
1. INTRODUZIONE

1.1 PSORIASI

“La psoriasi è una dermatite eritemato-squamosa a decorso cronico, su base genetica, con patogenesi complessa, prevalenza immunitaria, caratterizzata da eruzioni eritemato-desquamanti a margini netti e di varia dimensione. Prevede fasi di miglioramento, di remissione spontanea e d’esacerbazione. È spesso associata ad artropatia.” (1).

È una delle più comuni malattie infiammatorie della cute. Benché sia raramente una malattia di gravità tale da mettere in pericolo la sopravvivenza del paziente, la psoriasi può essere altamente onerosa, sia dal punto di vista sociale, che da quello economico (2).

L’andamento della psoriasi presenta remissioni e recidive e il passaggio dalla forma genotipica latente a quella fenotipica o clinica è stabilito da fattori scatenanti. Questi possono essere esogeni ed endogeni e sono clinicamente conosciuti, anche se non sono noti i meccanismi d’azione. È nota l’azione scatenante dei traumi emotivi, fisici e dei fattori ambientali, tra le quali troviamo le infezioni da streptococco.

1.1.1 EZIOPATOGENESI

Abbiamo affermato che la psoriasi ha una base genetica e che ha patogenesi complessa. Molti fattori sono implicati nella genesi della malattia: la componente ereditaria è avvalorata da una spiccata familiarità, che stabilisce la predisposizione alla malattia.

Al momento attuale le numerose ricerche hanno portato a pensare all'esistenza di un'alterazione immunologica. Da molti autori la psoriasi è definita come "malattia autoimmune". L'eziopatogenesi però è ancora argomento di dibattito.

Non è ancora noto quale fenomeno, tra l'iperproliferazione cheratinocitaria e la presenza di linfociti T, sia alla base della malattia.

Non è chiaro se l'alterazione primaria riguardi i cheratinociti oppure le cellule T dell'infiltrato infiammatorio, riscontrabile nelle aree colpite.

Molti studiosi riferiscono che le cellule T sarebbero coinvolte nella fisiopatologia della psoriasi.

Le alterazioni cutanee sarebbero attribuibili ad una risposta immunitaria nel derma, mediata dai linfociti T e associata alla sintesi di numerose citochine. Le cellule T attivate determinerebbero l'iperproliferazione dei cheratinociti.

1.1.2 FISIOPATOLOGIA

Si tratta prima di tutto di una **dermatite**, cioè di un'inflammazione del derma.

Il **derma** è lo strato intermedio della cute, sottostante all'epidermide, che, invece, si trova più in superficie, e soprastante al sottocute, strato più profondo di tessuto adiposo.

Il derma è un tessuto d'origine mesenchimale, costituito da tre componenti:

1. fibrosa: fibre elastiche, fibre collagene, fibre reticolari;
2. cellulare: fibroblasti (che sintetizzano il tropocollagene, l'elastina e i mucopolisaccaridi), mastociti (sintetizzano eparina, istamina, acido ialuronico), cellule d'origine ematica (monoliti, istiociti, macrofagi)
3. sostanza fondamentale, all'interno della quale sono contenuti i vasi sanguigni, linfatici, i nervi e gli annessi cutanei (follicoli piliferi, ghiandole sebacee, ghiandole sudoripare apocrine, eccrine e unghie); è costituita da acqua. Proteine plasmatiche, ioni, glucosio e mucopolisaccaridi (acido ialuronico, acido condroitinsolfonico).

Questo tessuto è importante, non solo perché sostiene l'epidermide e gli annessi, ma anche perché li nutre, mediante la vascolarizzazione, che a questi manca.

Nel derma sono presenti due grandi plessi vascolari, il superficiale e il profondo, costituiti da arteriole e venule, che decorrono parallelamente alla superficie cutanea.

Tornando alla nostra definizione di psoriasi, affermavamo che è caratterizzata da **manifestazioni eritomato-desquamanti**.

In questo caso è bene parlare un po' anche dell'epidermide, che è la zona primariamente interessata.

L'**epidermide** è un epitelio polistratificato ad elementi labili.

La cellula costituente questo tessuto è il **cheratinocita**, che presenta differenziazioni strutturali ed evolutive particolari, tali da determinare una suddivisione strutturale ed una funzionale del tessuto.

Strutturalmente può essere suddiviso in cinque strati: *basale, spinoso, granuloso, lucido, corneo*.

Dal punto di vista funzionale può essere diviso in *germinativo e differenziativo*.

Della struttura parleremo poco più avanti.

Riguardo alla suddivisione funzionale si deve affermare che fisiologicamente il cheratinocita migra da una sede basale e germinativa epidermica verso la superficie, passando per le varie fasi differenziative, subendo un processo di maturazione definito **cheratinizzazione**, fino ad essere eliminato. Nello strato più superficiale, infatti, quello corneo, le cellule, ormai morte e anucleate, sono eliminate.

Esiste un equilibrio tra le cellule prodotte dallo strato germinativo e le cellule eliminate da quello corneo, in modo tale da mantenere un omeostasi fisiologica.

In particolari condizioni patologiche quest'equilibrio non è mantenuto, come nella psoriasi. Ma questo processo lo spiegheremo più avanti.

Il cheratinocita ha diverse funzioni:

- assicura integrità all'epidermide
- limita la perdita d'acqua
- limita l'ingresso a sostanze esogene, che siano tossiche, microbiche o radioattive (attraverso la melanina).

Nello strato basale, lo strato più profondo e in contatto con il derma, esistono due sottopopolazioni di cheratinociti. Una che ha il compito di ancorare l'epidermide al derma, l'altra che ha lo scopo di produrre altre cellule figlie. Corrisponde con lo strato germinativo.

Successivamente le cellule migrano verso la superficie, costituendo lo strato spinoso o Malpighiano. Le cellule in questa fase della loro maturazione assumono una caratteristica specifica: risultano legate tra loro mediante dei processi spinosi, dei desmosomi, che hanno il compito di effettuare gli scambi metabolici e lo spostamento verso la superficie.

Nella fase successiva le cellule appaiono ripiene di granuli, per questo il nuovo strato è chiamato granuloso. Il citoplasma è farcito di una sostanza solida, granulata, la **cheratoialina**.

Nello strato lucido le cellule mostrano un nucleo atrofico e sono piene di grosse gocce dense di eleidina. Le fibre cheratiniche sono quasi del tutto compatte.

Il processo si completa, quindi, nello strato più esterno, quello corneo. Le cellule sono appiattite, enucleate, con spessa membrana cheratinica. La cheratina conferisce alle cellule cornee una spiccata resistenza agli enzimi proteolitici, agli acidi e agli alcali.

Le caratteristiche strutturali e la pluristratificazione conferiscono allo strato corneo resistenza anche agli insulti meccanici esterni e permeabilità selettiva nei confronti di sostanze esogene ed endogene.

Lo strato è poi sottoposto a sfaldamento, all'eliminazione delle cellule più vecchie. Le cellule che si trovano a subire questo processo, che ha la funzione di rinnovare l'epidermide, costituiscono lo **stratum sjunotum**.

Quindi **per cheratinizzazione s'intende quella particolare evoluzione delle cellule epiteliali, che conduce alla formazione di sostanza cheratinica costituita da proteina fibrose e sostanza amorfa, che si completa in 28 giorni.**

I principali eventi sono:

- la formazione dei tonofilamenti
- formazione di cheratojalina
- ispessimento delle membrane cellulari
- aggregazione delle fibre cheratiniche.

Il processo evolutivo del cheratinocita avviene attraverso tre processi fondamentali:

1. modificazione della sintesi delle cheratine
2. sviluppo di un involucro intracellulare corneo insolubile
3. espressione di particolari lipidi intracellulari.

1-

Le cellule basali producono delle **cheratine**, la 5 e la 14, ma con la differenziazione i cheratinociti producono nello strato spinoso altre cheratine, la 1 e la 10. Negli strati granuloso e corneo la cheratina è aggregata da una sostanza proteica, la **filaggrina**.

2-

Nello strato spinoso i cheratinociti producono una proteina, l'**involucrina**, che creerà un involucro corneo all'interno della membrana plasmatica. La **loricrina**, invece, farà aderire i filamenti di cheratina all'involucro corneo.

3-

Infine intervengono i **corpi di Odland**, orfanelli lamellari, presenti nel granuloso. Questi secernono sostanze lipidiche, che tra il granuloso e il corneo contribuiscono alla formazione del *film idrolipidico*.

La cute nel suo insieme ha quindi due funzioni principali:

- TERMOREGOLATIVA —→ Attraverso la perdita d'acqua trans-epidermica (sudore ghiandole eccrine)
—→ Attraverso il flusso dei vasi dermici
- SENSORIALE TERMICO E TATTILE —→ attraverso terminazioni nervose specifiche, importanti soprattutto per l'avvio e la regolazione delle risposte immunitarie e infiammatorie. La funzione immunitaria è effettuata mediante le cellule di LANGHERANS; quello infiammatorio da cellule dendritiche, i mastociti e i mediatori solubili (citochine e neuropeptidi).

Ora che sono state definite le basi anatomiche della cute, indispensabili per comprendere i processi patologici cui può essere sottoposta, si può tornare a parlare di quelle condizioni che caratterizzano la psoriasi.

Il derma, come abbiamo già detto, è colpito da infiammazione, l'epidermide dalle manifestazioni eritemato-squamose.

Gli eventi patologici cutanei, che alterano il ciclo fisiologico di cheratinizzazione nella psoriasi sono:

IPERPLASIA EPIDERMICA

IPERCHERATOSI

PARACHERATOSI

FLOGOSI DERMOEPIDERMICA

Per IPERPLASIA EPIDERMICA s'intende un aumento del numero delle cellule cheratinocitiche con disposizione piuttosto regolare delle stesse, conseguente ad uno stimolo particolare. Questa si accompagna all'aumento del ritmo mitotico, vale a dire ad un aumentato *turnover*, di circa 8 volte, indotto da alterazioni funzionali delle cellule, che riguardano le citochine. Per questo il cheratinocita basale raggiunge lo strato corneo in 4 giorni.

Alla base di questo fenomeno potrebbe esistere un'interazione tra i linfociti Th1, alcune citochine (come IFN-gamma) e cheratinociti.

Per IPERCHERATOSI s'intende ispessimento dello strato corneo.

Per PARACHERATOSI s'intende cheratinizzazione imperfetta con persistenza dei nuclei cellulari in seno allo strato corneo.

Probabilmente le molecole responsabili di tale intreccio biologico sono le citochine, sintetizzate dai cheratinociti, dai linfociti T, dalle cellule infiammatorie: fibroblasti, dendrociti, cellule di Langherans, endotelociti. Nei soggetti psoriasici le citochine possono avere effetto mitogeno sui cheratinociti, attraverso l'espressione di ligandi e un'alterata espressione recettoriale, oppure effetto inibente la crescita cheratinocitica. Altri hanno funzione mitogena per i cheratinociti, ma anche per i linfociti.

I fattori più coinvolti sono:

- MITOGENI PER CHERATINOCITI
- fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF1)
- fattore di crescita epidermico (EGF)
- fattore di crescita trasformante (TGF-alfa)
- fattore di crescita dei fibroblasti (FGF)
- fattore di derivazione piastrinica (PDGF)

□ INIBITORI CRESCITA DEI CHERATINOCITI

-TGF

□ MITOGENI PER CHERATINOCITI E LINFOCITI T

-IL-6

-IL-8 (si ritengono responsabili anche dell'attività chemiotattica dei PMN).

Intervengono poi anche altre citochine che agiscono a diversi livelli. Il TNF-alfa, prodotto dai macrofagi, per esempio ha la capacità di collegare la proliferazione alla flogosi locale. L'IFN-gamma, altro esempio, prodotto dai linfociti T, induce sui cheratinociti l'espressione di recettori capaci di amplificare la risposta immune.

Possiamo trarre da tutto questo che la psoriasi sia causata da un'alterazione delle funzioni cellulari, che sono regolate a vari livelli:

- dalla concentrazione delle citochine
- dalla regolazione recettoriale
- dall'interazione tra le diverse citochine.

La presenza di linfociti T attivati è un altro fattore importante della psoriasi, CD4+ e CD8+. Questi esprimono i recettori per IL-2 soprattutto in presenza di lesioni attive.