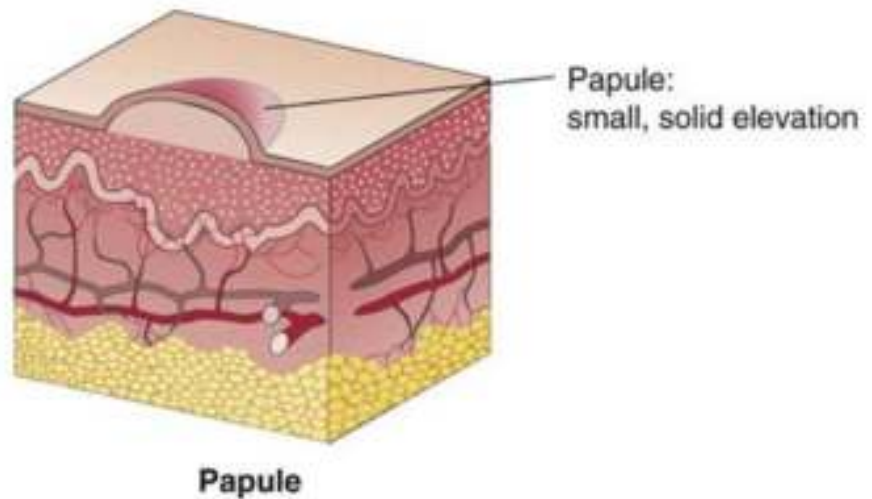




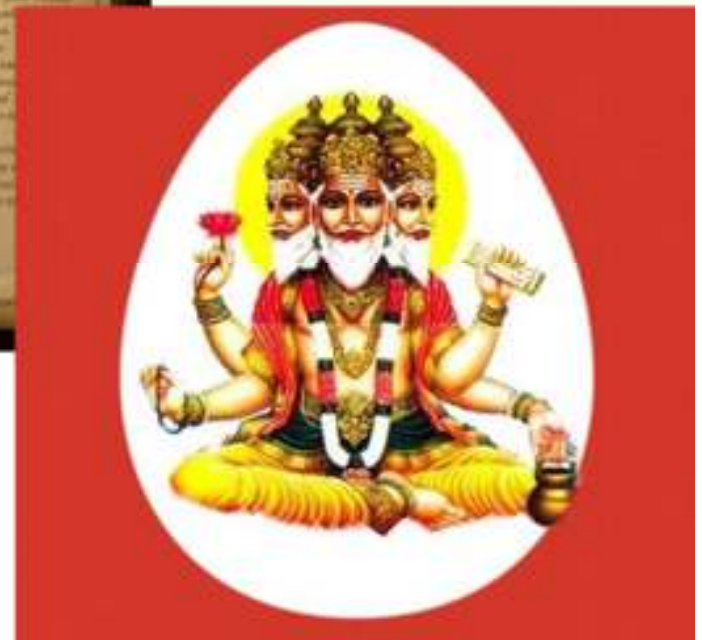
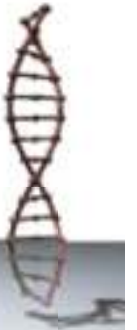
# Psoriazis

Conferențiar universitar Dr V. Gogu

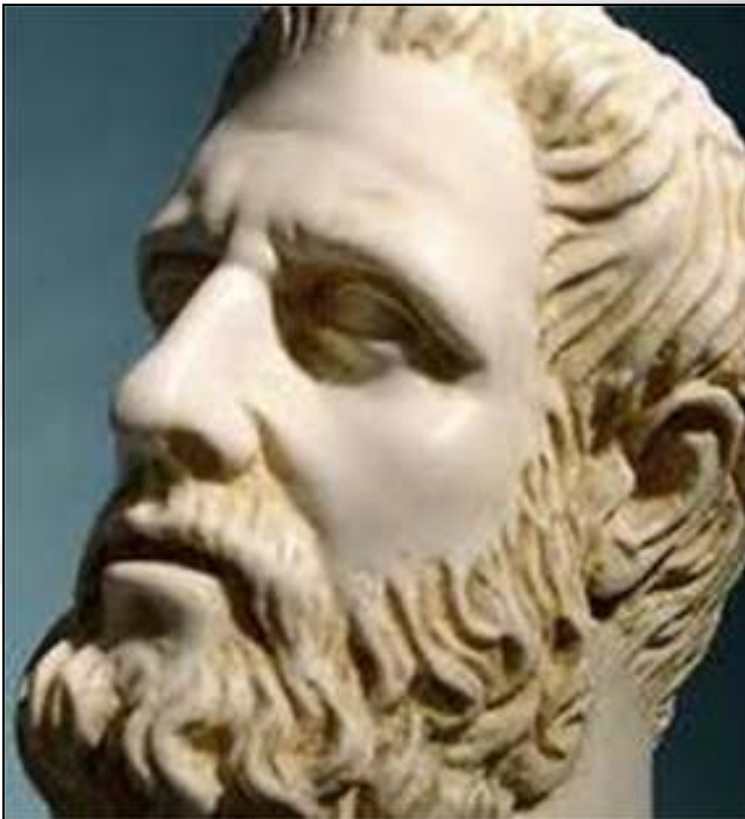
**Psoriazis** (din greacă ψωρίαση) este o boală de piele, care se manifestă prin leziuni eritemato-papuloase, de dimensiuni diferite, acoperite de scuame sedefii, însoțite de prurit variabil, cu evoluție pe durata întregii vieți, având perioade de latență și puseuri eruptive succesive.



# Istoric



# Istoric



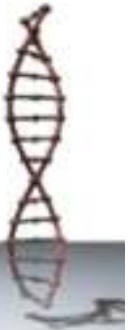
- În clasificarea dată de **Hippocrates** și școala lui (ca. 460–370 î.Hr.) erupțiile uscate și descuamative au fost unificate într-un grup comun de dermatoze, care a inclus atât psoriazisul cât și lepra



# Istoric



- **Galen** (129-99 î.Hr.) pentru prima dată a introdus noțiunea de „**psora**”, care subânțelegea o stare hiperdescuamativă a pielii la descrierea erupțiilor cutanate rugoase ale pleoapelor și a scrotului însoțite de prurit și excoriații, care probabil a fost nu altceva decât o formă de eczemă.



# Istoric

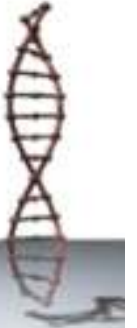


- În **1841** Ferdinand von **Hebra** (1816-1880) a departajat definitiv manifestările clinice ale psoriazisului de lepră
- A și numit patologia dată **psoriazis**



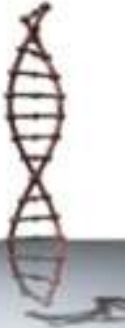


# Istoric



- În **1886** Ernest Henri **Besnier** (1831-1909) pentru prima dată a descris științific **artrita psoriazică**.

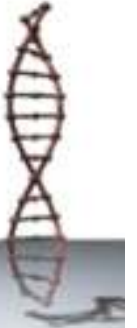
# Epidemiologie



- Incidența medie de 2-3%, cu variabilitate diferită. Mai rar se întâlnește la afro-americi și la rasa mongoloidă.
- Apariția la orice vârstă, de la primele zile de viață până la adânci bătrânețe.
- La 75% din pacienți debutul este înregistrat până la 40 ani.
- Raportul pe sexe este egal, deși în vârstă de copilărie psoriazisul debutează la sexul feminin aproximativ de 2 ori mai frecvent.
- Se consideră că 2/3 din pacienți suferă de forme ușoare, și numai la 1/3 este prezentă o formă severă de psoriazis.
- În majoritatea cazurilor erupțiile cutanate apar cu mult mai înainte de atingerile articulare, și doar în 15% cazuri, leziunile cutanate sunt precedate de afectarea articulară.



# Aspecte psiho-sociale ale psoriazisului



- Conform unui studiu în SUA (2008), la chestionarea a 426 bolnavi de psoriazis, [1]
  - 71% au relatat că boala este o problemă majoră pentru ei în viața de toate zilele.
  - Aproximativ 60 %, au menționat că aspectul exterior îi marchează psihic semnificativ
  - mulți dintre ei (58%) au frică că boala ar influența interrelațiile personale și sociale
  - Aprox 30% odată cu apariția leziunilor sau agravarea bolii au limitat comunicarea și activitatea socială
- Pe urma impactului extrem de puternic asupra vieții sociale, profesionale și afective, 10% din bolnavi au ghinduri de suicid, comparativ cu 3% la suferinzii de alte boli [2], dintre care în 5% dintre cei afectați ducând chiar la suicid [3]

1. Coping With Psoriasis" Parade.com

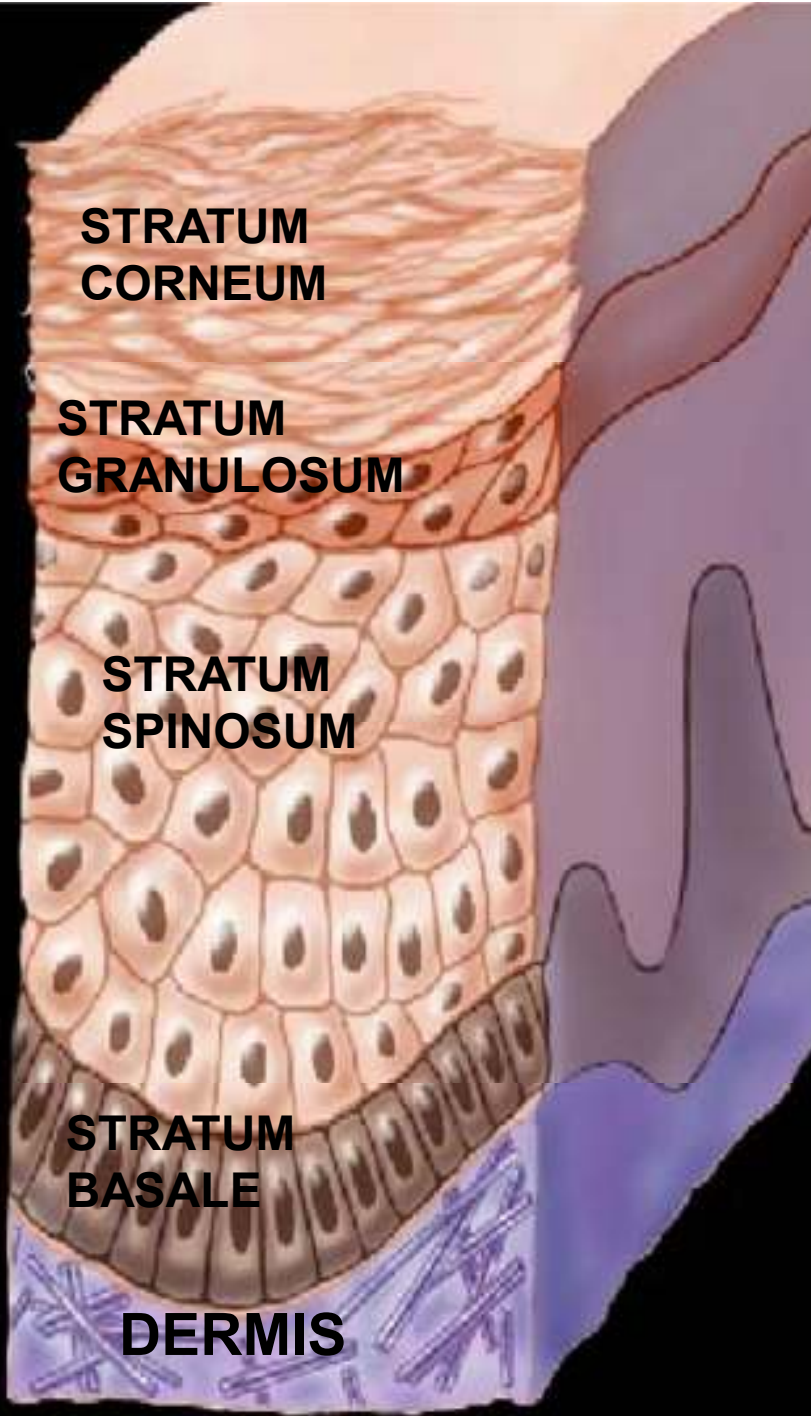
2. Devrimci-Ozguven H, Kundakci N, Kumbasar H et al. The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients. JEADV 2000; 14: 267-271.

3. Taieb C, Corvest M, Maccarone M et al. Psoriasis and depressive symptomatology: first results from a European study. JEADV 2004; 18: 776.

# Modificări de fond

- Procesul patologic îmbină hiperproliferarea epidermală și activarea secvențelor inflamatorii cu acumularea de celule inflamatorii.
- Hiperplazia epidermului este rezultatul:
  - ciclului scurtat de maturare a keratinocitelor (de la un turnover normal de 28 zile până la 3-5 zile)
  - creșterea populației de celule proliferative

**N  
O  
R  
M  
A  
L**



**STRATUM  
CORNEUM**

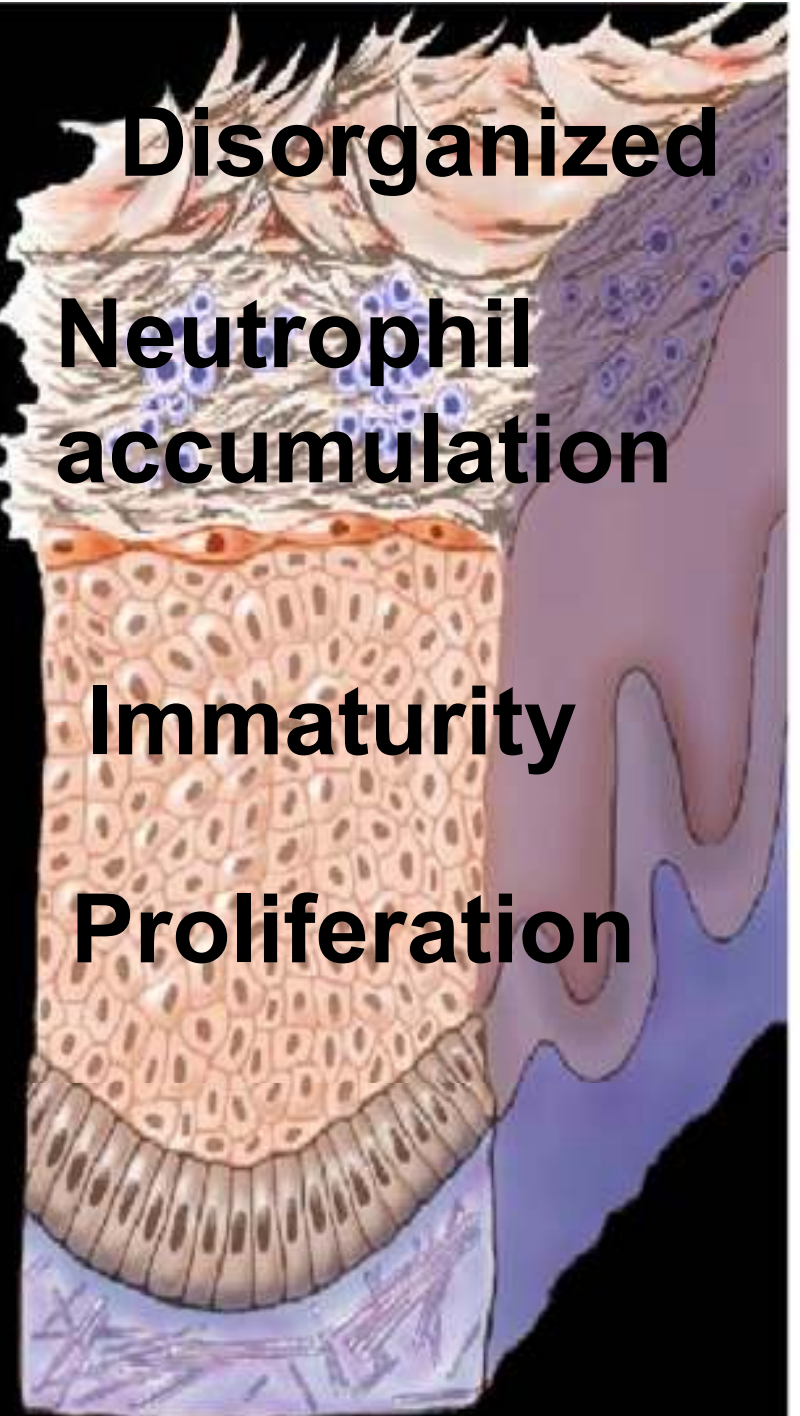
**STRATUM  
GRANULOSUM**

**STRATUM  
SPINOSUM**

**STRATUM  
BASALE**

**DERMIS**

**P  
S  
O  
R  
I  
A  
S  
I  
S**



**Disorganized**

**Neutrophil  
accumulation**

**Immaturity**

**Proliferation**

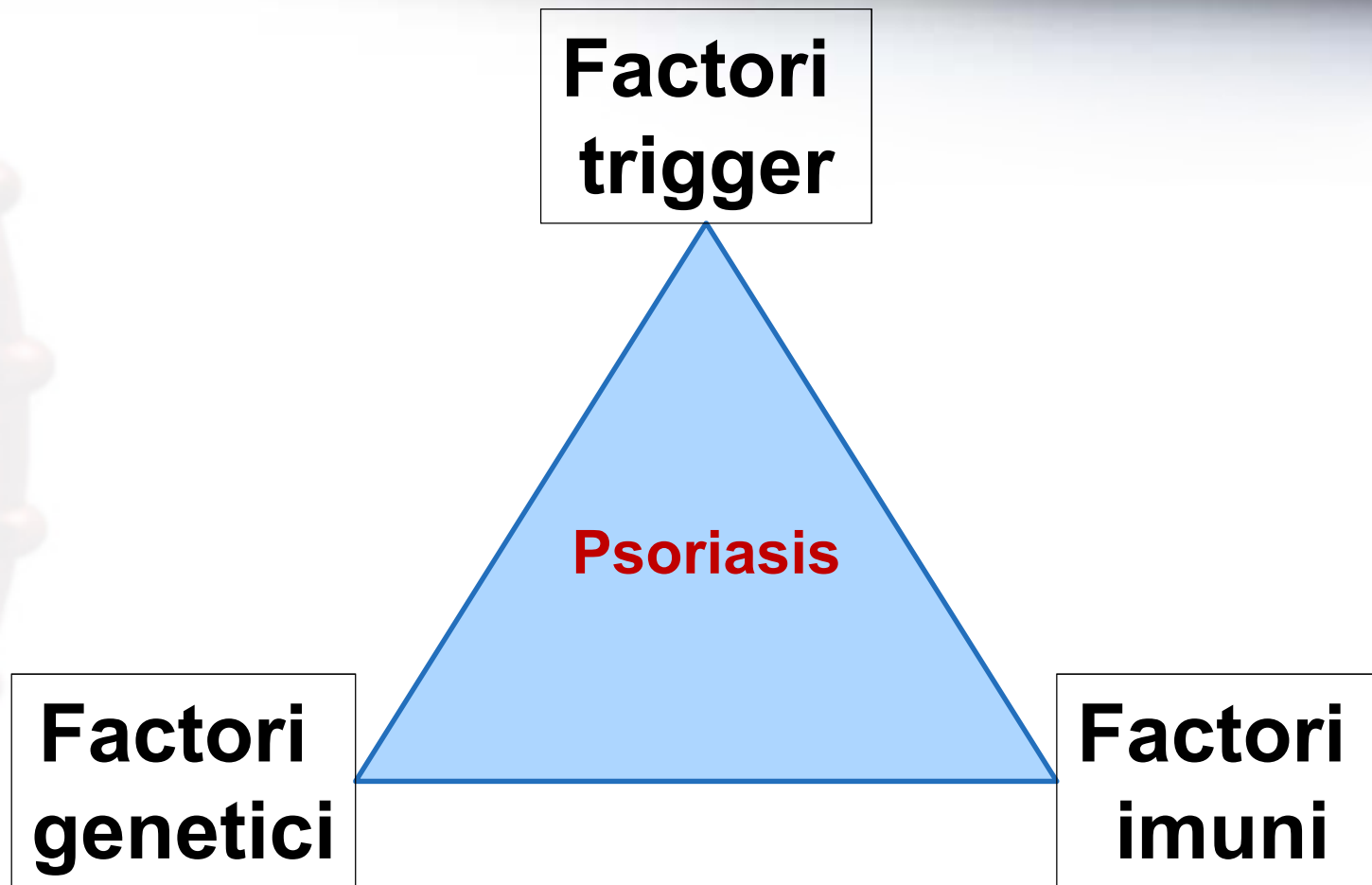
# Patogeneza psoriazisului



- Se poate discuta că psoriazisul este o boală poligenică cauzată de polimorfizm atât în genele care sunt legate de răspunsul imun cât și cele care sunt implicate în biologia keratinocitelor.
- Este de menționat că, epidermul este acum recunoscut ca țesut, care este activ implicat în **răspunsul imun înnăscut (nespecific)**, prin intermediul căruia influențiază activarea **sistemului imun dobândit (specific)**.
- Psoriazisul poate fi respectiv cauzat de anomalii în sistemul imun dobândit (T celule) și în anomalii ale funcțiilor imune înnăscute ale celulelor rezidente din epiderm (DC, NK-T cells, N, K [1]).
- Astfel conform termenului folosit recent, psoriazisul poate fi considerat o **boală inflamatorie epitelială**[2].

1. Bos JD, De Rie MA, Teunissen MB, Piskin G: Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol* 2005; 152:1098-1107.  
2. Cookson W: The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium. *Nat Rev Immunol* 2004; 4:978-988.

**Psoriazisul** - este o dermatoză inflamatorie și proliferativă multifactorială, genetic determinată, cu transmisie poligenică și penetrație variabilă





# Factori trigger



- **Traumatismele:** leziunile apărând la locul injuriei mecanice (fenomen Kobner).
- **Infecțiile.** Este demonstrată apariția psoriazisului gutat după o infecție streptococică faringo-amigdaliană.
- **Factorii endocrini.** incidența crescută a psoriazisului la pubertate și la menopauză; ameliorarea psoriazisului în timpul sarcinii și agravarea postpartum (mai ales în timpul alăptării). Hipocalcemia secundară și hipoparatiroidismului la fel poate agrava uneori psoriazisul.
- **Lumina solară.** Deși în marea majoritate a cazurilor are un efect benefic, în 10% poate exacerba leziunile psoriazice.
- **Medicamentele:** sărurile de litiu,  $\beta$ -blocantele, antimalaricele de sinteză, corticoterapia sistemică, ivicuimudul ș.a.
- **Factorii psihogeni.** Deși implicarea stresului în agravarea psoriazisului este acceptată, există controverse privind importanța și rolul său în lanțul patogenetic.
- **Alcoolul.** Nu este exclus faptul ca alcoolul singur, consumat în exces, să exacerbeze psoriazisul, dar mai degrabă el acționează indirect prin reducerea complianței terapeutice a pacientului.
- **Fumatul.** Mai frecvent contribuie la agravarea formelor localizate de psoriazis pustulos, nu se exclude implicarea directă în inducerea și menținerea stresului oxidativ în țesuturi, inclusiv piele.
- **SIDA.** Determina, agravarea psoriazisului prin mecanisme încă neelucidate

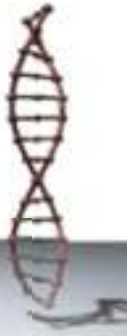


# Psoriazisul este boală genetic determinată

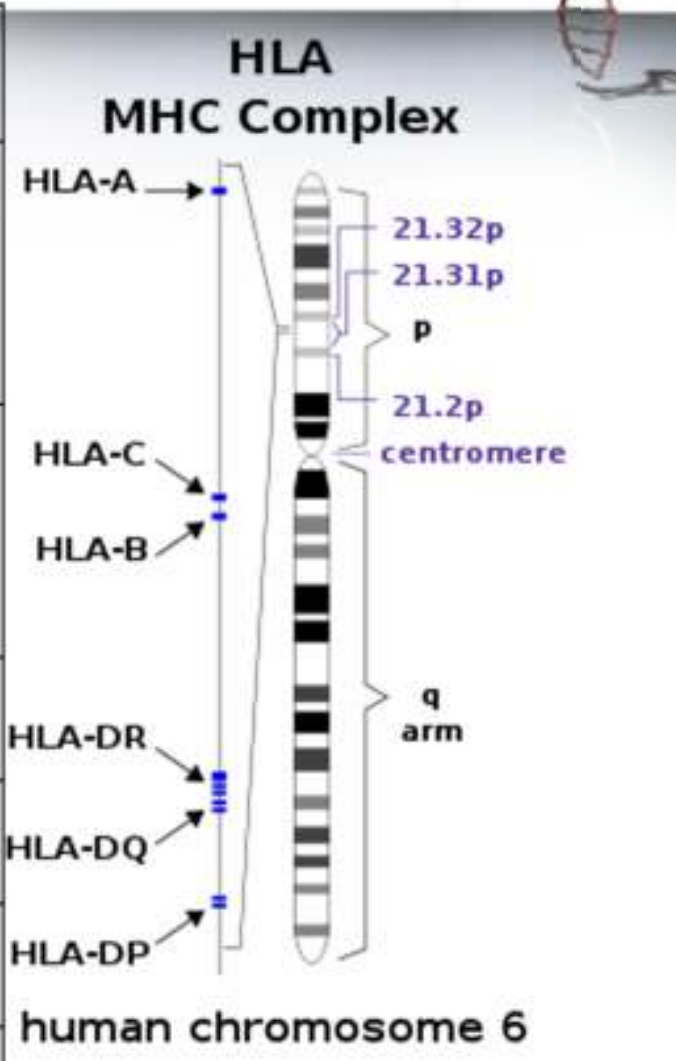
Dacă aveți psoriazis, care este riscul de apariție la:

- Vecinii dumneavoastră? 1-2%
  - Frații dumneavoastră? 15-20%
  - Frații gemeni monoziгоți? 65-70%
  - Copiii dumneavoastră? 25%
- 
- Un studiu efectuat în Germania relatează că riscul pentru copii să facă psoriazis, dacă ambii părinți sunt bolnavi - 41%; dacă un părinte este bolnav -14%, și dacă o rudă de linia 2, etc – 6% .

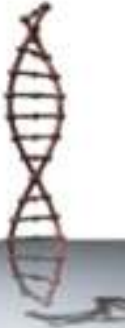
# Factorii genetici



LOCUSURILE GENICE LINKATE DE PSORIAZIS			
Locusul genic PSORS (psoriasis susceptibility genes)	Poziție cromozomială	Locusul genic	Poziție cromozomială
<i>PSORS1</i> (50%)	6p21.3 (zona critică este de un interval de 300kb lângă zona caudală a centromerului din classa I MHC)	<i>PSORS6</i>	19p13–q13
<i>PSORS2</i>	17q25	<i>PSORS7</i>	1p35–34
<i>PSORS3</i>	4q32–35	<i>PSORS8</i>	16q12–13
<i>PSORS4</i>	1cen–q21	<i>PSORS9</i>	4q31–34
<i>PSORS5</i>	3q21	<i>PSORAS10</i>	16q12



# Factorii genetici



Trei gene în locusul PSORS1 au asociere cea mai mare cu dezvoltarea Ps :

- **gena HLA-C**, cu varianta alelică **HLA-Cw6**, care codifică molecula de proteină MHC clasa I, este de un risc cel mai sporit în declanșarea psoriazisului[1].
- gena CDSM, cu varianta alelică 5, care codifică o proteina **corneodesmosina** cu rol important în descuamare, la fel puternic exprimată în straturile superficiale ale epidermului afectat de psoriazis [2]
- gena CCHCR1, cu varianta alelică WWC, care codifică o proteina de suprafață, depistată în exces în epidermul bolnavilor de psoriazis

1. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, et al: Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet* 2006; 78:827-851.
2. Frank O. Nestle, Daniel H. Kaplan, and Jonathan Barker. *N Engl J Med*, 361:496-509, July 30, 2009

# Factorii genetici



- Expresia **HLA-Cw6** la fel influențează vârsta de debut a psoriazisului, astfel conform unui studiu s-a notat expresia HLA-Cw6 la 90% din pacienți cu debut precoce, la 50% cu debut mai tardiv, și numai la 7.4% din grupul de control (persoane sănătoase).
- O clasă specifică de antigen din grupul II HLA la fel s-a dovedit a fi asociată cu debutul precoce al psoriazisului - **DRB1\*0701/2**.
- Alele HLA asociate cu psoriazis deseori sunt exprimate prin haplotipul:  
**HLA Cw6-B57-DRB1\*0701-DQA1\*0201-DQB1\*0303** [1].
- Persoanele care prezintă acest haplotip au un risc de a face psoriazis precoce de 26-ori mai des comparativ cu martori. Ca consecință, unii clinicieni determină două tipuri de psoriazis:
  - **Tipul I de psoriazis:** debut precoce, antecedente familiare pozitive și expresia a HLA-Cw6,
  - **Tipul II de psoriazis:** debut tardiv, fără antecedente familiare și absența expresiei HLA-Cw6.

1. Schmitt-Egenolf M, Eiermann TH, Boehncke WH, et al: Familial juvenile onset psoriasis is associated with the human leukocyte antigen (HLA) class I side of the extended haplotype Cw6-B57-DRB1\*0701-DQA1\*0201-DQB1\*0303: a population- and family-based study. *J Invest Dermatol* 1996; 106:711-714.

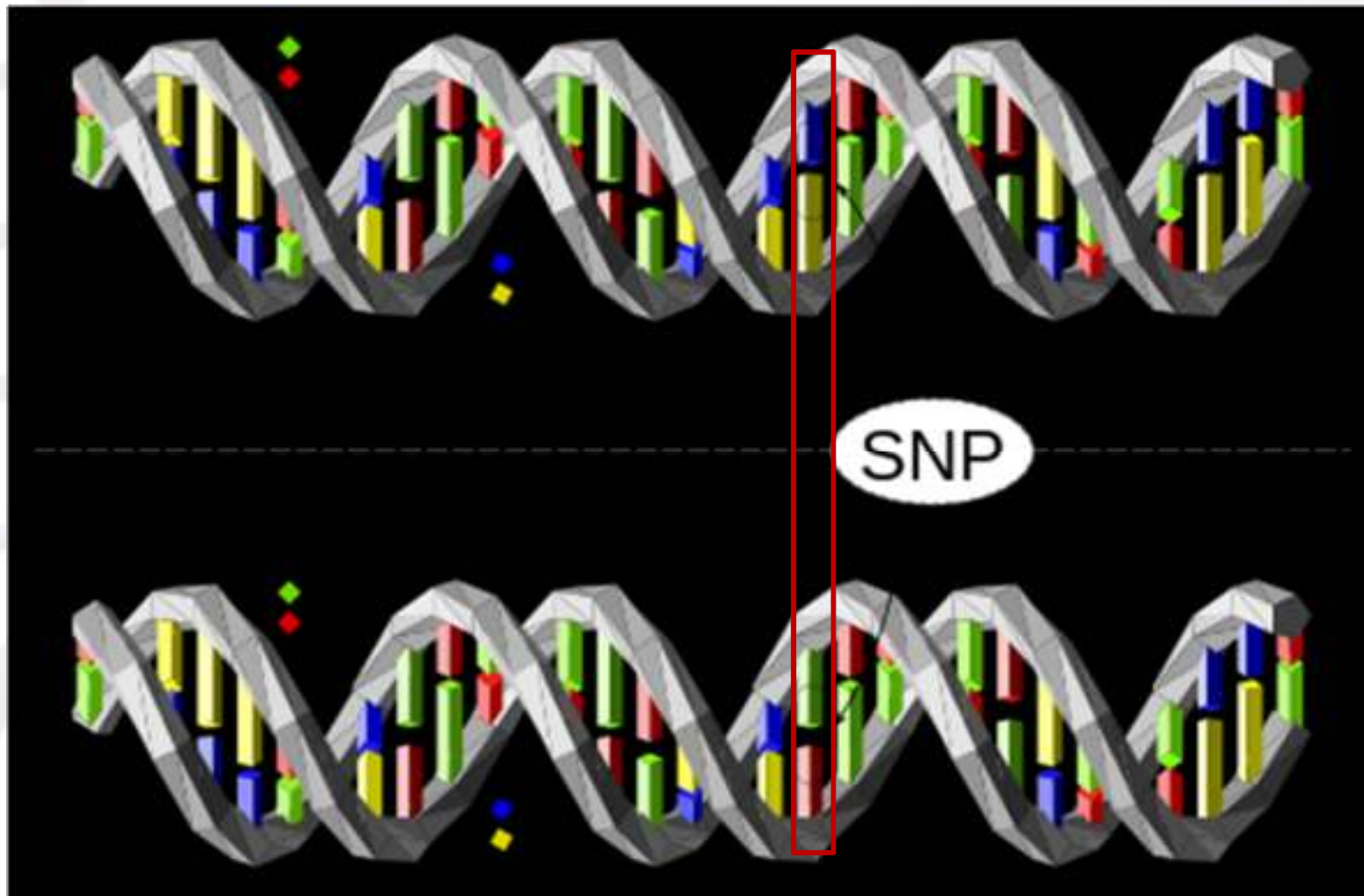
# Psoriazis și HLA

- Psoriazisul este asociat cu: **HLA-B13, HLA-B17, HLA-B37, HLA-Bw16, HLA-DR7** s.a.
- În psoriazis pustulos (fără cel palmo-plantar) și acrodermatita continuă Hallopeau, a fost observată prevalența crescută a **HLA-B27** (în asociere cu artrita axială psoriazică),
- În psoriasis pustulos palmo-plantar s-a demonstrat asocierea cu **HLA-Aw19** și **HLA-Bw35**.
- A fost raportată asocierea semnificativă între Ps gutat la copii și expresia **HLA-B13** și **HLA-B17**, la fel ca și în psoriazis eritrodermic.



## Polimorfismul uninucleotidic

(*single-nucleotide polymorphism*) *SNP* - este o variație în secvența ADN-ului genomic ce interesează un singur nucleotid - A, T, C sau G - observată la doi indivizi diferiți ai unei specii sau pe cei doi cromozomi omologi ai unui individ.





# Factorii genetici



- La fel au fost identificate și alte gene care considerabil sunt modificate în Ps. Unele din aceste gene codifică proteine proinflamatorii de semnal, care reglează activitatea și proliferarea celulelor imunocompetente, implicate în patogenia psoriazisului. Unele din ele sunt implicate și în alte procese autoimune.
- Două gene actualmente se studiază cel mai intens în contextul psoriazisului:
- Gena **IL12B** pe brațul scurt al cromozomului 5q, care codifică IL12 $\beta$
- Gena **IL23R** pe brațul lung al cromozomului 1p, care codifică receptorul pentru IL23
  - Ambele aceste gene sunt implicate în cascada de semnale care până la urmă crește activitatea exprimării genelor responsabile de **TNF- $\alpha$**  și **NF- $\kappa$ B** (nuclear factor kappa-B), ambele fiind printre cele mai importante citokine în procesele inflamației și autoimune [1].

# Psoriazis “Dincolo de piele” – comorbiditati multiple



## Inflamație oculară

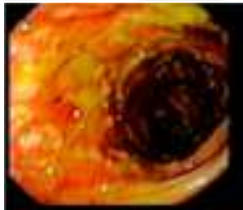
Uveită / episclerită



## Efect psihologic:

- Depresie reactivă
- Ideeație suicidală
- Alcoolism
- Stigmatizare

**Boala Crohn 9.6–11%**  
**Colita ulcerativă 5.7%**



## Sindrom metabolic:

- Hipertonie
- Dislipidemie
- Diabet insulino-rezistent 11,7%
- Adipozitate

⇒ **Mortalitate cardio vasculară crescută 21,9%**

## Psoriazis artropatic

**7–30%**

- Artrite periferice
- Spondilită / sacroileită
- Dactilită / tenosinovită
- Entezită
- Osteită / periostită

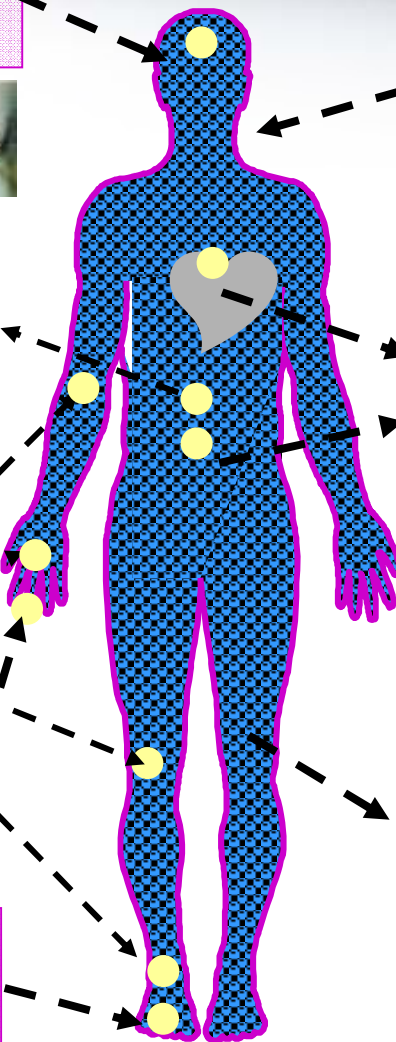


**Afectare unghială 50-78%**

## Dezechilibru lipometabolic

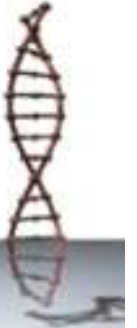
**5,2 %**

- Colesterol
- Trigliceride
- Apolipoproteine

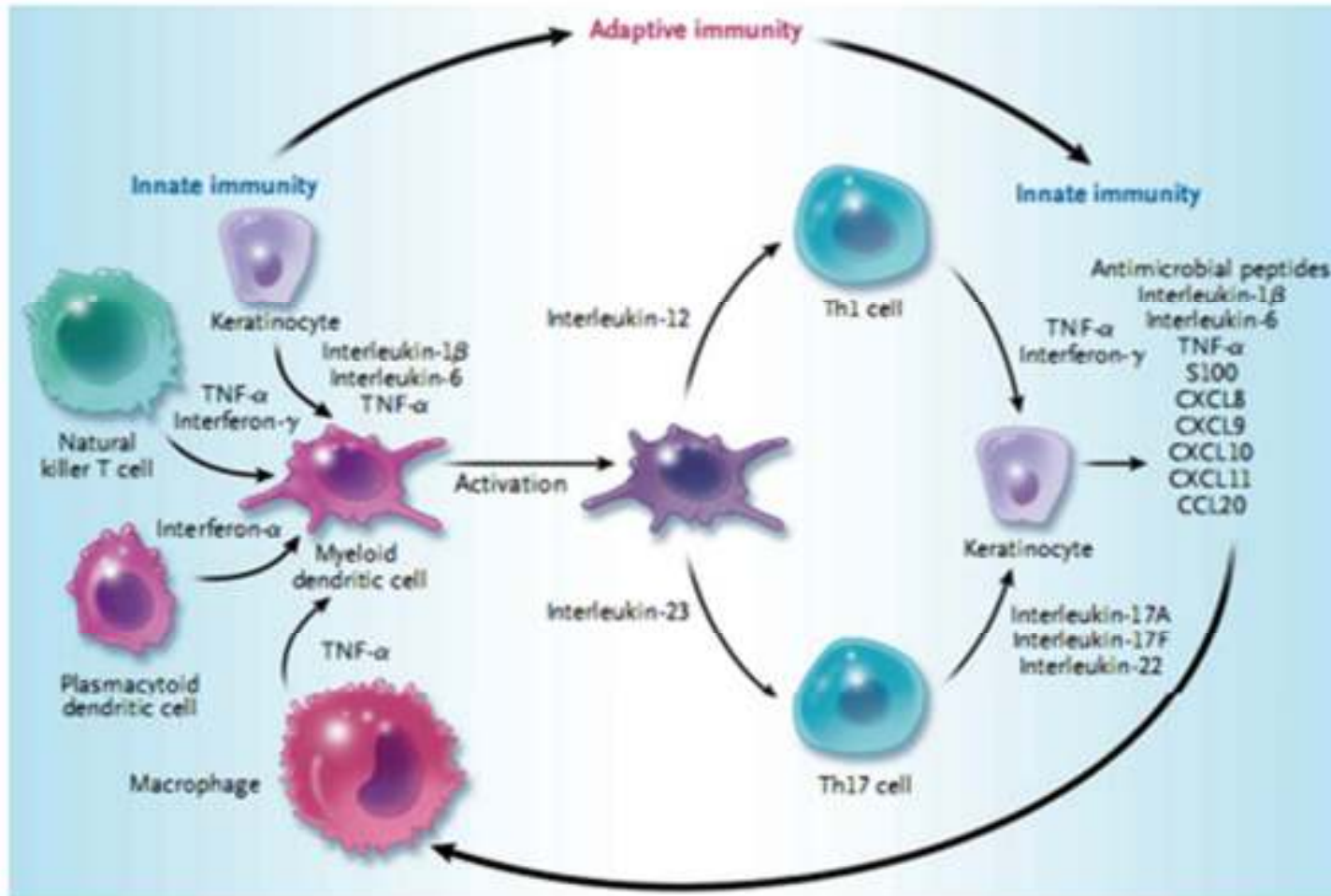


# Patogeneza psoriazisului

- Psoriazisul este considerat o boală poligenică cauzată de polimorfizm atât în genele care sunt legate de răspunsul imun cât și cele care sunt implicate în biologia keratinocitelor.



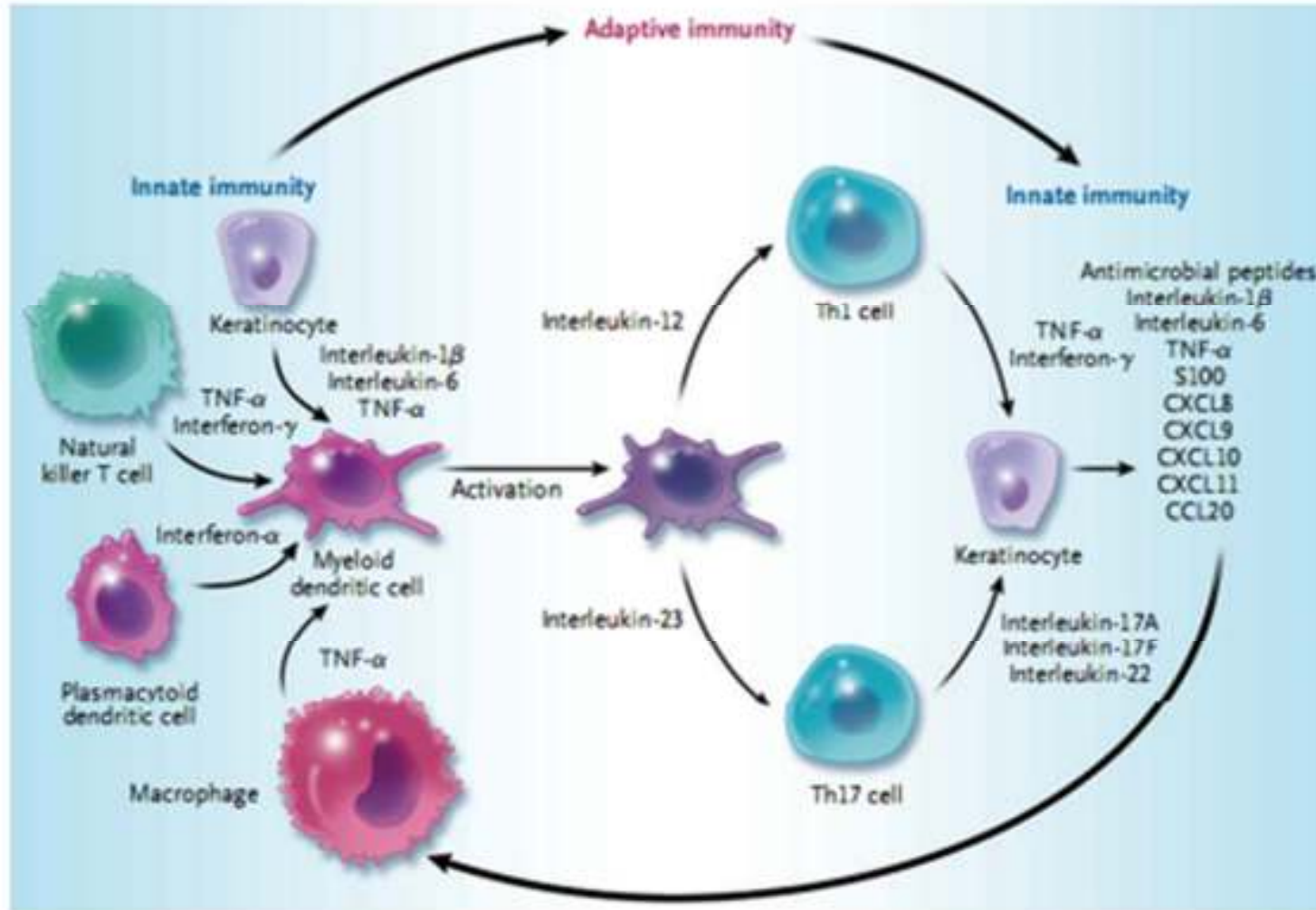
## Rolul Keratinocitului în patogenia Ps



Frank O. Nestle, M.D., Daniel H. et. al. Psoriasis, mechanisms of disease. The New England Journal of Medicine 2009.

- Keratinocitele produc expresia proteinelor antimicrobiene cum ar fi  $\beta$ -defensină-2 (*hBD2*) și inhibitorul de protează leucocit secretorie, (*secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI)*), *LL-37* (catelicidină), *S100A7* (psoriasin), *S100A15* (Kobnerisin) care au efect hemotactic și stimulator asupra pDC

# Rolul Keratinocitului în patogenia Ps

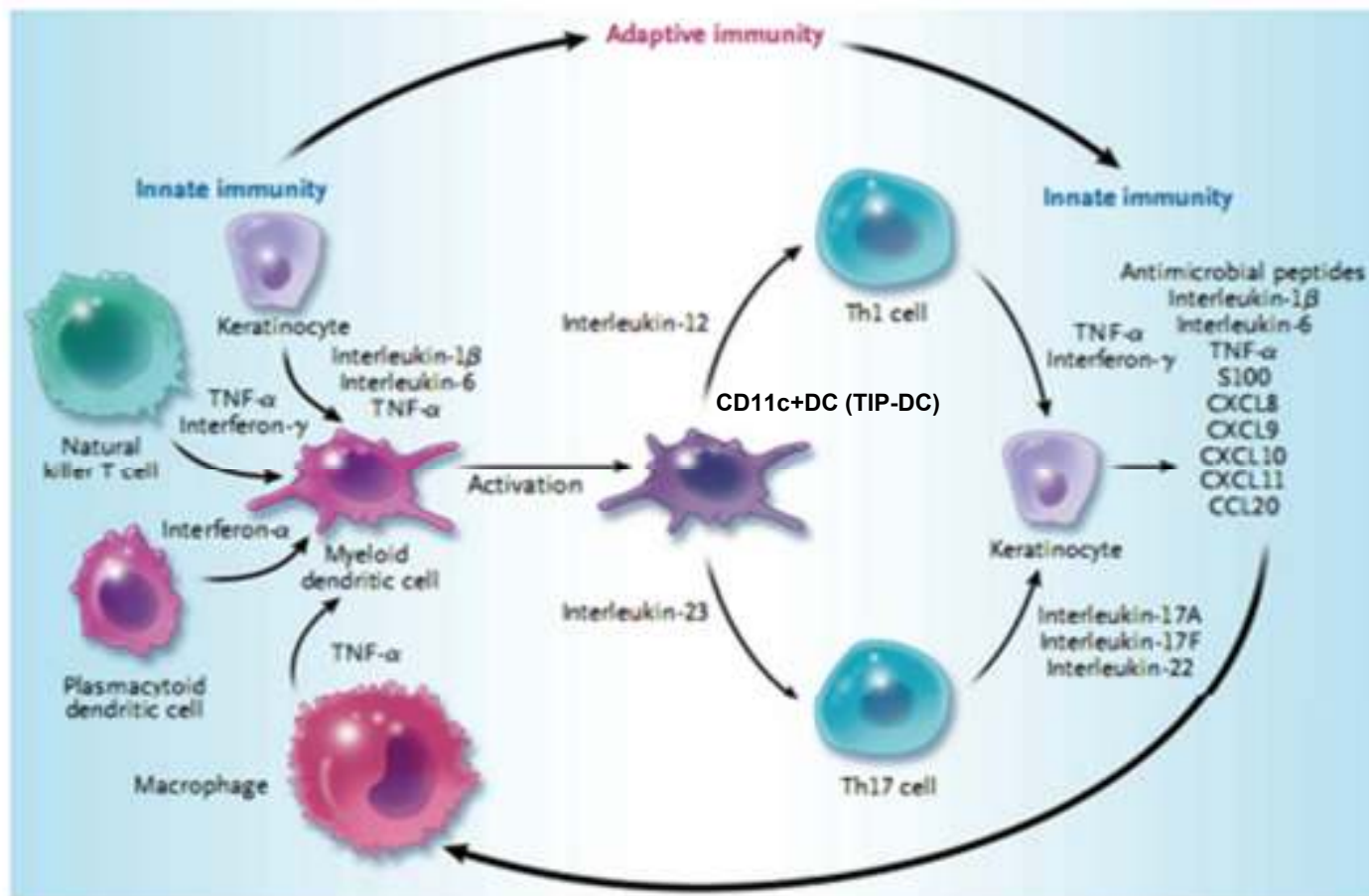


Frank O. Nestle, M.D., Daniel H. et. al. Psoriasis, mechanisms of disease. The New England Journal of Medicine 2009.

- **Chemokinele** (CXCL8, CCL2, CCL5, CCL20, CCL27, CXCL9) sunt mediatori importanți în traficul leucocitelor: mediază infiltratia neutrofilică crescută în psoriazis; atrag T-limfocite în placa psoriazică.



# Celulele dendritice și semnificația lor în patogenia Ps

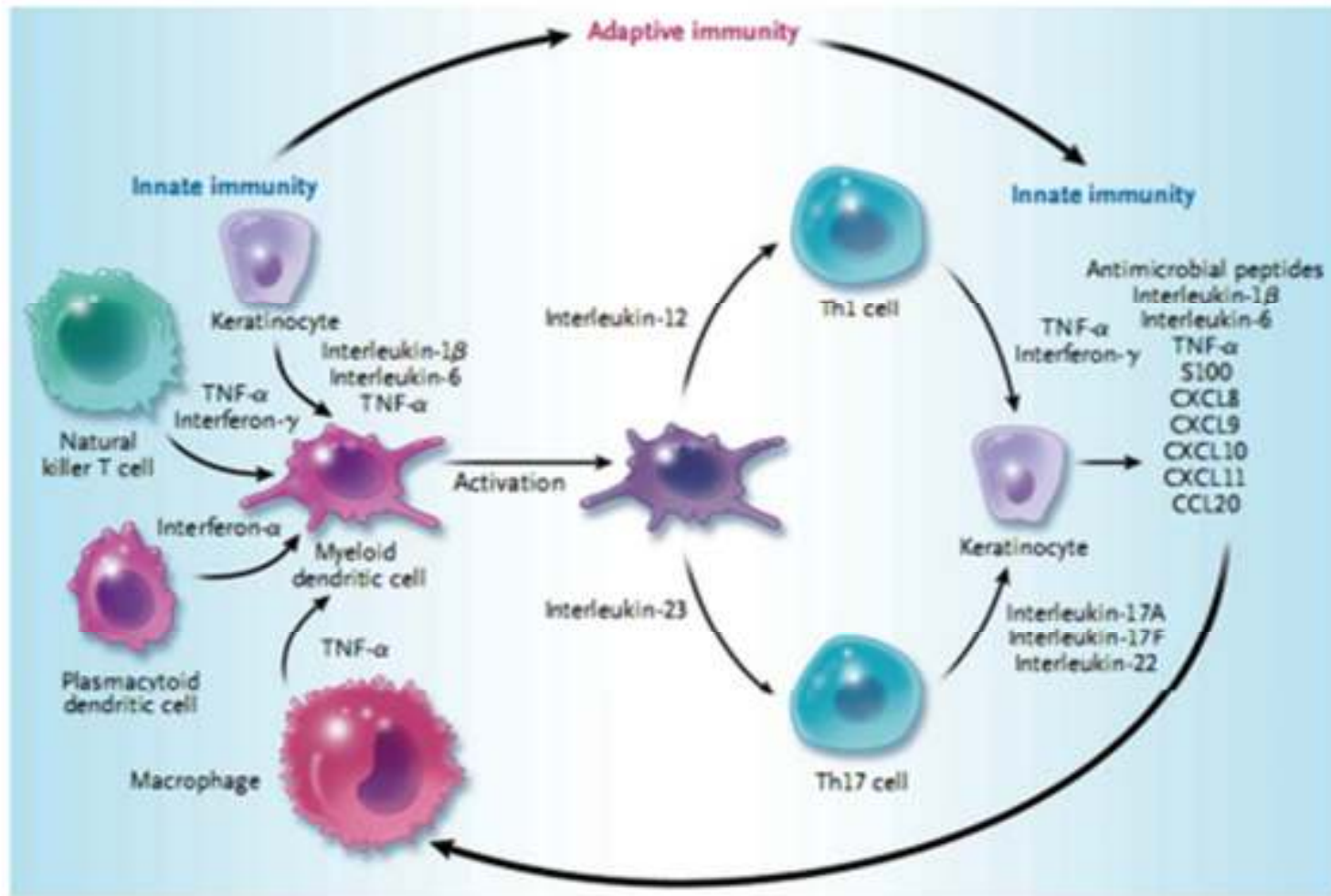


Frank O. Nestle, M.D., Daniel H. et. al. Psoriasis, mechanisms of disease. The New England Journal of Medicine 2009.

**CD11c+DC/TIP-DCs/ (tumour-necrosis factor (TNF)/ inducible nitric oxide synthase (iNOS)-producing DCs)** este un subset de celule dendritice activate care au o importanță mare în mecanismul de apărare împotriva infecțiilor bacteriene.

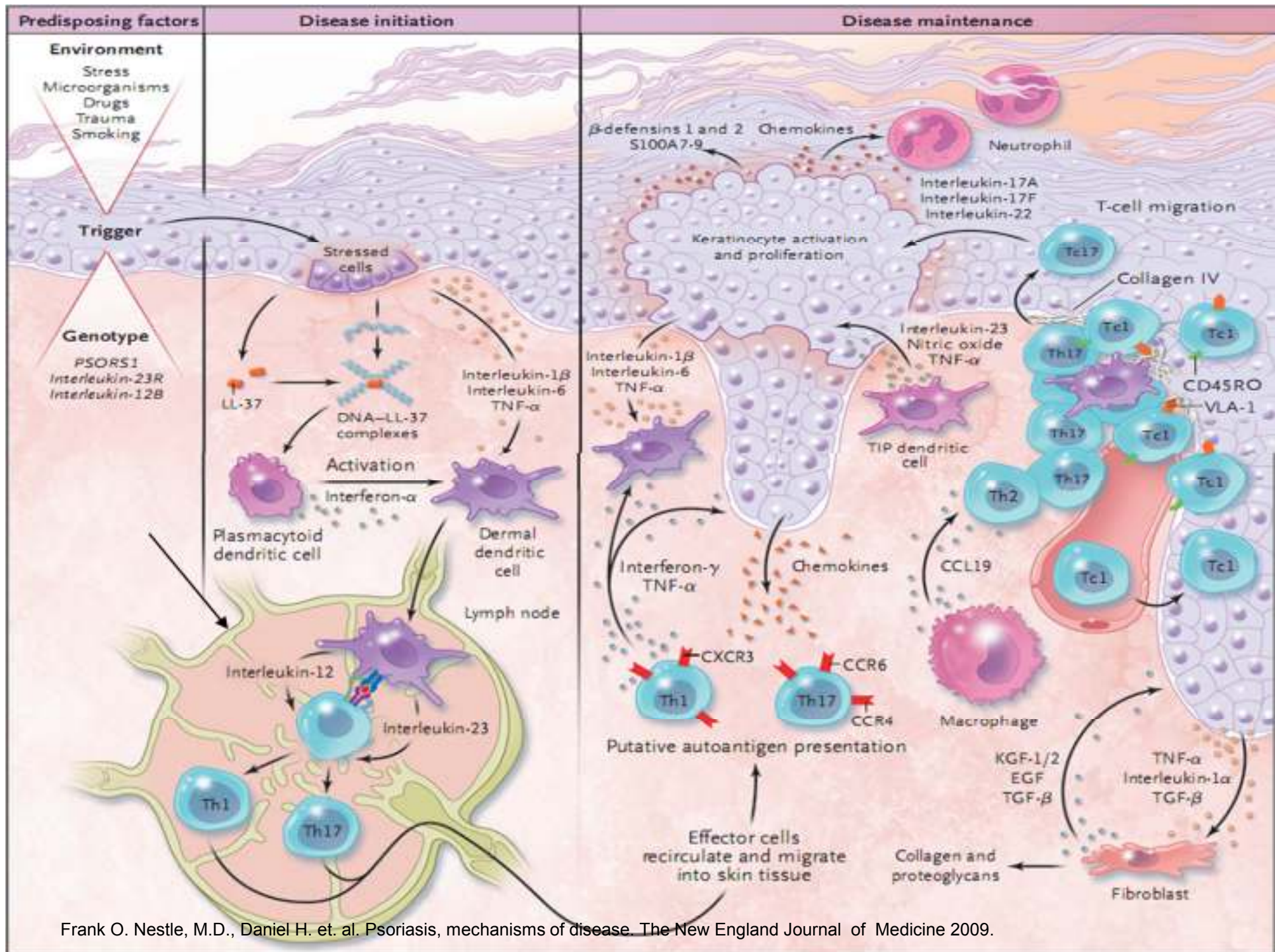


# Rolul T-limf în patogenia psoriazisului



Frank O. Nestle, M.D., Daniel H. et. al. Psoriasis, mechanisms of disease. The New England Journal of Medicine 2009.

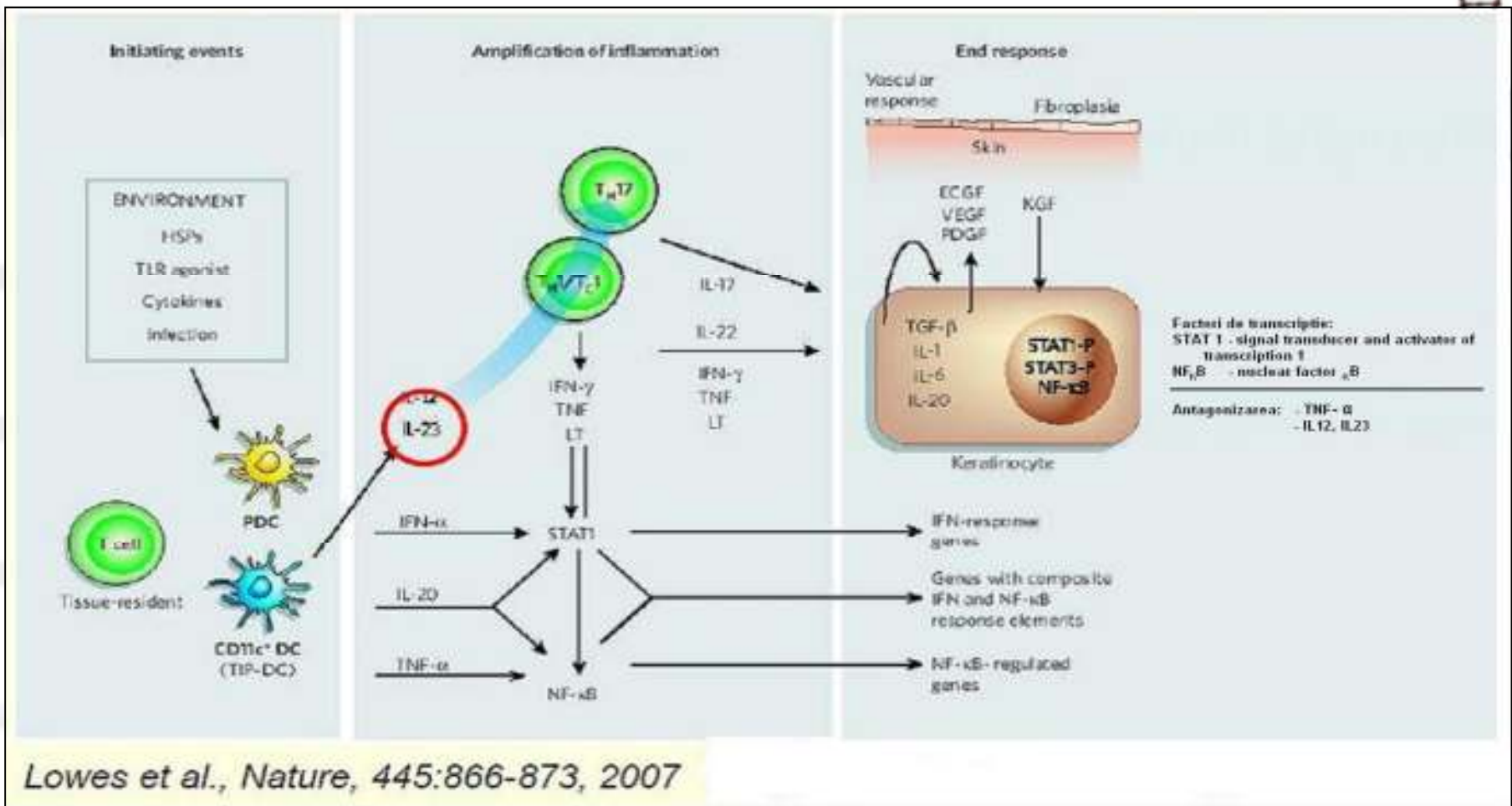
- **IL-12:** Stimuleaza clonarea Th<sub>1</sub> și eliberarea de citokine proinflamatorii (TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ )
- **IL-23:** Induce diferențierea Th<sub>17</sub> și Th<sub>22</sub> cu eliberarea de citocine IL17, IL 22, INF $\gamma$
- Împreună **IL23** și **IL12** pot induce **STATs** (activatorii de transcripție)



Frank O. Nestle, M.D., Daniel H. et. al. Psoriasis, mechanisms of disease. The New England Journal of Medicine 2009.



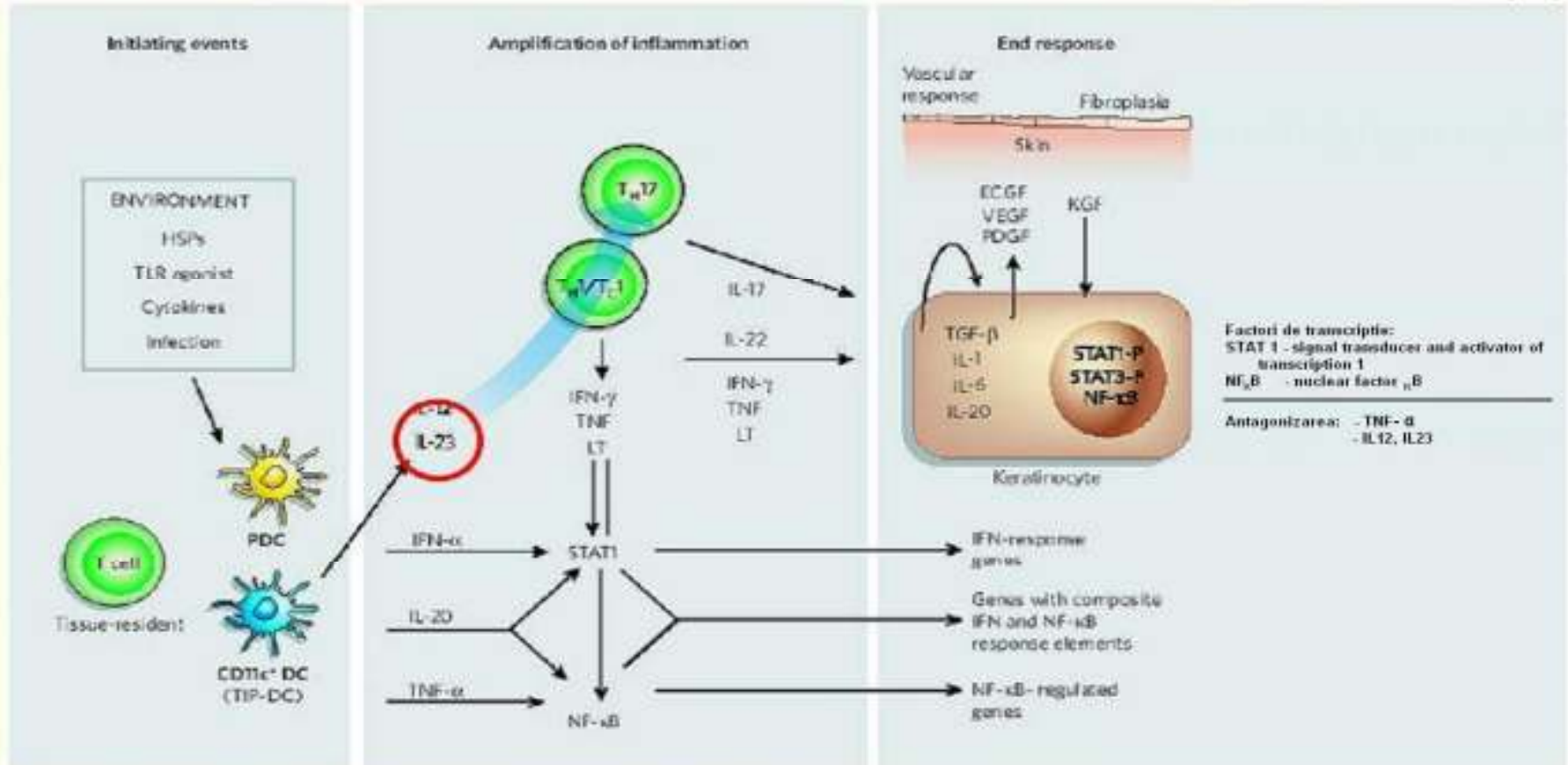
# Rolul STATs în patogeneza psoriazisului



**STATs** (signal transducer and activator of transcription factor)

- induce creșterea numărului de gene relevante pentru psoriasis așa ca ICAM-1 și TGF- $\alpha$ ;
- stimulează proliferarea keratinocitelor printr-un ciclu autocrin.

# Rolul **NFkB1** în patogeneza psoriazisului

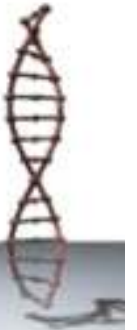


Lowes et al., Nature, 445:866-873, 2007

**NFkB1** (Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1 (p105)) — este translocat în nucleul keratinocitului și stimulează expresia genelor responsabile de hiperproliferare. Poate fi activat de: citokine, radicali liberi de oxigen, UV, stress, antigeni virali și bacterieni.

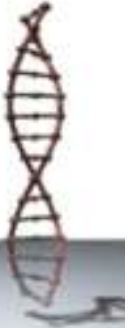
# Clasificarea psoriazisului după ICD-10

(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)



1. Psoriasis vulgar (L40.0)
2. Psoriasis inversat (L40.83-4)
3. Psoriazis gutat (L40.4)
4. Psoriazis pustulos (exudativ) (L40.1-3, L40.82)
5. Onichodistrofie psoriazică (L40.86)
6. Artrita psoriazică (L40.5)
7. Eritrodermia psoriazică (L40.85)

# Clasificarea clinică



- **Psoriazis non-pustulos**
  - Psoriazis vulgar
  - Eritrodermia psoriazică
- **Psoriazis pustulos**
  - Psoriazis pustulos generalizat Zumbusch
  - Psoriazis pustulos palmo-plantar Barber
  - Pustuloza annulară Bloch-Lapierre
  - Acrodermatita persistentă (continuă) cronică Hallopeau
- **Forme separate de psoriazis:**
  - Psoriazis indus de medicamente
  - Psoriazis inversat
  - Psoriazis gutat
  - Psoriazis Napkin
  - Sebopsoriazis
  - Psoriazis al unghiilor
  - Artrita psoriazică



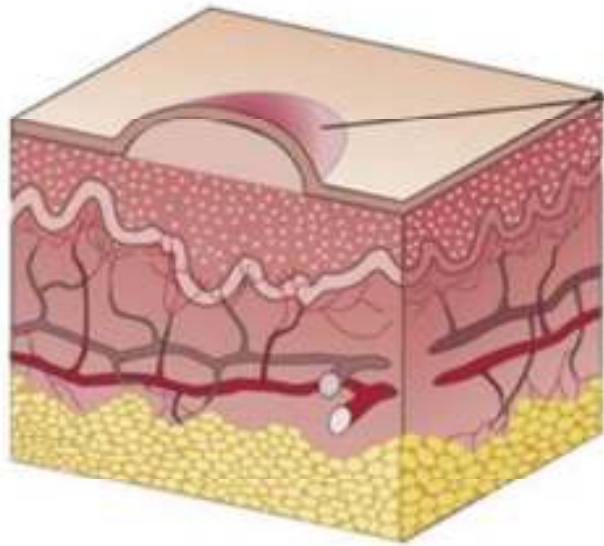


# Aspectele clinice

# Psoriazis vulgar (L40)

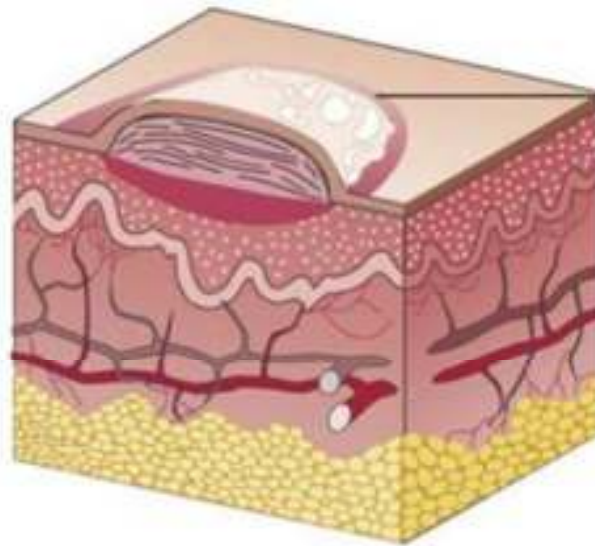
este prezentat doar de  
leziuni cutanate de tip  
papulos





Papule:  
small, solid elevation

**Papule**

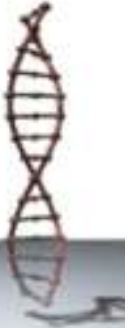


Plaque:  
Slightly elevated,  
flat, "scale"-like lesion

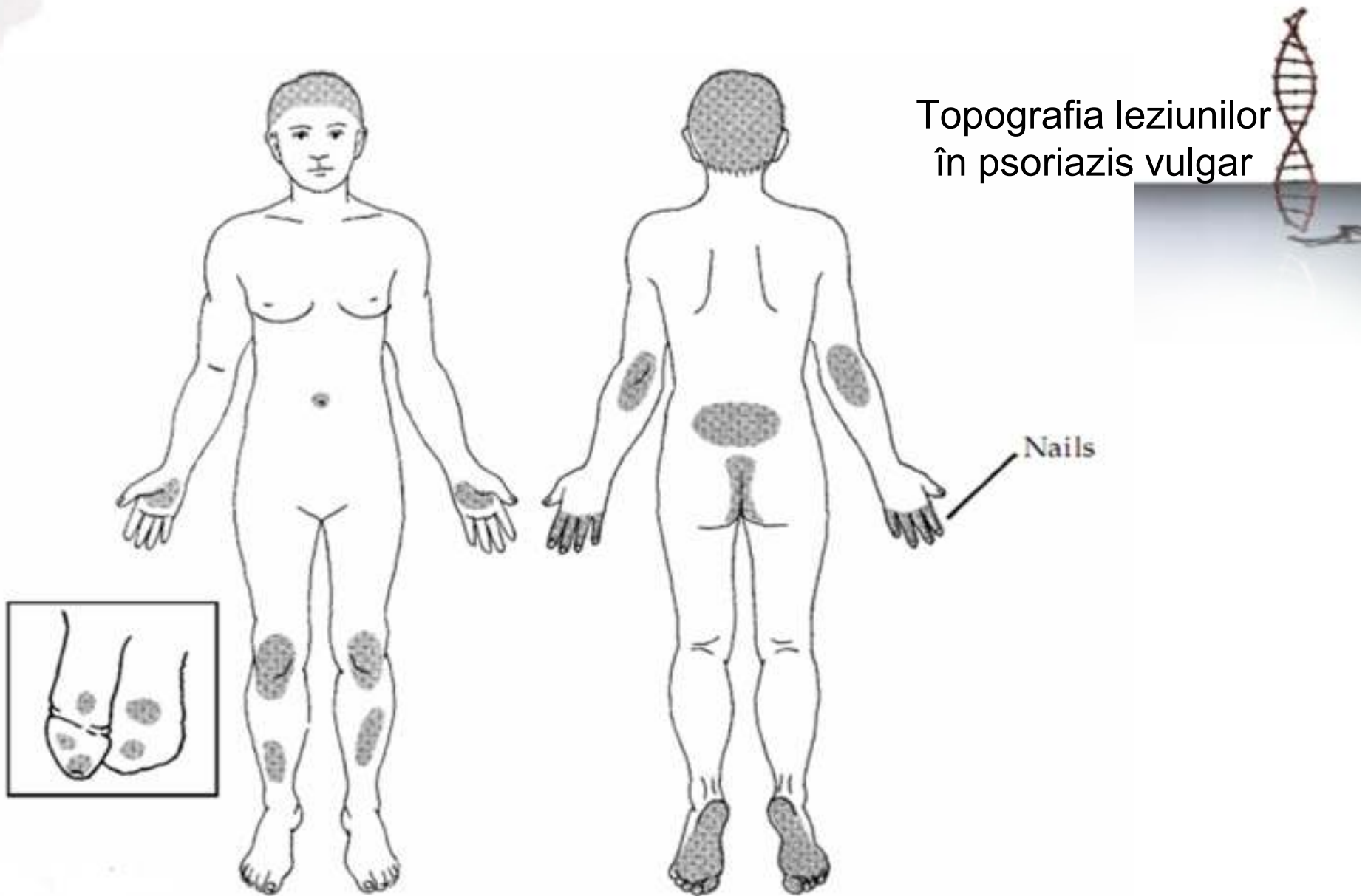
**Plaque**



# Psoriazis vulgar



- **In funcție de aspectul elementelor eruptive**
  - punctat (miliar)
  - lenticular
  - numular
  - în plăci și placarde
  - figurat
- **In funcție de aspectul scuamei**
  - rupioid
  - verucos
  - cu scuame foarte fin
  - eczematiform
- **În funcție de localizare**
  - **Ps diseminat** - cu erupții simetrice și localizare electivă pe scalp, părțile extensorii ale membrelor, regiunea sacrală.
  - **Ps circumscris (localizat)**
    - Ps al scalpului
    - Ps al feței
    - Ps regiunii sacrale
    - Ps palmo-plantar
    - Ps al mucoaselor

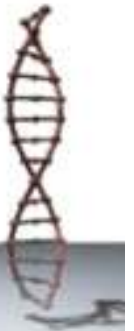


- Eruptii localizate electiv pe scalp, pe fețele de extensie ale membrilor (la coate și genunchi), regiunea lombo-sacrală

## Aspectul clinic al papulelor în psoriazis vulgar



- De formă ovală sau rotundă
- Cu margini bine delimitate
- Cu tendință la extindere periferică și confluere;
- După dimensiuni: miliare, lenticulare, numulare, plăci
- De culoare roză
- Acoperite de scuame albe-sidefii, stratificate
- Lipsite de senzații subiective sau însoțite de prurit moderat



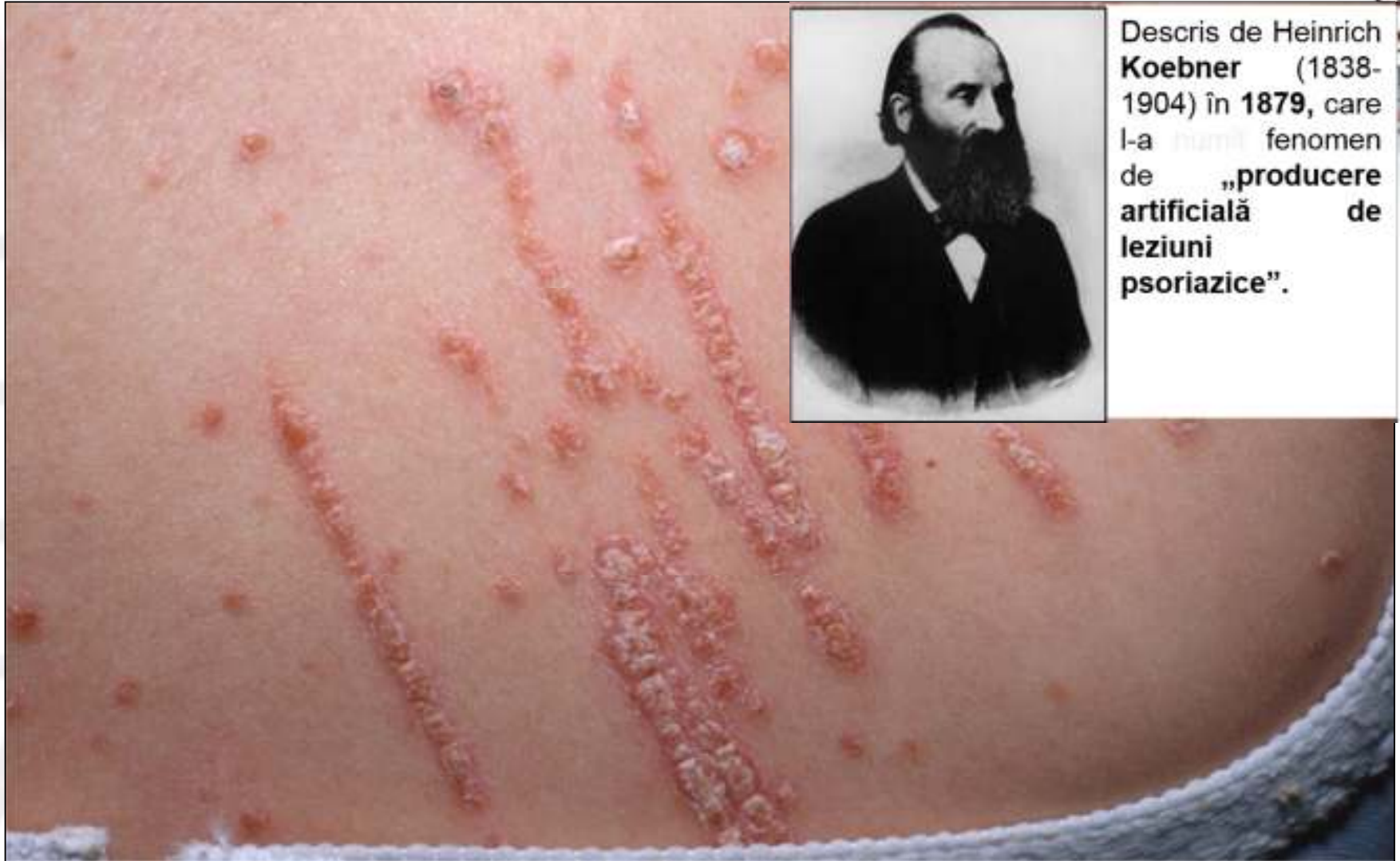


## Triada psoriazică



1. Pata de stearină (spermanțet)
2. Filmul terminal
3. Roua sângerândă (semnul Auspitz)

# Fenomenul Köbner



Descris de Heinrich **Koebner** (1838-1904) în **1879**, care l-a numit fenomen de „**producere artificială de leziuni psoriazice**”.

Apăriția frecventă a papulelor în zonele cutanate, supuse injuriilor mecanice

# Stadiile evolutive în psoriazis cutanat

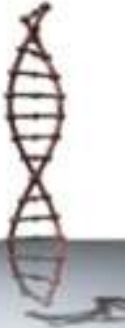


- **Stadiul de avansare** – apariția elementelor noi, tendință la extindere și confluere, descuamare excentrică (semnul Pilnov), triada psoriazică pozitivă, fenomenul Köbner pozitiv.
- **Stadiul de stare (staționare)** – stoparea apariției elementelor noi și extinderii eruptive, scuamele acoperă toată suprafața papulelor, triada psoriazică pozitivă cu dinamică spre negativare, fenomenul Köbner negativ
- **Stadiul de regresivitate** – lipsa descuamării, aplatizarea și palitatea papulelor cu regresivitate ulterioară spre hipopigmentare tranzitorie, triada psoriazică și fenomenul Köbner negativ

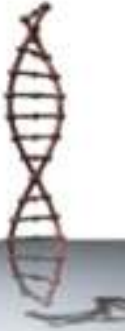




# Psoriasis inelar



# Psoriasis palmo-plantar





# Sebopsoriasis

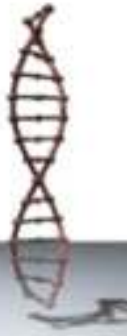



# 1. Psoriazis inversat (L40.83-4) (Copil 5 luni)



# Psoriazis inversat (copil 7 luni)

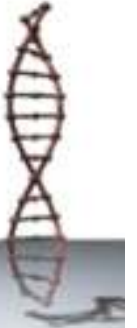




# Eritrodermia psoriazică (L40.85)



## Manifestări clinice



- Proces cutanat generalizat difuz
- Erupții eritemato-papuloase asociate de prurit
- Afectarea frecventă a unghiilor
- Afectarea frecventă a articulațiilor
- Stare generală alterată (febră, frison, astenie etc.)
- Evoluție posibilă spre exitus prin decompensări viscerale (cardiacă, hepato-renală) sau prin complicații septice



# Eritrodermie psoriazică



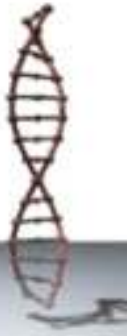
## Eritrodermie psoriazică







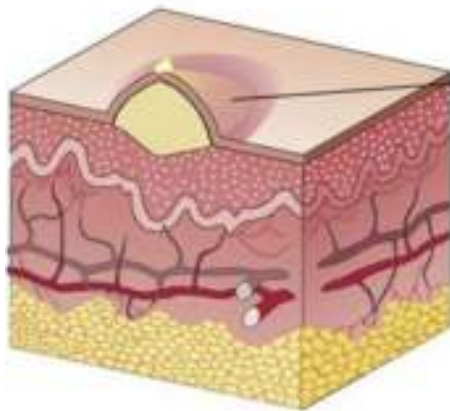




# Psoriasis pustulos (exudativ)

(L40.1-3, L40.82)

este prezentat de leziuni cutanate eritemato-papuloase cu pustule sterile pe suprafața lor



Pustule:  
raised, often with a  
"head," filled with  
exudate or "pus"

Pustule







## Psoriazis pustulosus palmo-plantar Barber



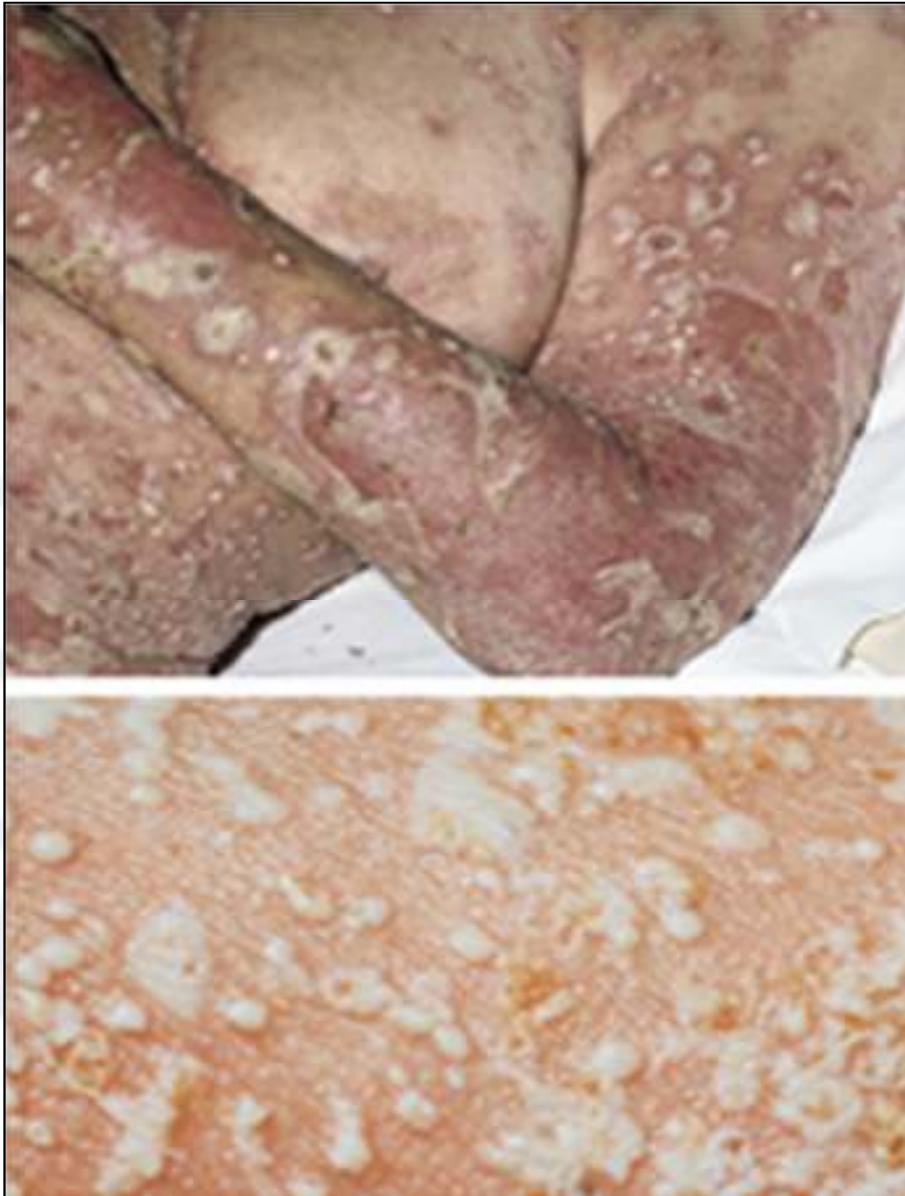
- Localizare exclusiv palmo-plantară
- Buchete de mici pustule profunde cu conținut galben-cremos pe fundal eritemato-papuloso de culoare roșie întunecată acoperit de scuamă/cruste
- Prurit constant și sever
- Rebel la tratament
- Din cauza prezenței pustulelor deseori este confundat cu infecție bacteriană sau herpetică, eczemă dishidrozoică.

**Acrodermatita  
continuă  
Hallopeau**



- Afectarea porțiunii distale ale degetelor la mâini și picioare
- Pustule în „bălți” pe fond eritematos
- Afectarea frecventă a unghiilor
- Evoluție spre generalizare la vârstnici

# Psoriasis pustulos generalizat Zumbusch



- Alterarea stării generale (febră, diaree, convulsii, tetanie etc.)
- Proces generalizat echivalent unei eritrodermii cu afectarea frecventă a mucoaselor
- Pustule multiple și extinse, pe fundal eritematos, cu aspect de „lacuri” cu conținut alb-cremos, la deschiderea cărora apar arii extinse erozive.
- Asocierea frecventă a AP
- Evoluție posibilă spre exitus prin decompensări viscerale (cardiacă, hepato-renală) sau prin complicații septice
- Leucocitoză cu neutrofilie





Pacient 53 ani  
D-za: Psoriazis pustulos (exudativ) generalizat  
Zumbusch



# Pustuloza annulară Bloch-Lapierre





# Pustuloza annulară Bloch-Lapiere

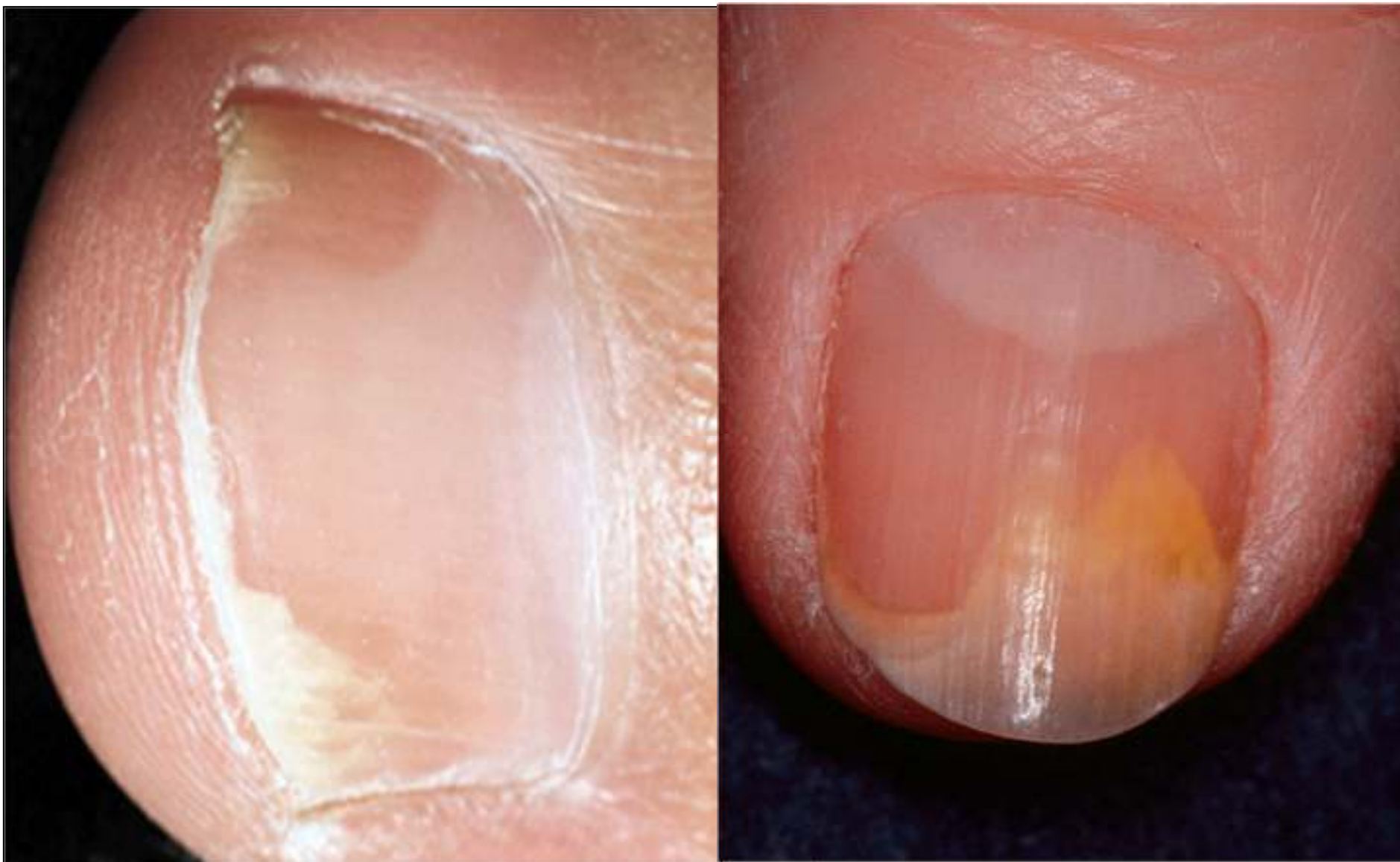


# 1. Onichodistrofie psoriazică (L40.86)





# Onichodistrofie psoriazică



## **Criteriile de evaluare a severității psoriazisului**

- PASI (Psoriasis Area and Severity Index)
- Suprafața afectării după principiul de “palmă”
- DLQI (Dermatology Life Quality Index)

## PASI (Psoriasis Area and Severity Index)

Indicele PASI este folosit pentru evaluarea severității psoriazisului și aprecierea eficienței terapiei aplicate.

Propus în 1978

[Fredriksson T, Patterson U], are o largă utilizare în prezent în cercetări clinice și științifice.

### 1. Secțiunea corpului (regiunea), prezentată în % față de toată suprafața corpului (coeficient).

Secțiunea corpului	cod	% din suprafața corpului	coeficient
Capul	C	10%	0,1
Membre superioare	Ms	20%	0,2
Trunchi	T	30%	0,3
Membre inferioare	Mi	40%	0,4

### 2. Răspindirea leziunilor fiecărei secțiuni (regiuni) în parte. Pentru fiecare secțiune se calculează în % aria (suprafața) pielii afectate și i se atribuie un punctaj de la 0-6

Punctaj	0	1	2	3	4	5	6
Suprafața	0	<10	10<30	30<50	50<70	70<90	90 - 100

### 3. Gradul (severitatea) modificărilor psoriatică fiecărei secțiuni (regiuni) în parte. Se estimează după următorii parametri: „eritem”, „infiltrare”, „descuamare” în baza următorului sistem de puncte:

Puncte	0	1	2	3	4
Eritem					
Descuamare	Lipsește	Discret	Moderat	Semnificativ	Maximal
Infiltrare					

Elementele indicelui	Capul (C)	Membre superioare (Ms)	Trunchi (T)	Membre inferioare (Mi)
Eritem				
Infiltrare				
Descuamare				
Suma(E+I+D)				
Suprafața secțiunii				
Suma(E+I+D)×Suprafața secțiunii=				
× Coeficientul secțiunii	×0.1 =	×0.2 =	×0.3 =	×0.4 =

$$PASI = (C) + (Ms) + (T) + (Mi) \text{ sau}$$

$$PASI_{total} = PASI_{cap} + PASI_{membre sup.} + PASI_{trunchi} + PASI_{membre inf.}$$

$$PASI_{total} = 0.1 \times (E_C + I_C + D_C) \times S_C + 0.2 \times (E_{Ms} + I_{Ms} + D_{Ms}) \times S_{Ms} + 0.3 \times (E_T + I_T + D_T) \times S_T + 0.4 \times (E_{Mi} + I_{Mi} + D_{Mi}) \times S_{Mi}$$

Interpretarea: punctajul minimal – 0, maximal – 72. Valoarea minimală a indicelui PASI necesar investigațiilor clinice este 18, ceea ce corespunde unei afectări psoriatică de la 1/3 pînă la 2/3 din suprafața corpului. Micșorarea indicelui PASI cu 75% și mai mult (=indice PASI < 8), corespunde unei „ameliorări considerabile”.



## PSORIASIS COVERAGE & SEVERITY



### MILD

Less than 3%  
of the body  
has psoriasis



### MODERATE

3%-10%  
of the body  
has psoriasis



### SEVERE

More than 10%  
of the body  
has psoriasis

**1% = Surface area of the hand**

# DLQI (Dermatology Life Quality Index)

**Scopul anchetării este aprecierea influenței patologiei cutanate asupra calității vieții a pacientului în ultima săptămână.**

- Cât de tare v-au deranjat pruritul, durerea sau usturimea?
- Ați avut oarecare discomfort sau dificultăți în legătură cu starea pielii?
- Cât de mult problemele cutanate v-au încurcat să faceți shopping sau ordine prin casă?
- Cât de mult problemele cutanate v-au încurcat să purtați haine?
- Cât de mult problemele cutanate au influențat asupra activității obștești și personale?
- Cât de mult starea pielii v-a constituit un impediment pentru a practica sport?
- V-a creat oare vreun-n impediment starea pielii să lucrați sau să faceți studii? Dacă nu atunci cât de mult v-a deranjat starea pielii la serviciu sau la studii.
- A avut starea pielii vreun impact în interrelațiile Dvs cu partenerii, prietenii sau rudele?
- Ați avut oare probleme de ordin sexual induse de starea pielii?
- Ați avut oare probleme (ex. pierdere de timp, imposibilitatea de a face ordine în casă, etc.) din cauza tratamentului procesului cutanat săptămâna trecută?

Foarte mult 3; moderat 2; puțin 1; deloc 0; nu este actual 0

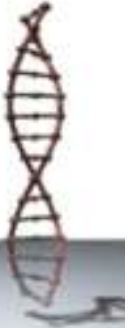
- **21 – 30** impact maxim asupra calității vieții.
- **11 – 20** impact semnificativ asupra calității vieții
- **6 – 10** impact moderat asupra calității vieții
- **2 – 5** impact nesemnificativ asupra calității vieții
- **0 – 1** lipsa impactului asupra calității vieții



# **Psoriazis artropatic**

Artrita psoriazică (L40.5)

# ***Datele clinice generale în AP***



- Artralгии
- Hiperemia articulațiilor
- Tumefierea articulațiilor
- Dereglarea funcției articulare
- Redoare matinală frecventă

## Gradele de capacitate funcțională ale articulațiilor în AP (Steinbrocker O)

- **CF I-** funcție articulară adecvată care nu afectează abilitățile profesionale
- **CF II-** funcție articulară normală, cu excepția durerii și a redorii matinale tranzitorii la nivelul unei sau a mai multor articulații
- **CF III-** mobilitate articulară compromisă care încadrează doar o mică parte dintre ocupațiile casnice și autoservirea
- **CF IV-** infirmitate importantă: bolnavul este imobilizat la pat sau la fotoliu, nu se poate ocupa de propria îngrijire sau o face cu mare dificultate

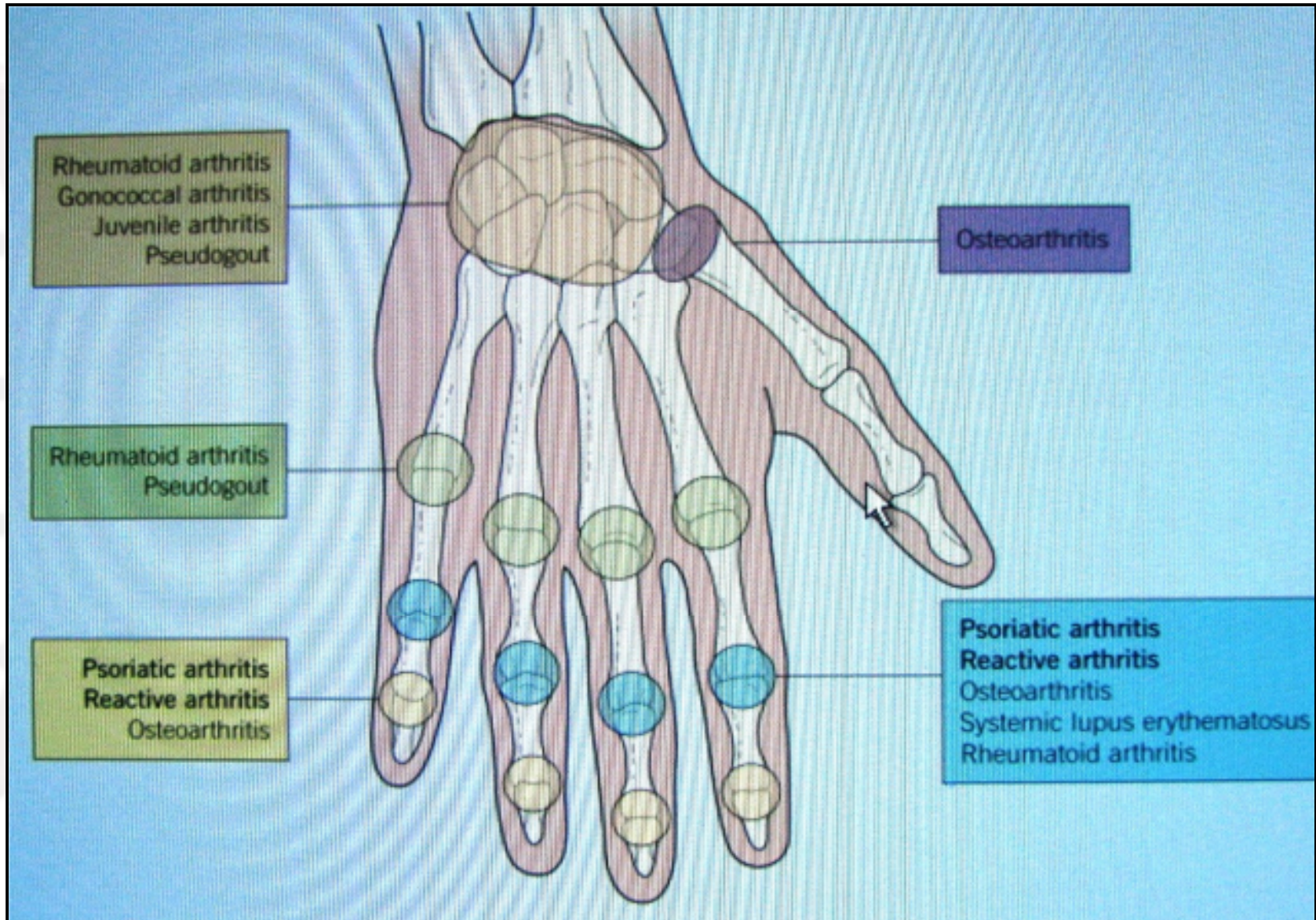


## ***Datele clinice ale AP în dependență de forma clinică***



- **Artrita oligoarticulară asimetrică (70%)**
  - Afectarea asimetrică a articulațiilor interfalangiene distale și proximale ale mâinilor și picioarelor
  - Afectarea articulațiilor metacarpofalangiene
  - Afectarea articulațiilor coxofemorale, cubitale (mai rar)
  - Tendosinovite a mușchilor flexorii
- **Artrita interfalangiană distală (5%)**
  - Afectarea articulațiilor interfalangiene distale
  - Afectarea unghiilor cu paronihie și tumefierea patului unghial
- **Poliartrita simetrică (15%)**
  - Afectarea simetrică a articulațiilor radiocarpene, cubitale, talocrurale, metatarsofalagiene, interfalangiene distale și proximale, sacroiliace
  - Tendință spre anchilozare cu deformații
- **Artrita mutilantă (5%)**
  - Afectarea articulațiilor interfalangiene
  - Osteoliză falangiană cu telescoparea caracteristică a degetelor la mâini, mai rar la picioare
  - Anchiloze și contracturi ale degetelor
- **Artrita axială (5%)**
  - Spondilită anchilozantă
  - Sacro-ileită unilaterală
  - Afectarea concomitentă a altor articulații

# Zonele de afectare în artrita psoriazică versus de alte artrite



# Artropatie psoriazică





## **Complexul CASPAR (Clasification criteria for psoriatic artiritis)**

pentru clasificarea artritei psoriazice, specificitate de 98,7% la minimum de 3 puncte



<b>Psoriazis</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• La momentul actual (2 puncte)</li><li>• În anamneza idividuală</li><li>• În anamneza heredo-colaterală</li></ul>
<b>Onichodistrofia psoriazică</b>	Depresiuni pinctiforme, onicholiză, hiperkeratoză la moment
<b>Factor reumatoid negativ</b>	
<b>Dactilită</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Edem integral al degetului la momentul examenării</li><li>• Confirmat reumatologic în anamneză</li></ul>
<b>Semne radiologice de proliferare osoasă extrasinovială</b>	

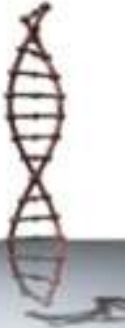


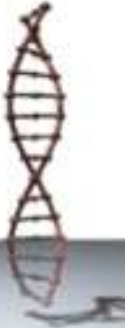
# Diagnostic diferențial în psoriazis

- **Ps vulgar:** lichen plan, sifilis secundar (sifilide papuloase psoriaziforme); dermatită seboreică; pitiriazis rozat Gibert;
- **Ps pustulos:** eczemă dishidroxică; eczemă impetiginizată; erupții pustuloase în iodide și bromide; piodermite; tinea pedis et manum; pemfigus foliaceu;
- **Ps eritrodermic:** ihtioza lamelară; eritrodermia ihtioziformă Brocq; T-limfom cutanat (forma eritrodermică); erupții postmedicamentoase
- **Ps artropatic:** artrită reumatoidă; boala Reiter; gută; spondilită anchilopoietică; artrite de altă origine



# Dermatita seboreică





# Sifilide papuloase





# Sifilide papuloase plantare





# Lichen plan



Pacient 28 ani

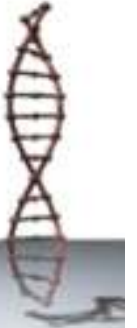


# Pitiriazis rozat

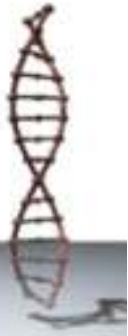





# Tinea corporis

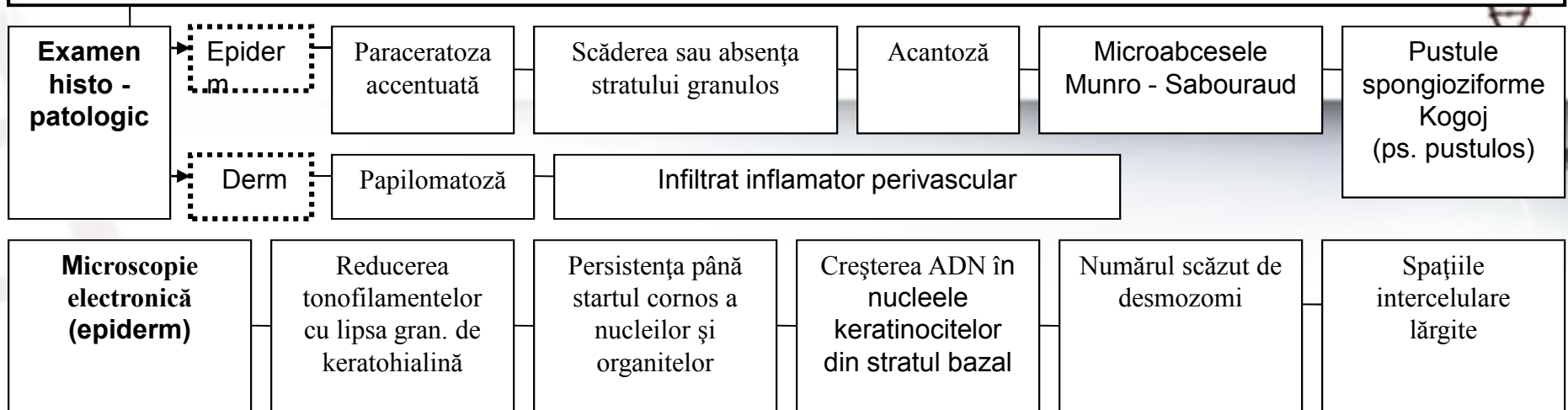




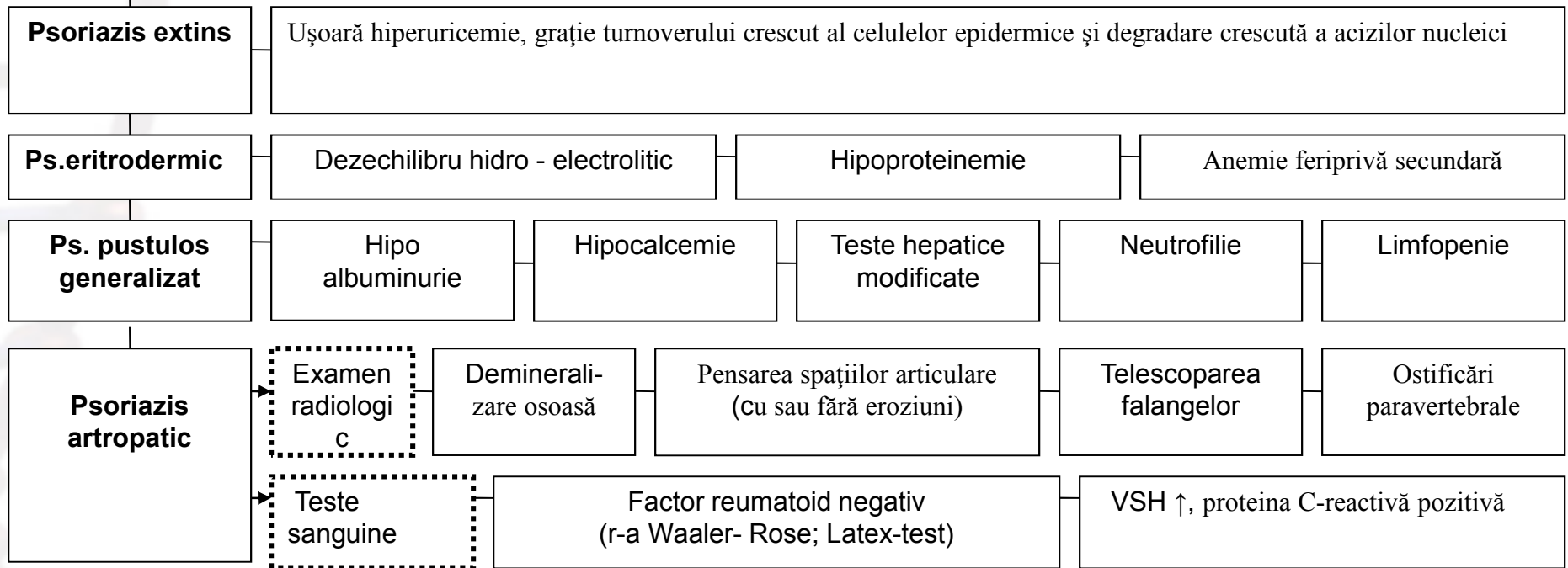


# Examen paraclinic în psoriazis

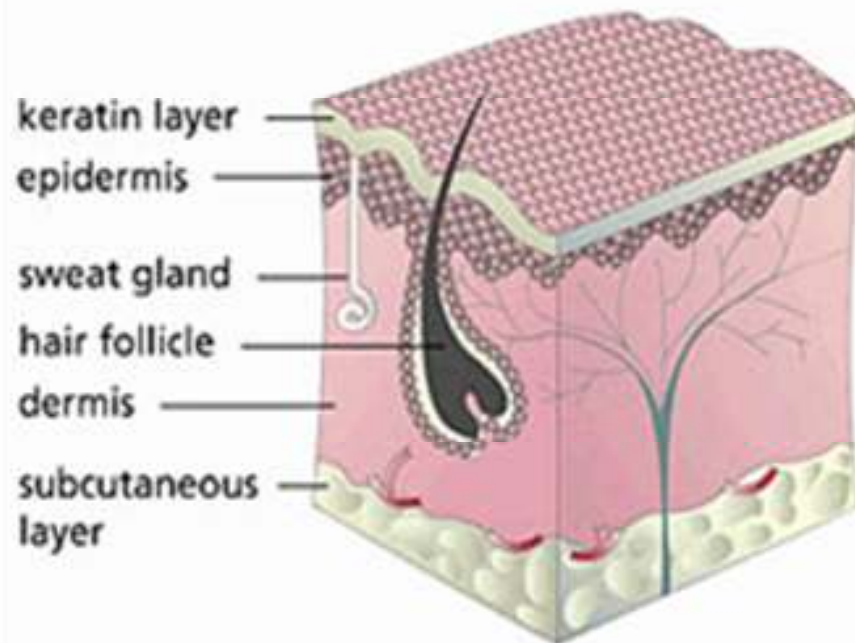
## Valorile specifice



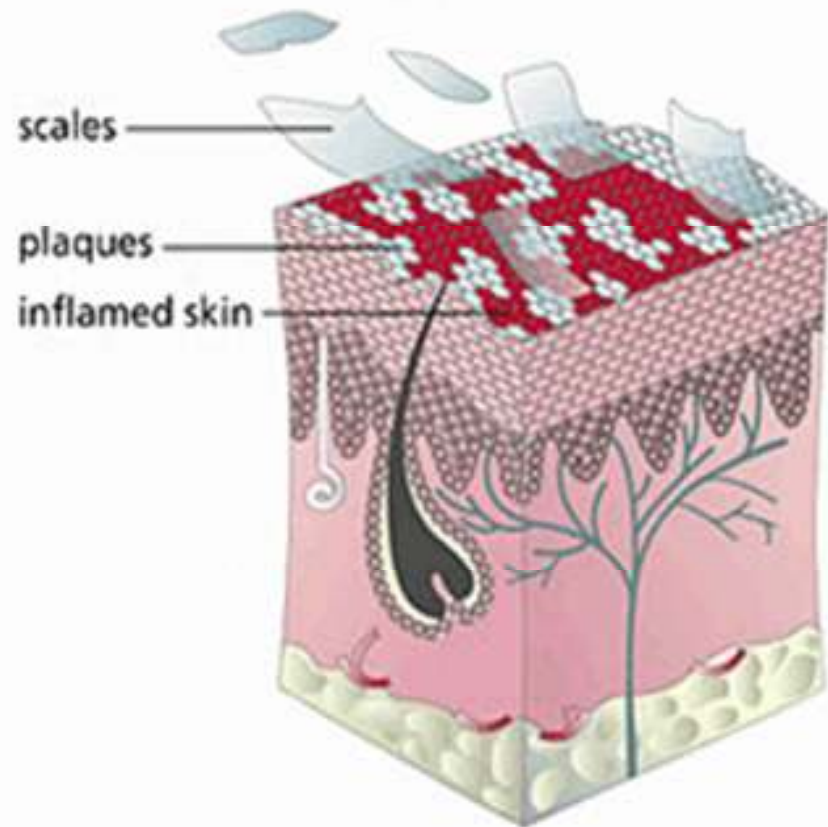
## Valorile nespecifice



## Healthy Skin



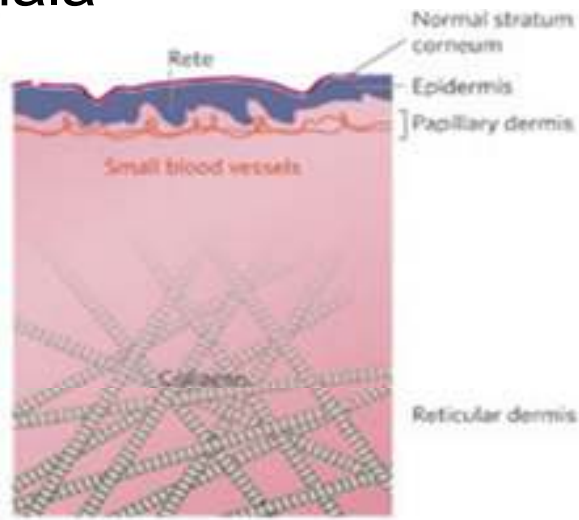
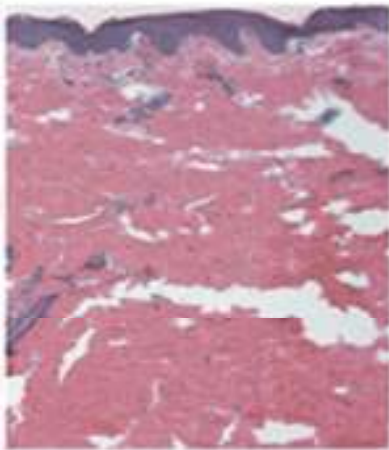
## Psoriasis



# Modificări histopatologice caracteristice pentru Ps versus de pielea normală

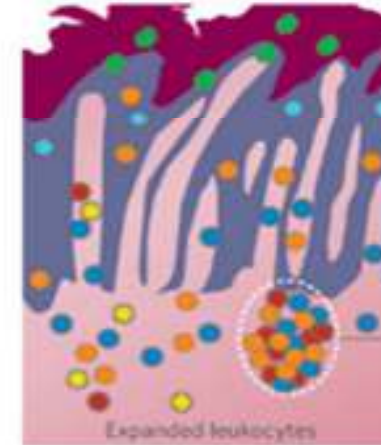
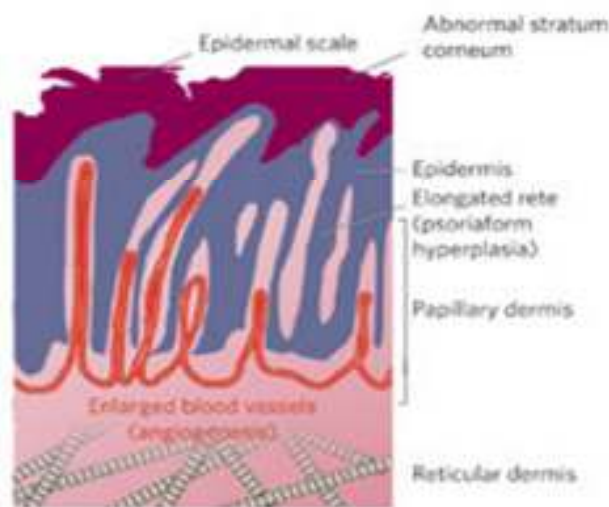


Adjacent skin (normal appearance)



- Langerhans cell
- Immature CD11c<sup>+</sup> DC
- Inflammatory DC (TIP-DC)
- Mature DC (DC-LAMP<sup>+</sup> or CD83<sup>+</sup>)
- Plasmacytoid DC
- Skin-homing T cell
- Neutrophil

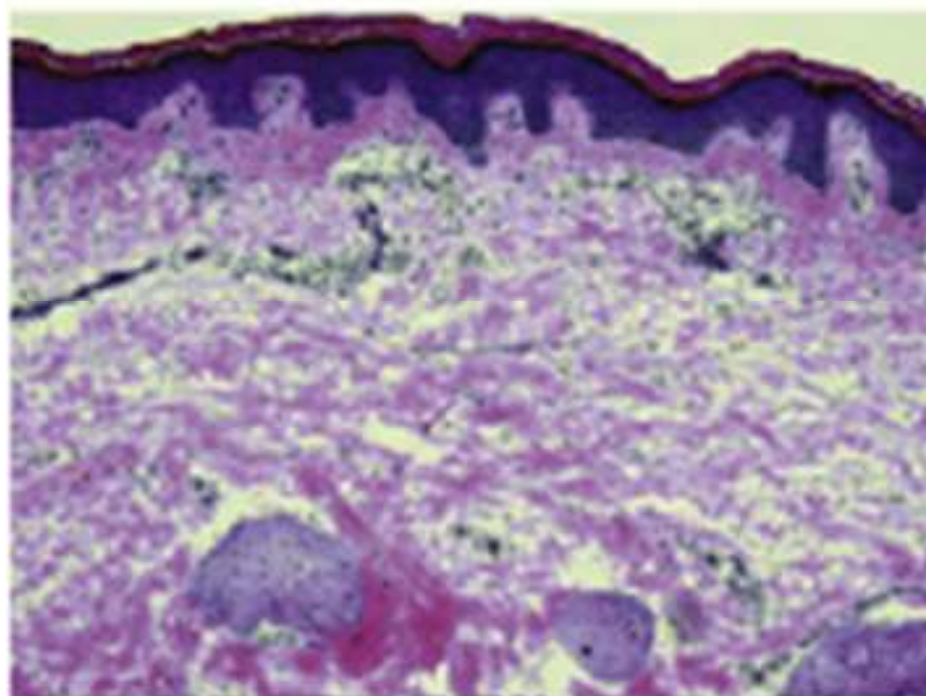
Psoriatic plaque



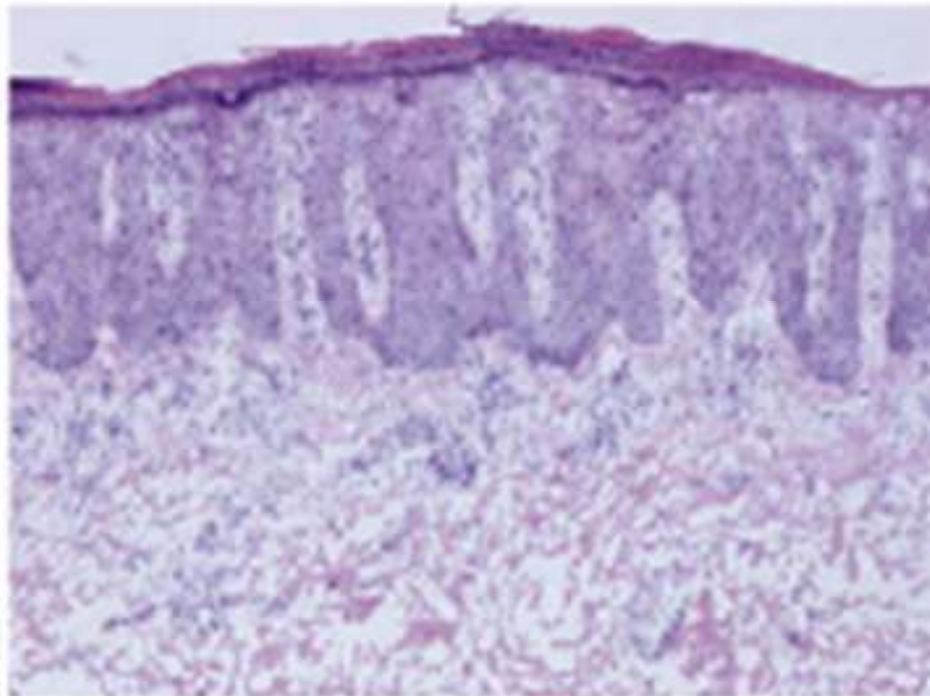
Organized lymphoid infiltrate



Normal

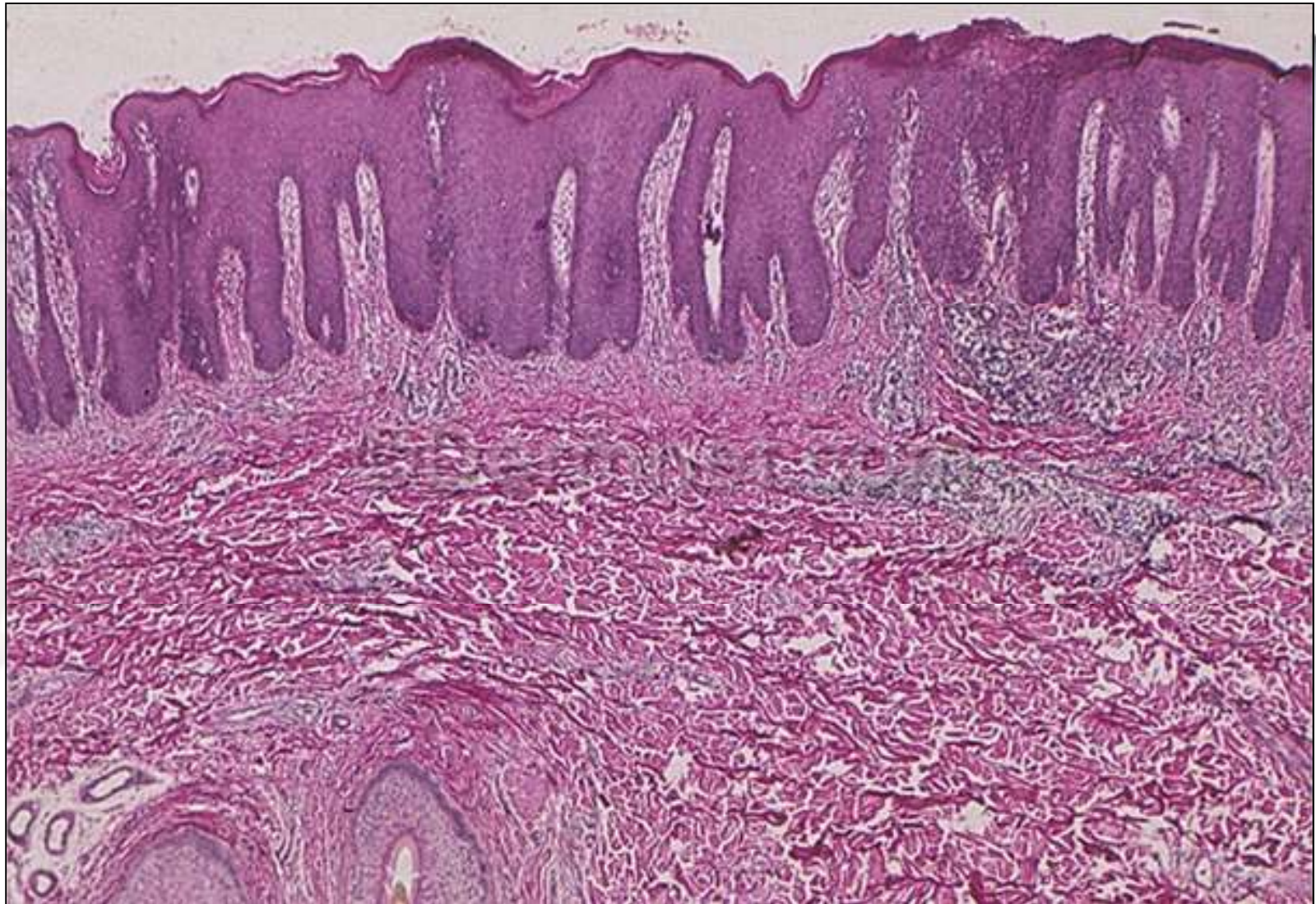


Psoriasis vulgaris



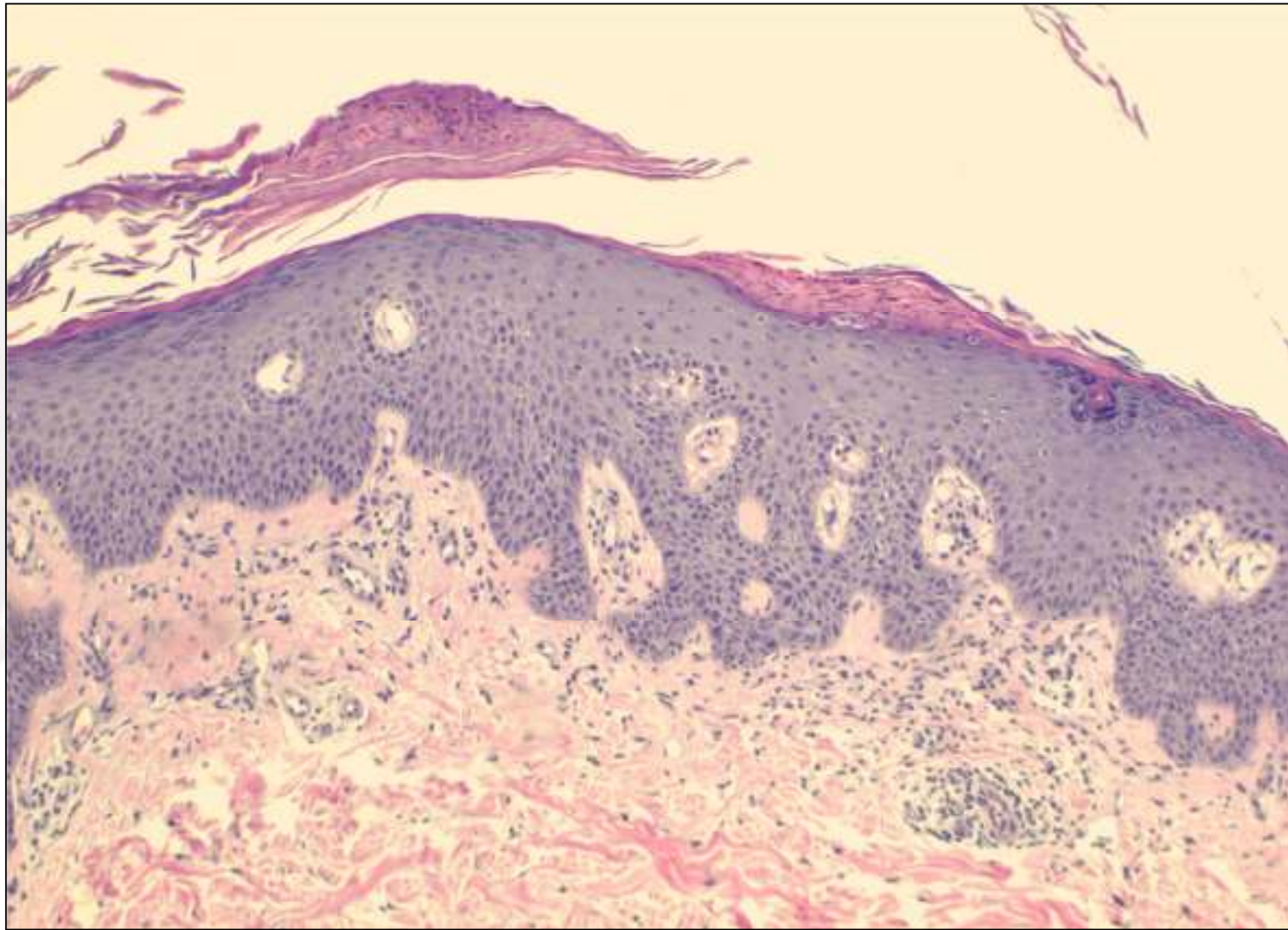
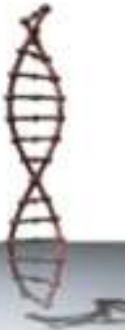


# Modificări histopatologice în Ps





# Modificări histopatologice în Ps



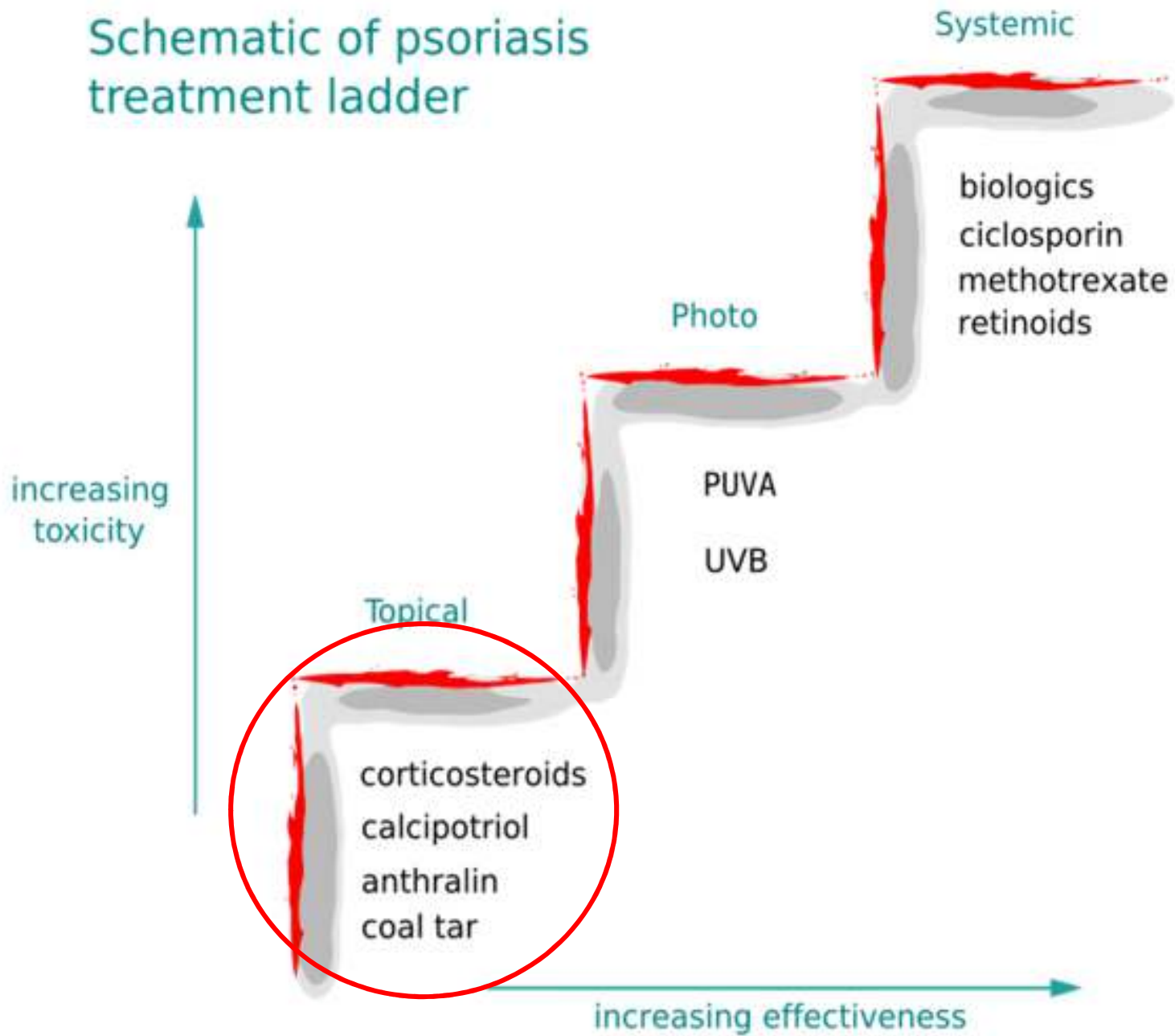
# Principiile de conduită terapeutică ale pacienților cu Ps



- Terapia depinde de forma clinică, stadiul evolutiv, gradul de extindere al erupțiilor, gradul de afectare al articulațiilor, de vârsta și sexul pacientului
- Se ține cont de contraindicațiile într-o eventuală sarcină la femei și în cazul maladiilor asociate
- Se iau în vedere reacțiile adverse posibile la administrarea unor medicații mai agresive (în cazul formelor grave sau rebele la tratament)
- Tratamentul patologiei asociate



# Schematic of psoriasis treatment ladder



## Preparate de uz topic

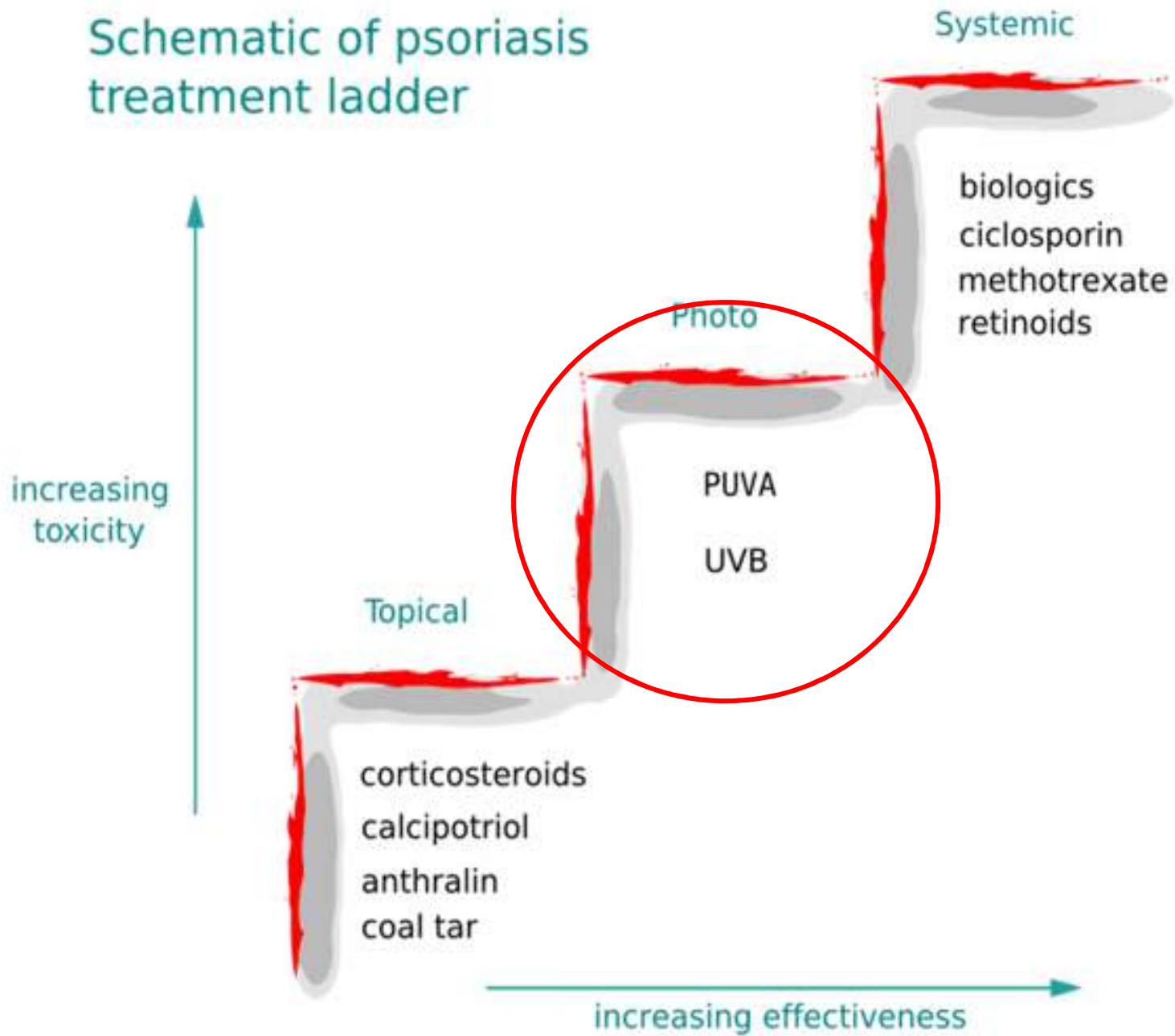
- **Glucocorticoizi topici** de potență moderată și înaltă: metilprednisolon aceponat (cremă, unguent 0,1%); mometazon furoat (cremă, unguent 0,1%); fluticazon propionat (unguent 0,05%); prednisolon acetat (unguent 0,5%).
- **Decapante și emoliente:** acid salicilic unguent 1-3%; uree unguent 5-10%;
- **Keratoplastice și reductoare (remisive)**
  - Derivați antralinici: antralina /cignolina, ditranol, antranol/ - (cremă 0,1%-2%-4%)
  - Derivați de gudron: gudron de pin (unguent 1-10%; soluții alcoolice 95%); ulei de mesteacăn (loțiuni și creme - 8%); gudron de huiă /coaltar/- (unguent. 2 – 5 – 10%; șamponuri, soluții de baie, săpunuri); ulei de cadum (aplicat limitat pe scalp - 20%); ihtioli (soluție - 2-5%, unguent. - 5-10%); naftalan (unguent - 5-20%)
- **Derivați ai vitaminei D:** calcitriol - (unguent 5%); calcipotriol (cremă, unguent 5%), tacalcitol
- **Retinoizi topici:** tazaroten 0,05% și 0,1%;
- **Inhibitori al calcineurinei:** pimecrolimus 1%; tacrolimus 0,03% și 0,1%

## Tratamentul topic combinat în psoriazis (combinațiile posibile)



	Ditranol	Corticoizi topici	Analogii vitaminei D	Retinoizii (tazaroten)	UV-A / UV-B
Ditranol		++	+	(+)	++
Corticoizi topici	++		++	++	+
Analogii vitaminei D	+	++		(+)	++
Retinoizii (tazaroten)	(+)	++	(+)		+
UV-A/UV-B	++	+	++	+	

# Schematic of psoriasis treatment ladder





## Fototerapia în Ps

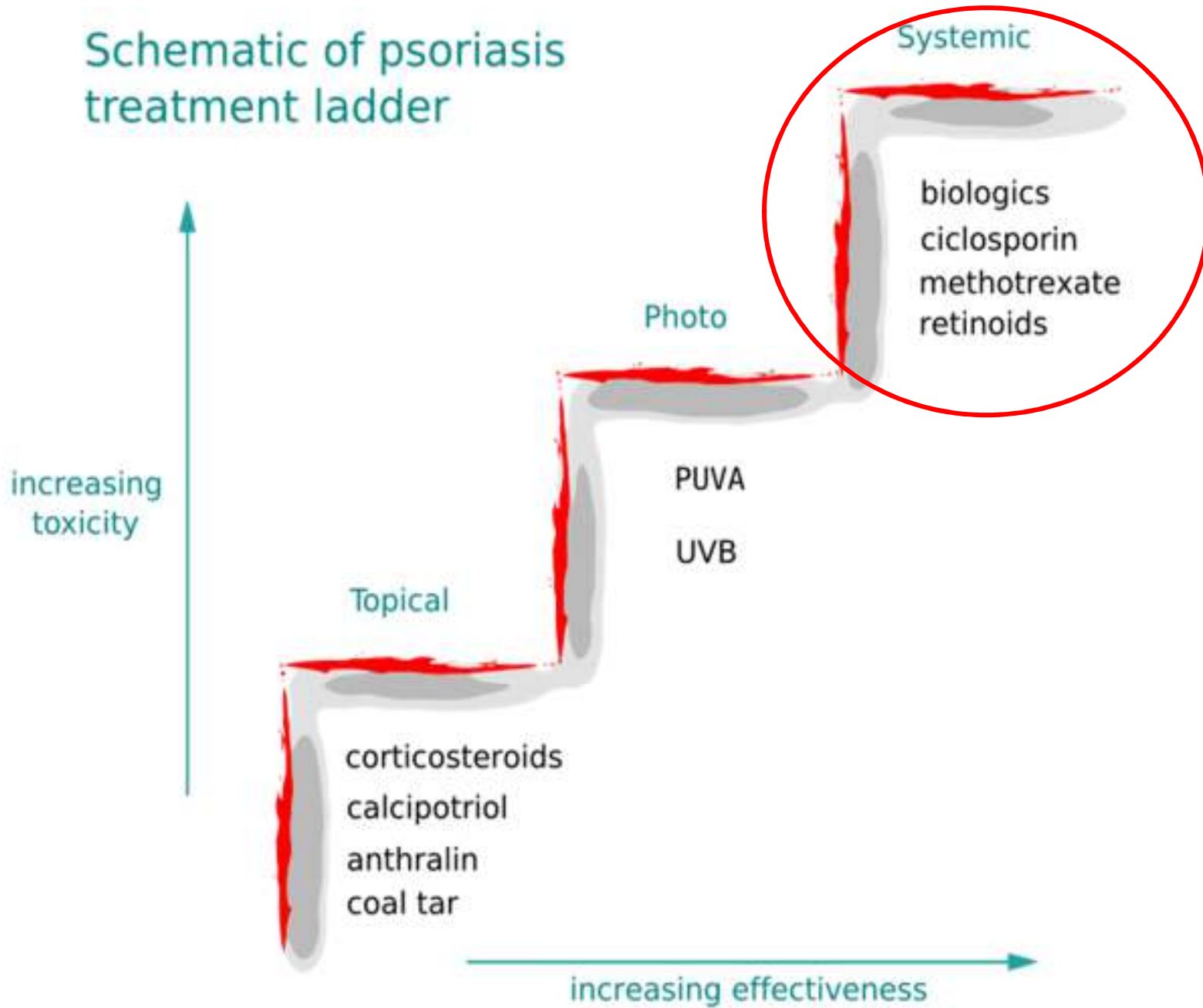
- Recomandată în formele extinse de Ps (>10% din suprafața corpului) cu excepția formelor de vară unde tratamentul respectiv este contraindicat.
- **PUVA - terapia**, Preparate fotosensibilizante (psoralene) + UVA (lungime de undă 320 - 400 nm). PUVA - terapia este una din cele mai efective metode de fototerapie, dar care totodată este soldată cu reacții adverse mai majore, în special riscul de apariție a unui cancer cutanat.
  - Combinarea PUVA cu unele remedii (de exemplu- retinoizi /**re-PUVA**/) este recomandată pentru reducerea cumulației a ultravioletelor și minimalizarea reacțiilor adverse.
- **UVB – terapia:**
  - UVB de bandă lată (TL12) cu lungime de undă 290 - 320 nm
  - UVB de bandă îngustă (TL01) cu lungime de undă 309 - 313 nm. Eficacitatea UVB de bandă îngustă este mai mare fiind foarte aproape de eficacitatea PUVA terapiei, totodată având reacții adverse mai minore.
  - Potențierea efectelor curative al UVB - terapiei poate fi căpătată prin asociere cu retinoizii aromatici (**Re-UVB**).
- **Eximer – laser – terapia (308 nm)**

# Fototerapia în combinație cu tratament topic



- Metoda **Göckermann** – LCD 5% (Liquor carbonis detergens)+ baie uleioasă peste 24 ore + UVB
- Metoda **Ingram** – baie uleioasă cu gudron (baie salină) + UVB + ditranol (analogii vitaminei D)

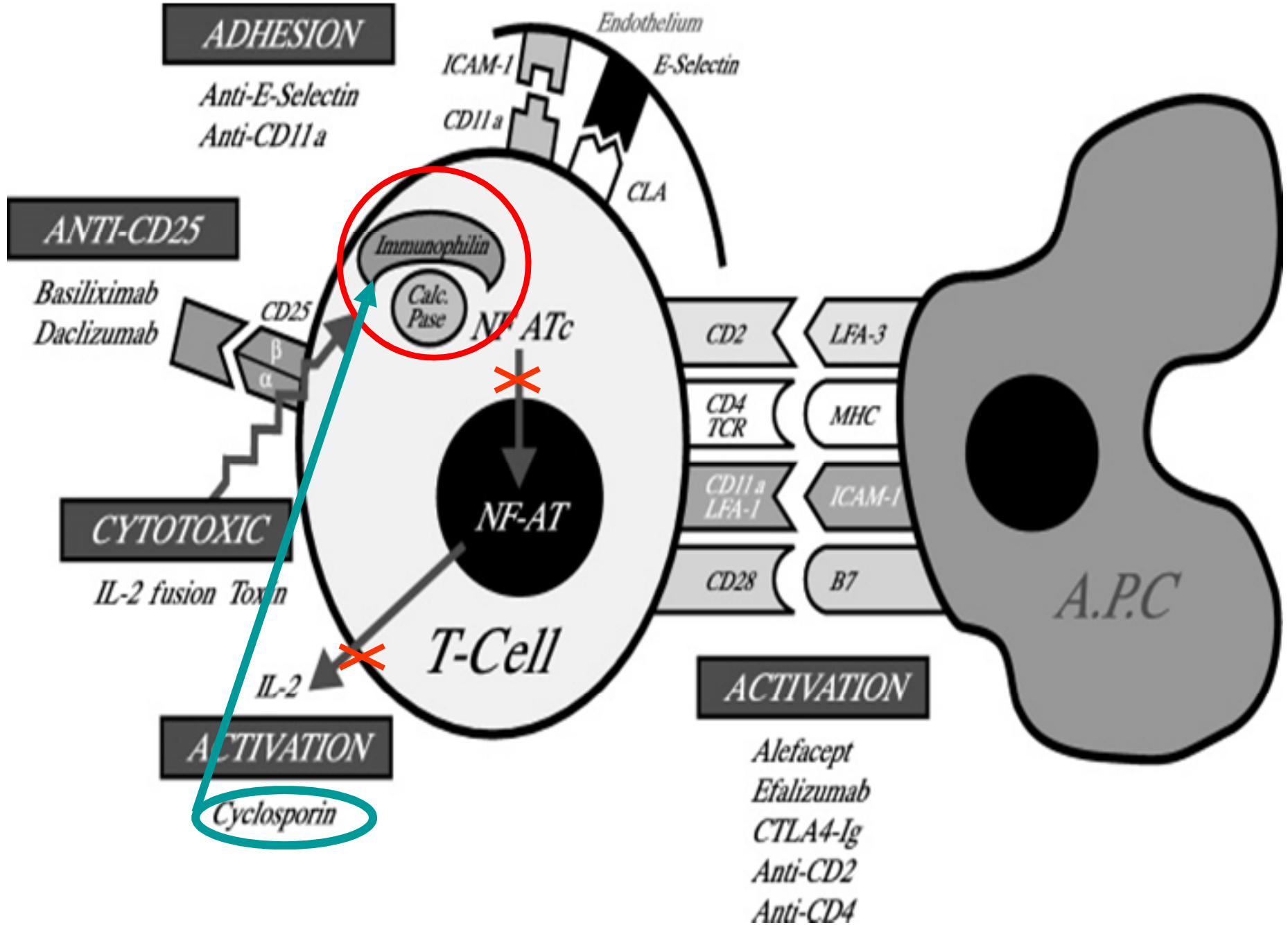
# Schematic of psoriasis treatment ladder



## Tratamentul sistemic al psoriazisului (preparate non-biologice)

- **Ciclosporina** – Preparat imunosupresiv care acționează direct asupra limocitelor T. Inhibând calcineurina și respectiv expresia NFkB în nucleul K
- **Eterii acidului fumaric** –Inhibitori de celule non-T specifice care produc schimbări în producția de citokine
- **Metotrexat** –antagonistul acidului folic, care blochează sinteza purinelor, și astfel inhibă sinteza ADN-ului și respectiv replicarea celulară. De asemenea are acțiune supresivă asupra limfocitelor –T
- **Retinoizii aromatici** – (acitretin) determina normalizarea proliferării, diferențierii și cornificării keratinocitelor prin blocarea receptorilor specifici RAR în nucleu





**2003**  
INVESTING GUIDE

**MUTUAL FUNDS FOR THE LONG HAUL**

**U.S. News** & WORLD REPORT  
JANUARY 20, 2003 [www.usnews.com](http://www.usnews.com)

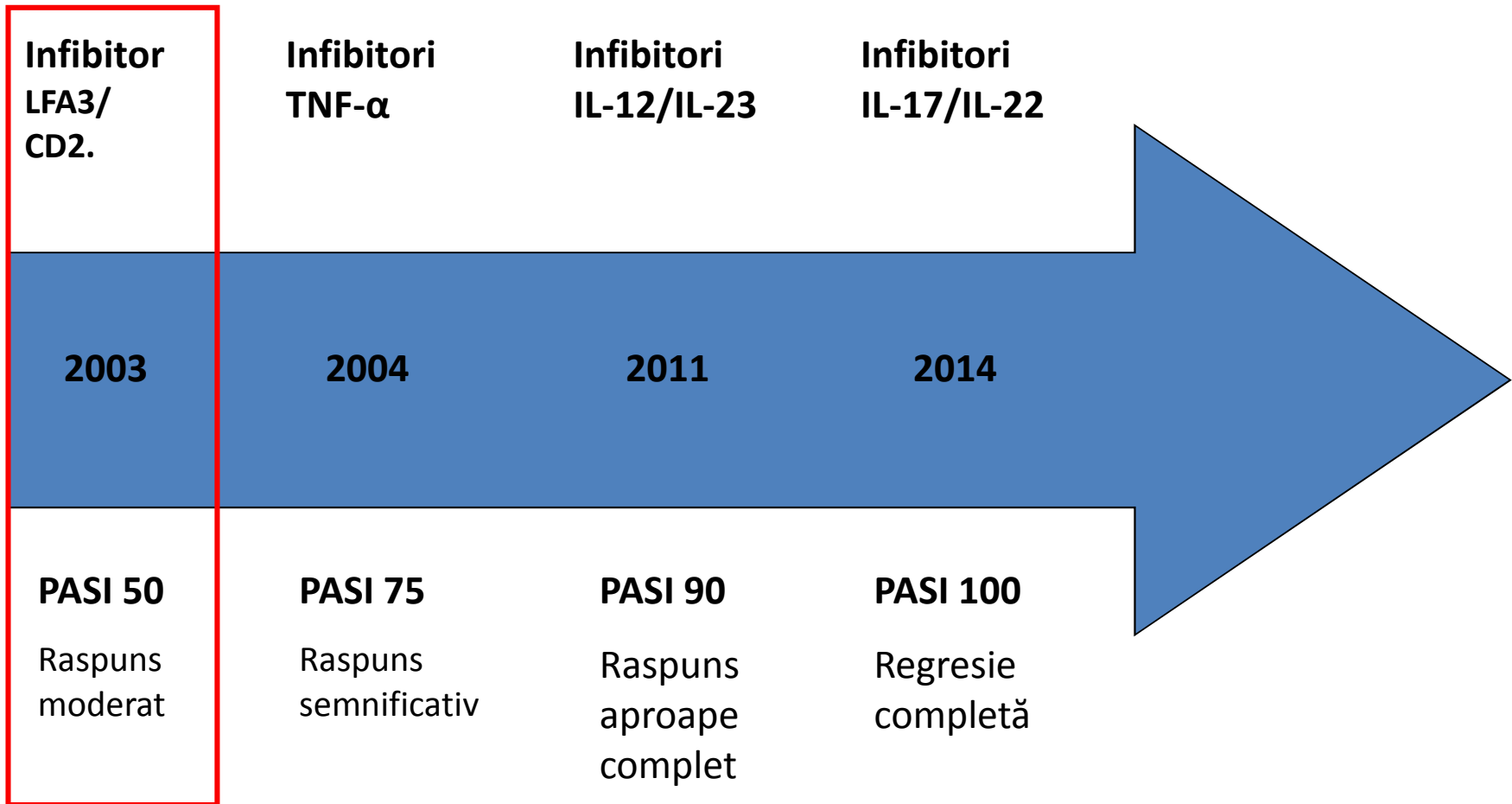
# THIS DRUG'S FOR YOU

**NEW TARGETED  
MEDICINES PROMISE  
BREAKTHROUGH  
CURES**



8009PCY4 8880R-RT LIT&C-031

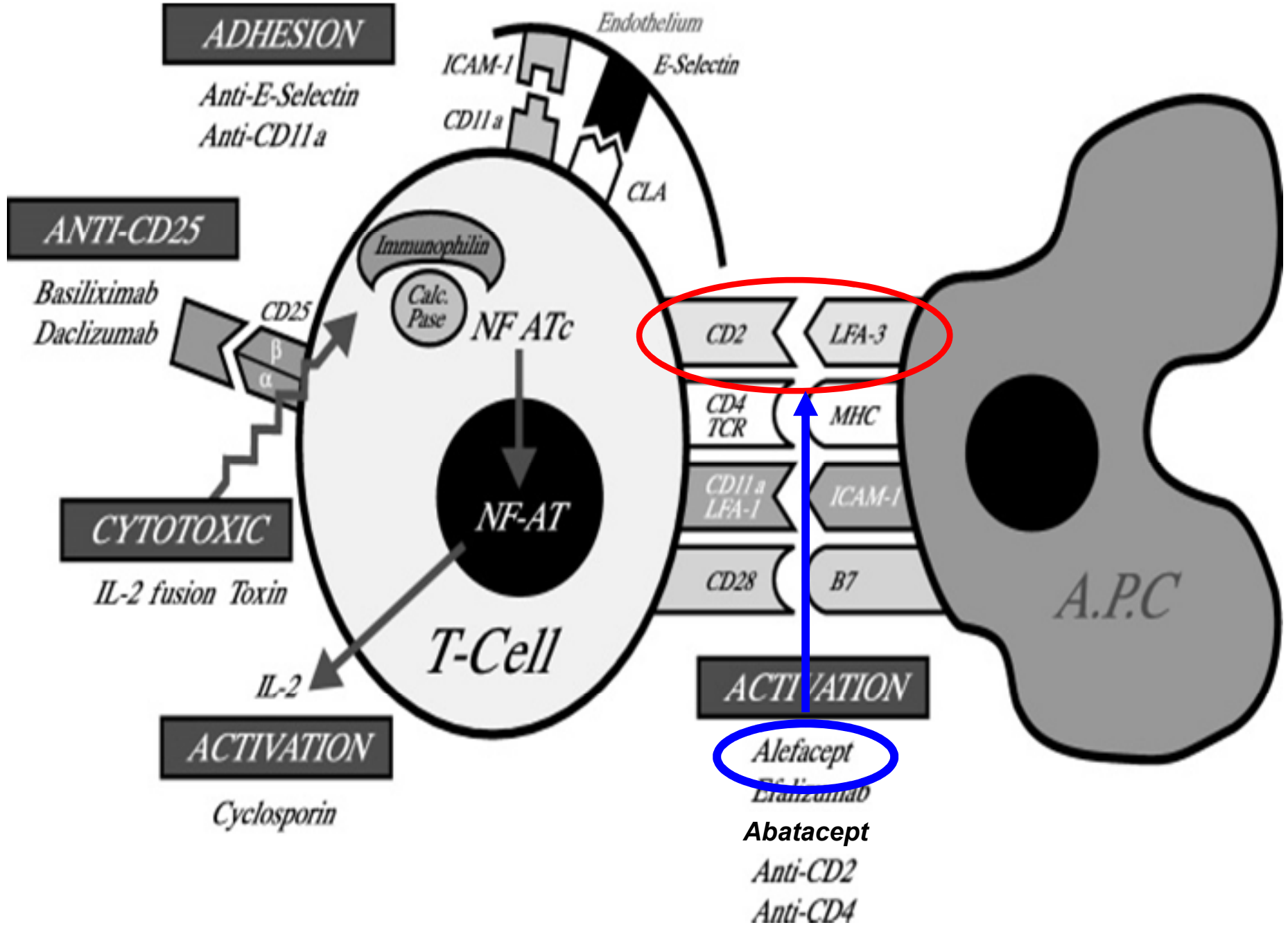
# Evoluția în timp a preparatelor biologice și răspuns PASI



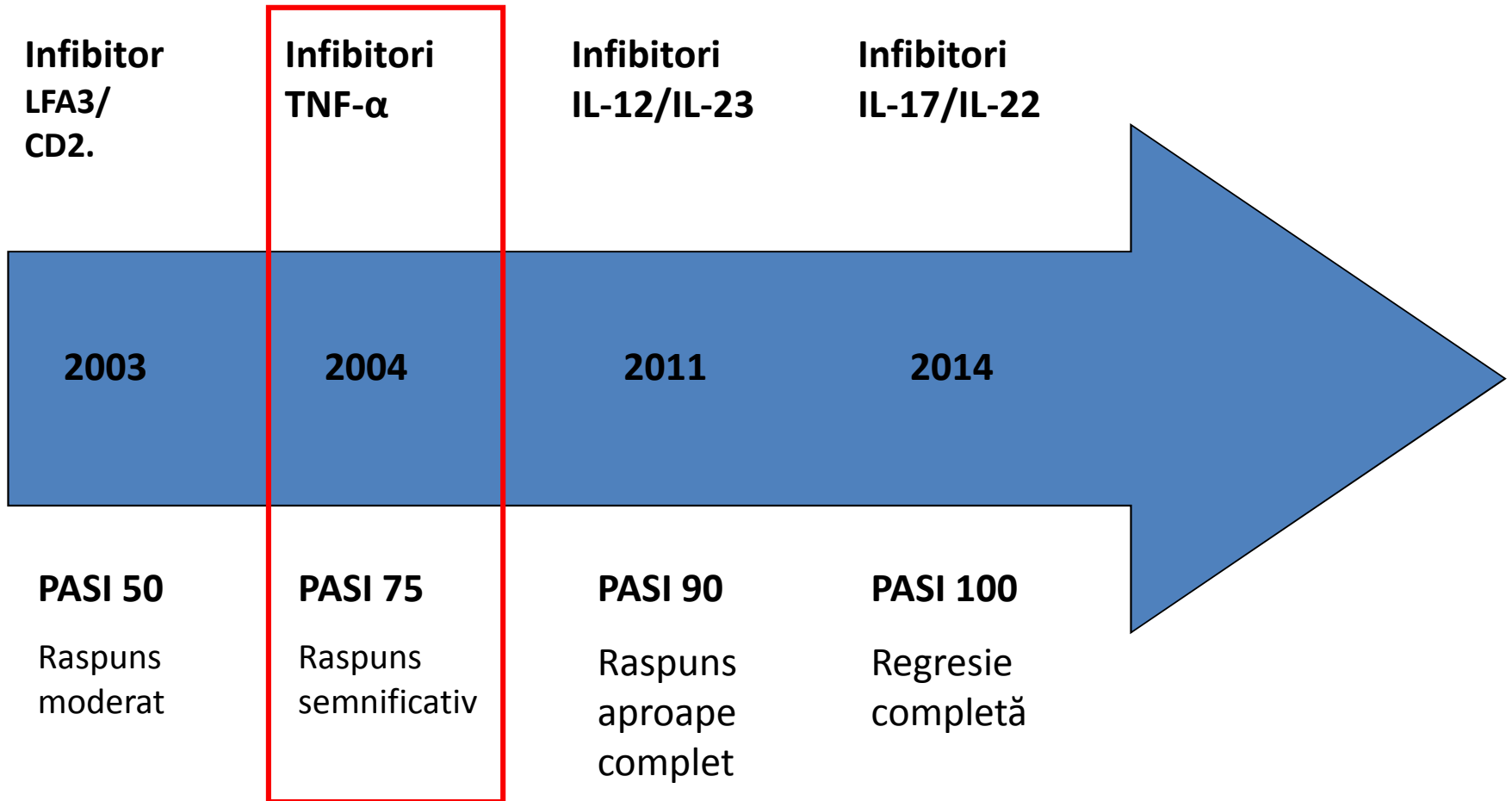
## Primele preparate biologice disponibile in psoriazis

Produsul	M / acțiune	Dozaj și m/administrare
<b>Efalizumab</b> – (Raptiva) interzis de FDA și EMEA	Blochează CD11a subunitatea al LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen 1)	
<b>Alefacept</b> – nu în Europa	Blochează molec. costimulatoare LFA-3/CD2	
<b>Infliximab</b> (Remicade) – 149 kDa, Ac monoclonal chimeric umanizat, iv	Cupleaza TNF- $\alpha$	I/venos 5 mg/kg (0;2;6 săptămână Apoi la fiecare 8 săpt
<b>Adalimumab</b> (Humira) – 148 kDa, Ac monoclonal uman	Cupleaza TNF- $\alpha$	Subcutan: 1 doză – 80 mg Apoi peste o săptămână câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni
<b>Etanercept</b> (Enbrel) 150 kDa, proteină de fuziune rec TNF p75,	Cuplează TNF- $\alpha$ si LT (TNF- $\beta$ )	Subcutan două ori pe săpt. Câte 25; 50 mg, sau câte 50 mg/săpt
<b>Ustekinumab</b> (Stelara) –Ac monoclonal anti IL 12 și IL 23	Blochează p-40 din IL-12 și IL-23	Subcutan câte 45 mg (0; 4; 12 săptămână), apoi la fiecare 3 luni



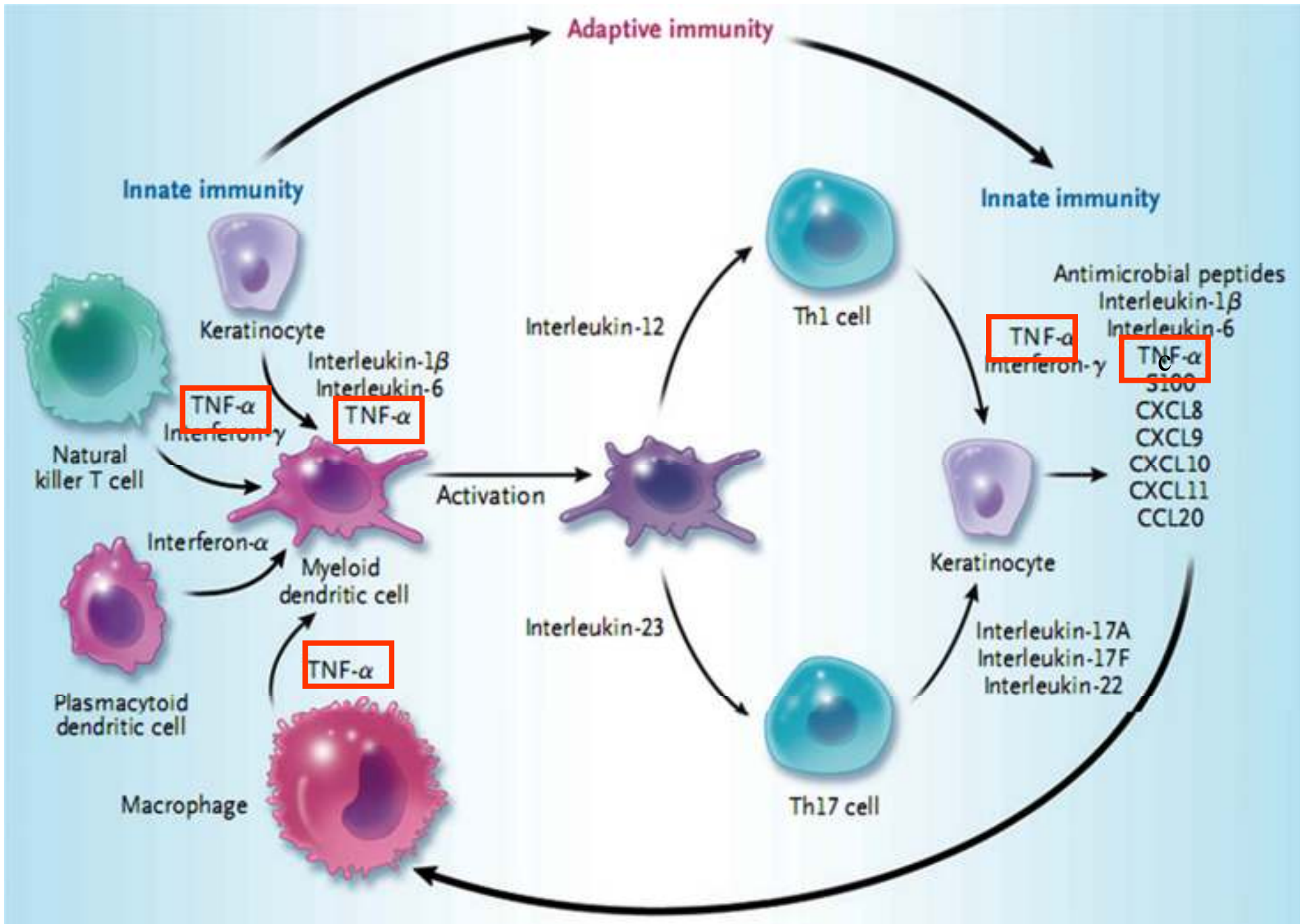


# Evoluția în timp a preparatelor biologice și răspuns PASI



## Primele preparate biologice disponibile in psoriazis

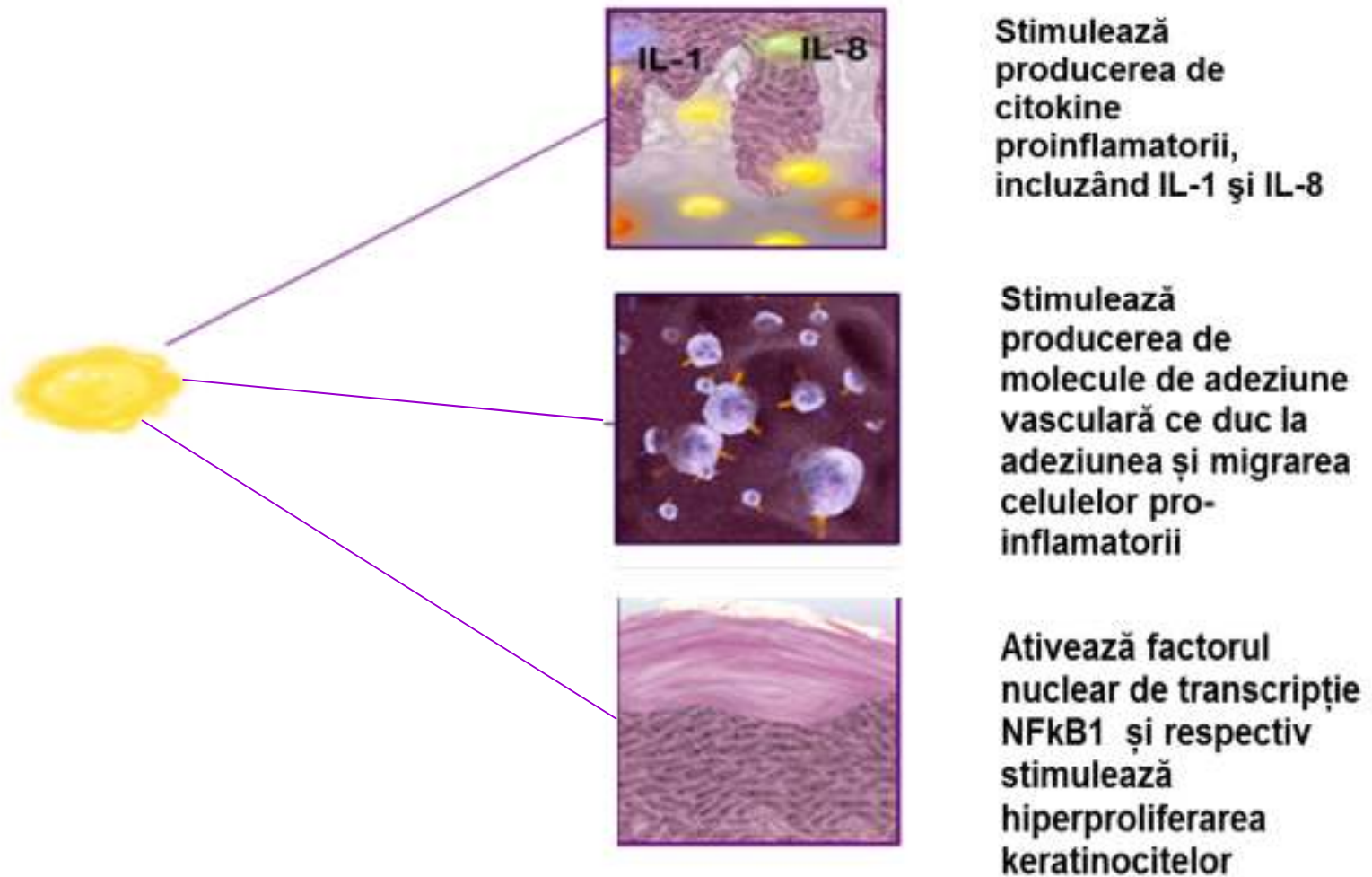
Produsul	M / acțiune	Dozaj și m/administrare
<b>Infliximab</b> (Remicade) – 149 kDa, Ac monoclonal chimeric umanizat, iv	Cupleaza TNF- $\alpha$	I/venos 5 mg/kg (0;2;6 săptămână Apoi la fiecare 8 săpt
<b>Adalimumab</b> (Humira) – 148 kDa, Ac monoclonal uman	Cupleaza TNF- $\alpha$	Subcutan: 1 doză – 80 mg Apoi peste o săptămână câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni
<b>Etanercept</b> (Enbrel) 150 kDa, proteină de fuziune rec TNF p75,	Cuplează TNF- $\alpha$ si LT (TNF- $\beta$ )	Subcutan două ori pe săpt. Câte 25; 50 mg, sau câte 50 mg/săpt
<i>Efalizumab – (Raptiva) interzis de EMEA</i>	<i>Blochează CD11a subunitatea al LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen 1)</i>	
<i>Alefacept – nu în Europa</i>	<i>Blochează molec. costimulatoare LFA-3/CD2</i>	
<b>Ustekinumab</b> (Stelara) –Ac monoclonal anti IL 12 și IL 23	Blochează p-40 din IL-12 și IL-23	Subcutan câte 45 mg (0; 4; 12 săptămână), apoi la fiecare 3 luni



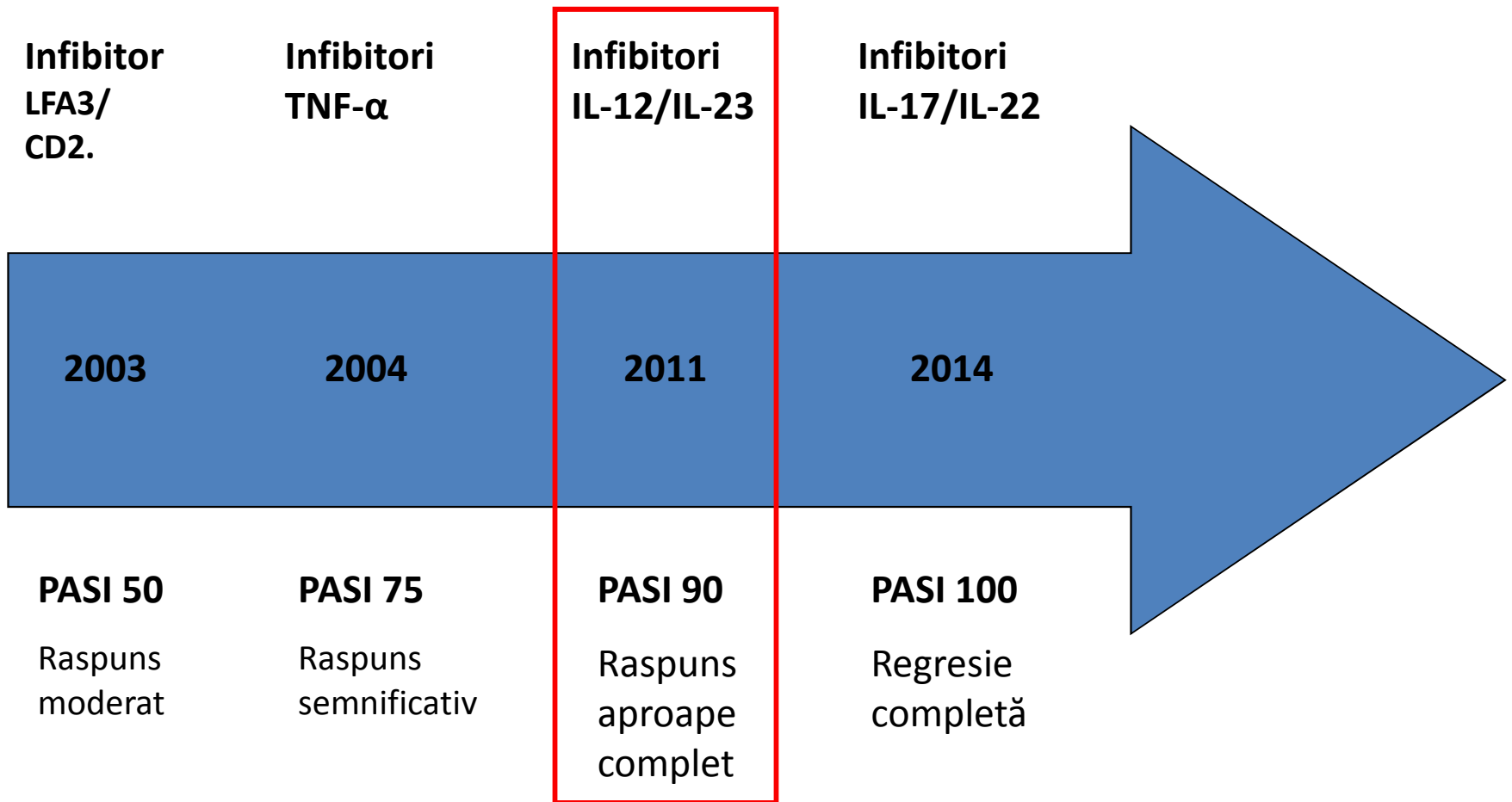
Frank O. Nestle, M.D., Daniel H. et. al. Psoriasis, mechanisms of disease. The New England Journal of Medicine 2009.



# Rolul **TNF- $\alpha$** în formarea plăcii de psoriazis



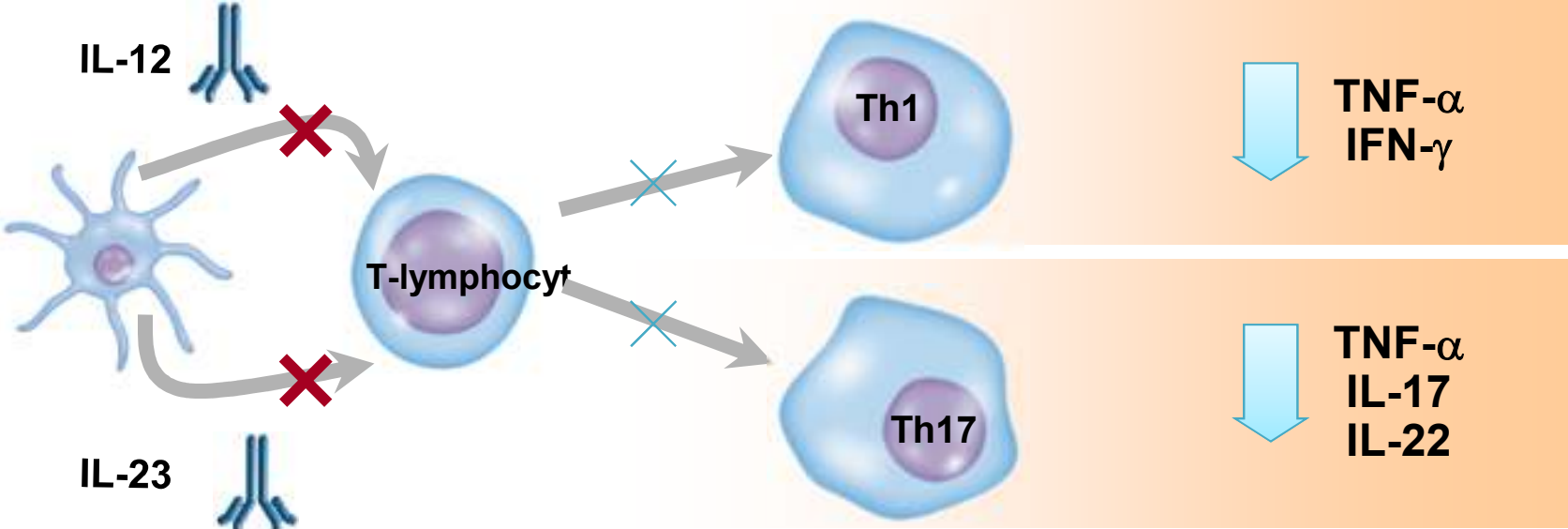
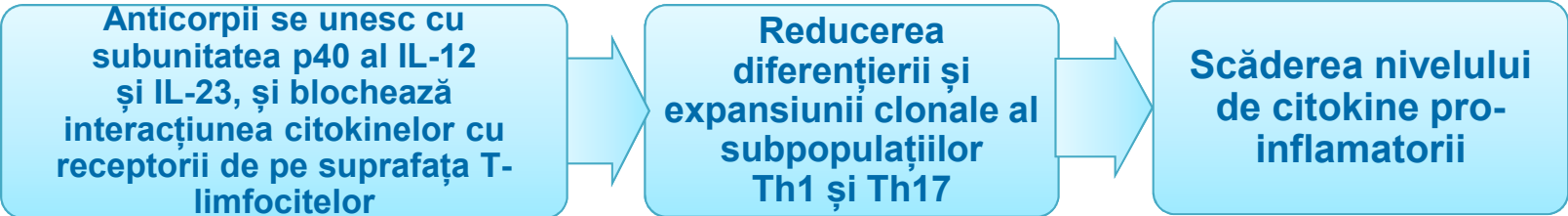
# Evoluția în timp a preparatelor biologice și răspuns PASI



## Primele preparate biologice disponibile in psoriazis

Produsul	M / acțiune	Dozaj și m/administrare
<b>Infliximab</b> (Remicade) – 149 kDa, Ac monoclonal chimeric umanizat, iv	Cupleaza TNF- $\alpha$	I/venos 5 mg/kg (0;2;6 săptămână Apoi la fiecare 8 săpt
<b>Adalimumab</b> (Humira) – 148 kDa, Ac monoclonal uman	Cupleaza TNF- $\alpha$	Subcutan: 1 doză – 80 mg Apoi peste o săptămână câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni
<b>Etanercept</b> (Enbrel) 150 kDa, proteină de fuziune rec TNF p75,	Cuplează TNF- $\alpha$ si LT (TNF- $\beta$ )	Subcutan două ori pe săpt. Câte 25; 50 mg, sau câte 50 mg/săpt
<i>Efalizumab – (Raptiva) interzis de EMEA</i>	<i>Blochează CD11a subunitatea al LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen 1)</i>	
<i>Alefacept – nu în Europa</i>	<i>Blochează molec. costimulatoare LFA-3/CD2</i>	
<b>Ustekinumab</b> (Stelara) –Ac monoclonal anti IL 12 și IL 23	<b>Blochează p-40 din IL-12 și IL-23</b>	Subcutan câte 45 mg (0; 4; 12 săptămână), apoi la fiecare 3 luni

# Mecanismul de acțiune al ustekinumabului (STELARA)





# Inhibitori IL-23 în tratamentul psoriazisului

**Tildrakizumab** -Un anticorp monoclonal conceput pentru tratamentul afecțiunilor inflamatorii mediate imunologic. Blochează IL-23, o citokină care joacă un rol important în gestionarea sistemului imunitar și boli autoimune.

**Studiu de Faza II-a (2013), n=355 pacienți**

Doza(mg)	PASI 75,12 săptămîni
5	33%
25	64%
100	66%
200	74%

**Guselkumab**-un anticorp monoclonal conceput pentru tratamentul psoriazisului. Blochează IL-23.

IL-23 este o citokină, care joacă un rol important în gestionarea sistemului imunitar și boli autoimune.

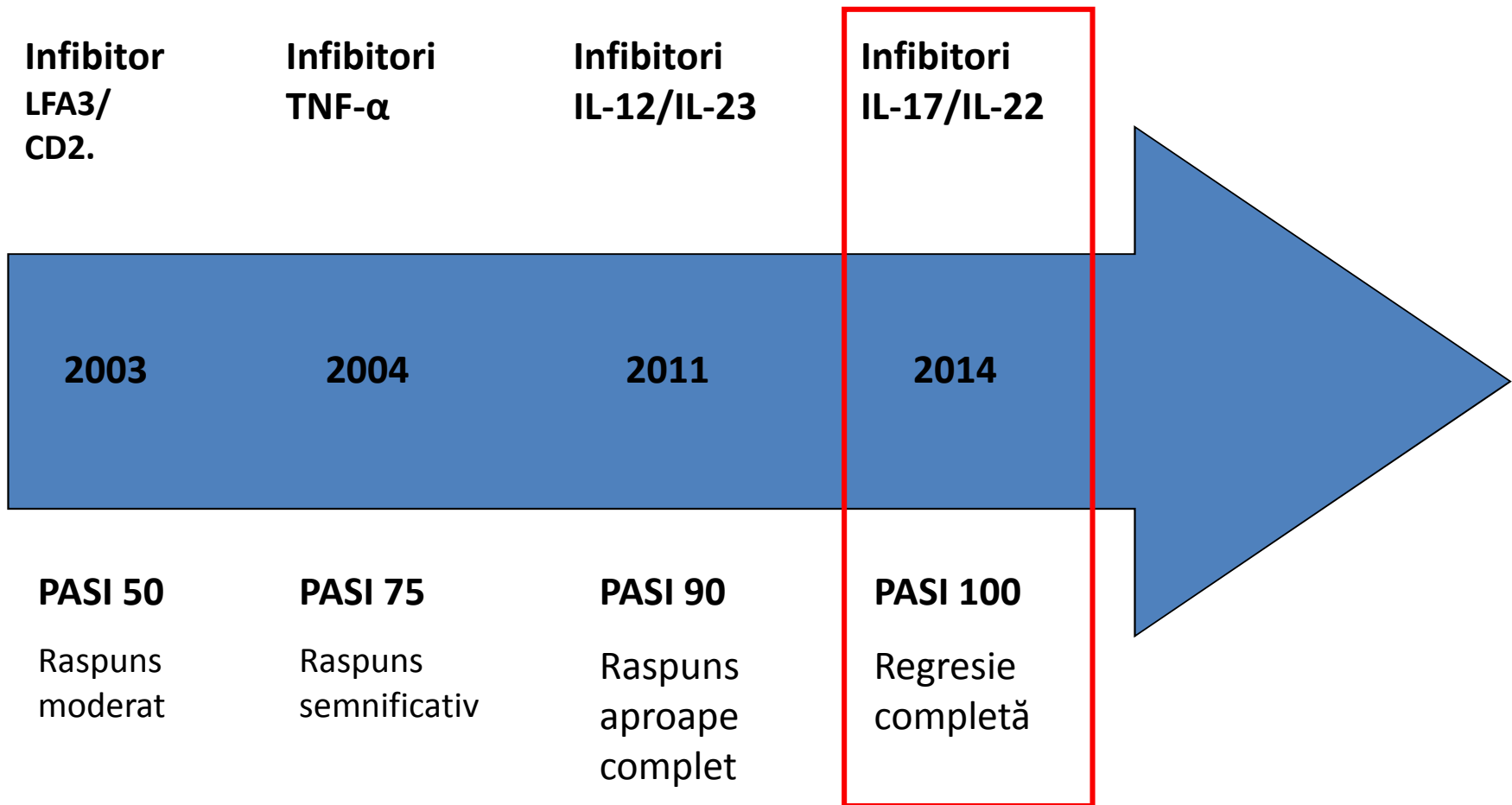
**Studiu de Faza II-a(2014).**

Doza(mg)	PASI 75,12 săptămîni
10	50%
30	60%
100	60%
300	100%
Placebo	0

1 Interleukin Inhibitors in Brief. Phase 2 study tildrakizumab. 2013

2 Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. Allergy Clin Immunol 2014

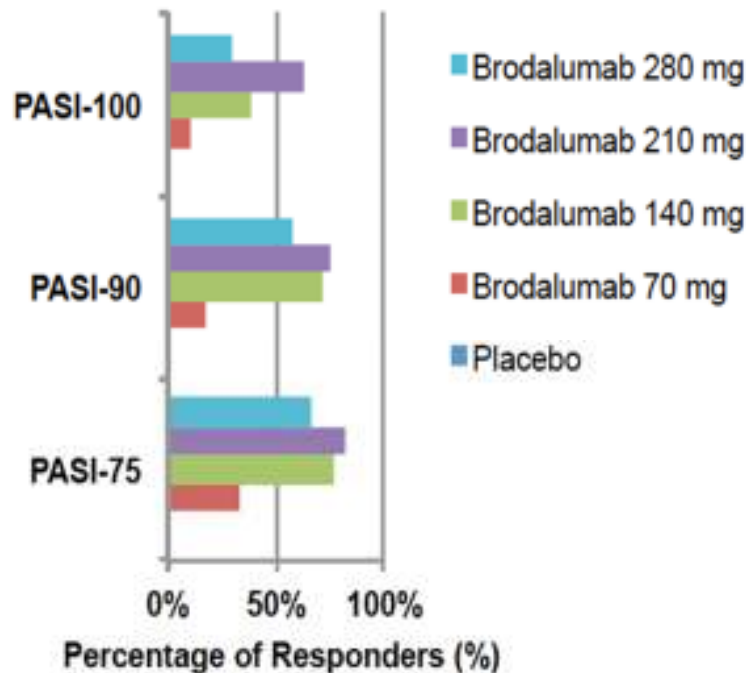
# Evoluția în timp a preparatelor biologice și răspuns PASI



# Inhibitori IL-17 în tratamentul psoriazisului

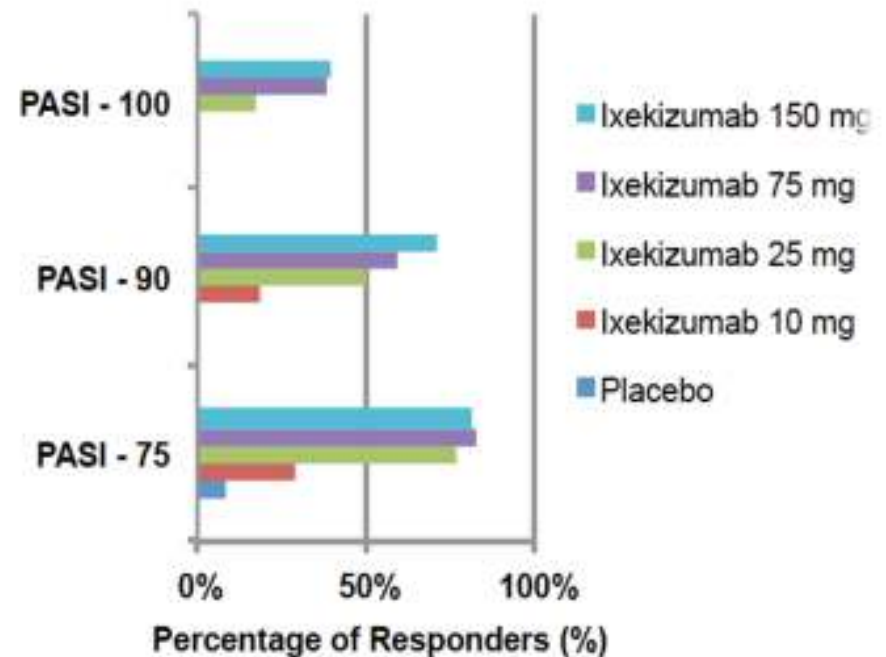
**Brodalumab**-este un anticorp monoclonal uman IgG2 care se leagă și blochează IL-17A.

- Rata de răspuns PASI 75,90,100



**Ixekizumab**-este un anticorp monoclonal umanizat IgG4 care se leagă și blochează IL-17A.

- Rata de răspuns PASI 75,90,100



1. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis N Engl J Med 2015;
2. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (IXORA-S) 2016

# Molecule mici

Mai multe molecule mici sunt în curs de investigare pentru tratamentul psoriazisului, incluzând :

- **inhibitori ai fosfodiesterazei (PDE);**
- **inhibitori JAK ;**
- **receptor agoniștilor de adenozină A3.**
- **Apremilast**-disponibil pe cale orală, moleculă mică, inhibitor specific al PDE-4, care funcționează intracelular.
- **Tofacitinib**-este un inhibitor al căii de semnalizare JAK1 și JAK3. În prezent este studiat pentru tratamentul psoriazisul în plăci.
- **Ruxolitinib**- un inhibitor JAK, inhibă preferențial JAK1 și JAK 2. Recent au fost dezvoltate unguente ruxolitinib de 0,5%; 1% și 1,5%. Aplicarea topică a fost bine tolerată, având doar câteva efecte adverse ușoare.