

e-ISSN: 2345-0592

**Online issue**

Indexed in *Index Copernicus*

**Medical Sciences**

Official website:

[www.medicosciences.com](http://www.medicosciences.com)



## Overview of etiology, diagnosis and management of psoriasis disease

Ilona Šakuro<sup>1</sup>, Greta Reikertaitė<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Lithuanian University of Health Sciences Medical Academy Faculty of medicine, Kaunas, Lithuania*

### Abstract

Psoriasis is a common, chronic, autoimmune, and periodically recurrent, inflammatory skin disease. Around 125 million people worldwide suffer from this disease, equally common in men and women, and the onset of the disease is more common at a young age, but can also affect infants and the elderly. Genetic heredity is important for the pathogenesis of this disease, as well as nervous tension, stress, acute and chronic infections ( $\beta$  haemolytic streptococcal sore throat and urethritis), heavy or prolonged alcohol consumption, smoking, malnutrition and metabolic disorders play an important role in the onset of the disease. In the assessment of clinical manifestations, rash is usually observed with limited red nodules of various sizes covered with dry whitish scales (the skin appears as if covered with scales). Initially, skin changes may be extremely minimal, drop-sized, and later as the disease progresses, skin changes may coalesce and merge into palm-sized or larger areas of the rash elements with uneven edges. In severe cases, skin rashes are accompanied by damage to the nails and joints (psoriatic arthritis), and other characteristic autoimmune co-morbidities have been reported: inflammatory bowel, cardiovascular disease, diabetes or metabolic disorders (chronic inflammation affects not only the skin but the entire human body). Psoriasis affects up to 80 percent of patients with skin lesions only and remains mild and localized throughout life, but severe forms severely damage a person's physical, emotional and mental health, especially when the skin of the face, hands, or scalp is affected. Patients with psoriasis affecting the visible skin or hairy part of the head have a loss of self-confidence, and those with psoriasis are more likely to develop depression and anxiety disorders. Psoriasis is not curable and is characterized by periodic exacerbations during which more intensive treatment is applied. The spread of the disease and the lesions can be controlled, the treatment consists of several stages, and often several methods of treatment are applied. Treatment is selected according to the severity of the disease, the prevalence of the rash, the patient's preferences, co-morbidities or efficacy, and other individual factors. In this article, we reviewed the latest scientific literature on the pathogenesis, diagnosis, and treatment of psoriasis.

**Keywords:** psoriasis, flaking plates, psoriatic arthritis, keratinocyte hyperproliferation.

## Psoriazės etiologijos, diagnostikos ir gydymo apžvalga

Iłona Ŗakuro<sup>1</sup>, Greta Reikertaitė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, medicina, Kaunas, Lietuva

### Santrauka

Psoriazė yra dažna, lėtinė, autoimuninė ir periodiškai atsikartojanti, uždegiminė odos liga. Pasaulyje Ŗia liga serga apie 125 mln. žmonių, vienodai dažnai serga vyrai ir moterys, susirgimo pradžia dažniau pasireiškia jauname amžiuje, tačiau susirgti gali ir kūdikiai bei senyvi asmenys. Ŗios ligos patogenezei svarbus genetinis paveldimumas taip pat didelę reikšmę ligos atsiradimui turi nervinė įtampa, stresas, ūminės ir lėtinės infekcijos ( $\beta$  hemolizinio streptokoko sukeltas gerklės uždegimas ir uretritai), gausus ar ilgalaikis alkoholio vartojimas, rūkymas, nesveika mityba bei medžiagų apykaitos sutrikimai. Vertinant klinikinę pasireiškimą dažniausiai stebima išberta oda įvairaus dydžio ribotais raudonais mazgeliais, kurie padengti sausais balsvais žvynais (oda atrodo tarsi padengta žvyneliais). Iš pradžių odos pakitimai gali būti itin minimalūs, lašo dydžio, vėliau ligai progresuojant, odos pokyčiai gali susijungti ir susilieti į delno didumo ar didesnius bėrimo elementų plotus nelygiais kraštais. Odos bėrimus sunkiais atvejais lydi nagų ir sąnarių pažeidimai (psoriazinis artritas), taip pat nustatyta, kad gali pasireikšti kitos būdingos autoimuninės gretutinės ligos: uždegiminės žarnyno, širdies ir kraujagyslių ligos, cukrinis diabetas ar metaboliniai sutrikimai (lėtinis uždegimas apima ne tik odą, bet visą žmogaus organizmą). Psoriazė iki 80 proc. sergančiųjų pasireiškia tik odos pažeidimais ir per visą gyvenimą išlieka lengvos bei lokalizuotos formos, tačiau sunkios formos stipriai luošina fizinę bei emocinę ir psichinę žmogaus sveikatą, ypač kai yra pažeidžiama veido, rankų ar galvos oda. Pacientams, kuriems psoriazė pažeidžia matomą odą ar plaukuotąją galvos dalį, sumažėja pasitikėjimas savimi taip pat psoriaze sergantys dažniau susergera depresija, nerimo sutrikimais. Psoriazė nėra išgydoma, Ŗiam susirgimui būdingi periodiniai paūmėjimai, kurių metu taikomas intensyvesnis gydymas. Ligos išplitimą ir pažeidimus galima kontroliuoti, gydymas susideda iš keletos pakopų, dažnai taikoma keletas gydymo metodų. Gydymas parenkamas pagal ligos sunkumą, bėrimų išplitimą, paciento pageidavimus, gretutines ligas ar efektyvumą bei kitus individualius faktorius. Ŗiame straipsnyje apžvelgėme naujausią mokslinę literatūrą apie psoriazės patogenezę, diagnostiką bei gydymą.

**Raktažodžiai:** psoriazė, pleiskanojančios plokštelės, psoriazinis artritas, keratinocitų hiperprolifracija.

## Įvadas

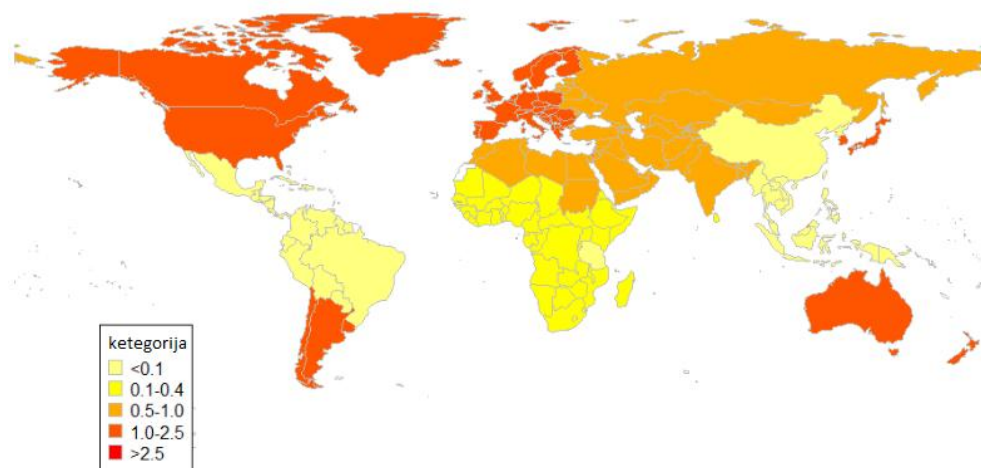
Psoriazė – lėtinė autoimuninė, uždegiminė odos liga, sergant epidermio ląstelių ragėjimas vyksta keletą kartų greičiau nei sveiko žmogaus, sustiprėja odos pleiskanojimas, bėrimas, kuris padengtas sidabro spalvos pleiskanomis [1]. Dažniausiai pacientus kamuoja pažeistos odos srities niežėjimas, odos sausumas, skilinėjimas, sukietėjimas, pleiskanojimas ar skausmas. Pažeidžiamos labiausiai traumuojamos kūno vietos - galvos plaukuotoji dalis, keliai, alkūnės, sėdmenys ir kryžkaulis, odos raukšlės [2,3]. Sergantiems būdingi nagų ir sąnarių pažeidimai, taip pat paveikiamas psichosocialinis gyvenimas [4]. Dėl žinių trūkumo kartais visuomenė mano, kad žvynelinė užkrečiama arba ją sukelia higienos stoka [5]. Atsiradus odoje kosmetiniams defektams, blogėja gyvenimo kokybė, kuri ženkliai padidina depresijos, nerimo pasireiškimą ar suicido riziką

tarp sergančiųjų žvyneline lyginant su sveikais asmenimis [6,7]. Odos uždegimo metu išsiskiriantys mediatoriai paveikia kraujagyslių endotelį, tai gali paskatinti aterosklerozės, koronarinės širdies ligos, širdies nepakankamumo ar miokardo infarkto atsiradimą [2, 8, 9].

## Etiologija ir epidemiologija

Manoma, kad psoriazė provokuoja įvairūs rizikos faktoriai: ūminės ar lėtinės infekcijos, medžiagų apykaitos sutrikimai, stresas, nutukimas, rūkymas ir alkoholis, kai kurie vaistai, stiprus nervinis sukrėtimas [1].

Pasaulyje psoriaze serga nuo 1,5 iki 5 proc. populiacijos. Žvynelinės paplitimas arčiau pusiaujo mažėja: pvz., Egipte, Šri Lan-koje, Taivane žmonės serga rečiau (0–0,5 proc.) nei Europoje (0,73–2,9 proc.) [10,11].



1 pav. Sergamumas psoriaze (proc.) [12]

Lietuvoje psoriaze sergančių statistika nėra tiksliai žinoma, manoma, kad serga apie 120 tūkst. žmonių [13]. Dažniausiai susergama iki 30 m. amžiaus, tačiau susirgti gali tiek vaikai, tiek vyresnio amžiaus asmenys, vienodai dažnai abiejų lyčių atstovai [14].

## Patogenezė

Psoriazės patogenezėje svarbiausi komponentai – keratinocitai ir imuninė sistema. Šios ligos metu sutrinka normali epidermio ląstelių diferenciacija į keratocitą, pagreitėja ląstelių dalijimasis, taigi, storėja epiderminis sluoksnis. Įvairūs mikroorganizmai (streptokokai, stafilokokai,





*Candida* grybeliai ir kiti) provokuoja uždelsto tipo imuninę reakcijas, jų metu vyksta T limfocitų aktyvinimas, daugėja Th1 ląstelių, kurios išskiria citokinus, pvz.: tumoro nekrozinį faktorių alfa (TNF- $\alpha$ ), kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF), keratinocitų augimo faktorių (KAF) ir kitus [2, 15]. Aktyvinti T limfocitai išskiria ir citokinus, jie nulemia KAF receptorių ekspresiją ant keratinocitų paviršiaus bei interleukino-8 (IL-8) išsiskyrimą. IL-8 skatina neutrofilų migraciją į epidermį ir uždegimą tikrojoje odoje, KAF – keratinocitų hiperproliferaciją, o KEAF – kapiliarų proliferaciją speneliniame dermos sluoksnyje [16,17].

**Diagnostika**

Gydytojas gali diagnozuoti psoriazė, įvertinęs ligos istoriją ir apžiūrėjęs odą, galvos odą, nagus. Liga nustatoma pagal būdingą eigą ir klinikinę išraišką: sustorėjusias, raudonos spalvos, gausiai pleiskanojančias plokšteles [11]. Diagnozės patvirtinimui itin svarbus vadinamasis Aušpico fenomenas - nuvalius žvyną, matomas taškinis kraujavimas. Taip pat taikomas dermatoskopinis ištyrimas rankiniu ar skaitmeniniu dermatoskopu. Esant neaiškiai diagnozei atliekama odos biopsija ir histologiniai tyrimai [1].

**Klinikinės formos**

Psoriazės metu uždegiminiai odoje esantys pokyčiai gali svyruoti nuo nežymių iki gan grėsmingų gyvybei odos uždegiminių pakitimų [18]. Psoriazės klinika pasireiškia kiekvienam individualiai, susirgusiam asmeniui, būdingos įvairios klinikinės formos, o jų sunkumas ir pažeidimo plotas per gyvenimą gali kisti [19]. Skiriamos keturios psoriazės klinikinės ligos formos: paprastoji plokštelinė, lašelinė, sunkios eigos (pustulinė, eritroderminė) ir tam tikrų sričių psoriazė [20].

Forma	Aprašymas	Odos vaizdas
1. <b>Paprastoji plokštelinė</b>	Oda iškilusi ir sustorėjusi, padengta sidabriškais žvyneliais. Pakitimai būna nuo monetos iki delno dydžio. Dažniausia (apie 80 proc. visų psoriazinių paplitimų).	
2. <b>Lašelinė</b>	Smulkūs odos pažeidimai, panašūs į skysčio lašelius. Išprovokuojama streptokokinės infekcijos.	
3. <b>Pustulinė</b>	Eriteminiai bėrimai su daugybe mažų pustulių. Pažeidžiami dideli odos plotai. Pavojinga dėl galimų infekcijų.	
4. <b>Eritroderminė</b>	Generalizuota eritema, apima didžiąją dalį kūno. Pavojinga dėl galimos infekcijos. Iki 1,5 proc. atvejų.	

1 lentelė, klinikinės psoriazės formos [4, 21].

## Psoriazė ir kitos ligos

Manoma, kad Amerikoje apie 73 proc. pacientų, kurie serga psoriaze, serga dar bent viena gretutine liga. Atliktuose tyrimuose nustatytas reikšmingas ryšys tarp psoriaze sergančių asmenų ir metabolinio sindromo, širdies ir kraujagyslių ligų, cukrinio diabeto, uždegiminių žarnyno ligų [22]. Sergant psoriaze padidėja 2,5 karto rizika susirgti Krono liga, o opiniu kolitu 1,6 karto, lyginant su nesergančiais psoriaze žmonėmis [23]. Psoriazės sukelti uždegiminiai mediatoriai veikia angiogenezę, adipogenezę, insulino ir lipidų apykaitą. Todėl ši lėtinė uždegiminė odos liga gali lemti nutukimo, cukrinio diabeto, trombozių atsiradimą, aterosklerozinės ligos vystymąsi [24]. Nustatyta, kad sergant psoriaze, didesnė tikimybė atsirasti kepenų steatozei (nealkoholiniam kepenų suriebėjimui) [25]. Nagus taip pat gali paveikti psoriazinis uždegimas [26]. Nagai sustorėja, patamsėja, nago plokštelė tampa trapi, paviršiuje atsiranda smulkių duobelių. Pakitimams atsiradus nago guolyje, kliniškai nustatoma: „aliejaus dėmės“ fenomenas, onicholizė, nago hiperkeratozė, „rakštis“ fenomenas, pakitimų atsiradimas siejamas su ilgesne ligos trukme [27]. Lėtinis uždegimas pažeidžia taip pat sąnarius, atsiranda psoriazinis artritas. Odos pažeidimai įprastai atsiranda anksčiau nei sąnarių pažeidimai, dėl galimo destruktivaus progreso reikalauja sisteminio gydymo. Psoriazinis artritas išsivysto apie 15 proc. pacientų, sergančių psoriaze [28]. Nustatyta, kad didėjant kūno masės indeksui (KMI) didėja psoriazinio artrito dažnis [29]. Asmenys, kurie serga sunkios formos psoriaze turi padidėjusią riziką susirgti išsėtine skleroze [30]. Psoriazė yra viena iš lėtinių ligų, kuria sergant yra didelė susirgti depresija ar nerimo sutrikimais, ypač moteris dažniau nei vyrai skundžiasi nerimo ir depresijos simptomais [31,32]. Vaikai, kurie serga psoriaze turi padidėjusią riziką susirgti limfoma, lyginant su nesergančiais [33,34]. Sergantys sunkia psoriaze asmenys gyvena 5 metais trumpiau, palyginti su šia odos liga nesergančiais to paties amžiaus žmonėmis [9]. Taip pat nutukusių ir sergančių psoriaze mirtingumas yra didesnis lyginant su bendra populiacija [35].

## Gydymas

Psoriazė yra recidyvuojanti lėtinė liga, ji nėra išgydoma visam laikui, tačiau galima gydyti paūmėjimus. Psoriazės gydymo pasirinkimą lemia ligos sunkumas, gretutinės ligos [36,37]. Ligos gydymo metodus galima suskirstyti į: vietinį ir sisteminį [38]. Atsižvelgiant į klinikinį pažeidimo sunkumą, paveikto kūno paviršiaus procentą ir paciento gyvenimo kokybę pacientai dažnai skirstomi į dvi grupes: lengvą ar vidutinio sunkumo ar sunkią psoriazė [36]. Kuomet liga nėra išplitusi, lengvoms ir vidutinio sunkumo psoriazės būklėms skiriamas gydymas vietinio poveikio preparatais, ligai progresuojant skiriami ir sisteminio poveikio preparatai [39].

### Vietinis gydymas

- **Emolientai** – kosmetikos gaminiai, kurie skiriami kaip pagalbinė priemonė psoriazei gydyti ar profilaktikai. Emolientai tepami ant odos siekiant sustabdyti vandens netekimą iš viršutinio odos sluoksnio. Reikiamai sudrėkinta oda - mažiau niežtinti ir sudirgusi, sumažėja naujų psoriazinių pažeidimų [40].
- **Kortikosteroidai** – dažniausiai vartojami gydant psoriazė. Kortikosteroidai pasižymi priešuždegiminiu, antiproliferaciniu ir imunosupresiniu poveikiu veikdami genų transkripciją [36]. Silpni steroidiniai tepalai (pvz. 1-2,5 proc. hidrokortizonas) vartojami veido gydymui, stipresniais steroidais (pvz. 0,05 proc. klobetazolio propionatas) gydomas rankos bei kojos [41].
- **Vitamino D analogai** (kalcipotriolis, kalcitriolis). Manoma, kad kalcitriolio ir kalcipotriolio veikimo mechanizmas susijęs su gebėjimu slopinti keratinocitų proliferaciją ir skatinti keratinocitų diferenciaciją [42]. Kalcitriolis slopina T ląstelių dauginimąsi ir kitus uždegimo mediatorius. Vartojami ant pažeistos odos kaip tepalo ar kremo pavidalu iki 2 kartų per parą [39].
- **Anglies derva** – daugelio mišinių sudedamoji dalis. Anglies dervos mišiniai dažniausiai vartojami gydant plaukuotosios galvos dalies ir lašinę žvynelinę [43].

Dažniausiai naudojama neapdorotos akmens anglies dervos 2-3 proc. (pvz. triamcinolono kremas 0.1 proc.), preparatai tepami du kartus per dieną ant pažeistos odos [41].

- **Fototerapija** - gydymas ultravioletiniais spinduliais. Šiuo metu ypač naudojami efektyvesni bei saugesni siaurabangiai – UVB 311 nm spinduliai, kurie sukelia mažiau pašalinių reiškinių. Fototerapijos procedūros galimos bet kurios kūno odos sritys bėrimams, apimantiems tiek didesnius, tiek mažesnius odos plotus ar plaukuotąją galvos dalį [36]. Paprastai procedūra skiriama tris kartus per savaitę gydymo fazės metu, pagerėjus būklei – procedūra skiriama palaikomajam gydymui [43].  
Kontraindikacijos fototerapijai: piktybiniai navikai, sisteminė raudonoji vilkligė, dermatomiozitas, pigmentinė kseroderma, displaziniai apgamai [44].

#### Sisteminis gydymas

- **PUVA** – fotochemoterapijos metodas taikomas su medžiagomis, kurios sustiprina odos jautrumą ultravioletiniams spinduliams (UVA 320-400 nm) ir pagreitina bei pagerina gydomąjį efektą. Šios medžiagos - furokumarinai (psoralenai), tepami ant odos židinių prieš procedūrą arba geriama kapsulių pavidalu 1-2 val. iki fototerapijos procedūros [43, 44].
- **Metotreksatas** – citotoksinis vaistas, folio rūgšties antagonistas, šis vaistas sėkmingai naudojamas psoriazės gydymui daugiau nei 50 metų [45]. Metotreksatas psoriazę kontroliuoja imunosupresiniu poveikiu aktyvintoms T ląstelėms [46]. Vaistas paprastai skiriamas periodiškai, mažomis dozėmis, pavyzdžiui, kartą per savaitę. Panašios schemos yra skiriamos pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu. Vartoti galima per burną, į veną, į raumenis arba po oda, įprasta dozė yra nuo 7,5 iki 25 mg per savaitę. Dėl galimo vaisto toksiško būtinyje sekti inkstų, kepenų ir kaulų čiulpų funkciją [43].
- **Sisteminiai retinoidai (vitamino A dariniai)** – naudojami pacientams, sergantiems sunkia psoriaze, įskaitant pustulinę ir eritroderminę formas [47]. Pagrindinis retinoidų atstovas - Acitretinas veikdamas transkripcijos procesus per branduolinius receptorius ir normalizuoja keratinocitų proliferaciją ir diferenciaciją [48]. Acitretino įprastinė dozė (pagrindinio retinoidų atstovo) yra nuo 25 mg kas antrą dieną iki 50 mg per parą. Acitretiną galima naudoti kartu su UVB ar PUVA terapija, tuomet pacientai geriau toleruoja UVA spindulius [49]. Šalutinis vaisto poveikis: hepatotoksiškumas, cheilitas, alopecija, teratogeniškumas [36].
- **Sisteminiai kalcineurino inhibitoriai (ciklosporinas)** – yra efektyvus gydant sunkią žvynelinę. Įprastinės geriamos dozės yra nuo 3 iki 5 mg/kg per parą. Pagerėjimas paprastai pastebimas per keturias savaites. Ciklosporino vartojimas sergant psoriaze yra pagrįstas daugybe tyrimų, patvirtinančių jo, kaip labai ir greitai veiksmingu vaistu [43]. Tačiau dėl galimo inkstų pažeidimo, arterinio kraujospūdžio bei vėžio rizikos padidėjimo – rekomenduojamas tik trumpalaikiui psoriazės gydymui [24].
- **Biologinė terapija.** Jeigu vietinio poveikio vaistai, fototerapija ir sisteminiai medikamentai neduoda rezultatų, o liga progresuoja, svarstomas psoriazės gydymas biologine terapija [43]. Tai medžiagos, molekuliniam lygmenyje blokuojančios specifinius uždegimo citokinus. Skiriami TNF-alfa inhibitoriai (pvz. etanerceptas, infliksimabas, adalimumabas) [2]. Taip pat biologiniams vaistams priskiriami ir blokuojantys interleukiną 12 (IL-12) bei interleukiną 23 (IL-23) – ustekinumabas bei interlukiną 17 A (IL 17A - secukinumabas, ixekizumabas ir brodalumabas [36]. Tačiau, manoma, kad TNF-alfa inhibitoriai gali suaktyvinti lėtines infekcijas, pavyzdžiui tuberkuliozę ar juostinę pūslelinę, be to pacientams, kuriems taikoma biologinė terapija kartu su Metotreksatu gali padidėti rizika sirgti Herpes virusine infekcija [50]. Šių vaistų injekcijos į raumenis, po oda ar į veną skiriamos nuo 1-2 kartų per savaitę iki 1 karto į tris mėnesius, priklausomai nuo konkretaus vaisto [43].

### Literatūra

1. Lysell J, Padyukov L, Kockum I, Nikamo P, Ståhle M. Genetic Association with ERAP1 in Psoriasis Is Confined to Disease Onset after Puberty and Not Dependent on HLA-C\*06. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):411-417.
2. Grän, F., Kerstan, A., Serfling, E., Goebeler, M., & Muhammad, K. (2020). Current Developments in the Immunology of Psoriasis. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 93(1), 97–110.
3. Feldman SR, Mathias SD, Schenkel B, Colwell HH, Han Ch. Development of a patient-reported outcome questionnaire for use in adults with moderate-to-severe plaque psoriasis: The Psoriasis Symptoms and Signs Diary. *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery* 2016; 20(1): 19-26.
4. Kivelevitch D, Mansouri B, Menter A. Long term efficacy and safety of etanercept in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Biologics* 2014; 8:169-182.
5. Hrehorów E, Salomon J, Matusiak L, Reich A, Szepietowski JC. Pa-tients with psoriasis feel stigmatized. *Acta Derm Venereol* 2012; 92(1):67-72.
6. Ljosaa T, Rustoen T, Mørk C, Stubhaug A, Miaskowski C, Paul S et al. Skin Pain and Discomfort in Psoriasis: An Exploratory Study of Symptom Prevalence and Characteristics. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(1):39-45.
7. Singh S, Taylor C, Kornmehl H, Armstrong A. Psoriasis and suicidality: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(3):425-440.
8. Gerdes S., Mrowietz U., Boehncke W.H. Comorbidity in psoriasis. *Hautarzt.* 2016;67:438–444.
9. Ni C, Chiu MW. Psoriasis and comorbidities: links and risks. *CCID.* 2014; 7:119-132.
10. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM, and the Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377–85.
11. Michalek I.M., Loring B., John S.M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017;31:205–212. doi: 10.1111/jdv.13854.
12. The University of Manchester. New figures show Psoriasis affects around 1.1 million people in UK. 29 October 2019. Available from: <https://www.manchester.ac.uk/discover/news/new-figures-show-psoriasis-affects-around-11-million-people-in-uk/>
13. Vidraitė A., Bylaitė M. Gyvenimo kokybė sergant psoriaze. VU MF SMD LXII konferencija. Darbu tezės. Vilnius, 2010.
14. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - Short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(12):2277-94.
15. Raychaudhuri S, Maverakis E, Raychaudhuri S. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):490-495.
16. Linder MD, Frigessi A, Piaserico S, Keilman N. Simulating the life course of psoriasis patients: the interplay between therapy intervention and marital status. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2018) 1:62–7. doi: 10.1111/jdv.14567
17. Woo Y.R., Cho D.H., Park H.J. Molecular mechanisms and management of a cutaneous inflammatory disorder: Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:2684.
18. Alvarez P, Jensen LE. Imiquimod Treatment Causes Systemic Disease in Mice Resembling Generalized Pustular Psoriasis in an IL-1 and IL-36 Dependent Manner. *Mediators of Inflammation.* 2016; ID: 6756138. <https://www.hindawi.com/journals/mi/2016/6756138/>.
19. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011;303(1):1-10.
20. Burden A.D., Kirby B. Psoriasis and related disorders. In: Griffiths C.E.M., Barker J.N., Bleiker T., Chalmers R.J., Creamer D., editors. *Rook's textbook of dermatology.* Wiley-Blackwell; Chichester: 2016.
21. Moustou A, Kakourou T, Masouri S, Alexopoulos A, Sachlas A, Antoniou C. Childhood and

- adolescent psoriasis in Greece: a retrospective analysis of 842 patients. *Int J Dermatol.* 2014;53(12):1447-1453.
22. Machado-Pinto J, dos Santos Diniz M, Couto Bavoso N. Psoriasis: new comorbidities. *Anais Brasileiros De Dermatologia* 2016; 91(1): 8–14.
  23. Reich K, Leonardi C, Langley RG, Warren RB, Bachelez H, Romiti R, et al. Inflammatory bowel disease among patients with psoriasis treated with ixekizumab: A presentation of adjudicated data from an integrated database of 7 randomized controlled and uncontrolled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76(3): 441-448.
  24. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, Puig L, Emery P, Barker JN, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol.* 2010; 130(7): 1785–1796
  25. Xu X, Su L, Gao Y, Ding Y. The Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Related Metabolic Comorbidities Was Associated with Age at Onset of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Cross-Sectional Study. *PLoS One.* 2017 Jan 18; 12(1): e0169952.
  26. Pongpit J, Porntharukchareon S, Kaewduang P, Promson K, Stitchantrakul W, Petraksa S, et al. Liver Stiffness Measurement in Psoriasis: Do Metabolic or Disease Factors Play the Important Role? *BioMed Research International.* 2016;2016:7963972. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/7963972/>
  27. Pasch M.C. Nail psoriasis: A review of treatment options. *Drugs.* 2016;76:675–705.
  28. Henes J.C., Ziupa E., Eisfelder M., Adamczyk A., Knautt B., Jacobs F., Lux J., Schanz S., Fierlbeck G., Spira D., et al. High prevalence of psoriatic arthritis in dermatological patients with psoriasis: A cross-sectional study. *Rheumatol. Int.* 2014;34:227–234.
  29. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, Wall-Burns L, Ogdie A, Gelfand JM, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2012; 71(8): 1273-7.
  30. Egeberg A., Mallbris L., Gislason G., Skov L. and Hansen P. Risk of Multiple Sclerosis in Patients with Psoriasis: A Danish Nationwide Cohort Study. *Journal of Investigative Dermatology.* 2016; 136(1): 93-98.
  31. Bangemann K, Schulz W, Wohlleben J, Weyergraf A, Snitjer I, Werfel T et al. Depression and anxiety disorders among psoriasis patients: protective and exacerbating factors. *Hautarzt* 2014; 65(12): 1056-61.
  32. Pfohler C, Muller CS, Vogt T. Psoriasis vulgaris and psoriasis pustulo-losa - epidemiology, quality of life, comorbidities and treatment. *Curr Rheumatol Rev* 2013;9(1):2-7.
  33. Gu Y, Nordstrom B. The risk of malignancy among biologic-naïve pediatric psoriasis patients: A retrospective cohort study in a US claims database. *J Am Acad Dermatol* 2017;77(2):293-301.e1.
  34. Lee M, Lin R, Chang Y, Lai M. The risk of developing non-melanoma skin cancer, lymphoma and melanoma in patients with psoriasis in Taiwan: a 10-year, population-based cohort study. *Int J Dermatol.* 2012;51(12):1454-1460.
  35. Truong B, Rich-Garg N, Ehst BD, Deodhar AA, Ku JH, Vakil-Gilani K, et al. Demographics, clinical disease characteristics, and quality of life in a large cohort of psoriasis patients with and without psoriatic arthritis. *Journal of Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.* 2015; 8: 563-9.
  36. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019 Mar; 20(6): 1475.
  37. Pithadia D.J., Reynolds K.A., Lee E.B., Wu J.J. Psoriasis-associated cutaneous pain: Etiology, assessment, impact, and management. *J. Dermatol. Treat.* 2018;19:1–6.
  38. Chiricozzi A., Pitocco R., Saraceno R., Nistico S.P., Giunta A., Chimenti S. New topical treatments for psoriasis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2014;15:461–470.
  39. Boehncke W.H., Schön M.P. Psoriasis. *Lancet.* 2015;386:983–994.
  40. Torsekar R, Gautam M.M. Topical Therapies in Psoriasis. *Indian Dermatol Online J.* 2017 Jul-Aug;8(4):235-245.
  41. Clobetasol propionate (Clobex) spray for psoriasis. *Med Lett Drugs Ther* 2006; 48:27.
  42. Mason AR, Mason J, Cork M, et al. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD005028.
  43. Steven R Feldman, MD, PhD. Treatment of psoriasis in adults. 2020 Mar. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriasis-in-adults/print?search=psoriasis%20treatment&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriasis-in-adults/print?search=psoriasis%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
  44. Elmets CA, Lim HW, Stoff B, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81:775.



45. Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R, et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389:528
46. Golbari N, M, Porter ML, Kimball A,B. Current guidelines for psoriasis treatment: a work in progress. *Cutis*. 2018 Mar;101(3S):10-12.
47. Reid C., Griffiths C.E.M. Psoriasis and Treatment: Past, Present and Future Aspects. *Acta Dermato-Venereologica* . 2020 Special Issue, Vol. 100, p69-79. 11p.
48. Brand N., Petkovich M., Krust A., Chambon P., de The H., Marchio A., Tiollais P., Dejean A. Identification of a second human retinoic acid receptor. *Nature*. 1988;332:850–853.
49. Lebwohl M, Drake L, Menter A, et al. Consensus conference: acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:544.
50. Shalom G, Zisman D, Bitterman H, et al. Systemic Therapy for Psoriasis and the Risk of Herpes Zoster: A 500,000 Person-year Study. *JAMA Dermatol* 2015; 151:533.