

Vitamina D e psoriasi

Paolo Gisondi

Dipartimento di Medicina, Sezione di Dermatologia e Venereologia,
Università di Verona

INTRODUZIONE

Il ruolo principale della vitamina D è quello di regolare il metabolismo del calcio e del fosfato e preservare la mineralizzazione del tessuto osseo. Tuttavia, sono molto valorizzate anche le sue funzioni extra-scheletriche incluse quella immunomodulante, anti-proliferativa e anti-infettiva. La vitamina D è d'interesse anche per il dermatologo perché essa è sintetizzata nella cute dopo esposizione ai raggi ultravioletti e la sua carenza è stata ripetutamente dimostrata in alcune malattie della pelle quali la psoriasi, la dermatite atopica e la vitiligine. Inoltre, dei derivati di sintesi della vitamina D inclusi il calcipotriolo e il tacalcitolo sono utilizzati comunemente come farmaci per uso topico nel trattamento della psoriasi e di altre malattie della cute immuno-mediate, in virtù delle loro proprietà antinfiammatorie. Nel presente articolo sarà trattato il ruolo della vitamina D nella psoriasi.

LA CUTE COME ORGANO DI SINTESI DELLA VITAMINA D

Vitamina D e paratormone regolano l'omeostasi del calcio e del fosfato, agendo su intestino, tessuto osseo e rene. In seguito all'esposizione solare, il 7-deidrocolesterolo (7-DHC o provitamina D) è convertito a livello cutaneo in previtamina D₃ la quale entro poche ore subisce l'isomerizzazione a vitamina D₃ (colecalciferolo) ¹. La sintesi cutanea di vitamina D₃ è influenzata da vari fattori quali il fenotipo cutaneo, l'età, l'uso di schermanti solari, la stagionalità, la latitudine, il tempo d'esposizione alla luce solare e l'entità della superficie corporea a essa esposta (Tab. I) ². La vitamina D₃ sintetizzata a livello cutaneo e quella assunta con gli alimenti è metabolizzata a livello epatico dall'enzima 25-idrossilasi in 25(OH)D₃ o calcifediolo, che rappresenta il principale metabolita in circolo della vitamina D e il miglior indicatore dello stato generale di vitamina D. Valori di 25(OH)D₃ compresi tra 30 e 100 ng/ml indicano uno stato vitaminico D adeguato. Valori di 25(OH)D₃ inferiori a 20 ng/ml configurano uno stato

di deficit di vitamina D che può essere associato a debolezza muscolare, dolore osseo e aumentato rischio di fratture ossee. Valori compresi tra 20 e 30 ng/ml indicano uno stato di insufficienza ³. La 25(OH)D₃ viene a sua volta convertita a livello renale, grazie all'enzima 25(OH)D-1 α -idrossilasi, nella sua forma metabolicamente attiva, l'1,25(OH)₂D₃. La produzione renale di 1,25(OH)₂D₃ è regolata principalmente dal paratormone. Una volta attivata a 1,25(OH)₂D₃, la vitamina D esplica la sua attività biologica attivando il suo recettore nucleare ad alta affinità. I recettori per la vitamina D sono ubiquitari nell'organismo e presenti anche nei cheratinociti, e questo spiega perché la vitamina D possa svolgere funzioni anti-proliferative. Alla nostra latitudine, l'80% del fabbisogno di vitamina D è fornito dall'esposizione solare e solo il 20% dall'alimentazione. La vitamina D è poco presente nei cibi, la maggiore fonte alimentare di vitamina D è costituita dai grassi animali contenuti soprattutto nei pesci grassi, quali il salmone e l'aringa ⁴.

FUNZIONI IMMUNI DELLA VITAMINA D

La vitamina D svolge un ruolo importante nella regolazione dell'immunità innata e acquisita. La vitamina D può agire sulle cellule del sistema immunitario inclusi i linfociti, i macrofagi, le cellule dendritiche e i cheratinociti, in modo endocrino, autocrino e paracrino. Per quanto riguarda gli effetti sull'immunità in-

Tabella I. Fattori che influenzano la sintesi cutanea di vitamina D.

Fenotipo
Età
Superficie cutanea esposta
Uso di schermi solari
Stagionalità
Latitudine
Tempo di esposizione alla luce solare

Corrispondenza
PAOLO GISONDI
paolo.gisondi@univr.it

VITAMIN D - UpDates
2018; 1(3/4):54-56

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2018-06>

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS



FIGURA 1. Placche eritemato-squamose di psoriasi localizzate a livello del torace e addome in un paziente di 55 anni.



FIGURA 2. Artrite psoriasica delle articolazioni interfalangee del piede con fenomeni di accorciamento "a cannocchiale" del III e IV dito del piede.



FIGURA 3. Onicolisi psoriasica del I dito della mano in una paziente di 19 anni. La porzione distale della lamina è parzialmente sollevata dal letto ungueale.

nata, la vitamina D promuove la produzione da parte dei macrofagi e cellule epiteliali di peptidi antimicrobici quali defensine e cateelicidine inclusa la hCAP18/LL-37 e nei macrofagi l'espressione di *Toll Like Receptor 2* e CD14⁵. I peptidi antimicrobici esercitano la loro azione microbica formando dei pori destruenti sulla membrana batterica e inibendo l'attività enzimatica, mitocondriale e la sintesi degli acidi nucleici e delle proteine batteriche. Inoltre, il legame tra la vitamina D e il suo recettore stimola il meccanismo dell'autofagia mediante la produzione di LL-37 che media la fusione del fagolisosoma con il lisosoma. L'autofagia serve a rimuovere proteine o organuli danneggiati ed esercita un'azione microbica contro patogeni intracellulari⁶.

La vitamina D modula alcune importanti funzioni dell'immunità acquisita⁷. In particolare, la vitamina D inibisce l'attività di presentazione l'antigene delle cellule dendritiche, riduce l'espressione di membrana del complesso maggiore d'istocompatibilità di classe II e delle molecole co-stimolatorie (CD40, CD80, CD86) e ne favorisce il fenotipo tolerogenico mediato dall'aumentata espressione di IL-10, MCP-1 e MIP-1 α e ridotta espressione di IL-12. La vitamina D promuove il fenotipo Tregolatorio mediante produzione di IL-10, TGF- β , Foxp3 e CTLA4. In questo modo, la vitamina D potrebbe ridurre lo sviluppo di risposte auto-immunitarie⁸. Nel topo, l'applicazione topica di calcipotriolo (derivato della vitamina D) fa aumentare il numero di cellule T regolatorie nella cute. Un'altra importante azione della vitamina D sull'immunità acquisita è la regolazione della funzione e del fenotipo dei linfociti. In particolare, essa è in grado di inibire la produzione

linfocitaria dell'interleuchina IL-1, IL-6, TNF- α e interferone- γ (INF- γ), potenti mediatori della risposta infiammatoria⁹. Studi in vitro mostrano, inoltre, che la vitamina D inibisce l'espressione di citochine Th1 (IL-2, TNF- α , INF- γ) e promuove quella di citochine Th2 (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10).

VITAMINA D E PSORIASI

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica della cute che interessa circa il 3% della popolazione italiana e si manifesta con placche eritemato-squamose localizzate presso le sedi estensorie come gomiti, ginocchia e cuoio capelluto; in una parte dei pazienti la psoriasi è più diffusa e può interessare gran parte della superficie cutanea (Fig. 1). La psoriasi può essere associata nel 30% dei casi a una forma di spondiloartropatia nota come artropatia psoriasica che può presentare un decorso clinico molto sintomatico per il paziente e causare delle gravi alterazioni delle ossa (Fig. 2). Frequente è anche il coinvolgimento dell'apparato ungueale che rappresenta un'importante causa d'imbarazzo per il paziente (Fig. 3). La psoriasi insorge in persone geneticamente predisposte, come conseguenza di un'alterata reattività del sistema immunitario. La psoriasi è mediata dalle cellule T, in particolare dalle sottopopolazioni Th1 e Th17. La cute psoriasica è infiltrata, inoltre, dalle cellule dendritiche mieloidi (CDM) e plasmocitoidi (CDP), che vengono attratte nella cute psoriasica dalla chemerina prodotta soprattutto dai fibroblasti. I fibroblasti rilasciano pro-chemerina convertita in chemerina ad opera di elastasi rilasciate dai granulociti

neutrofili¹⁰. Le CDM e CDP esprimono i recettori TLR-7 e -9 che riconoscono sostanze rilasciate dai cheratinociti danneggiati, come ssDNA, dsDNA e il peptide antimicrobico cateelicidina/LL-37. I complessi di LL37 e DNA sono potenti attivatori delle CDP che rilasciano IFN- α e TNF- α attivatori della risposta immune adattativa. LL-37 svolge un ruolo fondamentale nella patogenesi della psoriasi in quanto rappresenta anche un importante autoantigene¹¹. La maggior parte dei pazienti con psoriasi esprime linfociti T, inclusi Th17, reattivi verso LL-37¹¹. Le CDM attivate migrano ai linfonodi drenanti, determinando la differenziazione delle cellule T naive in cellule effettrici Th1 e Th17. Popolazioni sensibilizzate di linfociti Th1 e Th17 CD4+ e cellule T effettrici CD8+ attivate penetrano e si accumulano secondo un gradiente chemiotattico nella cute. I cheratinociti attivati dalle citochine prodotte dai linfociti Th17 e Th1 (INF- γ , IL-22, IL-17, TNF- α) rilasciano chemochine come CCL20, CCL2, CCL5, IL-8, che reclutano leucociti e di conseguenza amplificano il processo infiammatorio. L'accumulo di linfociti T nella cute ha come conseguenza la secrezione di citochine pro-infiammatorie e di fattori di crescita che stimolano la proliferazione dei cheratinociti, provocando la comparsa delle lesioni psoriasiche.

La vitamina D può avere delle implicazioni rilevanti nel meccanismo patogenetico della psoriasi. Il gene che controlla l'espressione del recettore della vitamina D (VDR), sito sul cromosoma 12q13.11, presenta più di 200 SNPs (*single-nucleotide polymorphism*). In particolare, i quattro SNPs più

studiati (Fokl, Bsml, Apal, Taql) sono stati associati a diverse malattie immuno-mediate inclusa la psoriasi, dermatite atopica e l'asma¹². I polimorfismi del VDR possono predisporre alla psoriasi in quanto regolano la risposta immunitaria locale e il pathway infiammatorio legato a NF-κB. La vitamina D inibisce NF-κB perché aumenta i livelli di IκBα, riduce la capacità di NF-κB di legarsi al DNA, sopprime la trascrizione di NF-κB e reprime l'espressione di IL-1, IL-6, IL-8 e TNF-α che sono citochine pro-infiammatorie che hanno un ruolo importante nella patogenesi della psoriasi. Inoltre, la vitamina D stimola l'espressione di CTLA-4 e Foxp3 che in presenza di IL-2 inducono la formazione di linfociti T-regolatori. Il signaling del VDR agisce anche sul pathway JNK/cJun inibendo la proliferazione cellulare¹³. Studi in vitro e su modelli animali indicano che esiste un effetto immunomodulante della vitamina D, che è dimostrato dallo switch da Th1/Th17 a Th2/Treg. La vitamina D è un importante regolatore positivo dell'espressione di catelicidina da parte dei cheratinociti. Al contrario, la vitamina D e i suoi analoghi riducono l'espressione di altri peptidi antimicrobici quali psoriasina (S100A7) e koebnerisina (S100A15) da parte dei cheratinociti attivati da IL17A, IL-22 e TNF-α. Psoriasina e koebnerisina agiscono come potenti agenti chemiotattici e alarmino che amplificano l'infiammazione della psoriasi.

Il deficit di vitamina D è stato riportato nei pazienti con psoriasi in diversi studi osservazionali. In particolare, in uno studio condotto a Firenze, Ricceri et al. ha osservato che il 97% dei pazienti con psoriasi presentava livelli di vitamina D inferiori a 30 ng/ml¹⁴. In un altro studio condotto a Verona su 145 pazienti affetti da psoriasi cronica a placche, 112 da artrite reumatoide e 141 controlli sani abbiamo osservato che il deficit di vitamina D [livelli di 25(OH)D < 20 ng/ml] era significativamente maggiore nei pazienti affetti da psoriasi rispetto a quelli affetti da artrite reumatoide o nei controlli¹⁵. Tale carenza nella popolazione psoriasica era particolarmente frequente nel periodo invernale rispetto a quello estivo (81% vs 37%). Un altro studio condotto in Spagna ha mostrato che il deficit di vitamina D interessa più frequentemente i pazienti con psoriasi e sindrome metabolica che i controlli e vi è una correlazione inversa tra i valori sierici di 25(OH)D₃ e glicemia e lipidi¹⁶. Sono stati condotti diversi trial clinici in aperto che hanno studiato l'efficacia della

supplementazione della vitamina D₃ nella psoriasi e nell'artrite psoriasica. Nell'unico trial randomizzato, placebo-controllato, 9 su 20 pazienti (45%) trattati con 1 grammo di 1-idrossivitamina D₃ hanno mostrato un debole miglioramento rispetto agli 8 su 21 (38%) trattati con placebo. Tale differenza non era statisticamente significativa¹⁷. È stato riportato che il trattamento biologico con farmaci biologici anti TNF-α riduce i livelli sierici di vitamina D a differenza degli altri trattamenti sistemici inclusi ciclosporina ed acitretina, attraverso un meccanismo non ancora noto¹⁸.

CONCLUSIONI

La vitamina D è prodotta dai cheratinociti a seguito dell'esposizione alla luce solare e regola molteplici funzioni immunologiche, oltre a quelle scheletriche. Gli effetti extra-scheletrici della vitamina D sono immunomodulatori, di controllo della proliferazione cellulare, anti-infettivi, anti-infiammatori e anti stress-ossidativo. Il deficit di vitamina D è stato descritto in diverse malattie immunomediate, inclusa la psoriasi che è una comune malattia della cute che può interessare anche l'apparato muscolo-scheletrico. Il significato clinico dell'ipovitaminosi D nella psoriasi, il ruolo e la modalità della sua supplementazione sono oggetto di studio. Non è noto se mantenere livelli adeguati di vitamina D possa prevenire l'insorgenza di malattie autoimmunitarie o comunque avere un effetto favorevole sulla storia naturale della malattia, inclusa la psoriasi, anche se vi sono i presupposti biologici per poterlo ipotizzare.

Bibliografia

- Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. *The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement*. *Endocr Rev* 2012;33:456-92.
- Holick MF. *Sunlight, ultraviolet radiation, vitamin D and skin cancer: how much sunlight do we need?* *Adv Exp Med Biol* 2014;810:1-16.
- Holick MF. *Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application*. *Ann Epidemiol* 2009;19:73-8.
- Zittermann A, Ernst JB, Gummert JF, et al. *Vitamin D supplementation, body weight and human serum 25-hydroxyvitamin D response: a systematic review*. *Eur J Nutr* 2014;53:367-74.
- Dombrowski Y, Peric M, Koglin S, et al. *Control of cutaneous antimicrobial pep-*

tides by vitamin D3. *Arch Dermatol Res* 2010;302:401-8.

- Jo EK. *Autophagy as an innate defense against mycobacteria*. *Pathog Dis* 2013;67:108-18.
- Peelen E, Knippenberg S, Muris AH, et al. *Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review* *Autoimmun Rev* 2011;10:733-43.
- Gorman S, Geldenhuys S, Weeden CE, et al. *Investigating the roles of regulatory T cells, mast cells and interleukin-9 in the control of skin inflammation by vitamin D*. *Arch Dermatol Res* 2018;310:221-30.
- Griffin MD, Xing N, Kumar R. *Vitamin D and its analogs as regulators of immune activation and antigen presentation*. *Annu Rev Nutr* 2003;23:117-45.
- Albanesi C, Scarponi C, Pallotta S, et al. *Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment*. *J Exp Med* 2009;206:249-58.
- Lande R, Botti E, Jandus C, et al. *The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis*. *Nat Commun* 2014;5:5621.
- Richetta AG, Silvestri V, Giancristoforo S, et al. *A-1012G promoter polymorphism of vitamin D receptor gene is associated with psoriasis risk and lower allele-specific expression*. *DNA Cell Biol* 2014;33:102-9.
- Bi X, Shi Q, Zhang H, et al. *cJun NH2-terminal kinase 1 interacts with vitamin D receptor and affects vitamin D-mediated inhibition of cancer cell proliferation*. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;163:164-72.
- Ricceri F, Pescitelli L, Tripo L, et al. *Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D correlates with severity of disease in chronic plaque psoriasis*. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:511-2.
- Gisondi P, Rossini M, Di Cesare A, et al. *Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis* *Br J Dermatol* 2012;166:505-10.
- Orgaz-Molina J, Magro-Checa C, Arrabal-Polo MA, et al. *Association of 25-hydroxyvitamin D with metabolic syndrome in patients with psoriasis: a case-control study*. *Acta Derm Venereol* 2014;94:142-5.
- Siddiqui MA, Al-Khawajah MM. *Vitamin D3 and psoriasis: a randomized double-blind placebo-controlled study*. *J Dermatol Treat* 1990;1:243-5.
- Ganzetti G, Campanati A, Scocco V, et al. *The potential effect of the tumour necrosis factor-α inhibitors on vitamin D status in psoriatic patients*. *Acta Derm Venereol* 2014;94:715-7.