησης της σοβαρότητας της ψωρίασης με την HDL CEC (Cholesterol Efflux Capacity), σε ενήλικες και σε παιδιά με ψωρίαση. Η HDL CEC με τη σειρά της, φαίνεται πως σχετίζεται άμεσα με το φορτίο της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με ψωρίαση (Salahuddin et al.,2015).

v.Αρτηριακή υπέρταση. Η αυξημένη αρτηριακή πίεση αποτελεί μείζονα παράγοντα για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων και αρρυθμιών, όπως η κολπική μαρμαρυγή. Η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε χαμηλά επίπεδα στους ασθενείς επιτυγχάνεται με υγιεινοδιαιτητικά μέτρα και

όταν αυτά δεν επαρκούν, με τη χορήγηση κατάλληλης αντιυπερτασικής αγωγής. Η πρώιμη αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης επιφέρει σημαντικά οφέλη και προστατεύει τους πάσχοντες από την εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων (ελάττωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε ποσοστό έως 35% και των εμφραγμάτων σε ποσοστό έως 20%).

Σε μια διασταυρούμενη μελέτη μεγάλου πληθυσμού υπερτασικών ασθενών με ψωρίαση και μαρτύρων χωρίς ψωρίαση, βρήκαν ότι οι ασθενείς με ψωρίαση ήταν πιο πιθανό να υποφέρουν από μη ελεγχόμενη υπέρταση σε σχέση με αυτούς χωρίς ψωρίαση (Takeshita et al., 2015). Οι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση σε περισσότερο από το 3% της επιφάνειας του σώματος τους, είχαν τον μεγαλύτερο κίνδυνο.

Η συσχέτιση (σχέση δόσης-απόκρισης) μεταξύ της μη ελεγχόμενης υπέρτασης και της βαρύτητας της ψωρίασης παρέμεινε σημαντική μετά από προσαρμογή για ηλικία, φύλο, δείκτη σωματικής μάζας, κατάσταση καπνίσματος, χρήση αλκοόλ, συνυπάρχουσες καταστάσεις και τρέχουσα χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, με σχετικό κίνδυνο (odds ratio) 1,20 (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 0,99-1,45) για μέτρια ψωρίαση και 1,48 (95% CI, 1,08-2,04) για σοβαρή ψωρίαση.

vi.Σακχαρώδης διαβήτης (T2DM). Η εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη σχετίζεται με βλάβες των μικρού και μεσαίου μεγέθους αρτηριών του οργανισμού (μικροαγγειοπάθεια και μακροαγγειοπάθεια). Οι ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη θεωρούνται εξ'ορισμού ως υψηλού κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων, και ως τέτοιοι οφελούνται από παρεμβάσεις σε όλους τους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Σήμερα, επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης < του 6,5 % θεωρούνται σημαντικός στόχος για την προστασία των ασθενών αυτών.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η συσχέτιση της ψωρίασης και του διαβήτη καθώς οι γενετικές μελέτες έχουν εντοπίσει τους κοινούς αντιγονικούς επίτοπους, ενώ οι αυξημένες προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες της αιτιοπαθογένειας της ψωρίασης είναι γνωστό ότι προάγουν την αντίσταση στην ινσουλίνη (Li et al., 2012, Gelfand, 2016, Wang et al., 2017) . Μια πρόσφατη, μικρή μετα-ανάλυση (που δεν αξιολόγησε τη σοβαρότητα της ψωρίασης) εκτιμώντας την επίπτωση έδειξε ότι η ψωρίαση σχετίζεται με σχετικό κίνδυνο 1,27 (95% CI 1,16-1,40) για ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (T2DM) (Armstrong et al.,2013).

Σε μεγάλη προοπτική μελέτη κοόρτης από το Ηνωμένο Βασίλειο, βρέθηκε μια θετική σχέση δόσης-απόκρισης μεταξύ της σοβαρότητας της ψωρίασης και της επίπτωσης του T2DM. Ασθενείς με ψωρίαση που πάσχουν από >10% BSA είχαν τον υψηλότερο κίνδυνο για T2DM, σε σύγκριση με τους ενήλικες χωρίς ψωρίαση. Επιπλέον, για κάθε 10% αύξηση της BSA που επηρεάζεται από την

ψωρίαση (δηλαδή 20%, 30% κ.λπ.) υπάρχει περίπου 20% υψηλότερος κίνδυνος διαβήτη. Οι ερευνητές της εκτίμησαν ότι ένας ασθενής με ψωρίαση που προσβάλλει το 10% ή περισσότερο του BSA έχει περίπου 60% υψηλότερο κίνδυνο ανά έτος ανάπτυξης του T2DM, γεγονός που μεταφράζεται σε επιπλέον 25.000 νέες περιπτώσεις ΣΔ2 παγκοσμίως που οφείλονται σε σοβαρή ψωρίαση. Παρατηρήθηκε επίσης αυξημένος κίνδυνος διαβήτη σε ασθενείς με $\leq 2\%$ BSA. Ωστόσο, αυτή η σχέση ήταν μικρότερη, με μικρότερη κλινική σημασία, αλλά σημαντική να σημειωθεί (Wan et al., 2018).

1.4 Μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (MACES)

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα σήμερα αποτελούν μεγάλο ιατρικό, αλλά και κοινωνικό πρόβλημα καθώς κατέχουν την πρώτη θέση στις αιτίες θανάτου μεταξύ ανδρών και γυναικών τόσο στην Ευρώπη, όσο και σε παγκόσμιο επίπεδο, με τη χώρα μας να συγκαταλέγεται πλέον στο δυσμενή κατάλογο των χωρών που πλήττονται περισσότερο.

Σύμφωνα με νέες μελέτες, μεταξύ των ετών 1999 έως 2009 άρχισε να παρατηρείται μείωση στους θανάτους από καρδιακές παθήσεις και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, λόγω της αξιοσημείωτης προόδου όσον αφορά τα νέα φαρμακευτικά προϊόντα, τις συσκευές και τις χειρουργικές θεραπείες. Από το 2010 ο ρυθμός βελτίωσης στα ποσοστά θανάτων από αυτά τα νοσήματα φαίνεται να μειώνεται λόγω της επίπτωσης των καρδιομεταβολικών θανάτων (αύξηση θανάτων από υπέρταση) (Nilay et al., 2019).

1.4.1 Έμφραγμα μυοκαρδίου

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αλλιώς καρδιακή προσβολή συμβαίνει όταν μια ή περισσότερες αρτηρίες αποφράσσονται κι έτσι τμήμα του μυοκαρδίου νεκρώνεται. Γενικά οι αρτηρίες φράζουν από πλάκες που σχηματίζει η χοληστερόλη και τα λιπίδια. Η συσσώρευση αυτών των πλακών είναι γνωστή σαν στεφανιαία νόσος. Σε αρκετές περιπτώσεις η συσσώρευση των πλακών είναι προοδευτική διαδικασία και μπορεί να προκαλεί συμπτώματα που ονομάζονται στηθάγχη.

Σε αντιδιαστολή με την προοδευτική συσσώρευση των πλακών, το έμφραγμα του μυοκαρδίου εμφανίζεται όταν μια πλάκα ραγεί και προκαλέσει σχηματισμό θρόμβου στο σημείο της ρήξης. Αυτό οδηγεί σε ξαφνική διακοπή της αιματικής ροής στα στεφανιαία αγγεία με συνέπεια την έλλψη πλουσίου σε οξυγόνο αίματος σε περιοχές που αρδεύονται από αυτά. Όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια της απόφραξης τόσο μεγαλύτερο τμήμα της καρδιάς νεκρώνεται.

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι επείγουσα κατάσταση. Χωρίς θεραπεία τα τμήματα της καδιάς που εμπλέκονται μπορεί να υποστούν μόνιμη βλάβη. Σαν συνέπεια η καρδιά αδυνατεί να εξωθήσει επαρκώς αίμα στα περιφερικά όργανα και ο ασθενής εμφανίζει συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας. Επιπροσθέτως κατά την διάρκεια του εμφράγματος μπορούν να συμβούν κακοήθεις αρρυθμίες που προκαλούν από μόνες τους καρδιακή ανακοπή και διακοπή της αιματικής ροής στον εγκέφαλο. Ο θάνατος επέρχεται μέσα σε λίγα λεπτά.

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου συμβαίνει συνήθως ξαφνικά και τα συμπτώματά του επειμένουν για πάνω από 20 λεπτά. Τα τυπικά συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- Πόνο ή πίεση στο στήθος
- Σφύξιμο στο στήθος
- Πόνο ή πίεση στο στήθος που αντανακλά στον λαιμό, στον τράχηλο, στο σαγόνι, στον ώμο και στο χέρι
- Επιγαστρικό πόνο
- Αίσθημα καυσαλγίας στο στήθος ή δυσπεψίας
- Δυσκολία στην ανάσα

Επειδή το έμφραγμα συμβαίνει ξαφνικά μπορεί να προκαλέσει σημαντικού βαθμού άγχος. Μπορεί επίσης να προκαλέσει συμπτώματα όπως ναυτία, ζάλη, λιποθυμία, και εξεσημασμένη εφίδρωση.

1.4.2 Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι μια κατάσταση κατά την οποία η ροή του αίματος στον εγκέφαλο διακόπτεται απότομα ή ελαττώνεται σημαντικά. Όταν ένα αγγείο, εντός ή εκτός εγκεφάλου ρήγνυται, προκαλεί αιμορραγία στο εσωτερικό του κρανίου σχηματίζοντας αιμάτωμα. Αυτός ο τύπος ονομάζεται αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Σε περίπτωση που διαταράσσεται η αιμάτωση του εγκεφάλου λόγω απόφραξης ενός αγγείου, το επεισόδιο ονομάζεται ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να είναι θρομβωτικό ή εμβολικό. Στο θρομβωτικής αιτιολογίας, ένας θρόμβος αίματος σχηματίζεται μέσα σε μια αρτηρία του εγκεφάλου, συνήθως σε έδαφος μιας αθηρωματικής πλάκας. Στο εμβολικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ο θρόμβος αίματος ταξιδεύει με την κυκλοφορία του αίματος και αποφράσσει (σαν έμβολο) τον αυλό του αγγείου. Η προέλευση είναι συνήθως από την καρδιά π.χ. σε κολπική μαρμαρυγή. Είτε πρόκειται για θρομβωτικό, είτε για εμβολικό επεισόδιο, το αποτέλεσμα είναι το ίδιο: ο εγκέφαλος στερείται αίματος άρα από το οξυγόνο και τις άλλες θρεπτικές ουσίες. Αυτό προκαλεί νέκρωση της περιοχής εκείνης του εγκεφάλου που αντιστοιχεί στο αποφραγμένο αγγείο, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές μόνιμες αναπηρίες ή και θάνατο.

Ο τύπος των συμπτωμάτων του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου εξαρτάται από την περιοχή του εγκεφάλου στην οποία εντοπίζεται η βλάβη. Τα σοβαρά επεισόδια μπορεί να προκαλέσουν εκτεταμένη παράλυση και απώλεια της ικανότητας για ομιλία. Τα λιγότερα σοβαρά μπορούν να περάσουν απαρατήρητα για αρκετές ημέρες. Τα συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται ξαφνικά και τις περισσότερες φορές επηρεάζουν μόνο την μία πλευρά του σώματος. Συνήθη συμπτώματα και σημεία είναι η αδυναμία ή το μούδιασμα των μυών του προσώπου του χεριού και του ποδιού και η δυσκολία ομιλίας ή κατάποσης. Επιπλέον, μπορούν να παρατηρηθούν σύγχυση, διαταραχές όρασης, ζάλη και απώλεια ισορροπίας. Αν η περιοχή του εγκεφάλου που επηρεάζεται είναι μεγάλη, τότε το οίδημα πιέζει όλο τον εγκέφαλο και ο ασθενής χάνει τις αισθήσεις του (πέφτει σε κώμα) με σαφή κίνδυνο για τη ζωή του.

Το παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΙΑ) διαρκεί λιγότερο από 24 ώρες, συχνά λίγα λεπτά. Έχει τα ίδια ακριβώς συμπτώματα με το κλασικό ΑΕΕ, αλλά η κλινική εικόνα παρέρχεται. Το ένα τρίτο των ασθενών με ΠΙΑ, θα εμφανίσει τελικά μόνιμο ΑΕΕ.

1.4.3 Αιφνίδιος θάνατος

Είναι ο φυσικός θάνατος που αναφέρεται στην απότομη διακοπή των ζωτικών σημείων που οδηγεί σε μη αναστρέψιμο θάνατο λόγω απώλειας της καρδιακής παροχής. Προαναγγέλλεται από αιφνίδια απώλεια συνείδησης μέσα σε μία ώρα από την έναρξη των οξέων συμπτωμάτων. Πιθανώς να μην είναι γνωστή η παρουσία προϋπάρχουσας καρδιοπάθειας ενώ ο χρόνος και ο τόπος του θανάτου είναι απροσδόκητοι.

Πρακτικά, οποιαδήποτε παθολογία της καρδιάς μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδιο θάνατο με μια ποικιλία μηχανισμών, που όλοι όμως καταλήγουν σε θανατηφόρες αρρυθμίες. Αρρυθμίες στην καρδιακή ανακοπή: κοιλιακή μαρμαρυγή, άσφυμη κοιλιακή ταχυκαρδία, άσφυγη ηλεκτρική δραστηριότητα (ηλεκτρομηχανικός διαχωρισμός), ασυστολία.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ	ΧΡΟΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ
Απουσία σφυγμού	αμέσως
Απουσία καρδιακών τόνων	αμέσως
Απώλεια συνείδησης	10-20 sec
Διακοπή αερισμού	15-30 sec
Μυδρίαση	50-90 sec

Πίνακας 1.4: Τα κύρια κλινικά σημεία της ανακοπής και ο χρόνος εμφάνισής τους.

Η κυριότερη αιτία αιφνίδιου καρδιακού θανάτου για τους Καυκάσιους στις ανεπτυγμένες χώρες είναι η στεφανιαία νόσος που ευθύνεται για το 80% του συνολικού αριθμού των θυμάτων καρδιακής ανακοπής. Κατά προσέγγιση, το 50% όλων των θανάτων από στεφανιαία νόσο είναι αιφνίδιοι και μη αναμενόμενοι και συμβαίνουν κατά κύριο λόγο αμέσως μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Για το υπόλοιπο 20% των θανάτων ευθύνονται διηθητικά νοσήματα, όπως η μυοκαρδίτιδα και η μυοκαρδιοπάθειες, βαλβιδοπάθειες και η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια που μπορεί να προκαλέσουν αρρυθμίες με ποικίλους μηχανισμούς.

1.5 Καρδιαγγειακή νόσος και ψωρίαση

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (CV) είναι συχνοί στους ασθενείς με ψωρίαση, συνεπώς, μπορεί να αναμένεται αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου (CVD). Ωστόσο, μια μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο, έδειξε ότι η ψωρίαση συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ανεξάρτητα από την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου, όπως ο δείκτης μάζας σώματος, το κάπνισμα, η υπέρταση, ο διαβήτης και η δυσλιπιδαιμία. Επιπλέον, αποδείχθηκε ισχυρότερη σχέση δόσης-απόκρισης με κλινικά σημαντικότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς σοβαρή ψωρίαση (υπό φωτοθεραπεία ή συστηματική θεραπεία).

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν υποδείξει ότι η ψωρίαση είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο και θάνατο λόγω CVD, δηλαδή για MACE (Gelfand et al., 2010, Ogdie et al., 2015). Ωστόσο, σε μερικές μελέτες έχουν αναφερθεί μη στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της ψωρίασης και MACE (Parisi et al., 2015). Μέχρι σήμερα, έχουν δημοσιευτεί τα αποτελέσματα οκτώ μετα-αναλύσεων ψωρίασης και CVD (Samarasekera et al., 2013, Xu & Zhang, 2012). Δύο μετα-αναλύσεις εξέτασαν ειδικότερα τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου, και καρδιαγγειακής θνησιμότητας σύμφωνα σχετιζόμενο με τη σοβαρότητα της ψωρίασης, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι μεγαλύτερο κίνδυνο εμφανίζουν οι ασθενείς με σοβαρή νόσο. Αξίζει να σημειωθεί, ότι και στις δύο μετα-αναλύσεις, ο κίνδυνος MI στους ασθενείς με ήπια ψωρίαση βρέθηκε και αυτός σημαντικά αυξημένος αν και σε μικρότερο βαθμό, υποδηλώνοντας ότι ο κίνδυνος CV δεν περιορίζεται μόνο στη σοβαρή ασθένεια. Με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου έχει επίσης συσχετιστεί η μεγαλύτερη διάρκεια της ψωρίασης (Armstrong et al., 2016). Συλλογικά, αυτά τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η ψωρίαση είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο.

Πολλές είναι οι μελέτες που εντόπισαν τον αυξημένο κίνδυνο MACE στην ψωρίαση (Mehta et al., 2011). Οι Ahlehoff et al. διαπίστωσαν ότι ο αυξημένος κίνδυνος MACE που σχετίζεται με

σοβαρή ψωρίαση είναι σχεδόν πανομοιότυπος με εκείνον που προσδίδεται μόνο στον διαβήτη (Ahlehoff et al., 2011).

Η αύξηση του κινδύνου CVD που συνδέεται με ψωρίαση μπορεί να εξηγηθεί από την ύπαρξη κοινών παθοφυσιολογικών οδών μεταξύ ψωρίασης και CVD συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας Th1 και Th17-διαμεσολαβούμενης φλεγμονή, της διαφοροποίησης των μονοκυττάρων και των ουδετεροφίλων, το αυξημένο οξειδωτικό στρες, η δυσλειτουργία ενδοθηλιακών κυττάρων, το αυξημένο ουρικό οξύ και η νεοαγγειογένεση (Wang et al., 2012, Noels et al., 2011, Alexandroff et al., 2009). Τέλος, έχει προταθεί κοινός γενετικός προσδιορισμός μεταξύ της ψωρίασης, του διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου, όπως CDKAL1, ApoE4, όπως επίσης έχει διαπιστωθεί ότι τα γονίδια που σχετίζονται με τη μεταβολική και την καρδιαγγειακή νόσο δεν ρυθμίζονται στην επιδερμίδα και στον ορό ασθενών με ψωρίαση. Υπαρκτές είναι όμως και, μελέτες που υποδηλώνουν ότι οι κοινές αυτές γενετικές οδοί είναι απίθανο να εξηγήσουν τη σχέση μεταξύ ψωρίασης και CVD (Bowden et al., 2006, Suarez-Farinas et al., 2012, Adler et al., 2014).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1 Εισαγωγή

Προς περαιτέρω διερεύνηση σχεδιάστηκε σε συνεργασία με την Β' Καρδιολογική Πανεπιστημιακή Κλινική του Π.Γ.Ν. "Αττικών" μια αναδρομική μελέτη επαναξιολόγησης με σκοπό την επιδημιολογική καταγραφή και διαγνωστική μελέτη του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην ψωρίαση.

2.2 Σχεδιασμός μελέτης

Η παρούσα μελέτη είναι προϊόν συνεργασίας ερευνητών της Β' Κλινικής Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων του Πανεπιστημίου Αθηνών και της Β' Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, οι οποίες αμφοτέρως στεγάζονται στο ΠΓΝ Αττικών.

Ο σχεδιασμός της μελέτης ήταν αναδρομικός και περιλάμβανε ασθενείς του ειδικού ιατρείου ψωρίασης της Β' Κλινικής Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων του Πανεπιστημίου Αθηνών, που είχαν υποβληθεί σε καρδιολογικό και αγγειολογικό έλεγχο από την Β' Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Μελετήθηκαν οι παρακάτω προσδιοριστικοί παράγοντες :

- 1) Φύλο
- 2) Σημερινή ηλικία ασθενούς
- 3) Ιστορικό καπνίσματος
- 4) Ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης
- 5) Ιστορικό δυσλιπιδαιμίας
- 6) Ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη
- 7) Ιστορικό θυροειδοπάθειας
- 8) Αριθμός μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων
- 9) Ιστορικό οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου
- 10) Ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου
- 11) Ιστορικό αιφνίδιου θανάτου

2.3 Ασθενείς

Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν ασθενείς, οι οποίοι παρακολουθούνταν στο ειδικό ιατρείο ψωρίασης της Β' Πανεπιστημιακής Κλινικής Δερματικών και Αφροδίσιων Νόσων του Π.Γ.Ν. Αττικών, από 1 Φεβρουαρίου 2019 έως και 31 Μαΐου 2019. Η επιλογή των ασθενών ήταν τυχαία, με μοναδικό κριτήριο ένταξής τους την ηλικία άνω των 18 ετών και μόνα κριτήρια αποκλεισμού την άρνηση του ασθενούς ή την αδυναμία συνεργασίας. Όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε καρδιολογικό και αγγειολογικό έλεγχο στην Β' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Π.Γ.Ν. Αττικών.

Οι ασθενείς κλήθηκαν να απαντήσουν σε ερωτήσεις που αφορούν στα δημογραφικά τους στοιχεία και το ατομικό ιστορικό τους.

ΟΝΟΜΑ	ΦΥΛΟ	ΗΛΙΚΙΑ	ΠΡΟΗΓ. ΘΕΡ.ΨΩ	ΠΑΡ.ΘΕΡ.ΨΩ	ΚΑΠΝΙΣΜΑ	ΑΥ.	ΔΥΣΛΙΠ.	Σ.Α.	ΘΥΡΟΕΙΑ	ΑΡ. ΜΑΘΣ	ΟΕΜ	ΑΕΕ	ΘΑΝΑΤΟΣ
ΕΚ	Α	41	DMARDS	ΑΝΤΙΙL17A	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	0	0	0	ΟΧΙ
ΧΝ.	Α	73	ΤΟΠΙΚΗ	ΑΝΤΙΡDΕ4	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	0	0	0	ΟΧΙ
ΑΚ	Α	60	ΤΟΠΙΚΗ	ΤΟΠΙΚΗ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	0	0	0	ΟΧΙ
ΙΧ.	Α	60	DMARDS	ΤΟΠΙΚΗ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	0	0	0	ΟΧΙ
ΧΑ.	Θ	68	DMARDS	ΑΝΤΙΡDΕ4	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	2	1	1	ΟΧΙ
ΘΣ	Θ	52	DMARDS	ΑΝΤΙΙL12/23	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	0	0	0	ΟΧΙ
ΓΙL	Θ	58	ΑΝΤΙΤNF	ΑΝΤΙΤNF	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	0	0	0	ΟΧΙ
ΕΜ.	Θ	68	DMARDS	ΑΝΤΙΡDΕ4	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	0	0	0	ΟΧΙ
ΚΧ.	Α	45	ΑΝΤΙΤNF	ΑΝΤΙΙL17A	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	0	0	0	ΟΧΙ
ΜΚ.	Θ	82	ΤΟΠΙΚΗ	ΤΟΠΙΚΗ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	1	1	0	ΟΧΙ
ΚΑ.	Θ	58	ΤΟΠΙΚΗ	DMARDS	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	0	0	0	ΟΧΙ
ΕΚ.	Θ	55	ΑΝΤΙΤNF	ΑΝΤΙΙL12/23	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	0	0	0	ΟΧΙ
ΝΚ.	Α	65	ΤΟΠΙΚΗ	DMARDS	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	2	2	0	ΟΧΙ
ΚΓ.	Α	60	ΑΝΤΙΙL17A	ΑΝΤΙΤNF	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	0	0	0	ΟΧΙ
ΑΚ.	Θ	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	ΝΑΙ
ΓΝ.	Α	37	DMARDS	ΑΝΤΙΙL12/23	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	0	0	0	ΟΧΙ
ΕΚ.	Θ	38	ΑΝΤΙΙL12/23	ΑΝΤΙΙL12/23	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	0	0	0	ΟΧΙ
ΜΝ.	Θ	53	ΑΝΤΙΤNF	ΑΝΤΙΙL17A	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	0	0	0	ΟΧΙ
ΠΠ.	Θ	50	DMARDS	ΑΝΤΙΡDΕ4	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	0	0	0	ΟΧΙ
ΝΝ.	Α	54	ΑΝΤΙΙL12/23	ΑΝΤΙΙL17A	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	0	0	0	ΟΧΙ
ΕΠ.	Θ	37	ΑΝΤΙΙL17A	ΑΝΤΙΤNF	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	0	1	0	ΟΧΙ
ΠΤ.	Α	80	ΤΟΠΙΚΗ	ΑΝΤΙΙL17A	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	1	1	0	ΟΧΙ
ΓΤ.	Α	50	ΑΝΤΙΤNF	ΑΝΤΙΤNF	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	1	1	0	ΟΧΙ
ΑΚ.	Α	59	ΑΝΤΙΙL12/23	ΑΝΤΙΙL17A	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	1	0	0	ΟΧΙ
ΕΑ.	Θ	39	ΑΝΤΙΙL17A	-	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	0	0	0	ΟΧΙ
ΑΧ.	Θ	60	ΤΟΠΙΚΗ	ΤΟΠΙΚΗ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	1	0	1	ΟΧΙ
ΣΜ.	Θ	59	ΑΝΤΙΙL12/23	ΑΝΤΙΤNF	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	0	0	0	ΟΧΙ
ΓΣ	Θ	52	ΑΝΤΙΤNF	ΑΝΤΙΤNF	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	0	0	0	ΟΧΙ
ΝΤ.	Θ	35	ΤΟΠΙΚΗ	ΑΝΤΙΙL17A	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	0	0	0	ΟΧΙ
ΛΑ.	Α	63	DMARDS	ΑΝΤΙΤNF	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	0	0	0	ΟΧΙ
ΑΓ.	Θ	57	ΑΝΤΙΤNF	ΑΝΤΙΡDΕ4	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	0	0	0	ΟΧΙ
ΝΙL	Α	48	ΤΟΠΙΚΗ	ΤΟΠΙΚΗ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	0	0	0	ΟΧΙ
ΧΚ.	Θ	52	DMARDS	ΑΝΤΙΙL17A	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	0	0	0	ΟΧΙ
ΚΦ.	Α	24	ΤΟΠΙΚΗ	DMARDS	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	0	0	0	ΟΧΙ
ΜΑ.	Θ	48	DMARDS	DMARDS	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	0	0	0	ΟΧΙ
ΚΣ	Θ	61	ΤΟΠΙΚΗ	ΑΝΤΙΤNF	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	0	0	0	ΟΧΙ
ΑΜ.	Θ	41	ΤΟΠΙΚΗ	ΑΝΤΙΙL17A	ΝΑΙ	-	-	-	-	-	-	-	-
ΝΡ.	Α	48	DMARDS	ΑΝΤΙΙL17A	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	2	0	0	ΟΧΙ
ΝΚ.	Α	37	ΑΝΤΙΙL17A	ΑΝΤΙΙL17A	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	2	0	0	ΟΧΙ
ΚΜ.	Α	51	ΤΟΠΙΚΗ	ΤΟΠΙΚΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	2	0	0	ΟΧΙ
ΠΒ.	Θ	62	ΤΟΠΙΚΗ	ΑΝΤΙΡDΕ4	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	2	1	0	ΟΧΙ
Μ	Θ	87	ΤΟΠΙΚΗ	-	-	ΝΑΙ	-	-	-	1	0	0	ΝΑΙ
ΓΚ.	Α	62	ΑΝΤΙΙL17A	ΑΝΤΙΙL17A	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	2	0	0	ΟΧΙ
ΜΓ.	Θ	56	DMARDS	ΑΝΤΙΙL17A	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	2	0	0	ΟΧΙ
ΟΒ.	Θ	36	ΑΝΤΙΤNF	ΑΝΤΙΤNF	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	2	0	0	ΟΧΙ
ΔΑ.	Α	42	ΑΝΤΙΡDΕ4	-	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	2	0	0	ΟΧΙ
ΔΜ.	Θ	28	ΑΝΤΙΤNF	ΑΝΤΙΤNF	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	-	0	0	ΟΧΙ
ΙΚ.	Θ	47	ΑΝΤΙΙL12/23	ΑΝΤΙΙL17A	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	-	0	1	ΟΧΙ
ΧΤ.	Α	38	ΑΝΤΙΙL17A	ΑΝΤΙΙL12/23	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	2	1	0	ΟΧΙ

Κ.Θ.	A	73	DMARDS	ANTIIL12/23	OXI	NAI	NAI	OXI	OXI	1	0	0	OXI
ΠΖ.	A	58	ΤΟΠΙΚΗ	ΤΟΠΙΚΗ	NAI	NAI	OXI	OXI	OXI	2	0	0	OXI
ΠΣ.	A	57	DMARDS	ANTI PDE4	OXI	OXI	NAI	OXI	OXI	2	0	0	OXI
Κ.Ρ.	Θ	37	DMARDS	DMARDS	NAI	OXI	OXI	OXI	NAI	2	0	0	OXI
Ν.Λ.	A	54	ANTI PDE4	DMARDS	OXI	OXI	OXI	OXI	NAI	2	1	0	OXI
Γ.Τ.	A	64	ANTI PDE4	ANTIIL17A	OXI	NAI	NAI	OXI	OXI	1	0	0	OXI
Χ.Κ.	Θ	38	ANTI PDE4	ANTIIL17A	OXI	OXI	OXI	OXI	OXI	0	0	0	OXI
Γ.Π.	A	56	ΤΟΠΙΚΗ	ANTI PDE4	OXI	NAI	OXI	OXI	OXI	0	0	0	OXI
Ν.Π.	A	66	ΤΟΠΙΚΗ	DMARDS	NAI	OXI	OXI	OXI	OXI	0	0	0	OXI
Δ.Μ.	A	49	ANTI TNF	ANTIIL17A	OXI	NAI	OXI	OXI	OXI	0	0	0	OXI
Τ.Σ.	A	-	-	ANTIIL17A	NAI	OXI	OXI	OXI	OXI	0	0	0	OXI
Ε.Ν.	Θ	44	ANTI TNF	ANTI PDE4	NAI	OXI	OXI	OXI	NAI	0	0	0	OXI
Α.Μ.	Θ	45	ΤΟΠΙΚΗ	ANTIIL17A	OXI	OXI	OXI	OXI	NAI	0	0	0	OXI
Α.Μ.	A	66	DMARDS	ANTIIL12/23	OXI	OXI	OXI	OXI	OXI	0	0	0	OXI
Χ.Γ.	Θ	63	ANTIIL17A	ANTI I7RA	OXI	OXI	NAI	OXI	OXI	0	0	0	OXI
Ι.Α.	Θ	40	ANTI TNF	DMARDS	NAI	NAI	NAI	NAI	OXI	0	0	0	OXI
Δ.Μ.	A	72	ANTIIL17A	ANTIIL12/23	OXI	OXI	OXI	OXI	OXI	0	0	0	OXI
Ι.Μ.	Θ	67	DMARDS	ANTI PDE4	NAI	NAI	NAI	OXI	OXI	0	0	0	OXI
Σ.Γ.	A	55	ΤΟΠΙΚΗ	DMARDS	NAI	OXI	OXI	OXI	NAI	0	1	0	OXI
Π.Κ.	A	63	DMARDS	ANTIIL17A	OXI	NAI	NAI	NAI	OXI	2	0	1	OXI
Ε.Κ.	A	80	DMARDS	-	OXI	NAI	NAI	OXI	OXI	0	2	0	OXI
Χ.Κ.	A	52	ΤΟΠΙΚΗ	ANTI TNF	NAI	OXI	OXI	OXI	OXI	2	2	0	OXI
Π.Τ.	A	68	ANTI TNF	ANTIIL12/23	NAI	NAI	NAI	OXI	OXI	2	1	0	OXI
Ε.Α.	Θ	60	ΤΟΠΙΚΗ	ANTIIL17A	OXI	OXI	OXI	OXI	OXI	1	0	0	OXI
Σ.Κ.	A	38	ANTIIL17A	ANTIIL17A	OXI	OXI	OXI	OXI	OXI	0	0	0	OXI
Ε.Τ.	Θ	87	ANTIIL17A	ANTIIL17A	OXI	NAI	NAI	OXI	NAI	0	0	0	OXI
Ε.Μ.	Θ	47	ANTI TNF	ANTI PDE4	NAI	OXI	OXI	OXI	OXI	0	0	0	OXI

Πίνακας 2.1: Γενικός πίνακας πληθυσμού μελέτης.

A : Άρρεν, Θ : Θήλυ, DMARDS : Methotrexate, Cyclosporine, ANTI TNF : Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Cimzia, ANTI IL12/23 : Ustekinumab, ANTI IL17A : Secukinumab, ANTI PDE4 : Apremilast, ANTI IL17RA : Brodalumab

Ο συνολικός αριθμός των συμμετεχόντων ανέρχεται στους 76 ασθενείς και πρέπει να σημειωθεί πως εξαιρέθηκε μόνο ένας λόγω άρνησης συνεργασίας από έλλειψη χρόνου.

2.4 Στατιστική ανάλυση

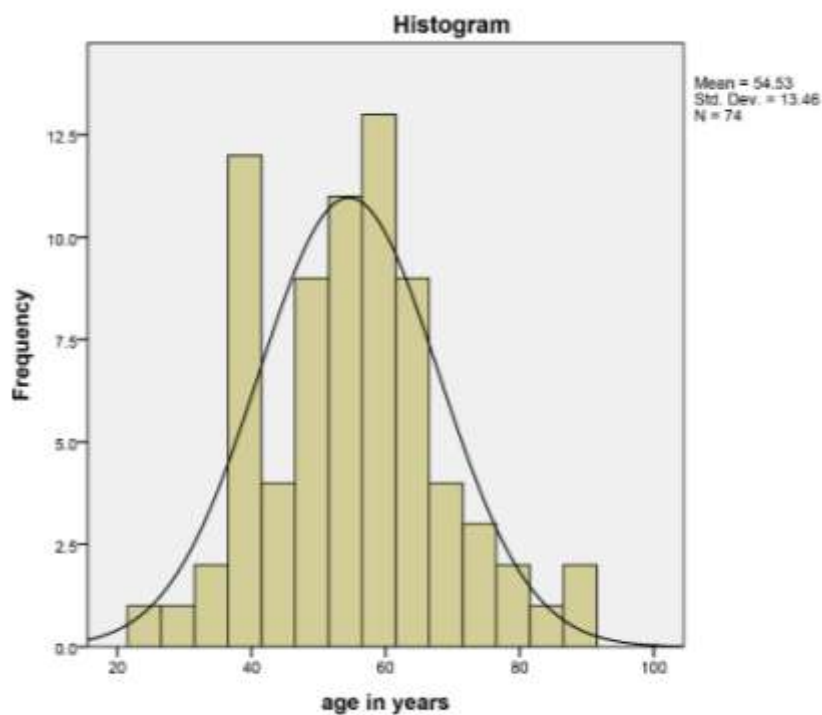
Αρχικά πραγματοποιήθηκε η εισαγωγή των κωδικοποιημένων στοιχείων της μελέτης στον ηλεκτρονικό υπολογιστή, ακολουθούμενη από έλεγχο για την ορθότητα της καταγραφής των στοιχείων. Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο IBM-SPSS® έκδοση 24 για το λειτουργικό σύστημα Windows.

Αρχικά, τα δεδομένα αναλύθηκαν μέσω απλών διασταυρούμενων συσχετίσεων (cross-tabulations) χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία χ^2 (chi-square test) για τις ονομαστικές (dummy variables) και διατακτικές (ordinal variables) ποιοτικές/κατηγορικές μεταβλητές (categorical variables). Χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία t-test για τις κανονικά κατανομημένες ποσοτικές/συνεχείς μεταβλητές (continuous variables) που ήταν η ηλικία. Η υπόθεση κανονικότητας για τις ποσοτικές μεταβλητές ελέγχθηκε με τη χρήση της δοκιμασίας Kolmogorov-Smirnov, τις μετρήσεις ασυμμετρίας και τη δοκιμασία Shapiro-Wilk.

Όλοι οι στατιστικοί έλεγχοι ήταν αμφίπλευροι (two-sided) και το επίπεδο σημαντικότητας α ήταν ίσο με 0.05 ($\alpha=0.05$). Η αμφίπλευρη τιμή p μικρότερη από 0.05 ($p<0.05$) θεωρήθηκε ως στατιστικώς σημαντική για όλες τις δοκιμασίες που εκτελέστηκαν. Οριακά στατιστικά σημαντικές διαφορές ανέκυψαν σε όσες περιπτώσεις η τιμή p ήταν μεταξύ $0.05 < p < 0.10$.

3 Αποτελέσματα

Η μελέτη περιελάμβανε 76 ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ψωρίαση, οι οποίοι ήταν υπό τοπική ή συστηματική αγωγή. Ο αριθμός των ανδρών ανέρχεται στους 38 (50%) και των γυναικών στους 38 (50%) με μέσο όρο ηλικίας τα 55 έτη, εύρος από 24 έως 87 έτη και τυπική απόκλιση 13,4.



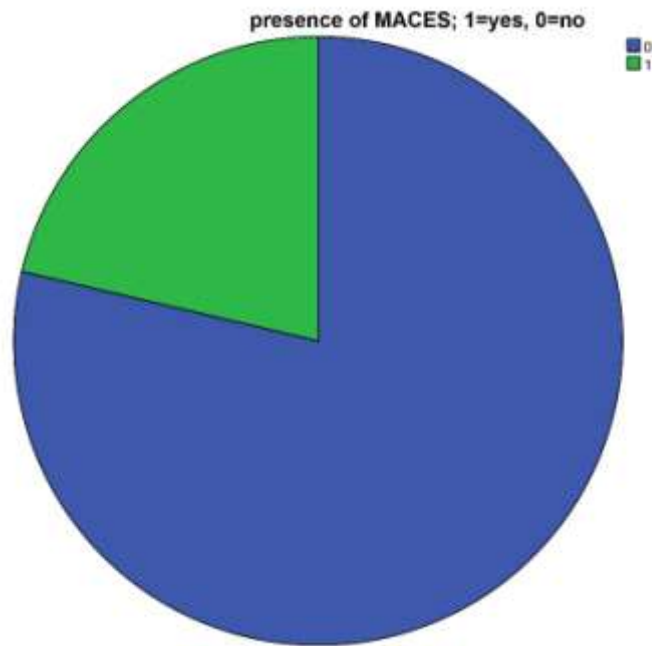
Σχήμα 2.1: Ιστόγραμμα ηλικίας

Από τους 76 καταγεγραμμένους ασθενείς, οι 16 (21,3%) εμφάνισαν μείζον καρδιαγγειακό σύμβαμα, ενώ 59 (78,7%) όχι.

presence of MACES; 1=yes, 0=no

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	59	77.6	78.7	78.7
	1	16	21.1	21.3	100.0
	Total	75	98.7	100.0	
Missing	999	1	1.3		
Total		76	100.0		

Πίνακας 2.2: Παρουσία MACES



Σχήμα 2.2: Παρουσία MACES

Οι 16 ασθενείς που εμφάνισαν μείζον καρδιαγγειακό σύμβαμα, είχαν μέση ηλικία τα 65,2 έτη με τυπική απόκλιση 11,6, ενώ οι λοιποί ασθενείς μέση ηλικία τα 52 έτη με τυπική απόκλιση 12,6. Αυτή η σχέση είναι στατιστικά σημαντική εφόσον $p=0,001$.

Group Statistics					
	presence of MACES; 1=yes, 0=no	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
age in years	1	15	65.20	11.614	2.999
	0	58	52.00	12.619	1.657

Independent Samples Test						
		Levene's Test for Equality of Variances		t		
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)
age in years	Equal variances assumed	.294	.590	3.667	71	.000
	Equal variances not assumed			3.853	23.319	.001

Πίνακας 2.3: Ηλικία και εμφάνιση MACES

Η εμφάνιση μείζονος καρδιαγγειακού συμβάματος σε άνδρες και γυναίκες δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά με $p=0,95$.

sex; 1=male,0=female * presence of MACES; 1=yes, 0=no

Crosstab

Count

		presence of MACES; 1=yes, 0=no		Total
		0	1	
sex; 1=male,0=female	0	29	8	37
	1	30	8	38
Total		59	16	75

Πίνακας 2.4: Φύλο και εμφάνιση MACES

Αναλύοντας ξεχωριστά τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με το φύλο του ασθενούς, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο για το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, όσο και για το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο με $p=0,23$ και $p=0,28$ αντίστοιχα.

sex; 1=male,0=female * myocardial infarction; 0=no; 1=one episode,2=two episo

Crosstab

Count

		myocardial infarction; 0=no; 1=one episode, 2=two episodes			Total
		0	1	2	
sex; 1=male,0=female	0	31	5	0	36
	1	30	5	3	38
Total		61	10	3	74

Πίνακας 2.5: Φύλο και εμφάνιση OEM

sex; 1=male,0=female * cerebrovascular accident; 0=no; 1=yes

Crosstab

Count

		cerebrovascular accident; 0=no; 1=yes		Total
		0	1	
sex; 1=male,0=female	0	33	3	36
	1	37	1	38
Total		70	4	74

Πίνακας 2.6: Φύλο και εμφάνιση ΑΕΕ

Λόγω μικρού αριθμού εμφάνισης αιφνίδιου θανάτου δεν ήταν δυνατή η στατιστική ανάλυση.

Από την ανάλυση της σχέσης φύλου και αριθμού MACES προκύπτει ότι οι άνδρες τείνουν να εμφανίζουν μεγαλύτερο αριθμό συμβαμάτων σε σχέση με τις γυναίκες με p οριακά στατιστικά σημαντικό ($p=0,09$).

sex; 1=male,0=female * number of maces

Crosstab

Count

		number of maces			Total
		0	1	2	
sex; 1=male,0=female	0	25	7	5	37
	1	21	4	13	38
Total		46	11	18	75

Πίνακας 2.7: Φύλο και αριθμός MACES

Στην μελέτη της σχέσης μεταξύ ύπαρξης συννοσηροτήτων και εμφάνισης MACES βρέθηκε ότι 54 ασθενείς είχαν συννοσηρότητες και από αυτούς οι 14 εμφάνισαν MACES. Αυτή η σχέση είναι στατιστικά σημαντική εφόσον $p=0,04$.

comorbidity; 1=yes, 0=no * presence of MACES; 1=yes, 0=no

Crosstab

Count

		presence of MACES; 1=yes, 0=no		Total
		0	1	
comorbidity; 1=yes, 0=no	0	19	1	20
	1	40	14	54
Total		59	15	74

Πίνακας 2.8: Συννοσηρότητες και εμφάνιση MACES

Οι ασθενείς της μελέτης ρωτήθηκαν για το αν πάσχουν από αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη και θυρεοειδοπάθεια ως συνοδά νοσήματα στα πλαίσια συσχέτισής τους με την εμφάνιση των μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

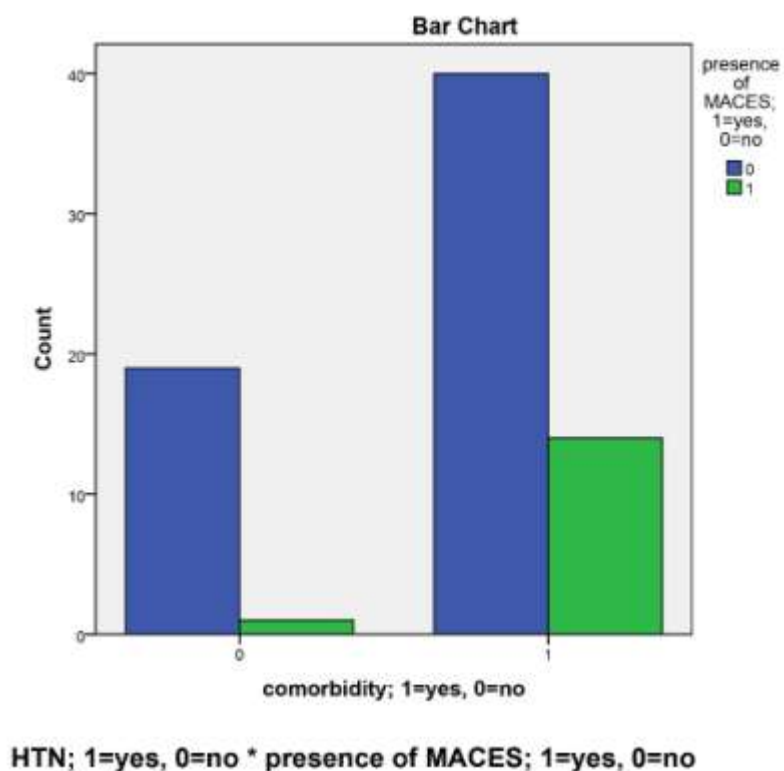
Από το σύνολο των ασθενών της μελέτης, 32 εμφάνιζαν αρτηριακή υπέρταση και 12 από αυτούς παρουσίασαν μείζον καρδιαγγειακό σύμβαμα, ποσοστό στατιστικά σημαντικό λόγω $p=0,001$.

Crosstab

Count

		presence of MACES; 1=yes, 0=no		Total
		0	1	
HTN; 1=yes, 0=no	0	39	3	42
	1	20	12	32
Total		59	15	74

Πίνακας 2.9: Α.Υ και εμφάνιση MACES



Σχήμα 2.4: Α.Υ και εμφάνιση MACES

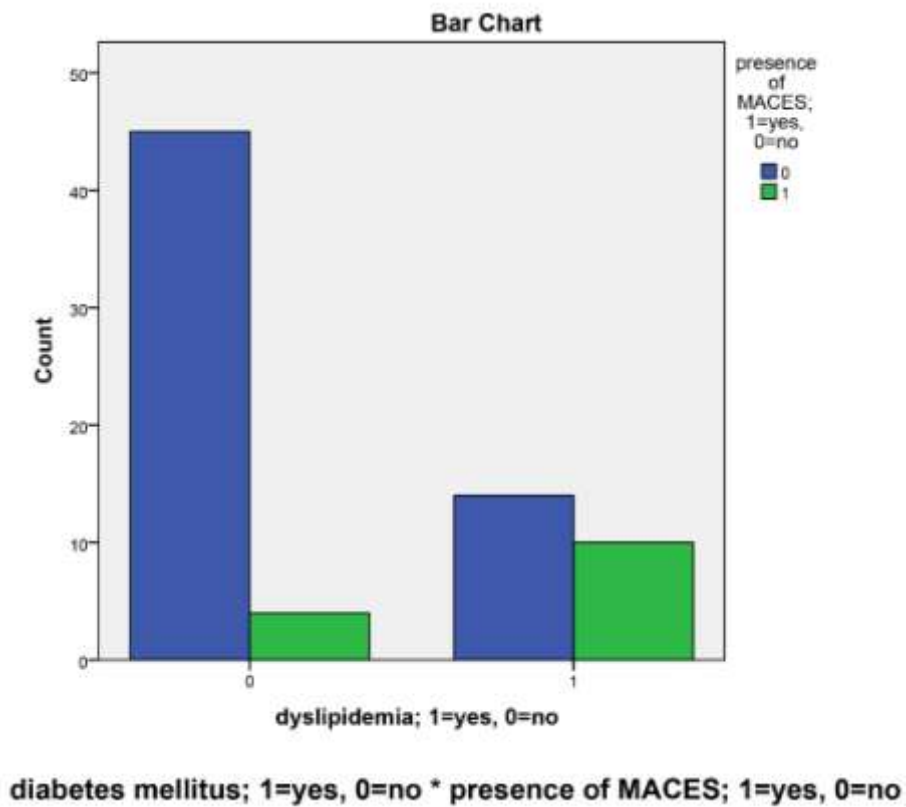
Η δυσλιπιδαιμία, ως συνοδό νόσημα εμφανίστηκε σε 24 ασθενείς της μελέτης, 10 από τους οποίους παρουσίασαν μείζον καρδιαγγειακό σύμβαμα, ποσοστό στατιστικά σημαντικό λόγω $p=0,001$.

Crosstab

Count

		presence of MACES; 1=yes, 0=no		Total
		0	1	
dyslipidemia; 1=yes, 0=no	0	45	4	49
	1	14	10	24
Total		59	14	73

Πίνακας 2.10: Δυσλιπιδαιμία και εμφάνιση MACES



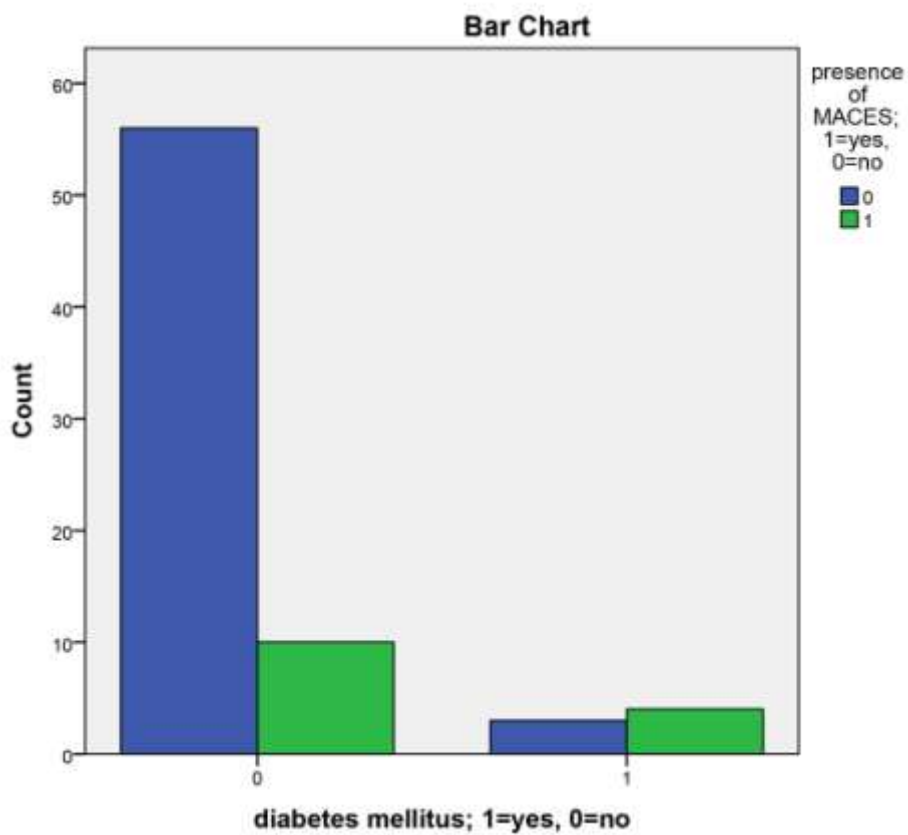
Σχήμα 2.5: Δυσλιπιδαιμία και εμφάνιση MACES

Από σακχαρώδη διαβήτη έπασχαν 7 ασθενείς εκ των οποίων 4 εμφάνισαν μείζον καρδιαγγειακό σύμβαμα, ποσοστό στατιστικά σημαντικό λόγω $p=0,007$.

Crosstab

Count		presence of MACES; 1=yes, 0=no		Total
		0	1	
diabetes mellitus; 1=yes, 0=no	0	56	10	66
	1	3	4	7
Total		59	14	73

Πίνακας 2.11: Σ.Δ. και εμφάνιση MACES



Σχήμα 2.6: Σ.Δ. και εμφάνιση MACES

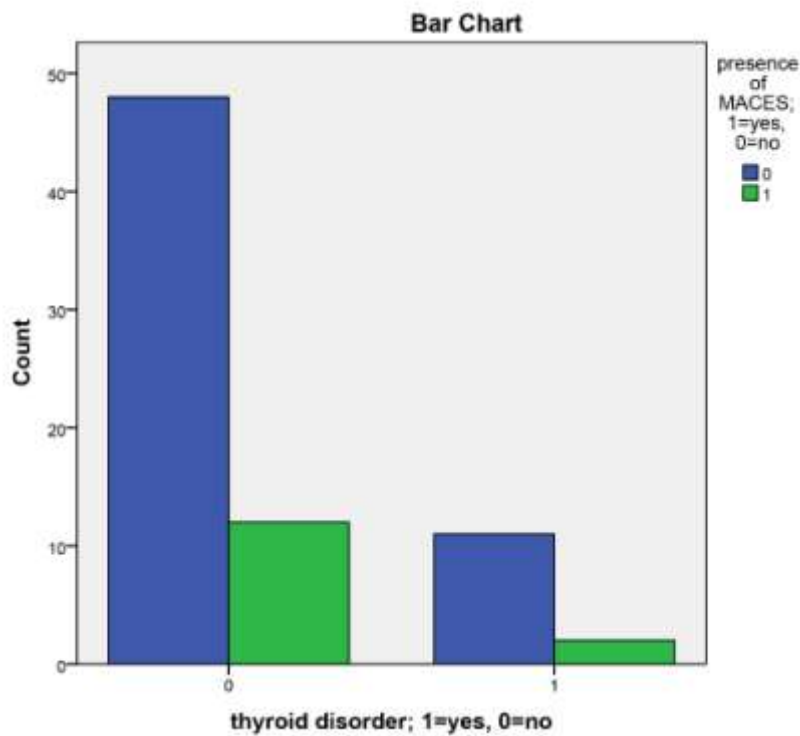
Αντιθέτως δεν παρουσιάστηκε συσχέτιση εμφάνισης MACES στους 13 ασθενείς που έπασχαν από θυρεοειδοπάθεια ($p=0,7$).

thyroid disorder; 1=yes, 0=no * presence of MACES; 1=yes, 0=no

Crosstab

Count		presence of MACES; 1=yes, 0=no		Total
		0	1	
thyroid disorder; 1=yes, 0=no	0	48	12	60
	1	11	2	13
Total		59	14	73

Πίνακας 2.12: Θυρεοειδοπάθεια και εμφάνιση MACES



Σχήμα 2.7: Θυρεοειδοπάθεια και εμφάνιση MACES

Από την μελέτη των συννοσηροτήτων προέκυψε ότι 54 ασθενείς έπασχαν από αυτές, 28 από τους οποίους ήταν γυναίκες και 26 άνδρες. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές έμφυλες διαφορές στην επί μέρους ανάλυσή τους.

comorbidity; 1=yes, 0=no * sex; 1=male,0=female

Crosstab

Count		sex; 1=male,0=female		Total
		0	1	
comorbidity; 1=yes, 0=no	0	8	12	20
	1	28	26	54
Total		36	38	74

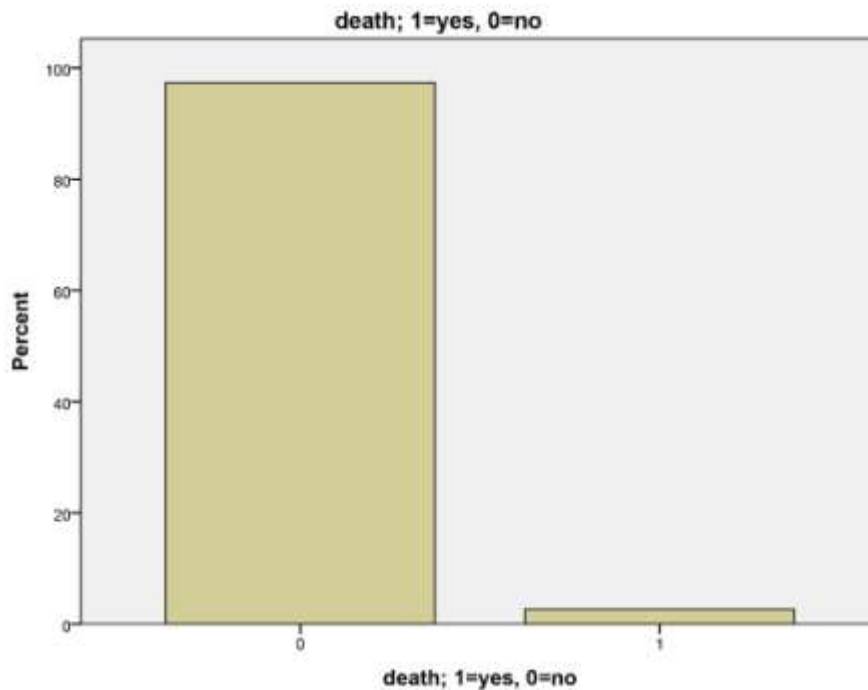
Πίνακας 2.13: Φύλο και συνοσσηρότητες

Αιφνίδιος θάνατος από καρδιαγγειακά συμβάματα προέκυψε σε 2 ασθενείς της μελέτης.

death; 1=yes, 0=no

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	73	96.1	97.3	97.3
	1	2	2.6	2.7	100.0
	Total	75	98.7	100.0	
Missing	999	1	1.3		
Total		76	100.0		

Πίνακας 2.14: Αιφνίδιος θάνατος



Σχήμα 2.8: Αιφνίδιος θάνατος

Στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση για την εκτίμηση της εμφάνισης μείζονος καρδιαγγειακού συμβάματος σε 76 ασθενείς με ψωρίαση που παρακολουθούνται στο ειδικό ιατρείο ψωρίασης της Β' Πανεπιστημιακής Κλινικής Δερματικών και Αφροδίσιων Νόσων του Π.Γ.Ν. Αττικόν. Η ύπαρξη ενός αρκετά μεγαλύτερου δείγματος θα αναδείκνυε με μεγαλύτερη βεβαιότητα και στατιστική ισχύ τις συσχετίσεις που διαπιστώθηκαν όσον αφορά την επίπτωση των MACES στους ασθενείς με ψωρίαση.

4.Συζήτηση

Τα τελευταία χρόνια γίνεται αρκετή συζήτηση για την ύπαρξη συνοδών παθήσεων, που σχετίζονται με την ψωρίαση. Σε μια μεγάλη αναδρομική επιδημιολογική μελέτη φάνηκε ότι οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου είναι στενά συνδεδεμένοι με τη σοβαρή ψωρίαση. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης είναι σημαντικά και προσθέτουν γνώση στην όλο και αυξανόμενη τεκμηρίωση ότι ο διαβήτης, η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, το κάπνισμα και το αυξημένο σωματικό βάρος συνδέονται με τη σοβαρή ψωρίαση (Neimann et al., 2006).

Ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος στην ψωρίαση πιθανά να οφείλεται στην συνύπαρξη σχετικών παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, παχυσαρκία, υπέρταση, κατάχρηση αλκοόλ), στη χρήση δυσλιπιδαιμικών θεραπειών, σε σχετιζόμενο μη ευνοϊκό λιπιδαιμικό προφίλ (υψηλά τριγλυκερίδια, χαμηλή HDL), σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ή στην ανεξέλεγκτη φλεγμονή (Mrowietz et al., 2006). Οι συννοσηρότητες φαίνεται ότι σχετίζονται πιθανότατα με την ελλοχεύουσα παθογένεια της νόσου. Τα παραπάνω συμπεράσματα μας υποδεικνύουν τη συστηματική φύση των φλεγμονωδών διαδικασιών, που υπολανθάνουν την παθογένεια της ψωρίασης, η οποία θα πρέπει γι' αυτό το λόγο να θεωρείται μια εν δυνάμει σοβαρή συστηματική νόσος και όχι απλά, μια νόσος με εκδηλώσεις μόνο στο δέρμα.

Μια πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η ψωρίαση, κατά πάσα πιθανότητα, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ασβεστοποίησης των στεφανιαίων αρτηριών (Ludwig et al., 2007). Ενώ σε μια μετά-ανάλυση αναφέρθηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου, περιφερικής αρτηριοπάθειας και στεφανιαίας νόσου είναι αυξημένος για τους ασθενείς με σοβαρή ψωρίαση ή ψωρίαση που εμφανίστηκε κατά την παιδική ηλικία (Hogreau et al., 2013). Παρόλα αυτά, οι ασθενείς ηλικίας 30-49 ετών, οι οποίοι πάσχουν από ήπιες μορφές ψωρίασης δεν φαίνεται να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Owczarczyk et al., 2015). Πρόσφατα στοιχεία επίσης δείχνουν ότι νέες γυναίκες με σοβαρή ψωρίαση έχουν 5,6 φορές μεγαλύτερες πιθανότητες να υποστούν ένα καρδιαγγειακό συμβάν (Oliveira et al., 2015).

Στην μελέτη μας, σημαντικά αναφερόμενο ποσοστό ασθενών που εμφάνισαν MACES είχαν συνοδά νοσήματα όπως αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη και δυσλιπιδαιμία.

Η γνώση των παραγόντων κινδύνου είναι σημαντική, τόσο όσον αφορά στην εκτίμηση της γενικής κατάστασης υγείας των ασθενών, όσο και στον τρόπο διαχείρισής τους. Επομένως, οι δερματολόγοι πρέπει όχι μόνο να ενημερώνουν τους ασθενείς για αυτούς τους κινδύνους, αλλά και να είναι ευαισθητοποιημένοι για την πιθανότητα ύπαρξης συνοδών νόσων κατά την αξιολόγηση των ασθενών με ψωρίαση. Σαφώς οποιαδήποτε παρέμβασή μας, δεν μπορεί να αποκλείσει πλήρως

τον κίνδυνο ανάπτυξης μιας συννοσηρότητας, μπορεί όμως να τον μειώσει. Η ψωρίαση και η σχέση της με συνοδά νοσήματα έχουν σημαντικό αντίκτυπο, όχι μόνο στη νοσηρότητα και θνησιμότητα, αλλά και στην ανάγκη τακτικότερης υγειονομικής περίθαλψης κάτι που πρέπει να οδηγεί τους δερματολόγους στην έγκαιρη διάγνωση και την επιθετική διαχείριση των συνοδών αυτών νοσημάτων αλλά και της ψωρίασης. Η έγκαιρη και αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης κάποιων συνοδών νοσημάτων.

5 Συμπεράσματα

Από την αναλυτική μελέτη των αποτελεσμάτων προκύπτει, ότι όπως έχει αναφερθεί, και εκτενώς μελετηθεί:

- Οι ασθενείς με ψωρίαση έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης μείζονος καρδιαγγειακού συμβάματος, με τους άνδρες να εμφανίζουν μεγαλύτερο αριθμό συμβαμάτων. Οι ασθενείς που πάσχουν περισσότερα έτη από ψωρίαση έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων (μέσος όρος ηλικίας εμφάνισης MACE τα 65,2 έτη).
- Μολονότι στην διεθνή βιβλιογραφία οι γυναίκες με ψωρίαση φαίνεται να εμφανίζουν πιο συχνά μείζον καρδιαγγειακό σύμβαμα, στον πληθυσμό της παρούσας μελέτης δεν παρατηρήθηκε κάτι αντίστοιχο, πιθανόν λόγω του μικρού αριθμού συμμετεχόντων, όπως επίσης συνέβει και με τα δύο περιστατικά αιφνιδίου θανάτου που προέκυψαν.
- Η συνύπαρξη ψωρίασης και αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη και δυσλιπιδαιμίας, που οδηγούν σε αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, επιβεβαιώνεται και στην μελέτη μας, με την αρτηριακή υπέρταση να εμφανίζεται ως συννοσηρότητα στους περισσότερους ασθενείς της μελέτης (32 ασθενείς), αλλά και σε όσους εμφάνισαν MACES (από τους 32 ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, οι 12 εμφάνισαν σύμβαμα). Ακολουθούν η δυσλιπιδαιμία (24 ασθενείς και 10 από αυτούς εμφάνισαν σύμβαμα) και ο σακχαρώδης διαβήτης (7 ασθενείς και 4 από αυτούς εμφάνισαν σύμβαμα). Αντιθέτως η θυρεοειδοπάθεια δεν φάνηκε να επηρεάζει τα ποσοστά εμφάνισης MACES.
- Το μικρό δείγμα των ασθενών αποτέλεσε μειονέκτημα στη στατιστική ανάλυση.

6 Βιβλιογραφία

- Adler BL, Krausz AE, Tian J, et al. Modifiable lifestyle factors in psoriasis: screening and counseling practices among dermatologists and dermatology residents in academic institutions. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(5):1028–1029.
- Ahlehoff O, Gislasen GH, Charlot M, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med*. 2011;270(2):147–157.
- Alexandroff AB, Pauriah M, Camp RD, et al. More than skin deep: atherosclerosis as a systemic manifestation of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009;161(1):1–7.
- Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2013;149(1):84–91.
- Armstrong AW, Harskamp CT, Ledo L, et al. Coronary artery disease in patients with psoriasis referred for coronary angiography. *Am J Cardiol*. 2012;109(7):976–980
- Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Br J Dermatol. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. 2014 Feb;170(2):304-14. doi: 10.1111/bjd.12670.
- Boehncke W-H, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The ‘psoriatic march: a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *J Exper Dermatol*. 2011 Apr;20(4):303-7.
- Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983-94.
- Boss, J. et al., 1983. Immunocompetent cells in psoriasis: in situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Arch Dermatol Res*, pp.181-9.
- Bowden DW, Rudock M, Ziegler J, et al. Coincident linkage of type 2 diabetes, metabolic syndrome, and measures of cardiovascular disease in a genome scan of the diabetes heart study. *Diabetes*. 2006;55(7):1985–1995.
- Büchau, A.S .& Gallo, R. L., 2007. Innate immunity and antimicrobial defence systems in psoriasis.. *Clin Dermatol*, pp.616-24.
- Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, et al: Circulating levels of adiponectin, oxidized LDL and C-reactive protein in Portuguese patients with psoriasis vulgaris, according to body mass index, severity and duration of the disease. *J Dermatol Sci* 2009;55:202-204.

- Corbetta S, Angioni R, Cattaneo A, Beck-Peccoz P, Spada A: Effects of retinoid therapy on insulin sensitivity, lipid profile and circulating adipocytokines. *Eur J Endocrinol* 2006;154:83-86.
- Elston DM, Ferringer T, Ko C, Peckham S, High W, DiCaudo D. *Dermatopathology*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2013.
- Gelfand JM, Azfar RS, Mehta NN. Psoriasis and cardiovascular risk: strength in numbers. *J Invest Dermatol*. 2010;130(4):919–922.
- Gelfand JM. Psoriasis, Type 2 Diabetes Mellitus, and Obesity: Weighing the Evidence. *JAMA Dermatol*. 2016;152(7):753–754.
- Griffiths, C. et al., 1986. Clearance of psoriasis with low dose cycloporin. *Br Med J (Clin Res Ed)*, pp. 731-2.
- Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol JEADV*. 2013;27:12-29
- Jensen P, Skov L. Psoriasis and Obesity. *Dermatology*. 2016;232(6):633-639.
- Kurian, A. & Barankin, B., 2011. Current Effective Topical Therapies in the Management of Psoriasis. *Skin Therapy Lett.*, pp.4-7.
- Lande, R., Gregorio, J., Facchinetti, V. & al., e 2007. Plasmacytoid dendritic cells sense self- DNA coupled with antimicrobial peptide.. *Nature*, pp.564 -9.
- Li WQ, Han JL, Manson JE, Rimm EB, Rexrode KM, Curhan GC, et al. Psoriasis and risk of nonfatal cardiovascular disease in U.S. women: a cohort study. *Br J Dermatol* . 2012 Apr. 166 (4): 811-8.
- Lowes, N., Chamian, F., Abello, M. & al., e., 2005. Increase in TNF-alpha and inducible nitric oxide synthase- expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti- CD11a). *Proc Natl Accad Sci U S A*, pp.19057-62.
- Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, Ochsendorf FR, Zollner TM, Thaci D, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol*. 2007;156(2):271-6.
- Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, et al. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):486–495.
- Mallbris L, Granath F, Hamsten A, et al. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(4):614–621.

- Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, et al. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med.* 2011;124(8):775, e771–776.
- Mrowietz U, Elder JT, Barker J. The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res.* 2006;298(7):309-19.
- Naldi, L. & Griffiths, C., 2005. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and the risks..*Br J Dermatol*, pp.597-615.
- Neiman AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(5):829-35.
- Neiman AN, Porter S, and Gelfand JM. *Expert Review of Derm.* 2006;1:63-75
- Nestle, F. & Nickoloff, B., 1994. Role of dendritic cells in benign and malignant lymphocytic infiltrates of the skin. *Dermatol Clin*, pp.271-82
- Nestle, F. O., Kaplan, D. H. & Barker, J., 2009. Psoriasis. *N Engl J Med*, pp.496-509.
- Nilay S. Shah, MD, MPH¹; Donald M. Lloyd-Jones, MD, ScM¹; Martin O’Flaherty, MD, MSc, PhD²; et al Simon Capewell, DSc, MD, MBBS²; Kiarri Kershaw, PhD¹; Mercedes Carnethon, PhD¹; Sadiya S. Khan, MD, MSc¹ Trends in Cardiometabolic Mortality in the United States, 1999-2017 *JAMA.* 2019;322(8):780-782.
- Noels H, Weber C. Catching up with important players in atherosclerosis: type I interferons and neutrophils. *Curr Opin Lipidol.* 2011;22(2):144–145.
- Ogdie A, Troxel AB, Mehta NN, et al. Psoriasis and Cardiovascular risk: strength in numbers part 3. *J Invest Dermatol.* 2015;135(9):2148–2150.
- Olazagasti JM¹, Ma JE², Wetter DA³. Clinical Features, Etiologic Factors, Associated Disorders, and Treatment of Palmoplantar Pustulosis: The Mayo Clinic Experience, 1996-2013. *Mayo Clin Proc.* 2017 Sep;92(9):1351-1358.
- Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *A Bras Dermatol.* 2015;90(1):9-20.
- Owczarczyc- Saczonek AB, Nowickji RJ. Prevalence of cardiovascular disease risk factors, and metabolic syndrome and its components in patients with psoriasis aged 30 to 49 year. *Post Dermatol Alerg.* 2015;32(4):290-5

Parisi R, Rutter MK, Lunt M, et al. Psoriasis and the risk of major cardiovascular events: cohort study using the Clinical Practice Research Datalink. *J Invest Dermatol*. 2015;135(9):2189–2197.

Patel RV, Shelling MI, Prodanovich S, Federman DG, Kirsner RS. Psoriasis and Vascular Disease—Risk Factors and Outcomes: A Systematic Review of the Literature. *J Gen Intern Med*. 2011 Sep. 26 (9): 1036-49.

Prinz, J, Braun- Falco, O., Meurer, M. & al., e.,1991.Chimaeric CD4 monoclonal antibody in treatment of generalized pustular psoriasis. *Lancet*, pp. 320-1.

Riveira-Munoz E, He SM, Escaramís G, et al. Meta-Analysis Confirms the LCE3C_LCE3B Deletion as a Risk Factor for Psoriasis in Several Ethnic Groups and Finds Interaction with HLA-Cw6. *J Invest Dermatol*. 2011 May. 131(5):1105-9.

Salahuddin T, Natarajan B, Playford MP, et al. Cholesterol efflux capacity in humans with psoriasis is inversely related to non-calcified burden of coronary atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2015;36(39):2662–2665.

Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, et al. Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2013;133(10):2340–2346.

Shibata S, Saeki H, Tada Y, Karakawa M, Komine M, Tamaki K: Serum high molecular weight adiponectin levels are decreased in psoriasis patients. *J Dermatol Sci* 2009;55:62-63.

Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J*

Stern RS. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: A 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Jan 18.

Suarez-Farinas M, Li K, Fuentes-Duculan J, Hayden K, et al. Expanding the psoriasis disease profile: interrogation of the skin and serum of patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2012;132(11):2552–2564.

Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, Gelfand JM. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):377-390.

Takeshita J, Wang S, Shin DB, Mehta NN, Kimmel SE, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Effect of psoriasis severity on hypertension control: a population-based study in the United Kingdom. *JAMA Dermatol*. 2015 Feb;151(2):161-9.

The World Health Report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva, World Health Organization, 2002.

- Torres T, Bettencourt N. Psoriasis: the visible killer. *Rev Port Cardiol*. 2014 Feb;33(2):95-9.
- Wan MT, Shin DB, Hubbard RA, Noe MH, Mehta NN, Gelfand JM. Psoriasis and the risk of diabetes: A prospective population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Feb;78(2):315-322.
- Wang H, Wang Z, Rani PL, et al. Identification of PTPN22, ST6GAL1 and JAZF1 as Psoriasis Risk Genes Demonstrates Shared Pathogenesis between Psoriasis and Diabetes. *Exp Dermatol*. 2017
- Wang Y, Chen J, Zhao Y, Geng L, Song F, Chen H-D: Psoriasis is associated with increased levels of serum leptin. *Br J Dermatol* 2008;158:1134-1135.
- Wang Y, Gao H, Loyd CM, et al. Chronic skin-specific inflammation promotes vascular inflammation and thrombosis. *J Invest Dermatol*. 2012;132(8):2067–2075.
- Wellen KE, Hotamisligil GS: Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115:1111-1119.
- WHO: Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *WHO Technical Report Series 854*. Geneva, World Health Organization, 1995.
- Wippel-Slupetzky K, Stingl G. Future perspectives in the treatment of psoriasis. *Current problems in dermatology*. 2009; 38:172-89
- Woodrow JC, Ilchysyn A. HLA antigens in psoriasis and psoriatic arthritis. *J Med Genet*. 1985 Dec. 22 (6):492-5.
- Wu S, Li WQ, Han J, et al. Hypercholesterolemia and risk of incident psoriasis and psoriatic arthritis in US women. *Arthritis Rheum*. 2014;66(2):304–310.
- Xu T, Zhang YH. Association of psoriasis with stroke and myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Br J Dermatol*. 2012;167(6):1345–1350.