

Conoscere l'Artrite Psoriasica



ANMAR
*Associazione Nazionale
Malati Reumatici*
ONLUS



www.anmar-italia.it

Numero Verde Anmar
800.910.625

ANMAR ITALIA
Associazione Nazionale Malati Reumatici ONLUS

“Conoscere l’Artrite Psoriasica”

Progettazione, coordinamento e divulgazione
su autorizzazione dell’autore:

ANMAR ONLUS

www.anmar-italia.it
info@anmar-italia.it

Maggio 2018

Stampa: G.B. Graf 041 641273

ANMAR Onlus amplia il progetto editoriale di libretti dedicati alle diverse patologie reumatiche proponendo opuscoli tematici concepiti come vere e proprie guide al corretto uso dei farmaci in campo reumatologico, pensate per accompagnare il paziente anche nella delicata sfera del rapporto con i farmaci.

I presenti opuscoli nascono dunque come naturale completamento dei libretti dedicati alle singole patologie, nell'ottica di promuovere una sempre maggiore informazione e formazione dedicata alla persona affetta da una patologia reumatica.

Questa nuova iniziativa ha lo scopo di rendere più efficace, diretta e "leggibile" la comunicazione di informazioni fondamentali al paziente, rendendo più fruibile il linguaggio tecnico che contraddistingue spesso questa tipologia di pubblicazioni.

Il nostro obiettivo rimane sempre il miglioramento del rapporto medico-paziente attraverso piccoli passi tesi ad accompagnare i malati nel loro percorso umano e di sofferenza e nel loro rapporto con la malattia.

ANMAR Onlus

Associazione Nazionale Malati Reumatici

*Un ringraziamento particolare al
Prof. Raffaele Scarpa
Direttore AUOC Federico II di Napoli
per l'accurata revisione
del nostro opuscolo*

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica della pelle e degli annessi (unghie e follicolo pilifero). Nelle nazioni industrializzate questa patologia colpisce oltre il 3% della popolazione generale e consiste in chiazze e papule, talora confluenti in placche, di colore rosso vivo, desquamanti, solitamente localizzate sulla superficie estensoria degli arti e/o al cuoio capelluto. Circa il 30% dei pazienti psoriasici può sviluppare nel tempo un'artrite che è classificata nell'ambito delle *spondiloartriti o entesoartriti sieronegative* e che è parte della più complessa sindrome oggi nota come **Malattia Psoriasica**. Con questo termine, infatti, sono inclusi, oltre alle manifestazioni tipiche cutanee ed articolari, il possibile impegno infiammatorio dell'intestino (colite), dell'occhio (uveite) e del profilo metabolico del paziente (sindrome metabolica).

QUADRI CLINICI

1) PSORIASI VOLGARE

Rappresenta la modalità espressiva più comune della psoriasi e si caratterizza per la comparsa di **tipiche lesioni eritemato-squamose** in sedi particolari: cuoio capelluto, regione sacrale, gomiti e ginocchia. Queste lesioni possono assumere dimensioni diverse, che caratterizzano numerose varianti morfologiche: psoriasi puntata, guttata, nummulare, in placche, fino alla forma universale nella quale è interessata la quasi totalità della pelle.



Psoriasi
Volgare
del cuoio
capelluto

2) PSORIASI PUSTOLOSA

La psoriasi pustolosa rappresenta una variante clinica **rara**, ma spesso particolarmente grave sul piano prognostico. Può manifestarsi in **forma localizzata**, generalmente circoscritta a mani e piedi oppure, ancora più raramente in forma generalizzata con grave compromissione dello stato generale.



Psoriasi
Pustolosa
palmo
della mano

3) PSORIASI INVERSA

Quando la psoriasi volgare si localizza a livello delle **pieghe** (spesso inguinali e ascellari) si parla di psoriasi inversa. Sono forme caratterizzate dalla quasi **assenza degli elementi squamosi** e dalla presenza di fenomeni essudativi e macerativi.



Psoriasi
Inversa
piega sotto-
mammaria

4) PSORIASI DEGLI ANNESSI

L'**apparato ungueale** può essere interessato dalla psoriasi. Può manifestarsi come singola localizzazione o accompagnare gli altri quadri di psoriasi. L'aspetto più comune è quello "**a ditale di sarta**", ma le lesioni ungueali possono andare da una banale chiazza a macchia d'olio fino ad una completa distruzione dell'unghia (**onicolisi**). Altra struttura che può essere interessata dai processi psoriasici è il **follicolo pilifero** (Psoriasi follicolare).



Onicolisi



Psoriasi Follicolare

5) PSORIASI ERITRODERMICA

L'eritrodermia psoriasica è una rara e severa complicanza della psoriasi volgare. Il quadro clinico cutaneo è assolutamente caratteristico: la cute, in tutta la sua estensione, appare arrossata, **eritematosa**, con una sfumatura cromatica che va dal rosso vivo al brunastro. È inoltre presente una notevole componente edematosa, cioè con gonfiore e tumefazione, particolarmente evidente agli arti inferiori. Lo **stato generale del paziente** risulta seriamente compromesso con febbre, astenia e dolori articolari.



Forma
Eritrodermica
della psoriasi

EZIOPATOGENESI

L'etiologia della psoriasi e dell'artrite psoriasica non sono ancora completamente conosciute. Si pensa che all'origine della malattia psoriasica possa sussistere una suscettibilità genetica. Questa spiegherebbe la particolare risposta del paziente psoriasico ai diversi stimoli esogeni, in particolare infezioni batteriche e/o virali, e stress fisici e/o psichici, che favorendo l'attivazione del sistema immunitario condurrebbero all'insorgenza sia delle manifestazioni cutanee sia di quelle articolari. I pazienti infatti mostrano una significativa aumentata frequenza di alcuni antigeni del **Complesso Maggiore di Istocompatibilità (HLA)** B13, B17, B27, B38, B39, DR4 and DR7 e CW6. In particolare, nei pazienti che presentano artrite a prevalente coinvolgimento assiale, è più frequente l'associazione con l'antigene HLA B27, mentre nella forma periferica con l'antigene HLA DR4.

Negli ultimi anni, considerevoli progressi sono stati ottenuti in una migliore comprensione delle diverse tappe della reazione infiammatoria alla base della malattia. Oggi infatti sappiamo che le cellule della pelle (in particolare i cheratinociti) e quelli delle articolazioni (gli entesociti ed i sinoviociti) sono i fondamentali elementi cellulari coinvolti in questo processo. Questi rispondono allo stimolo di diverse molecole infiammatorie note con il termine di **interleuchine (IL)** perché prodotte da cellule immunitarie tipicamente coinvolte nei processi infiammatori. Tra le diverse interleuchine ricordiamo nel caso della malattia psoriasica il **Tumor necrosis factor alfa (TNF- α)** e le **interleuchine (IL)-1, IL-6, IL-17, IL-18 IL-12 ed IL-23**.

Il TNF- α è una interleuchina che gioca un ruolo chiave nella patogenesi della malattia psoriasica. Essa infatti, attraverso la stimolazione della produzione di altre interleuchine attiva i cheratinociti, gli entesociti ed i sinoviociti, che infiammano cute, entesi ed articolazioni, dando origine così ai diversi aspetti della malattia. Anche le altre interleuchine, in particolare IL-12, IL-23 e IL17 stimolando i linfociti T sostengono la risposta infiammatoria a livello della cute, delle entesi e delle articolazioni. Più recentemente è stata anche evidenziata l'importanza della così detta infiammazione intracellulare. È stata in particolare riconosciuta l'azione di un enzima, la **fosfodiesterasi 4 (PDE4)**. Questa inibendo una interleuchina ad azione naturalmente antiinfiammatoria, l'**IL-10**, induce un'aumentata sintesi di molecole proinfiammatorie, quali il leucotriene B4, le chemochine e le interleuchine interferon- γ , TNF- α , IL-2, IL-8, IL-12, ed IL-23 con effetti diretti sull'infiammazione di cute ed articolazioni.

ARTRITE PSORIASICA

La prima **associazione fra psoriasi ed artrite** fu descritta da un dermatologo francese Alibert nel 1850. Tuttavia fino alla prima metà del XX secolo l'artrite psoriasica era considerata una variante dell'Artrite Reumatoide. Soltanto nel 1964, grazie alle ricerche di due reumatologi inglesi, Verna Wright e John Moll, l'artrite psoriasica venne riconosciuta come **entità distinta** ed inclusa come tale fra le malattie reumatiche. Negli anni '70 l'artrite psoriasica è stata classificata fra le **Spondiloartriti Sieronegative**.

COME SI MANIFESTA L'AP?

Generalmente l'inizio della AP è lento e insidioso e in circa un terzo dei pazienti può verificarsi in modo acuto. Nella AP in **fase acuta** le articolazioni interessate si presentano appunto con **"artrite"**, cioè infiammate (calde, rosse, gonfie con dolore e limitazione al movimento).

IN COSA CONSISTE L'ARTRITE?

Un'articolazione normale è formata dalle **estremità ossee** rivestite, nelle parti a contatto, da una particolare cartilagine. Una **capsula articolare** racchiude l'intera articolazione; si tratta di una capsula fibrosa rivestita al suo interno da una membrana vascolarizzata (la **membrana sinoviale**) in grado di produrre un liquido (**liquido sinoviale**) che si deposita nella **cavità articolare**. Questo permette la nutrizione e la lubrificazione delle strutture articolari, facilitando lo scorrimento delle estremità ossee fra loro.

Altre importanti strutture sono i **tendini**, e i punti in cui questi si inseriscono sull'osso, le **entesi**, raffigurati schematicamente in **Figura 1**

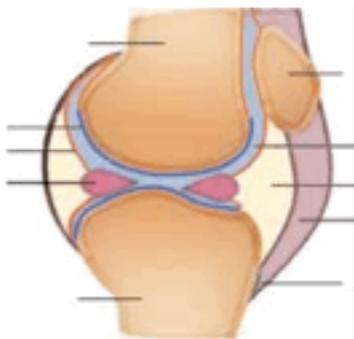


Fig.1: Rappresentazione schematica dell'articolazione del ginocchio

Nell'AP si ipotizza che alla base del processo infiammatorio vi sia un meccanismo per cui il **sistema immunitario** che normalmente difende l'organismo dall'aggressione di agenti estranei (batteri, virus ecc.), si rivolge contro le strutture articolari dell'individuo. In seguito al contatto con alcune sostanze estranee, in presenza di una **predisposizione genetica**, nell'AP accade che vengano chiamate in causa particolari cellule, i linfociti T e i macrofagi; queste cellule infiltrano le membrane sinoviali liberando agenti molecolari chiamati "**interleuchine**" che determinano l'infiammazione. Una particolarità dell'infiammazione psoriasica è la produzione di **nuovi capillari** che, insieme alla proliferazione dei linfociti T e dei macrofagi determina la produzione del cosiddetto "**panno sinoviale**": si tratta di un tessuto, a volte simile a quello dell'Artrite Reumatoide, in grado di causare **erosioni cartilaginee e ossee** e quindi di compromettere l'integrità e la funzionalità delle articolazioni colpite.

Negli stadi avanzati possono realizzarsi importanti **erosioni ossee** accompagnate, in maniera caratteristica, dalla tendenza a produrre una reazione riparativa (**neoapposizione ossea**) specie a livello delle inserzioni dei tendini e della capsula articolare.

CHE CARATTERISTICHE HA L'AP?

Generalmente nell'artrite psoriasica l'infiammazione colpisce le **piccole articolazioni delle mani e dei piedi oppure le grandi articolazioni** (gomiti, ginocchia e caviglie) con una caratteristica **asimmetria**: ad esempio contemporanea tumefazione e dolore a carico di un ginocchio e della caviglia controlaterale. Più raramente, l'inizio può essere di tipo simmetrico con un'artrite di piccole articolazioni di entrambe le mani e/o dei piedi. Una caratteristica della AP è la frequente infiammazione delle borse sierose (**borsiti**) e dei tendini (**tendiniti**). Una storia di tendinite recidivante del tendine di Achille con una tumefazione dolorosa che rende difficile la deambulazione può rappresentare l'esordio clinico di un'AP. Altri pazienti possono presentare una storia di **lombalgia** con una infiammazione delle articolazioni sacroiliache (articolazioni posteriori del bacino) responsabile di una "**sciatica tronca**" (dolore avvertito nella natica e nella parte posteriore della coscia fino alla zona situata posteriormente al ginocchio).

Questo tipo di sciatica non va confuso con la classica sciatica (dolore avvertito lungo tutto l'arto inferiore, dalla natica fino al piede).

CHI VIENE COLPITO?

Studi epidemiologici e clinici hanno evidenziato una AP in una percentuale variabile dal **7 al 47% dei pazienti psoriasici** osservati. I dati più recenti permettono di parlare di una frequenza intorno al **30%** dei casi. Si tratta quindi di una **malattia di frequente riscontro** in ambito reumatologico. Quasi tutti i pazienti con AP presentano la psoriasi; solo in una minoranza dei casi (10-15%) può osservarsi una artrite prima dello sviluppo di una psoriasi oppure una insorgenza contemporanea. Generalmente **l'artrite insorge dai 10 ai 20 anni dopo l'inizio della psoriasi** ma non esiste a tutt'oggi una regola così come in genere non c'è alcuna relazione tra gravità e diffusione delle lesioni psoriasiche e gravità dell'artrite. Gli uomini e le donne sono **colpiti in egual misura** e l'età di insorgenza media è **dai 20 ai 40 anni** con un picco tra i 30 e 35 anni. Esiste tuttavia una piccola percentuale di casi in cui l'inizio di un'AP può verificarsi prima dei 16 anni.

È UNA MALATTIA EREDITARIA?

Piuttosto che di ereditarietà è più preciso parlare di **familiarità**: più del 40% delle persone affette da artrite psoriasica hanno una storia familiare di **psoriasi** o di **artrite psoriasica nei parenti più stretti**.



Come già osservato per la psoriasi esistono molte osservazioni a favore di una possibile associazione tra alcuni antigeni HLA e AP. Su una **predisposizione genetica** di questo tipo, vari agenti come i traumi fisici e psichici, le infezioni e l'assunzione di farmaci possono favorire l'insorgenza non solo della psoriasi ma anche dell'AP.

CLASSIFICAZIONE CLINICA

L'AP viene classificata nel gruppo delle **spondiloartriti sieronegative**. Tali malattie comprendono essenzialmente, oltre l'AP, la spondilite anchilosante, le artriti enteropatiche (in corso di malattie infiammatorie intestinali), le artriti reattive e le spondiloartriti indifferenziate (patologie quest'ultime caratterizzate dalla presenza di disturbi che consentono di inquadrarle fra le Spondiloartriti Sieronegative ma non di etichettarle in una specifica malattia). Le Spondiloartriti Sieronegative sono malattie articolari che presentano caratteristiche comuni come la **negatività del fattore reumatoide**, da cui il termine "sieronegative"; la **frequente presenza di tendiniti ed entesiti** ed una predisposizione genetica.

Poiché l'AP può presentarsi in modo estremamente variabile, nel 1973 **Moll e Wright del 1973** hanno proposto una classificazione in 5 le varietà cliniche riportate nella **Tabella 2**

1) **Forma classica** con coinvolgimento delle piccole articolazioni inter-falangee distali

2) **Artrite mutilante**

3) **Artrite simil-reumatoide** (poliartrite simmetrica)

4) **Oligoartrite asimmetrica** (grandi e piccole articolazioni coinvolte) con dattilite

5) **Spondilite anchilosante** con o senza coinvolgimento periferico

1) Forma classica o a prevalente interessamento delle articolazioni IFD (interfalangee distali)

Tale varietà è stata definita classica perché colpisce le articolazioni **interfalangee distali** (cioè la prima articolazione che si trova nel dito risalendo dalla punta verso la mano), raramente infiammate in altre artriti. In realtà il coinvolgimento delle IFD è tipico dell'AP, ma non costituisce un sottogruppo a sé stante, rappresentando solo una forma d'esordio destinata ad un'evoluzione clinica in uno degli altri sottogruppi.

2) Forma "mutilante"

La forma "mutilante" è molto rara.

È caratterizzata da un'**osteolisi** (distruzione delle strutture ossee) delle falangi distali con l'insorgenza di deformazioni ed anchilosi invalidanti. Si associa frequentemente all'onicopatìa.

3) Forma simil-reumatoide

Si tratta di un'artrite che colpisce **in maniera simmetrica le piccole articolazioni** delle mani (e dei piedi) con una gravità dell'infiammazione tale da simulare l'Artrite Reumatoide, da qui la definizione di artrite psoriasica simil-reumatoide.

Nella maggioranza dei casi tale tipo di AP è caratterizzata da un numero inferiore di articolazioni infiammate rispetto all'AR, da un frequente interessamento delle articolazioni interfalangee distali (rara nella AR) e dall'assenza del Fattore Reumatoide nel siero.

4) Oligoartrite asimmetrica

È la forma più frequente. Generalmente l'artrite colpisce le **piccole articolazioni delle mani e dei piedi o grandi articolazioni** (gomiti, ginocchia e caviglie) con una caratteristica **asimmetria**: ad esempio contemporanea tumefazione e dolore a carico di un ginocchio e della caviglia controlaterale.

L'artrite è caratterizzata da dolore, limitazione ai movimenti, gonfiore e rigidità. Quando sono colpite le articolazioni delle mani è caratteristico il riscontro del **dito a "salsicciotto" o dattilite** per l'edema infiammatorio delle guaine tendinee delle dita.

Quest'ultima è una caratteristica delle artriti psoriatriche a volte localizzata anche ai piedi con limitazione della deambulazione. Sempre a carico dei piedi è frequente una storia di dolore ai talloni e/o del tendine di Achille. Tali manifestazioni cliniche vengono definite con il termine di **entesite** (infiammazione del punto di inserzione del tendine all'osso) e/o di **borsiti** (infiammazione delle borse sierose retro tendinee).

5) Forma assiale o spondilitica

Un'inflammatione delle articolazioni sacro-iliache e della colonna vertebrale è di possibile riscontro in qualunque tipo di AP, ma quando si ha una prevalenza delle infiammazioni tendinee (**entesopatie**) della colonna vertebrale e specialmente un'inflammatione delle articolazioni sacro-iliache (**sacroileite**) si può parlare di forme a prevalente impegno spondilitico. Frequente è in questi casi la presenza dell'antigene di istocompatibilità **HLA B 27**.

In realtà nella pratica clinica tale classificazione non sempre è di agevole applicazione, non essendo i sintomi presenti riuniti in un quadro clinico benpreciso.



Esiste inoltre un tipo di AP caratterizzato da una psoriasi pustolosa al palmo delle mani ed alle piante dei piedi e da un'inflammatione delle articolazioni della parete toracica anteriore.

In ogni caso l'AP è quasi sempre accompagnata da manifestazioni della psoriasi a carico delle unghie delle mani e dei piedi (**onicopatia psoriasica**).

Un altro dato clinico da sottolineare è il **coinvolgimento oculare** rappresentato da congiuntiviti, cheratocongiuntiviti (infiammazione anche della cornea) o iridocicliti (infiammazione dell'iride e del corpo ciliare).

EVOLUZIONE

L'AP, pur presentando periodi di riacutizzazione e periodi di benessere, non hanno in genere una prognosi sfavorevole con l'eccezione di alcune forme simil-reumatoidi. In tali varianti, studi clinici e radiologici hanno documentato la presenza di erosioni articolari e una compromissione funzionale dei movimenti.

I fattori associati ad un quadro clinico più severo che necessita di un intervento terapeutico mirato ed efficace sono elencati in

Tabella 3:

Presenza di alterazioni radiologiche
Numero elevato di articolazioni tumefatte
Risposta inadeguata a una precedente terapia
Estensione particolarmente diffusa delle lesioni cutanee psoriasiche
Giovane età di esordio
Presenza di alcuni antigeni di istocompatibilità

Tabella 3: Fattori associati ad un quadro clinico più severo che necessita di un intervento terapeutico mirato ed efficace.

COME SI FA LA DIAGNOSI?

La diagnosi di AP è **essenzialmente clinica**. Le tre figure principali nel precoce riconoscimento della malattia sono rappresentate dal medico di medicina generale, dal reumatologo e dal dermatologo.

Gli **esami ematochimici** solo nel 50% dei casi possono evidenziare una positività degli indici di flogosi, come un aumento della **VES** e della **proteina C reattiva (PCR)**.



Nella maggioranza dei casi, il **fattore reumatoide nel siero è assente**, anche se in una piccola percentuale dei casi si può riscontrare la sua positività. Agli esami laboratoristici può talvolta concomitare presenza di aumentati livelli di acido urico (iperuricemia), dovuta al marcato turnover cellulare della cute affetta da psoriasi.

L'**esame radiografico delle** articolazioni non consente di porre una diagnosi precoce, perché le alterazioni tipiche della malattia compaiono dopo mesi o anni dall'insorgenza dei primi sintomi. Caratteristiche radiologiche sono l'associazione di **fenomeni erosivi e proliferativi (neoproduzione ossea)**, l'infiammazione delle articolazioni interfalangee distali delle mani e l'asimmetria dell'artrite.



Radiografia con alterazione alle interfalangee distali

L'**ecografia articolare** è un esame utile sia nelle prime fasi che successivamente, in quanto consente di evidenziare l'**infiammazione della membrana sinoviale**, la presenza di un aumento del liquido sinoviale, **micro erosioni** ed aumento della **vascolarizzazione** (indici di attività della malattia), nonché l'infiammazione delle guaine tendinee, dei **tendini** e delle **borse**.



Ecografia articolare che mette in evidenza la vascolarizzazione

La diagnosi di AP può non essere semplice nelle fasi precoci perché i sintomi possono essere molto simili ad altri tipi di artrite e perché gli stessi sintomi possono essere sfumati. È determinante quindi nelle prime fasi, la visita di uno specialista reumatologo che grazie alla raccolta della storia clinica del paziente e ad un **accurato esame obiettivo** di tutte le articolazioni è in grado di porre una **diagnosi precoce**. In assenza di manifestazioni psoriasiche tipiche, molto utile sarà il coinvolgimento del dermatologo per un migliore inquadramento diagnostico. Inoltre è importante un'accurata anamnesi familiare volta a definire l'eventuale presenza di psoriasi in parenti di primo e secondo grado. Infatti il riscontro di una **familiarità psoriasica** rappresenta un elemento clinico equivalente alla presenza di psoriasi clinicamente manifesta.

QUALI CURE?

Grazie agli enormi sviluppi della ricerca in questo specifico settore, oggi è **possibile tenere sotto controllo** la quasi totalità delle manifestazioni cliniche della malattia psoriasica.

Dall'artrite psoriasica non si guarisce miracolosamente



Diffidate di chi vi offre cure facili e risolutive dai consigli offerti da internet e dai social network. Affidatevi alle competenze dei Medici Specialisti.

Possiamo però fare tanto perché questa patologia, ben controllata, non crei particolari problemi alla sua vita di relazione. Per questo motivo il trattamento della malattia deve essere modulato in rapporto alle specifiche esigenze del paziente, comprendenti la severità e l'estensione della psoriasi, dell'AP ma anche tenendo conto dell'impatto sulla quotidianità e sulla qualità di vita del paziente.

TERAPIA LOCALE PSORIASI



La terapia **ad uso topico** trova la sua principale indicazione per le forme di psoriasi volgare limitata a superfici poco estese e può essere utilizzata in monoterapia o in associazione.

CHERATOLITICI

Come dice il nome agiscono determinando un distacco delle squame cheratiniche. I più utilizzati sono l'**acido salicilico** e l'**urea** ad alte concentrazioni.

CATRAMI

Possono essere di derivazione minerale (**coaltar, ittiolo**) o vegetale. Agiscono attraverso un effetto antiproliferativo e sulla differenziazione dei cheratinociti. Possono essere utilizzati da soli od in associazione soprattutto ad UVB.

DITRANOLO

Utilizzato nella terapia della psoriasi da circa ottanta anni, agisce soprattutto come inibitore della proliferazione cheratinocitaria agendo sul DNA e sulla funzione dei mitocondri. Il suo utilizzo andrebbe riservato alle forme di psoriasi volgare stabile in ampie chiazze.

CORTICOSTEROIDI TOPICI

Rappresentano il trattamento locale più diffuso per la loro efficacia, semplicità d'uso e, se ben utilizzati, i modesti effetti collaterali.

Possiedono un **effetto antinfiammatorio, immunomodulante e vasocostrittore**. È molto importante una corretta scelta della formulazione farmaceutica e del veicolo da utilizzare a seconda dell'area da trattare e delle sedi anatomiche.

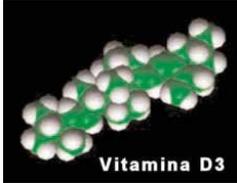
Il problema più importante nella pratica clinica quotidiana è l'**automedicazione** dei pazienti che, una volta verificata l'efficacia del prodotto, ne proseguono l'applicazione in maniera indefinita, nonostante le raccomandazioni del medico curante.

TAZAROTENE

Appartiene ad una nuova classe di retinoidi topici denominati acetilenici. Agisce attraverso una attività normalizzante la differenziazione dei cheratinociti ed antinfiammatoria.

L'utilizzo clinico deve essere molto attento a causa dei **frequenti fenomeni irritativi**.

ANALOGHI DELLA VITAMINA D3



I più utilizzati sono il calcipotriolo ed il tacalcitolo. Hanno la capacità di legarsi a specifici recettori e regolare la **differenziazione cheratinocitaria**. Possono essere associati con successo a varie terapie topiche esistemiche.

TERAPIA SISTEMICA PSORIASI

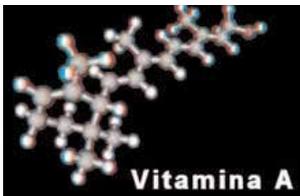
La ricerca farmacologica degli ultimi decenni ha messo a disposizione una serie di farmaci che hanno **modificato in maniera decisiva la prognosi delle forme più severe di psoriasi**.

In questa prima parte ci limiteremo a trattare le metodiche più tipicamente utilizzate in dermatologia, mentre più avanti verranno prese in considerazione le molecole utilizzate in reumatologia.



RETINOIDI

Comprendono una serie di composti derivati di sintesi della **vitamina A** che possiedono specifici effetti biologici. Nella terapia della psoriasi sono stati impiegati con successo



sia l'**etretinato** che l'**acitretina**. Quest'ultima molecola sostituisce attualmente l'etretinato non più in commercio nel nostro paese. Questi farmaci interagiscono con specifici recettori influenzando

l'espressione di numerosi geni che, a loro volta, condizionano l'attività di differenziazione e di crescita dei cheratinociti.

Sono i farmaci di prima scelta nel trattamento delle psoriasi pustolose, ma risultano di notevole efficacia anche nelle forme eritrodermiche. Possono essere utilizzati da soli, ma anche in associazione con la PUVA o l'UVB a banda stretta. L'effetto collaterale più importante è la **teratogenicità**, che ne limita l'uso soprattutto nel sesso femminile in età feconda. Possono inoltre determinare effetti sul sistema scheletrico e sul metabolismo dei trigliceridi e del colesterolo.

FOTOTERAPIA

La fotochemioterapia è un trattamento che si basa sull'effetto combinato di un **farmacofotosensibilizzante (psoralene)** con alcune lunghezze d'onda delle radiazioni luminose. Il farmaco fotosensibilizzante può essere assunto per os (**oral-PUVA**) o mediante degli appositi bagni (**bath-PUVA**) seguiti dall'irradiazione con ultravioletti di tipo A. L'ottimizzazione del trattamento deve tenere conto della specifica sensibilità alla luce di ogni paziente che condiziona la dose iniziale, il numero delle sedute settimanali e gli incrementi di dose in corso di trattamento.

La fotochemioterapia è utile in molte forme di psoriasi, ma bisogna stare molto **attenti agli effetti collaterali** che possono andare da rapide reazioni tossiche e allergiche fino anche alla cancerogenesi.



Negli ultimi anni si è notevolmente diffuso l'**utilizzo degli UVB a banda stretta** per i quali non è necessario far precedere l'irradiazione da farmacifotosensibilizzanti.

I risultati con questa metodica sono buoni quasi come quelli della PUVA, mantenendo il rischio degli effetti collaterali decisamente più basso. Ancora più recente è l'utilizzo di una **sorgente laser ad eccimeri (XeCe)**.

Questo trattamento si è rivelato particolarmente **efficace nelle forme circoscritte** di psoriasi volgare. Gli effetti collaterali più comuni sono rappresentati da un intenso eritema, dalla formazione di bolle e da possibili pigmentazioni residue. Nelle forme di psoriasi con notevole estensione cutanea vengono utilizzate **terapie sistemiche a base di ciclosporina ed altri immunosoppressori** per la cui trattazione rimandiamo al trattamento dell'AP.

TERAPIA DELL'AP

L'AP **compromette la qualità di vita** di chi ne è affetto. L'entità del dolore, le limitazioni ai movimenti e il coinvolgimento psicologico sono infatti molto importanti tanto che, come risulta da numerosi studi, la qualità di vita dei pazienti con AP non si discosta da quella dei pazienti affetti da Artrite Reumatoide. Ma mentre in questi ultimi la gravità della malattia è dovuta soprattutto ai danni articolari, nei pazienti con AP gioca un ruolo importante anche e soprattutto l'interessamento cutaneo, causa di **problemi psicologici**.

La terapia dell'AP si basa su **diversi farmaci**, a volte prescritti in associazione fra loro. Tuttavia esiste la necessità anche di una **terapia non farmacologica**.

Antinfiammatori non-steroidi (FANS)

Sono **farmaci di prima scelta** nel trattamento dell'AP; hanno una attività antinfiammatoria e controllano i sintomi (**terapia sintomatica**) come l'infiammazione e il dolore. Molti FANS, specie l'indometacina, il diclofenac e il naprossene sono utili nel trattamento delle forme che coinvolgono poche articolazioni. Si tratta di farmaci in grado di **ridurre l'infiammazione** bloccando un enzima (COX: ciclossigenasi) importante nella formazione di alcune sostanze che determinano il processo infiammatorio. Bloccato tale enzima si ha un miglioramento dell'infiammazione e quindi una diminuzione del dolore.



I FANS vanno prescritti a dosaggio pieno e per un minimo di due settimane, per poter valutare la loro reale efficacia. I FANS devono essere **sempre prescritti dal medico**, sia perché possono esserci interazioni con altri farmaci sia per i possibili **effetti collaterali** anche molto severi (ipertensione arteriosa, disturbi digestivi, bruciore di stomaco, dolori addominali, nausea, vomito, diarrea, ulcera

gastro-duodenale). *L'uso contemporaneo di diversi antinfiammatori non-steroidi è sempre da evitare.*

Una **nuova classe di FANS** viene definita

COXIBs (AntiCOX-2). Si tratta di farmaci che mostrano **meno effetti gastrointestinali** rispetto agli antinfiammatori classici e una buona efficacia.

Tali farmaci andrebbero quindi prescritti ai soggetti che soffrono o hanno sofferto di gastrite o ulcera gastro-duodenale (specie in seguito all'assunzione di farmaci antinfiammatori); tali nuovi farmaci sono sconsigliati per le persone affette da **malattie cardiache** (soprattutto la cardiopatia ischemica) e **cerebrovascolari** (pregresse ischemie cerebrali, ictus); tutti i farmaci antinfiammatori devono essere assunti con cautela in caso di **ipertensione arteriosa** e di **insufficienza renale**.

CORTISONICI (STEROIDI)

Sono utilizzati nelle forme **aggressive** sia per via **intra-articolare** (iniettando il farmaco all'interno dell'articolazione infiammata) che **sistemica** (per bocca o endovena). Nella nostra esperienza è sempre preferibile un'infiltrazione di un cortisonico (in una AP che interessa poche articolazioni) piuttosto che una terapia cronica per via orale poiché esistono i cosiddetti **effetti "rebound"** (delle vere e proprie riacutizzazioni della malattia) a carico della cute e delle articolazioni, dopo la sospensione della terapia.

FARMACI “DI FONDO”

Vengono definiti con l’acronimo anglosassone di **DMARDs (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs)**, ossia “farmaci anti-reumatici in grado di modificare il decorso della malattia”. Dovranno essere utilizzati nelle **varianti maggiormente aggressive** e nelle forme in cui è presente un interessamento cutaneo molto esteso.

Fanno parte di questo gruppo: il methotrexate, la salazopirina, la ciclosporina e la leflunomide. Molto **utilizzati oggi** sono gli **immunosoppressori** come il Methotrexate e la Ciclosporina che permettono di ottenere buoni risultati sia sull’artrite che sulle lesioni psoriasiche. In casi particolarmente gravi tali farmaci possono essere usati anche in associazione fra loro.

Il **METHOTREXATE** rappresenta uno dei farmaci maggiormente utilizzati nella terapia dell’AP; può essere somministrato o per via orale o per via intramuscolo o per via sottocutanea, ad un dosaggio compreso tra i 7,5 mg - 15 mg a settimana.

Può talvolta associarsi a effetti collaterali, più spesso nei primi mesi di trattamento. Tra questi, i più comuni sono rappresentati dagli effetti gastrointestinali che includono nausea, vomito e diarrea. Può verificarsi, un aumento delle transaminasi (AST e ALT).

Il supplemento di acido folico dopo la somministrazione del farmaco ne riduce la possibile tossicità senza ridurne l’efficacia.

La **CICLOSPORINA** è particolarmente efficace sulle **lesioni cutanee** oltreché sulle **manifestazioni articolari**; è essenziale per avere un buon effetto terapeutico assumerla al dosaggio di almeno 1,5 mg/kg/die in due somministrazioni quotidiane, con un intervallo di 12 ore (allo scopo di aumentare efficacia e tollerabilità). È opportuno eseguire periodici **controlli della pressione arteriosa** (possibile sviluppo di ipertensione) e dosaggi della **creatininemia**, che ci dà una valutazione delle funzionalità renale, aumentando se questa peggiora; un suo eventuale aumento è generalmente reversibile con la sospensione del farmaco.

Altri effetti collaterali della Ciclosporina sono l'**ipertricosi** (sviluppo eccessivo di peli) e l'**ipertrofia gengivale**; è importante non associare la ciclosporina ai cortisonici in quanto possibile, in tal caso, un aumento degli effetti tossici (specie l'ipertricosi). Se si utilizza la Ciclosporina in ragione di una certa estensione delle lesioni cutanee, pur in assenza di un importante coinvolgimento articolare, il farmaco, la cui posologia va adattata alla risposta clinica, viene solitamente somministrato per un lasso di tempo variabile tra 3-6 mesi.

La **SALAZOPIRINA** è una molecola ad azione lenta che data la sua efficacia è raccomandata soprattutto nelle manifestazioni periferiche della artrite psoriasica. Questo farmaco è in genere ben tollerato e gli effetti collaterali più frequenti interessano l'apparato gastroenterico con nausea, inappetenza, dolori crampiformi e diarrea. Esame emocromocitometrico completo, transaminasemia ed esame urine completo sono raccomandati almeno una volta al mese.

Un altro farmaco oggi molto utilizzato è la **LEFLUNOMIDE**, anch'essa attiva sia sulle lesioni psoriasiche che sulle manifestazioni articolari. Durante il trattamento è necessario seguire con attenzione la **funzionalità epatica** con periodici dosaggi degli enzimi epatici, dei **globuli bianchi** e delle **piastrine**.

L'utilizzo dei DMARDs nel periodo di pianificazione di una gravidanza, in gravidanza o in corso di allattamento è controindicato.

Nei pazienti con un impegno particolarmente attivo sul piano cutaneo e/o articolare, non responder ai DMARDs o con quadro cutaneo particolarmente severo, è possibile considerare l'utilizzo dei cosiddetti farmaci "biologici" (Tabella 3) che agiscono prevalentemente bloccando le diverse interleuchine che abbiamo visto coinvolte nella patogenesi della malattia. L'inibizione del TNF- α mediante l'uso di suoi antagonisti infliximab (IFX), etanercept (ETN), adalimumab (ADA), golimumab (GOL), e certolizumab pegol-(CTZ-PEG) ha mostrato efficacia

sulla progressione radiografica del danno articolare e buon controllo sia della psoriasi che dell'artrite. L'utilizzo di questi farmaci va preceduto da una accurata valutazione del paziente soprattutto per il rischio di riattivazione di infezioni occulte (in particolare tubercolosi latente ed epatite B). È inoltre necessario uno stretto monitoraggio clinico periodico, con attenta sorveglianza, per l'insorgenza di possibili effetti collaterali di tipo infettivo (solitamente sepsi urinarie e/o respiratorie).

Più recentemente è stato introdotto tra i farmaci biologici il bloccante la subunità p40 condivisa dalle citochine pro-infiammatorie, IL-12/23 (Ustekinumab) ed il bloccante l'IL-17 (secukinumab). Infine, un'ulteriore alternativa terapeutica è rappresentata da Apremilast (APR), un DMARD sintetico a target (TsDMARD) che blocca l'enzima fosfodiesterasi 4 (PDE4). Oltretutto nei casi non responder agli inibitori del TNF- α , ustekinumab e secukinumab trovano indicazione nei pazienti con artrite ad impegno prevalentemente entesitico e dattilico mentre Apremilast andrà consigliato ai pazienti non responder al MTX prima dell'inizio della terapia con un DMARD.



I medicinali vanno presi come prescritto dal medico. Non bisogna ricorrere all'automedicazione o alle "prescrizioni" di vicini, amici e social network.

TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO

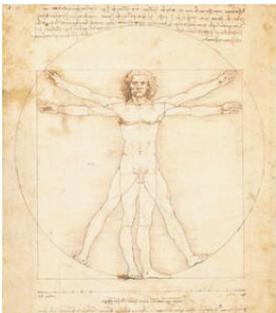
ATTIVITÀ FISICA

Nei periodi in cui la malattia non è attiva l'attività fisica è utile per mantenere la mobilità articolare e il tono muscolare.



TERAPIA CHIRURGICA

È riservata ai pazienti con importanti **danni e/o deformità** a carico delle articolazioni cui consegue un'importante limitazione funzionale (impossibilità a eseguire determinati movimenti).



TERAPIA RIABILITATIVA

La terapia riabilitativa mira a conservare una **postura fisiologica** ed è consigliata soprattutto ai pazienti con prevalente interessamento della colonna (**forme assiali**).

ECONOMIA ARTICOLARE

L'AP ha spesso, come abbiamo visto, la caratteristica di compromettere la funzionalità delle articolazioni impedendo, specialmente nelle fasi di riacutizzazione, lo svolgimento delle **normali attività della vita quotidiana**.

Il sovraccarico articolare è un fattore di comparsa e di aggravamento delle **deformazioni articolari**, anche in occasione di gesti semplici, quotidiani e spesso ripetitivi.

L'Economia Articolare è una tecnica che mette a disposizione del malato una serie di mezzi con il fine di **ridurre i movimenti obbligati**, rallentando così e talvolta prevenendo i danni articolari.



Ausili: Porta penna ad anello



Ortesi dinamica della mano

Tale disciplina può avvalersi talora dell'utilizzo di strumenti tecnici definiti **ausili**, che hanno la funzione di facilitare alcuni **movimenti resi difficoltosi dalla patologia**, e di altri definiti **ortesi**, atti a **proteggere e stabilizzare le articolazioni** sia in fase di riposo (statiche) che nel movimento (dinamiche).

L'Economia Articolare è rivolta a tutti i malati reumatici, poiché il suo scopo non è solamente quello di consentire a pazienti con gravi alterazioni articolari il compimento delle normali attività quotidiane, ma è soprattutto quello di **impartire una vera e propria educazione gestuale**, al fine di usare correttamente le articolazioni e prevenire l'insorgenza o *il peggioramento di un eventuale danno articolare*. Ai pazienti deve essere insegnato come proteggere le proprie articolazioni e soprattutto come **non disperdere inutilmente energie** durante la giornata: sia il movimento, sia le varie posture scorrette devono necessariamente essere controllate perché possono diventare elementi nocivi per le articolazioni sane e soprattutto per quelle malate. Ne consegue che l'Economia Articolare è importantissima **in tutte le fasi di malattia** e va sempre preceduta da un attento e accurato bilancio delle attività quotidiane. Tutto ciò significa dover sempre tenere in considerazione la **vita del paziente, la sua realtà quotidiana**, in maniera tale da poter stimare in maniera realistica e univoca a quali disturbi funzionali esso possa andare incontro; soltanto così è possibile indirizzare il processo di educazione, quello di "training" (allenamento), e la scelta di ortesi ed ausili adatti al paziente stesso.

AP e STILE DI VITA: SUGGERIMENTI E CONSIGLI

In Gravidanza

I cambiamenti fisiologici che avvengono durante la gravidanza inducono una **remissione della malattia infiammatoria** (sia cutanea che articolare) nella maggior parte dei casi.

La gravidanza fa bene alla psoriasi. Ma attenzione ai farmaci poiché quelli per la psoriasi possono creare problemi al feto. Consultatevi sempre con il vostro specialista!

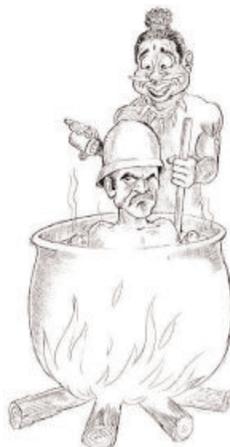


Le pazienti con miglioramenti nel corso della prima gravidanza hanno presentato una risposta simile nelle gravidanze successive.

L'Igiene Personale

La cute va ben pulita ed idratata con creme emollienti per evitare la secchezza, il prurito ed eventuali ferite.

Un bel bagno termale è ideale per la psoriasi. In Italia ci sono alcuni stabilimenti termali idonei per chi volesse provare.



L'Abbigliamento

Le lesioni psoriasiche tendono a formarsi più spesso nelle aree di attrito e sfregamento con gli abiti.



E' necessario non portare mai abiti troppo stretti od elasticizzati in quanto favoriscono le lesioni psoriasiche

A contatto diretto con la pelle preferite sempre indumenti di cotone e possibilmente di colore bianco.

Le Abitudini Alimentari

L'alimentazione è molto importante sia per la psoriasi che per l'artrite. Seguite un regime alimentare equilibrato.



Evitate i dolci, le carni rosse e i grassi; prediligete il pane e la pasta integrale, il riso, il pesce, le verdure cotte e crude.

Le “Cattive Abitudini”

L'alcol e la sigaretta sono un nemico per chiunque... figuriamoci per chi ha l'artrite psoriasica!



Il Prurito



Cercate di sopportare il prurito. Se vi grattate le ferite le lesioni tendono ad allargarsi sempre di più.

Non maltrattate la vostra cute

Attenzione a non procurarvi delle lesioni, contusioni, escoriazioni, tagli; ma attenti anche ai tatuaggi.



L'Esposizione ai Raggi Solari

Il sole può far bene allo psoriasico, ma non anche all'artritico in fase acuta.

Esponetevi al sole con moderazione evitando le ore di punta e quando non avete infiammazioni in atto, poiché si potrebbe avere un effetto indesiderato.



La testimonianza di Angelo

Angelo, 56 anni, responsabile ASMAR del gruppo artrite psoriasica.

Le prime chiazze di psoriasi sono comparse nel mio corpo nel 1989, credo in conseguenza di uno stress psicologico prolungato. Due chiazze sono comparse nel ginocchio (dove era evidente una cicatrice da intervento chirurgico) ed al gomito. Erano chiazze di poca importanza che mi permettevano di fare una vita relazionale normale (mare e maniche corte). Nel 1993 in conseguenza di un prolungato stress da lavoro sono iniziati i dolori dapprima ad un polso e poi alle dita, prima ad una mano e poi all'altra interessando asimmetricamente anche i piedi e

le caviglie. Non ho dato subito grande importanza al dolore perché ritenevo che fosse passeggero. Dopo aver ingerito tanti antinfiammatori e cambiato diversi specialisti, ai quali avevo chiarito di avere la psoriasi ed un nipote con l'artrite psoriasica, sono giunto, dopo sei mesi circa, finalmente, dal reumatologo il quale mi ha subito diagnosticato la malattia e dopo aver fatto tutti gli accertamenti mi ha prescritto una terapia. Ho fatto questa cura, come prescritto, per cinque anni. In questo periodo la psoriasi è aumentata gradualmente sino a riempirmi tutto il corpo. Per tutto questo periodo ho avuto problemi di pressione arteriosa e i dolori non mi hanno mai abbandonato tanto che la mia vita quotidiana si era ridotta a sei/otto ore giornaliere. Ero disperato anche perché mi vedevo sempre di più dipendere da mia moglie e dai figli. Nel 1998, casualmente, ho saputo di un medico che proponeva una cura per l'artrite reumatoide che non produceva effetti collaterali.

L'ho contattato, e dopo aver fatto alcune analisi mi ha suggerito la somministrazione di immunoglobuline coltivate diluite in una soluzione omeopatica, terapia mi ha giovato solo contro l'artrite.

Per tenere sotto controllo la psoriasi durante questi anni le ho provate tutte, dalle cure omeopatiche (piccolissimi risultati e molta spesa) all'aferesi granulocitaria.

Ritengo sia molto importante una buona dieta; ho avuto notevoli miglioramenti eliminando pane, pasta, dolci, carni rosse, vino etc. sostituendoli con pane integrale, carni bianche, insalate, frutta (mangiata lontano dai pasti) e facendo in modo di avere sempre il colon libero.

È molto importante anche uno stile di vita equilibrato prestando particolare attenzione ad alcuni comportamenti pratici come si suggerisce nelle pagine di questo opuscolo.

La testimonianza di Giovanni

Mi chiamo Giovanni, ho 48 anni. Le prime macchie di psoriasi mi sono comparse nel 1980 nei gomiti. E' stata una cosa sopportabile sino al 1999 momento in cui mi è comparsa l'artrite anche se in forma molto leggera. Mi sono affidato alle cure di un reumatologo che aveva in cura anche mio padre affetto da artrite reumatoide, mi ha somministrato la ciclosporina col dosaggio proporzionato al peso corporeo per periodi alternati ed ho avuto buoni risultati.

Dopo un po' di tempo ho interrotto la cura (per circa un anno) e le macchie e i dolori erano accettabilissimi.

Ho ripreso da poco la ciclosporina, perché la psoriasi stava diventando invasiva.

Ora sto benissimo ed ho iniziato a diminuire il dosaggio. L'unico effetto collaterale è stato l'aumento della pressione arteriosa che comunque controllo con la pastiglietta.

Ciò che posso testimoniare, perché altri ne possano beneficiare, è lo stile di vita che ho adottato: alimentazione controllata e molta attività fisica.

INDICE

ARTRITE PSORIASICA

La Psoriasi

Epidemiologia	pag. 5
Quadri Clinici	pag. 5
Eziopatogenesi	pag. 8

L'Artrite Psoriasica

Cenni Storici	pag. 9
Come si manifesta l'AP?	pag. 9
In cosa consiste l'artrite?	pag. 9
Che caratteristiche ha l'AP?	pag. 11
Chi viene colpito?	pag. 12
È una malattia ereditaria?	pag. 12
Classificazione Clinica	pag. 13
Evoluzione	pag. 16
Come si fa la diagnosi?	pag. 17

Quali cure?

Terapia locale psoriasi	pag. 20
Terapia dell'AP	pag. 23
Farmaci di "fondo"	pag. 25
Cenno sui farmaci "biologici"	pag. 26
Trattamento non farmacologico	pag. 28

AP e stile di vita

La testimonianza di Angelo	pag. 34
-----------------------------------	---------

La testimonianza di Giovanni	pag. 36
-------------------------------------	---------

TABELLA 1

Principali meccanismi di azione dei DMARDs usati in corso di Artrite Psoriasica.

DMARDs	Principali meccanismi di azione dei DMARDs
MTX	Analogo dell'acido folico con azione antiproliferativa e pro-apoptotica.
SSZ	Molecola combinata di acido acetilsalicilico e sulfapiridina con effetti inibitori a livello della via della 5-lipossigenasi, della sintesi di citochine proinfiammatorie e dei radicali dell'ossigeno.
CsA	Inibitore della calcineurina, dell'attività del complesso NF- κ B di Linfociti T attivati, e della sintesi di citochine proinfiammatorie, attraverso la formazione di un complesso con la ciclofillina.
LFN	Inibitore selettivo della sintesi pirimidinica con inibizione dell'attivazione T linfocitaria e monocitaria.

Legenda: **DMARDs:** Disease Modifying Antirheumatic Drugs; **CsA:** ciclosporina; **LFN:** leflunomide; **MTX:** methotrexate; **NF- κ B:** nuclear factor-kappa B; **SSZ:** sulfasalazine;

TABELLA 2

Caratteristiche strutturali e meccanismi di azione dei diversi farmaci biologici consigliati nella terapia dell'Artrite Psoriasica.

Anti-TNF-α	Caratteristiche strutturali	Dosaggi e vie di somministrazione
ADA	Anticorpo monoclonale umano IgG1 anti-TNF- α	40 mg ogni due settimane s.c.
CTZ-PEG	Anticorpo umano frammento Fab anti-TNF- α legato a subunità 40-kDaPEG	200 mg ogni due settimane s.c.
ETN	Proteina di fusione ricombinante formata dal dominio extracellulare del recettore solubile di 75kD (p75) per il TNF- α e porzione Fc di IgG1 umana	50 mg settimanali in una singola somministrazione o 25 mg in due diverse somministrazioni settimanali s.c.
GOL	Anticorpo monoclonale umano IgG1 kappa anti-TNF	50 mg ogni quattro settimane s.c.
IFX	Anticorpo monoclonale chimerico (umano/murino) IgG1 anti-TNF- α	Dose iniziale di 5 mg/kg seguita da una dose di 5 mg/kg e.v., dopo 2 e 6 settimane e, successivamente, ogni 8 settimane
UST	Anticorpo monoclonale IgG1 κ umano, bloccante l'IL- 12/23	Dose iniziale di 45 mg s.c., seguita da una dose di 45 mg dopo 4 settimane e, successivamente, ogni 12 settimane.
SEC	Anticorpo monoclonale umano IgG1 κ che neutralizza selettivamente l'interleuchina (IL)-17A	150 mg s.c., con dosaggio iniziale alle settimane 0, 1, 2 e 3, seguito da una mensile a partire dalla settimana 4.

Legenda: ADA: Adalimumab; CTZ-PEG: Certolizumab Pegol; ETN: Etanercept; e.v.: endovena; GOL: Golimumab; IFX: Infliximab; IG: Immunoglobulina; IL: interleuchina; PEG: polietilene glycol; s.c.: sottocute; SEC: secukinumab TNF: Tumor Necrosis Factor; UST: ustekinumab.

Nella tua Regione rivolgiti a:

