

# Luskavica: etiologija in zdravljenje

## Psoriasis: etiology and treatment

Jovan Miljković

**Izveček:** Luskavica je kronična vnetna kožna bolezen, pogojena s številnimi genskimi in imunološkimi dejavniki. Dosedanje zdravljenje luskavice je bilo usmerjeno predvsem na zaviranje patološko pospešenega ciklusa celične delitve keratinocitov. Novejša odkritja so ovrgla dosedanje mnenje, da je luskavica »bolezen epidermisa«. Značilne spremembe v epidermisu so posledica imunološko pogojenih vnetnih procesov v dermisu, pri katerih aktivirani T- limfociti v koži sprožijo pojav bolezenskih znakov. Posledica teh spoznanj je razvoj ti. »bioloških zdravil«, ki so relativno varna in se lahko uporabljajo dalj časa, kar pomembno vpliva na izboljšanje kvalitete življenja bolnikov z luskavico. Kljub pomembnosti sistemske terapije ter obetavnim učinkom bioloških zdravil, ostaja lokalno zdravljenje še vedno osnovna oblika zdravljenja za večino bolnikov z luskavico.

**Ključne besede:** luskavica, patogeneza, zdravljenje

**Abstract:** Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease whose pathogenesis is caused by numerous genetic and immunologic factors. The initial view of psoriasis as an epidermal disease resulted in the use of therapeutic approaches to constrain the epidermal hyperproliferation. During the last years, our understanding of the pathophysiology of psoriasis has significantly improved, and the disease is now accepted as a T-cell mediated process, so it has become possible to develop new therapies that have been specifically influenced immunological response. Despite the importance of systemic therapies and recent advances represented by biologic agents, topical treatments will probably remain mainstay of psoriasis therapy for most patients.

**Key words:** psoriasis, pathogenesis, treatment

### Epidemiologija

Luskavica je pogosta, kronična, gensko pogojena vnetna kožna bolezen, ki prizadene približno 2% prebivalcev, v 5-8% obolelih prizadene sklepe. Najbolj pogosta je v Severni Evropi kjer prizadene do 3% celotne populacije, v Sloveniji je prevalenca približno 2% na Japonskem približno 0,2%, pri Eskimih in Indijancih luskavice praktično ni. Vzroki za razlike v prevalenci so najverjetneje gensko pogojeni, pomemben je vsekakor vpliv dejavnikov iz okolja (1).

Bolezen prizadene enako oba spola. Zelo redki so prvi znaki bolezni v zgodnjem otroštvu ali visoki starosti. Nekateri podatki kažejo, da ima dedovanje po očetu določen vpliv na zgodnji pojav bolezenskih znakov (2).

Približno 75% obolelih zbolijo pred 40 letom starost (tip I - zgodnja luskavica); pri teh bolnikih je pogosto družinska anamneza pozitivna, zaznavna je povezanost s HLA-antigeni CW6, BW57 in DRB1. Pri teh bolnikih so kožne spremembe obsežnejše, pogosteje je prisoten Koebner fenomen, potek bolezni je težji, značilna so poslabšanja po respiratornih okužbah, vpliv sončnih žarkov je ugodnejši (3). Pozna luskavica (Tip II) se pogosto pojavi pri posameznih bolnikih v družini, običajno po 40 letu starosti, ne kaže povezave s HLA-antigeni, kožne spremembe so manj izražene, pogosteje so prizadeti sklepi in nohti (4).

Zgodnji pojav bolezenskih znakov pri posameznih družinah s težjo obliko bolezni, brez HLA-antigenske povezave, lahko razlagamo kot gensko dovzetnost z močno penetrantno avtosomalno-dominatno ekspresijo.

### Patogenetski mehanizmi

Luskavica je dedno pogojena, multifaktorsko povzročena bolezen. Verjetnost, da otroci zbolijo za luskavico je 10-20% kadar ima luskavico eden od staršev, če jo imata oba pa 60-70%. Možnost luskavice pri enojajčnih dvojčkih je 67%, pri dvojajčnih pa 18%, kar kaže, da so za pojav bolezni ob genski predispoziciji pomembni še dodatni dejavniki. (6).

Poznamo 8 različnih, za luskavico dovzetnih genskih lokusov (PSORS 1-8), ki so locirani na 15 različnih kromosomov. Najbolj poznan lokus PSORS1, ki prispeva približno 30-50% genske udeležbe pri ekspresiji luskavice se nahaja znotraj glavnega histokompatibilnostnega kompleksa (MHC) na kromosomu 6p21.3, kjer se prav tako nahajajo geni pomembni za delovanje proteinov, udeleženi v imunoloških procesih in je v tesni povezavi s HLA geni znotraj omenjene regije (7).

Številne genetske raziskave so pokazale, da k ekspresiji luskavice prispevajo še številni drugi lokusi na kromosomih 17q24-q25 (PSORS2), 4q34 (PSORS3), 1q21 (PSORS4), 3q21 (PSORS5), 16q, 1q (PSORS4), 1p, 2p, 6q, 7, 8p, 16q, 20p ( 8,9,10,11,12,13).

Očitno je, da je luskavica gensko heterogena bolezen, le pri majhnem številu obolelih je dedovanje bolezni avtosomalno-dominatno z visoko penetranco (14).

Na pojav bolezni dodatno vplivajo dejavniki iz okolja: akutne infekcije, mehanične in kemijske poškodbe, UV žarki, zdravila, stres, kajenje, alkoholizem, okvara jeter, in drugi (15).

Patološka proliferacija in diferenciacija keratinocitov, pretežno T-limfocitni infiltrati ter spremembe na žilah (angiogeneza, dilatacija) so osnovne značilnosti psorizae. Kožne spremembe pri luskavici so posledica imunskih procesov na lokalni ravni.

Proces lahko sprožijo različni neznani antigeni, ki povzročijo aktivacijo posredniških-antigen predstavitenih celic (APC) v dermisu in epidermisu preko receptorskih molekul na njihovi površini. Aktivirane posredniške celice migrirajo v reg. bezgavke, kjer preko površinskih receptorskih molekul pride do hitre, reverzibilne reakcije predstavitve antigena neopredeljenim T-limfocitom. Nadaljnja aktivacija T-limfocitov poteka preko ti. kostimulativnega signala (medcelične reakcije), v katerem pride do interakcije molekulskih receptorjev na površini posredniških celic in T-limfocitov (LFA-3 in CD2, B7 in CD28 ter ICAM-1, in LFA-1). V primeru neuspešnega kostimulativnega signala pride lahko do apoptoze T-limfocita, ali pa ta ostane neaktiviran (16,17).

Iz aktiviranih T-limfocitov se sproži proliferacija posameznih klonov antigensko usmerjenih T-limfocitov (spominskih-efektorskih celic), ki preko krvnega obtoka pridejo v kožo. Na mestu kjer že potekajo vnetni procesi, se aktivirani limfociti spopadejo s sprožilnim antigenom, pri čem se sproščajo Th1 citokini, ki so najbolj pomembni pri fenotipski ekspresiji luskavice. Obojni, CD4+ in CD8+ T limfociti izločajo citokine IFN- $\gamma$ , IL-2 in TNF- $\alpha$ , ki so ključni mediatorji v patogenezi psorizae (18).

Proliferativna populacija epidermalnih celic je pri psorizai približno podvojena, cikel celične delitve je 8x skrajšan in sicer od 311 na 36 ur, dnevna produkcija keratinocitov v psoriatičnem torišču pa je 28x večja kot v nespremenjeni koži. Proces celične proliferacije pospešujejo citokini, ki jih sproščajo T limfociti in tudi sami keratinociti. Keratinociti izločajo IL-6, IL-8, TGF- $\alpha$ , TGF - $\beta$  in amphiregulin (19). TGF- $\alpha$  in amphiregulin poleg tega, da stimulirata proliferacijo keratinocitov, sta istočasno receptorski molekuli za IL-1 in EGF-R. IL-8 stimulira proliferacijo keratinocitov in istočasno deluje kemotaktično na polimorfonuklearne levkocite.

Čeprav pomen nevtrofilcev pri luskavici ni pojasnjen, nekateri menijo da aktivirajo T limfocite ter vplivajo na rast in diferenciacijo keratinocitov (20).

Pri luskavici nastanejo značilne žilne spremembe v koži, kapilare so močno dilatirane, vijugaste ter bolj propustne, prav tako je pojačana angiogeneza. Dilatacija kapilar prispeva k boljši prekrvavljenosti psoriatično spremenjene kože, angiogeneza in pojačana permeabilnost pa sta posledica delovanja TGF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  in TNF- $\alpha$  (21, 22).

## Zdravljenje

Čeprav obstajajo številni algoritmi za zdravljenje bolnikov z luskavico, je odločitev glede izbora najprimernejšega zdravljenja povezana z individualno obravnavo bolnika in je odvisna od klinične oblike bolezni, razširjenosti in lokacije kožnih sprememb, starosti in spola bolnika, pridruženih bolezni, učinka predhodnega zdravljenja, ekonomskih dejavnikov in usposobljenosti lečečega zdravnika. Morda je najbolj pomemben dejavnik učinek zdravljenja na izboljšanje kakovosti bolnikovega življenja. Ocena razmerja med učinkovitostjo zdravljenja in z njim povezanimi stranskimi učinki je osnovno merilo pri načrtovanju zdravljenja bolnikov z luskavico.

Dosedanje zdravljenje luskavice je bilo usmerjeno predvsem na zaviranje patološko pospešenega cikla celične delitve keratinocitov. S temi zdravili, ne glede na to ali so za lokalno ali sistemsko uporabo, dosežemo določeno stopnjo izboljšanja, imajo pa ob dolgotrajni uporabi številne stranske učinke.

Novejša spoznanja kažejo, da je pri luskavici možno sistemsko zdravljenje usmerjeno proti imunskim mehanizmom, ki povzročajo pojav bolezenskih znakov. Posledica teh je razvoj ti. »bioloških zdravil«, ki so relativno varna in se lahko uporabljajo dalj časa, kar veliko prispeva k izboljšanju kakovosti življenja bolnikov.

Bolnike s lažjimi oblikami luskavice praviloma zdravimo le z lokalno terapijo, pri bolnikih s težjimi oblikami bolezni pa uporabljamo sistemsko zdravljenje, pogosto v kombinaciji z lokalno terapijo.

**Salicilna kislina, antralin in pripravki katrana** so bili nekoč osnovne učinkovine za zdravljenje luskavice. Danes je njihov pomen majhen, predvsem zaradi drugih, učinkovitejših pripravkov. V nekaterih primerih imajo zelo dober učinek, predvsem salicilna kislina v kombinaciji s kortikosteroidi. Katranski pripravki pa so zaradi potencialne kancerogenosti vedno manj v uporabi.

**Kortikosteroidi** so še vedno temelj lokalnega zdravljenja psorizae, ker so dokaj učinkoviti, relativno varni, enostavni za uporabo in v primerjavi z drugimi načini zdravljenja relativno poceni. Njihov način delovanja pri luskavici je povezan z vplivom na gensko transkripcijo, kar rezultira v zmanjšanju vnetnih procesov v dermisu, proliferacije keratinocitov in imunskih odgovorov. Visoko potentni kortikosteroidi se praviloma naj ne bi uporabljali več kot dva tedna, zatem pa naj bi jih zamenjali z nižje potentnimi, katere lahko uporabljamo dalj časa. Nizko potetni kortikosteroidi so primerni za lokalno uporabo pri psoriatičnih spremembah na obrazu, v intertriginoznih regijah in pri otrocih. Na splošno se lokalno zdravljenje s kortikosteroidi ne priporoča kot osnovno zdravljenje pri bolnikih s psorizao, pri katerih je prizadete več kot 20% površine kože (23).

**Calcipotriol** je analog vitamina D3, ki reagira s vitamin D-selektivnimi receptorji v različnih celicah, katere sodelujejo v patogenezi luskavice ter inhibirajo hipeproliferacijo in patološko diferenciacijo keratinocitov. Njihov učinek je počasen, zato se pogosto kombinirajo z drugimi učinkovinami, dober učinek imajo kot vzdrževalna terapija, prav tako so primerni za dolgotrajno uporabo v občutljivih regijah in pri otrocih (24).

**Tazaroten** je novejši retinoid za lokalno uporabo, ki se veže na receptorje retinoidne kisline in tako vpliva na transkripcijo genov, udeleženih v patogenezi luskavice. Raziskave kažejo, da gre za varno in učinkovito zdravilo, ki se lahko uporablja tudi v kombinacijah s kortikosteroidi in fototerapijo (25).

**Fototerapija** je že dolgo znana oblika zdravljenja pri težjih oblikah luskavice, rezistentnih na običajno lokalno terapijo. Najbolj pogosto je v uporabi UVA sevanje z valovno dolžino 365 nm v kombinaciji s fotoaktivnimi furokumarini (8-metoksipsoralen). Natančen mehanizem delovanja PUVA terapije ni pojasnjen, omenja se delovanje na DNA molekule znotraj celic, fotoni UV sevanja povzročajo apoptozo T limfocitov, na isti način zmanjšujejo število Langerhansovih posredniških celic, a indirektno zmanjšujejo izločanje citokinov in adhezijskih molekul (26). Danes je vedno več v uporabi ozko pasovno

UVB sevanje, ki je v primerjavi z UVA sevanjem bolj varno in se lahko zelo uspešno kombinira z drugimi lokalnimi in tudi sistemskimi načini zdravljenja.

Za zdravljenje težjih oblik luskavice so že dalj časa v uporabi zdravila za sistemsko uporabo s katerimi dosežemo določeno stopnjo izboljšanja imajo pa številne stranske učinke.

Sistemsko zdravljenje z **retinoidi** je pogosto edina možnost pri zdravljenju psoriatičnih eritrodermij, ter težjih oblik pustulozne luskavice. Način delovanja ni pojasnjen, najverjetneje zavirajo transkripcijo genov, ki so na različne načine udeleženi pri patogenezi psoriazе. Dokazano je, da upočasnjuje celično proliferacijo ter zmanjšuje vnetne procese v dermisu v psoriatičnih toriščih. Zaradi stranskih učinkov pri nekaterih bolnikih je uporaba omejena.

**Metotreksat** je citostatik, ki je indiciran le pri najhujših oblikah psoriazе, rezistentne na druge oblike zdravljenja. Deluje tako, da blokira sintezo DNA v celicah, inhibira T in B limfocite in na ta način zmanjšuje sekrecijo citokinov. Zaradi številnih stranskih učinkov je uporaba metotreksata omejena predvsem na primere psoriatičnega artritisa.

**Ciklosporin** se prav tako zaradi številnih stranskih učinkov uporablja le pri najbolj rezistentnih oblikah luskavice. Deluje kot imunosupresiv, preprečuje aktivacijo T-limfocitov in transkripcijo citokinov pomembnih za vzdrževanje patogenetskih mehanizmov pri luskavici.

Novejša odkritja kažejo, da je pri luskavici možno sistemsko zdravljenje, usmerjeno proti imunskim mehanizmom, ki povzročajo pojav bolezenskih znakov.

**Biološka zdravila** so dolgo pričakovana novost za zdravljenje težjih oblik luskavice, pri katerih so izčrpane vse druge terapevtske možnosti. Njihovo delovanje je specifično, usmerjeno proti imunskim mehanizmom, ki povzročajo nastanek in vzdrževanje kožnih sprememb pri luskavici. Teh zdravil je več, zaenkrat so v uporabi alefacept, efalizumab in etarenecept.

Alefacept je humani fuzijski protein, ki sestoji iz zunajcelične domene LFA-3 antigena in Fc dela humanih IgG1. Zdravilo se specifično veže na CD2 receptorje aktiviranih spominskih T-limfocitov in na ta način preprečuje aktivacijo T-limfocitov (27).

Efalizumab je humanizirano monoklonalno protitelo ki se veže na CD11a receptorje aktiviranih T-limfocitov, zavira potek medceličnih reakcij, pomembnih za aktivacijo T-limfocitov ter transport T-limfocitov v predele kože, kjer potekajo vnetni procesi (28).

Etarenecept je humani fuzijski protein, ki sestoji iz zunajcelične domene receptorja za TNF- $\alpha$ , ki je ključni citokin v patogenezi psoriatičnih sprememb. Ima zelo dober učinek pri psoriatičnem artritisu, ker preprečuje degenerativne spremembe na sklepih, hkrati pa doseže izboljšanje kožnih sprememb(29).

Številne raziskave kažejo, da je uporaba omenjenih zdravil dokaj varna v primerjavi s konvencionalnimi zdravili, aplikacija je dokaj enostavna in se lahko uporabljajo dalj časa brez resnejših stranskih učinkov. Raziskave, ki so v teku, prav tako kažejo, da obstajajo možnosti kombiniranja bioloških zdravil z drugimi načini zdravljenja luskavice, kar bo vsekakor prispevalo k hitrejšemu in učinkovitejšemu

zdravljenju, zmanjšanju odmerka biološkega zdravila ter zmanjšanju možnih stranskih učinkov pri določenih bolnikih.

Sodoben pristop k zdravljenju bolnikov z luskavico temelji na izbiri zdravljenja, ki zagotavlja hitro in učinkovito začetno izboljšanje klinične slike ob najmanjših možnih stranskih učinkih. Sledi vzdrževalno zdravljenje, s katerim ohranjamo doseženo in preprečujemo poslabšanje bolezenskega stanja.

Najučinkovitejše zdravljenje luskavice je načrtovano zdravljenje, pri katerem upoštevamo osnovne smernice stopenjske, kombinirane in izmenične oblike zdravljenja (30).

Pri stopenjski obliki zdravljenja se zdravljenje prične z zdravili, ki hitro privedejo do izboljšanja bolezenskih znakov, nato pa je možno nadaljevanje zdravljenja z zdravili, ki imajo manj stranskih učinkov in se lahko uporabljajo dalj časa kot vzdrževalna terapija.

Pri kombinirani obliki zdravljenja luskavice se zdravljenje prične z dvema ali več zdravili. Prednost te oblike zdravljenja je v tem, da omogoča uporabo nižjih odmerkov posameznih zdravil, predvsem tistih, ki imajo stranske učinke, ob enakem zdravilnem učinku. Doseženo izboljšanje kožnega stanja, se lahko vzdržuje z enim izmed zdravil ki je bilo predhodno uporabljeno za kombinirano zdravljenje.

Osnovni namen izmenične oblike zdravljenja luskavice je pravočasna zamenjava zdravila, da bi se izognili stranskim učinkom zaradi kumulativnega odmerka posameznega zdravila. Po določenem časovnem intervalu moramo zdravljenje z nekaterimi zdravili prekiniti in ga nadaljevati na ustrezen način.

## Zaključek

Luskavica je kronična, neozdravljiva bolezen, za katero je potrebno izvajati doživljenjsko zdravljenje.

Dosedanje zdravljenje je bilo usmerjeno predvsem na zaviranje patološko pospešenega cikla celične delitve keratinocitov. Novejša odkritja so ovrгла dosedanje mnenje, da je luskavica »bolezen epidermisa« ter kažejo, da so dogajanja v epidermisu posledica imunološko pogojenih vnetnih procesov v dermisu, pri katerih aktivirani T-limfociti v koži sprožijo pojav bolezenskih znakov.

Potek bolezni je nepredvidljiv, zaradi različnih znanih in neznanih dejavnikov si sledijo pogosta poslabšanja in ponovitve bolezni, zaradi tega je potrebna previdnost pri zdravljenju bolnikov s težjimi oblikami bolezni. V takšnih primerih je priporočljivo dolgoročno načrtovanje zdravljenja ob dobrem sodelovanju bolnika in dermatologa. V prvi vrsti je potrebno upoštevati razmerje med učinkovitostjo zdravljenja in možnimi stranskimi učinki, še posebej pomemben dejavnik pri načrtovanju zdravljenja je učinek zdravljenja na izboljšanje kakovosti bolnikovega življenja.

Čeprav so v uporabi številni načini zdravljenja, idealnega zdravila za luskavico zaenkrat ni. Trije osnovni načini zdravljenja luskavice (lokalno, fototerapija in sistemsko zdravljenje vključno z biološkimi zdravili) se lahko uporabljajo samostojno ali kombinirano.

Pri zdravljenju luskavice upoštevamo določene algoritme. Nekateri načini zdravljenja so dolgotrajni, kjer je za doseganje zadovoljivega učinka potrebna kontinuirana uporaba zdravila dalj časa, v nekaterih

primerih pa se uporabljajo zdravila, ki se aplicirajo krajši čas ali pa le občasno ob hujših poslabšanjih.

Zdravila, ki se že dalj časa uporabljajo pri sistemskem zdravljenju težjih oblik luskavice, povzročajo veliko stranskih učinkov, ki bolj ali manj vplivajo na kakovost bolnikovega življenja. Proučevanje učinkovitosti zdravljenja luskavice z biološkimi zdravili je pokazalo zaenkrat zelo obetavne rezultate, vsekakor pa bo potrebno počakati na rezultate obsežnejših dolgoročnih raziskav zaradi možnih poznejših stranskih učinkov.

Kljub pomembnosti sistemske terapije ter obetavnim učinkom bioloških zdravil, je lokalno zdravljenje zaenkrat še vedno temeljni način zdravljenja za večino bolnikov z luskavico.

## Literatura

1. Christophers E, Mrowietz U: Psoriasis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Vol 1. New York, NY: McGraw-Hill; 1999: 495-521.
2. Burden AD, Javed S, Bailey M, Hodgins M, Coonor M, Tillman D. Genetics of psoriasis: Paternal inheritance and a locus on chromosome 6p. J Invest Dermatol 1998;110:958-60.
3. Guedjonsson JE, Karason A, Antonsdottir AA, Runarsdottir EH, Gulcher JR, Stefansson K et al. HLA-Cw6-negative patients with Psoriasis vulgaris have distinct clinical features. J Invest Dermatol 2002;118:362-5.
4. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. J Am Dermatol 1985;13:450-6.
5. Duffy DL, Spelman LS, Martin NG. Psoriasis in Australian twins. J Am Acad Dermatol 1993;29:428-34.
6. Capon F, Munro M, Barker J, Trembath R. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. J Invest Dermatol 2002;118:745-51.
7. Bowcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: the potential impact on new therapies. J Am Dermatol 2003;49(Suppl):551-6.
8. Nair RP, Henseler T, Jenisch S, Stuart P, Bichakjian CK, Lenk W et al. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan. Hum Mol Genet 1997;6:1349-56.
9. Capon F, Semprini S, Dallapiccola B, Novelli G. Evidence for interaction between psoriasis-susceptibility loci on chromosomes 6p21 and 1q21. Am J Hum Genet 1999;65:1798-800.
10. Veal CD, Clough RI, Barber RC, Mason S, Tillman D, Ferry B, et al. Identification of a novel psoriasis susceptibility locus at 1p and evidence of epistasis between PSORS1 and candidate loci. J Med Genet 2001;38:7-13.
11. Enlund F, Samuelsson L, Enerback C, Inerot A, Wahlstrom J, Yhr M, et al. Psoriasis susceptibility locus in chromosome region 3q21 identified in patients from southwest Sweden. Eur J Hum Genet 1999;7:783-90.
12. Speckman RA, DAW J, Helms C, Shengui D, Cao L, Kwok P-Y, et al. Novel cluster of immunoglobulin superfamily members mapping to a region of 17q25.1 linked to psoriasis susceptibility. Hum Genet 2002;112:34-41.
13. Matthews D, Fry L, Powles A, Weber J, McCarthy M, Fisher E, et al. Evidence that locus for familial psoriasis maps to chromosome 4q. Nat Genet 1996;14:231-3.
14. Bandrup F, Holm N, Grunnet N, Henningsen K, Hansen HE. Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical genetic constitution. Acta Derm Venerol 1982;62:229-36.
15. Skov L, Baadsgaard O. Bacterial superantigens and inflammatory skin diseases. Clin Exp Dermatol 2000;5:57-61.
16. Lebwohl M. Psoriasis Lancet 2003;361:1197-204.
17. Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. J Am Acad Dermatol 2003;49:544-50.
18. Chatuverdi V, Qin J-Z, Denning MF, Choubey D, Diaz MO, Nickoloff BJ. Apoptosis in proliferating, senescent, and immortalized keratinocytes. J Biol Chem 1999;274:23358-67.
19. Weinstein GD, McCullough JL, Ross PA. Cell kinetic basis for pathophysiology of psoriasis. J Invest Dermatol 1985;85:579-83.
20. Terui T, Ozawa M, Tagami H. Role of neutrophils in induction of aczte inflammation in T-cell-mediated immune dermatosis. Psoriasis: a neutrophil-associated inflammation-boosting loop. Exp Dermatol 2000;9:1-10.
21. Lowe PM, Lee M-L, Jackson CJ, Cooper AJ, Schreiber L. The endothelium in psoriasis. Br J Dermatol 1995;132:497-505.
22. Detamer M, Brown LF, Claffey KP, Yeo K-T, Kocher O, Jackman RW, et al. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. J Exp Med 1994;180:1141-6.
23. Feldman SR, Fleischer AB Jr, Cooper JZ. New topical treatments change the pattern of treatment of psoriasis: dermatologists remain the providers of this care. Int J Dermatol 2000;39:41-4.
24. Stewart DG, Lewis HM. Vitamin D analogues and psoriasis. J Clin Pharm Ther 1996;21:143-8.
25. Duvic M, Asano AT, Hager C, Mays S. The pathogenesis of psoriasis and the mechanism of action of tazarotene. J Am Acad Dermatol 1998;39:S129-33.
26. Lui H. Phototherapy of psoriasis: update with practical pearls. J Cutan Med Surg 2002;6:17-21.
27. Krueger GG, Callis KP. Development and use of alefacept to treat psoriasis. J Am Acad Dermatol 2003;49:S87-97.
28. Leonardi CL. Efavuzimab: an overview. J Am Acad Dermatol 2003;49:s98-104.
29. Goffe B, Cather JC. Etarecept: an overview. J Am Acad Dermatol 2003;49:S105-11.
30. Van de Kerkhof PC. Therapeutic strategies: rotational therapy and combinations. Clin Exp Dermatol 2001;26:356-61.