

U N I V E R S I T A ' F E D E R I C O I I D I N A P O L I

DOTTORATO DI RICERCA IN DERMATOLOGIA SPERIMENTALE

Coordinatore: Prof. Fabio Ayala



TESI DI DOTTORATO

PSORIASI: RUOLO DI FARMACI E ABITUDINI PERSONALI

COORDINATORE

Ch.mo Prof. Fabio Ayala

CANDIDATO

Dott.ssa Anna Maria Riccardo

XIX CICLO – ANNO ACCADEMICO 2005 – 2006

INDICE

INTRODUZIONE	3
MATERIALI E METODI	6
RISULTATI	10
DISCUSSIONE	14
ICONOGRAFIA	17
BIBLIOGRAFIA	22

INTRODUZIONE

La psoriasi è una malattia a decorso cronico, che colpisce circa il 3% della popolazione (figura 1). Essa è dovuta ad un accelerato turnover delle cellule dell'epidermide ed ha una genesi multifattoriale, a cui concorrono fattori di ordine genetico e variabili esterne, che si possono definire ambientali e/o comportamentali (variazioni stagionali, infezioni batteriche e virali, farmaci, stress)¹.

L'insorgenza del quadro morboso è stato più volte indagato da alcuni studi epidemiologici analitici di tipo caso-controllo. Da questi studi la familiarità per psoriasi e lo stato di fumatore sono risultati fattori di rischio statisticamente significativi per la malattia².

Il ruolo dell'assunzione di alcool sul rischio di psoriasi è ancora oggetto di discussione; sebbene alcuni studi mostrino che la psoriasi è più frequente fra i bevitori, altri studi non hanno riscontrato alcuna associazione statisticamente significativa fra le due condizioni.

Fra i potenziali fattori di rischio per la psoriasi è stata considerato il consumo di caffè, i livelli sierici di vitamina A e il consumo di olio di pesce; tuttavia, i risultati di studi controllati non hanno dimostrato alcuna associazione statisticamente significativa fra tali variabili e la psoriasi.

Al contrario sembra che alcuni alimenti di origine vegetale ricchi di carotenoidi (pomodori, carote etc.) possano avere un ruolo protettivo riducendo il rischio di comparsa delle manifestazioni psoriasiche.

Per quello che riguarda i farmaci, molti di essi tra cui litio, beta bloccanti, antimalarici ed interferoni possono scatenare la malattia in soggetti senza storia di psoriasi oppure aggravare le manifestazioni cliniche di una psoriasi in stato attivo o riattivare la sintomatologia in soggetti in fase di remissione^{3, 4}.

Diversi studi hanno evidenziato che gli individui in cui la psoriasi si manifesta per la prima volta in seguito all'uso di farmaci, hanno un anamnestico familiare positivo per la malattia.

Il maggior numero di segnalazioni riguarda, però, soggetti con psoriasi preesistente in cui il farmaco oltre a scatenare

esacerbazione delle lesioni già manifeste, può indurre la comparsa in sedi diverse, in particolare in regione anogenitale.

I tempi di latenza tra l'inizio del trattamento farmacologico e la comparsa della manifestazione psoriasica differiscono notevolmente.

E' stato osservato, ad esempio, un periodo di latenza inferiore alle 4 settimane nel caso dei FANS, mentre può variare da 4 a 12 settimane per la cloroquina e gli ACE inibitori e può superare le 12 settimane per il litio ed i beta bloccanti.

A seguito dell'elevata prevalenza della psoriasi nella popolazione generale, la sua gestione in termini di costi sanitari e sociali risulta di grande rilevanza per la collettività; pertanto riuscire, con studi opportunamente disegnati, ad indagarne l'eziologia, evidenziando i fattori di rischio correlati alla sua insorgenza, sarebbe oltremodo importante⁵.

MATERIALI E METODI

Scopo del presente studio è stato quello di approfondire il rapporto esistente tra abitudine al fumo, consumo di superalcolici e l'uso di farmaci in pazienti affetti da psoriasi.

Lo studio è stato condotto presso gli ambulatori della Clinica Dermatologica dell'Università di Napoli Federico II, tra il 2004 e il 2006.

Complessivamente sono stati inseriti nello studio 1515 soggetti, di età compresa tra 11 e 79 anni, di cui 615 pazienti (307 maschi e 308 femmine) affetti da psoriasi da non più di 5 anni e come controllo 900 soggetti (441 maschi e 459 femmine) che afferivano alla nostra struttura perché affetti da altre problematiche dermatologiche (figura 2).

Per valutare la forza dell'associazione che lega un determinato fattore di rischio alla psoriasi ci siamo serviti di uno strumento statistico che prende il nome di Odds ratio (OR).

L' OR, si ottiene confrontando la "proporzione di esposti fra i casi" con la "proporzione di esposti fra i non-casi".

Esso può assumere valori teorici compresi fra 0 e + infinito. Un valore inferiore ad 1 indica una associazione negativa (cioè il fattore può *proteggere* dalla malattia), maggiore di 1 indica l'esistenza di una associazione positiva (il fattore può *causare* la malattia), mentre un rapporto uguale ad 1 indica assenza di associazione tra psoriasi e fattore di rischio.

Naturalmente, valori crescenti indicano associazioni più forti (figura 3).

Ad ogni paziente è stato somministrato un questionario, che prevedeva la raccolta dei dati anagrafici e di una breve anamnesi familiare e patologica. Abbiamo poi indagato su alcune abitudini personali (uso di superalcolici e tabacco), sui precedenti sanitari, sull'uso di farmaci e raccolto informazioni circa le caratteristiche cliniche della malattia, in relazione al tipo (guttata, a placche, inversa, etc), all'estensione, all'età d'insorgenza, alla localizzazione e all'evoluzione (figura 4).

Per stimare la gravità clinica della malattia abbiamo usato l'indice PASI (Psoriasis Area and Severity Index).

Il questionario è stato completato sotto la guida di un dermatologo, su supporto cartaceo, e tutti i dati rilevati sono stati inseriti in un software statistico per il calcolo automatico dell'Odds ratio.

I dati raccolti sono stati poi analizzati e rettificati per i potenziali confondenti (sesso, età, familiarità per psoriasi, durata della patologia e consumo di alcool).

Fra i potenziali fattori di rischio per la psoriasi è stato considerato il fumo di sigaretta e per valutare se l'abitudine al fumo costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia e non soltanto un'abitudine, che potrebbe essere insorta dopo la comparsa della psoriasi, abbiamo indagato circa l'attitudine al fumo dei soggetti prima della data di esordio della malattia.

Il questionario somministrato ai pazienti non prevedeva la valutazione del fumo passivo come fattore ambientale.

Abbiamo poi analizzato i dati raccolti circa l'assunzione di farmaci, in particolare si è constatato, confermando quanto in parte già noto, che l'assunzione di alcuni farmaci è significativamente superiore tra i casi piuttosto che tra i controlli.

RISULTATI

Dai risultati ottenuti è emerso che la prevalenza della malattia nei due sessi è sovrapponibile.

Nella popolazione valutata in questo studio l'abitudine al fumo di sigarette costituirebbe un fattore di rischio per lo sviluppo della psoriasi, a conferma di quanto in parte già riportato in letteratura⁶.

In particolare il rischio di psoriasi risulta essere più alto tra gli ex fumatori (OR 2,6; 95% CI 1,5 – 4,9), ossia soggetti che avevano smesso di fumare da più di un anno; e tra quelli che ancora fumano (OR 1,3; 95% CI 0,8 – 1,8) piuttosto che tra quelli che non hanno mai fumato (figura 5); tuttavia, non abbiamo riscontrato associazione tra abitudine al fumo e psoriasi pustolosa, come riferito da altri gruppi di ricerca, bensì con la forma volgare a placche⁷.

Inoltre, è interessante notare che sembrerebbe esserci un'associazione dose-risposta fra numero di sigarette fumate e

rischio di psoriasi (maggiore è il numero di sigarette, più forte è l'associazione con la malattia).

Per quanto riguarda il ruolo dell'assunzione di alcool è noto che il consumo di alcool e il fumo sono abitudini associate, ed è pertanto possibile un effetto di “confondimento” esercitato dal fumo nella presunta relazione eziologica fra consumo di alcool e rischio di psoriasi. Infatti, nel nostro studio l'associazione fra consumo di alcool e rischio di psoriasi evidenziata in fase preliminare non è stata poi confermata dopo aggiustamento per lo stato di fumatore (OR 1,3) .

Per quanto riguarda l'uso di farmaci per alcuni di essi impiegati per il trattamento di affezioni non dermatologiche, quali beta bloccanti^{8, 9} (OR = 3,9) sali di litio^{10, 11, 12} (OR = 5,2), interferoni (OR = 3,3)^{13, 14} e antimalarici (OR = 3,9) è stato confermato il rapporto già noto comparsa / aggravamento della psoriasi (figura 6).

Ciò si verifica soprattutto nei pazienti che hanno già sofferto di psoriasi ma, occasionalmente, le lesioni possono

comparire per la prima volta in concomitanza con l'impiego di alcuni farmaci.

Pertanto essi possono influenzare il decorso della psoriasi con modalità diverse (aggravamento di psoriasi preesistente, induzione di nuove lesioni su aree cutanee non coinvolte, comparsa di psoriasi ex-novo, resistenza al trattamento di psoriasi in atto)¹⁵.

La sospensione di un trattamento corticosteroideo per via sistemica o di una terapia con steroidi topici ad alta potenza, in un soggetto con psoriasi minima o latente, può determinare la comparsa e/o aggravamento della stessa.

Dai risultati da noi ottenuti sembrano anche essere coinvolte nel ruolo scatenante altre classi di farmaci non ancora ritenute responsabili, come i sartani (OR = 3,2; 95% CI 1,9 – 5,5)^{16, 17} (figura 7).

A tal proposito nell'arco di reazioni cutanee secondarie all'assunzione di sartani abbiamo osservato che è di più frequente riscontro la comparsa di una psoriasi pustolosa e che questi farmaci sono in grado di indurre, in un soggetto con psoriasi a placche, la comparsa di una forma pustolosa in alcuni casi generalizzata.

Come ben sappiamo, i sartani sono antagonisti del recettore AT_1 dell'angiotensina II e costituiscono gli antiipertensivi di più recente introduzione in commercio.

La loro azione è simile a quella degli ACE-inibitori, ma si realizza con un meccanismo diverso: anziché bloccare la sostanza responsabile dell'effetto ipertensivo, ne impediscono l'azione bloccando le strutture specifiche (recettori) su cui questa va ad agire.

Questo diverso meccanismo, essendo più specifico, comporterebbe una minore frequenza di effetti indesiderati rispetto agli ACE-inibitori, in particolare tosse e angioedema.

DISCUSSIONE

Litio, beta bloccanti, antimalarici e FANS sono i farmaci che più di frequente possono indurre / scatenare la psoriasi.

Tra i FANS ricordiamo indometacina, fenilbutazone, ossifenilbutazone, diclofenac, ibuprofene e salicilati (di solito i pazienti con psoriasi assumono FANS per la cura dell'artrite eventualmente associata).

Altri farmaci implicati sono ACE-inibitori, interferoni e calcio antagonisti.

Nelle psoriasi indotte da farmaci, nelle quali non viene sospesa la terapia con farmaci induttori, è stata spesso riscontrata una resistenza ai trattamenti ordinari.

Per quanto riguarda i sartani e la loro maggiore specificità rispetto agli ACE-inibitori nel bloccare il sistema renina-angiotensina, quando vennero introdotti in commercio (nel 1995 il losartan, seguito poi dal valsartan, irbesartan e candesartan) furono presentati come una valida alternativa nella terapia antiipertensiva, con una ridotta incidenza di effetti avversi. In realtà con la diffusione del loro impiego il loro profilo di sicurezza è stato lievemente ridimensionato.

Il meccanismo attraverso cui questi farmaci possono scatenare/esacerbare la psoriasi non è ancora noto. In particolare poiché alti livelli di angiotensina II possono stimolare la proliferazione dei cheratinociti umani in vitro attraverso la stimolazione di recettori non AT_1 , non AT_2 ¹⁸ e poiché questi farmaci sono per il loro caratteristico meccanismo d'azione responsabili di un aumento dei livelli sierici dell'angiotensina II¹⁹, è verosimile ipotizzare che questo meccanismo sia coinvolto nella patogenesi della psoriasi.

Per quanto riguarda i tempi di latenza tra l'inizio del trattamento farmacologico e la comparsa della manifestazione psoriasica, come per gli ACE-inibitori, anche per i sartani le manifestazioni psoriasiche possono insorgere o peggiorare da poche settimane a circa 9 mesi dopo l'assunzione del farmaco.

L'analisi dei nostri dati è ancora in corso pertanto, in attesa che ulteriori dati vadano a confortare la nostra ipotesi, riteniamo necessario che l'uso dei sartani nei pazienti psoriasici debba essere cauto, soprattutto se si considera che contrariamente a quanto riportato nel foglietto illustrativo di alcune classi di farmaci ritenuti responsabili di psoriasi (es. beta bloccanti), le

segnalazioni relative alla comparsa di questa malattia in pazienti che fanno uso di sartani sono poche.

In conclusione, lo studio di fattori ambientali di rischio per la psoriasi è di grande importanza perchè questa malattia, geneticamente determinata, può rimanere latente per tutta la vita oppure manifestarsi in modo più o meno esteso proprio a causa di diversi fattori ambientali, dei quali solo alcuni sono attualmente noti.

Pertanto, l'identificazione di questi fattori scatenanti potrebbe essere di grande aiuto per la prevenzione e la cura della malattia.



Figura 1 – Psoriasi volgare

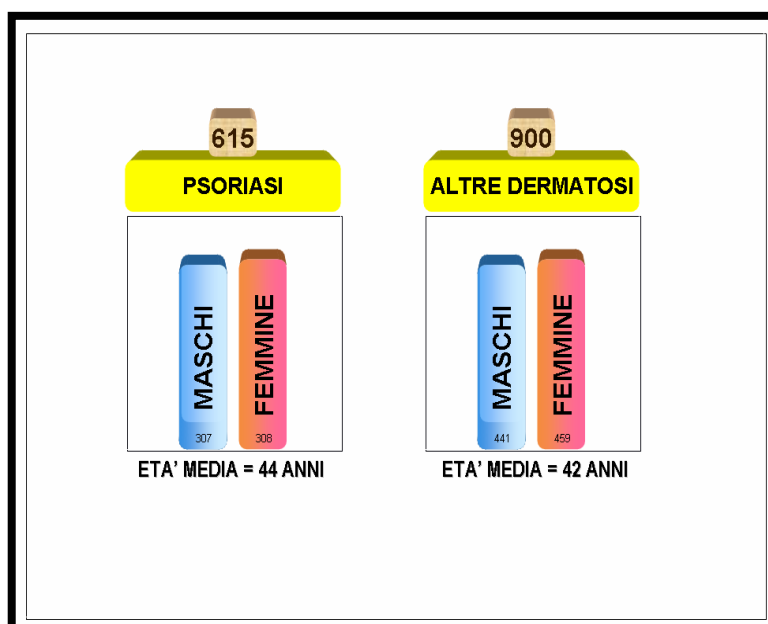


Figura 2 – Distribuzione dei casi e dei controlli

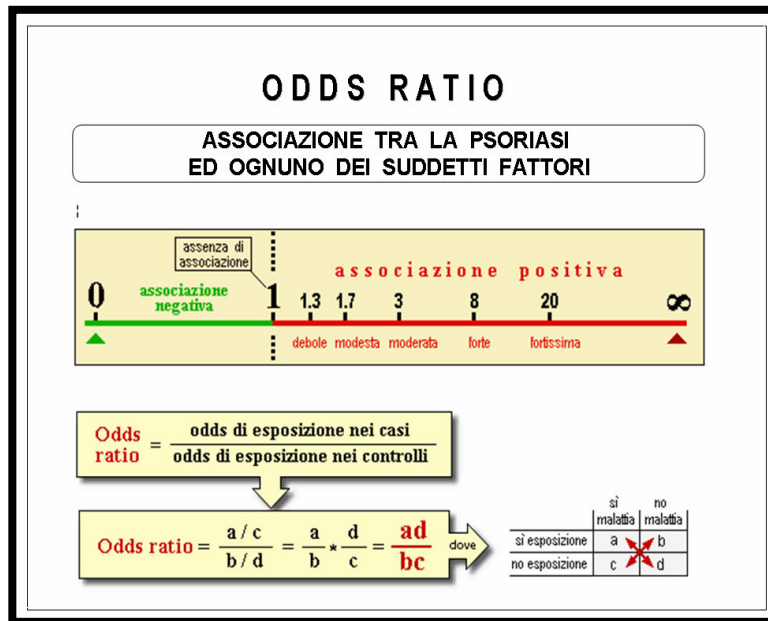


Figura 3 – Schema di interpretazione dell’ Odds Ratio

ARCHIVIO PAZIENTI AFFETTI DA PSORIASI		
DATI ANAGRAFICI		
Cognome: _____	Nome: _____ DATA: _____	
Età (anni): _____	Sesso: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F Comune di residenza: _____	
Telefono: _____	Professione: _____	
ANAMNESI FAMILIARE		
Fotosensibilità: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	Eritema DPS Orticaria solare Altro: _____	
Psoriasi: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	Padre Madre Germani Note: _____	
Tumori cutanei: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	Padre Madre Germani Note: _____	
ANAMNESI PERSONALE		
Fotosensibilità: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	durata (anni) _____	
Tumori cutanei: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	AK BCC SCC MM Altro: _____	
Tabagismo attuale: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	Sigarette _____ Sigari _____ Pipa _____	
Età inizio tabagismo: _____	Tabagismo solo anamnestico: _____	
n. di sigarette al giorno: <10 11-20 21-40 >40	n. di sigari al giorno: <10 11-20 21-40 >40	
n. di pipate al giorno: <10 11-20 21-40 >40	n. di pipate al giorno: <10 11-20 21-40 >40	
Superalcolici: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	Tossicodipendenza: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	
ANAMNESI SOLARE		
FOTOTIPO secondo Fitzpatrick: I II III IV V VI	Oré/die di fotosposizioni estive (volontarie) _____	
Fasce orarie di esposizione: mai 6-9 9-12 12-15 15-18 sempre	Frequenza fotosposizioni (giorni/mese) _____	
In seguito alla prima esposizione: eritema _____ ustione _____ pigmentazione _____		
Dopo la seconda esposizione: eritema _____ ustione _____ pigmentazione _____		
CARATTERISTICHE CLINICHE		
TIPO: Guttata Nummul. A. placche Inversa Sebopsori Superf. Pustolosa Eritrodermica		
ESTENSIONE: 1-5% 6-10% 11-20% 21-50% >50%		
LOCALIZZAZIONE: Capillizio Viso Tronco Pieghe Arti Regione palmare Regione plantare Unghie		
CRONOLOGIA: 0 6 12 18 24 30 36 42 48 54 60 66 72 78 84 90 96		
EVOLUZIONE: Intermittente Ingrescente Cronica		
TERAPIE PRECEDENTI CON PRODOTTI PER USO TOPICO		
CORTICOSTEROIDI: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	usati per _____ settimane	RISULTATI: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
CALCIPOTRIOLO: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	usato per _____ settimane	RISULTATI: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
TACALCITIOLO: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	usato per _____ settimane	RISULTATI: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
CALCITRIOLO: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	usato per _____ settimane	RISULTATI: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
TAZAROTENE: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	usato per _____ settimane	RISULTATI: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
CATRAMI: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	usati per _____ settimane	RISULTATI: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
ALTRO: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	usati per _____ settimane	RISULTATI: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
FOTOTERAPIA / FOTOCHIMIOTERAPIA		
PUVA: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	dose _____ praticata per _____ settimane	RISULTATI: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
Re - PUVA: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	dose _____ praticata per _____ settimane	RISULTATI: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
UVB (banda larga): <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	dose _____ praticata per _____ settimane	RISULTATI: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
UVB (banda stretta): <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	dose _____ praticata per _____ settimane	RISULTATI: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
Re - UVB: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	dose _____ praticata per _____ settimane	RISULTATI: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
TERAPIA SISTEMICA		
ACITRETINA: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	dose _____ TOLLERABILITA': <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	RISULTATI: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
CICLOSPORINA: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	dose _____ TOLLERABILITA': <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	RISULTATI: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
METOTREXATE: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	dose _____ TOLLERABILITA': <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	RISULTATI: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
FANS: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	dose _____ TOLLERABILITA': <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	RISULTATI: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
CORTISONICI: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	dose _____ TOLLERABILITA': <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	RISULTATI: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
ALTRO: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	dose _____ TOLLERABILITA': <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	RISULTATI: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
ASSUNZIONE DI FARMACI CHE POSSONO INDURRE O AGGRAVARE LA PSORIASI		
A - ANALGESICI (es: ibuprofen, indometacina, derivati del pirazoloone, etc.)		
B - Beta BLOCCANTI (es: acebutololo, alprenolo, atenolo, cetafencolo, labetalolo, metoprololo, oxprenolo, pindolo, propranololo)		
C - Sali di litio (es: carbolfium, lito carb, etc.)		
D - Antimalarici (es: amodschina, cloroquina, mepracina, chinidina, etc.)		
E - Vari: (es: captopril, clostidina, cimelidina, losoprex, gemfibrozil, interferone, penicillamina, trazodone, etc.)		
utilizzato _____	settimane prima / dopo psoriasi _____	da anni _____
utilizzato _____	settimane prima / dopo psoriasi _____	da anni _____
utilizzato _____	settimane prima / dopo psoriasi _____	da anni _____
utilizzato _____	settimane prima / dopo psoriasi _____	da anni _____
USO CRONICO		
Malattie croniche: _____		
Esami ematochimici: _____		
Patch test: _____		
Altro: _____		
IL MEDICO SPERIMENTATORE		
Dott. _____		

Figura 4 – Cartella clinica

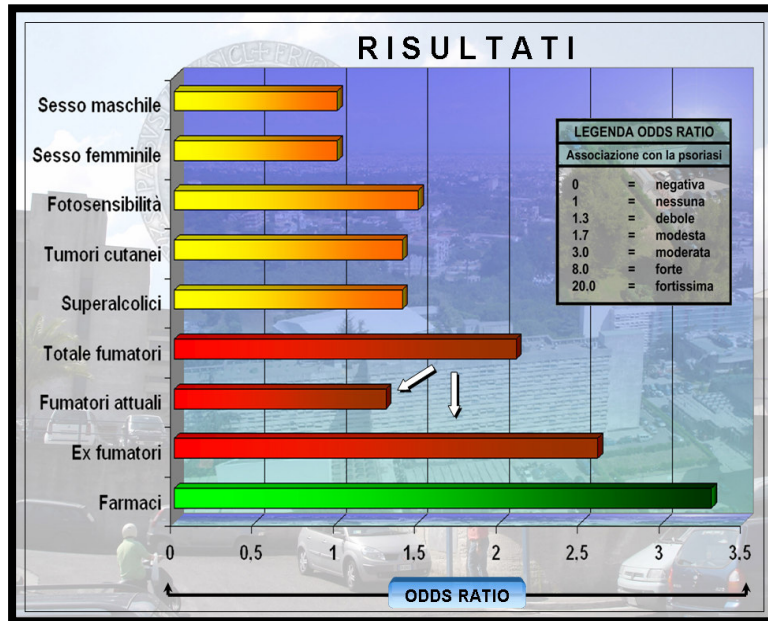


Figura 5 – Valori dell'OR in relazione al fumo e all'assunzione di farmaci

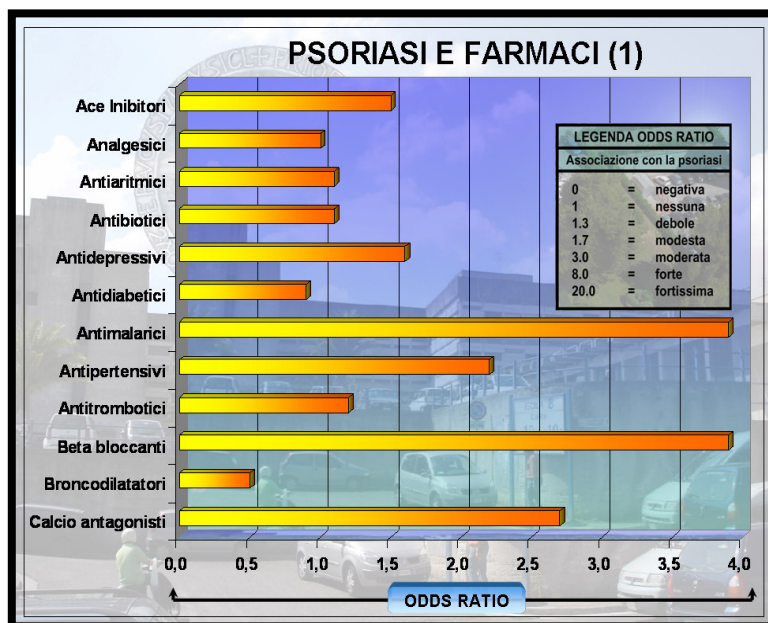


Figura 6 – Valori di OR in relazione all'assunzione dei farmaci

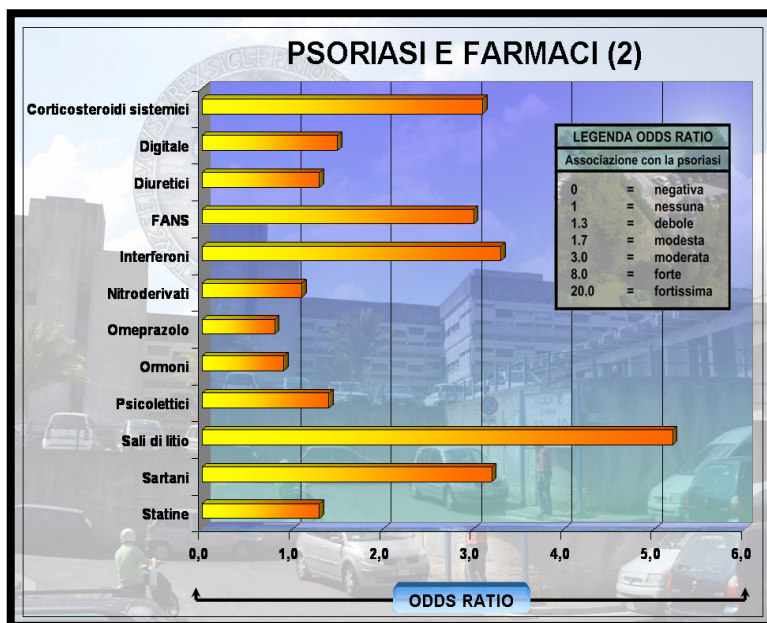


Figura 7 – Valori di OR in relazione all'assunzione dei farmaci

BIBLIOGRAFIA

1. Abel EA. Diagnosis of drug-induced psoriasis. *Semin. Dermatol.* 1992; 11:269.
2. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol.* 2005; 125:61.
3. Abel EA, Di Cicco LM, Orenberg EK, et al. Drugs in exacerbation of psoriasis. *J Acad Dermatol.* 1986; 15:1007.
4. Dika E, Varotti C, Bardazzi F. Drug-induced psoriasis: an evidence-based overview and the introduction of psoriatic drug eruption probability score. *Cutan Ocul Toxicol.* 2006; 25:1.
5. Sander HM, Morris LF, Phillips CM, et al. The annual cost of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:422.
6. Naldi I, Parazzini G, Brevi A, et al. Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1992; 127:212.
7. O' Doherty CJ, MacIntyre C. Palmoplantar pustolosis and smoking. *Br Med J.* 1985; 291:861.

8. Ylmaz MB, Turhan H, Akin Y, et al. Beta-blocker-induced psoriasis: A rare side effect, a case report. *Angiology*. 2002;53:737.
9. Gold MH, Holy AK, Roenigk HH, et al. Beta-blocking drugs and psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1988; 19:837.
10. Chan HH, Wing Y, Su R, et al. A control study of the cutaneous side effects of chronic lithium therapy. *J Affect Disord*. 2000; 57:107.
11. Skoven I, Thormann J. Lithium Compound treatment and Psoriasis. *Arch Dermatol*. 1979; 115:1185.
12. Yeung CK, Chan HH. Cutaneous adverse effects of lithium: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol*. 2004; 5:3.
13. Garcia-Lora E, Tercedor J, Massare E, et al. Interferon induced psoriasis in a patient with chronic hepatitis C. *Dermatology* 1993;187:280.
14. Taylor C, Burns DA, Wiselka MJ et al. Extensive psoriasis induced by interferon alfa treatment for chronic hepatitis C. *Postgrad Med J*. 2000; 76:365.
15. Ayala F, Fabbrocini G, Bartiromo F, et al. Adverse drug reactions: dermatological experience. *Giorn It di Derm Vener*. 2006; 141:17.

16. Marquart C, Grosshans E, Alt M et al. Sartans, angiotensin II receptor antagonists, can induce psoriasis. *Br J Dermatol.* 2002; 147:617.
17. Kawamura A, Ochiai T. Candesartan cilexetil induced pustular psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2003; 13:406.
18. Steckelings UM, Artuc M, Paul M et al. Angiotensin II stimulates proliferation of primary human Keratinocytes via a non-AT₁, non AT₂ angiotensin receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 229: 329-33.
19. Ikai K. Exacerbation and induction of psoriasis by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 32:819.