



Psoriasis

Dwinidya Yuliasuti

RS Meilia, Cibubur, Depok, Indonesia

ABSTRAK

Psoriasis merupakan penyakit kulit inflamatorik kronis dengan faktor genetik kuat yang manifestasinya tidak terbatas pada lesi kulit, namun juga pada berbagai organ, termasuk kuku, sendi, dan lidah (*geographic tongue*). Insidens di Asia cenderung rendah (0,4%), tidak ada perbedaan pada pria ataupun wanita. Variasi klinis terbanyak adalah psoriasis vulgaris (85-90%), dan artritis psoriatika jarang (10%). Bentuk klinis bervariasi mulai dari yang bisa remisi spontan hingga yang berlangsung seumur hidup dengan kecenderungan memburuk dan persisten. Patofisiologi meliputi proses kompleks autoimunitas, serta abnormalitas mikrovaskuler dan keratinosit. Tatalaksana bertujuan untuk mensupresi gejala, walaupun tidak sembuh secara sempurna.

Kata kunci: Autoimunitas, abnormalitas mikrovaskuler dan keratinosit, genetik, penyakit kulit inflamatorik kronis

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease with typical genetic history, manifested not only on skin but also in various organs, including nail, joint, and tongue (*geographic tongue*). Its incidence is rather low in Asia (0,4%) with no significant difference between men and women. This disease comprises from various clinical types, from the most common type, psoriasis vulgaris (85-90%) to the rare one, psoriatic arthritis (10%). Its clinical outcome is also variable, from spontaneously remitting to life-long disease with tendency to worsen with time and become persistent. Its pathophysiology is a mixture of complex autoimmunity processes and abnormalities of microvascular and keratinocytes. The management goal is disease suppression, although not cured completely. **Dwinidya Yuliasuti. Psoriasis.**

Keywords: Autoimmunity, microvascular and keratinocytes abnormalities, genetic, chronic inflammatory skin disease.

PENDAHULUAN

Psoriasis berasal dari bahasa Yunani "psora" yang berarti gatal, ketombe atau ruam, meskipun sebagian besar pasien tidak mengeluhkan rasa gatal. Psoriasis merupakan penyakit multifaktor dengan beberapa predisposisi seperti faktor genetik, lingkungan, inflamasi (dimediasi proses imunologis), serta beberapa faktor penyerta seperti obesitas, trauma, infeksi, serta defisiensi bentuk aktif vitamin D3.¹

Penyakit ini penting diketahui dan dipelajari karena tatalaksananya tidak terbatas pada lesi kulit. Dalam beberapa tahun terakhir, berbagai studi dilakukan untuk dapat menjelaskan mekanisme molekulernya. Namun, masih belum diketahui secara jelas, termasuk penyebab utamanya, apakah gangguan imunologis ataukah epitelial, penyebab autoimun proses inflamasi, relevansi faktor sistemik versus

faktor dermatologis, serta peran gen versus pengaruh lingkungan dalam inisiasi, progresi, serta responsnya terhadap terapi.³

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi psoriasis bervariasi antara 0,1-11,8% di berbagai populasi dunia. Insidens di Asia cenderung rendah (0,4%). Tidak ada perbedaan insidens pada pria ataupun wanita.⁴ Beberapa variasi klinisnya antara lain psoriasis vulgaris (85-90%) dan artritis psoriatika (10%).^{3,4,5} Seperti lazimnya penyakit kronis, mortalitas psoriasis rendah namun morbiditas tinggi, dengan dampak luas pada kualitas hidup pasien ataupun kondisi sosioekonominya.^{3,5,7,8}

Penyakit ini terjadi pada segala usia, tersering pada usia 15-30 tahun.⁴ Puncak usia kedua adalah 57-60 tahun.⁸ Bila terjadi pada usia dini (15-35 tahun), terkait HLA (*Human Leukocyte Antigen*) I antigen (terutama HLA

Cw6), serta ada riwayat keluarga, lesi kulit akan lebih luas dan persisten.^{4,5}

ETIOLOGI

Psoriasis merupakan penyakit kulit kronis inflamatorik dengan faktor genetik yang kuat, dengan ciri gangguan perkembangan dan diferensiasi epidermis, abnormalitas pembuluh darah, faktor imunologis dan biokimiawi, serta fungsi neurologis. Penyebab dasarnya belum diketahui pasti. Dahulu diduga berkaitan dengan gangguan primer keratinosit, namun berbagai penelitian telah mengetahui adanya peran imunologis.⁴

Peran Genetik

Bila kedua orang tua mengidap psoriasis, risiko seseorang mendapat psoriasis adalah 41%, 14% bila hanya dialami oleh salah satunya, 4% bila 1 orang saudara kandung terkena, dan turun menjadi 2% bila tidak ada riwayat keluarga.⁴

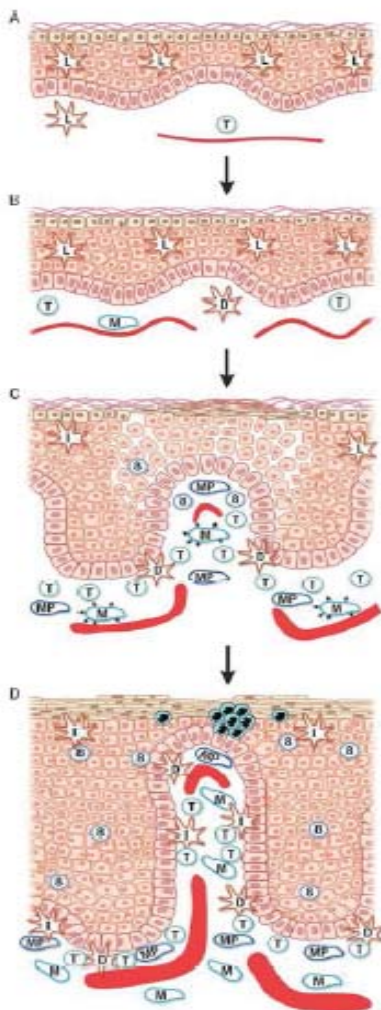
Alamat korespondensi email: nidyayuliasuti@gmail.com

TINJAUAN PUSTAKA

Psoriasis Susceptibility 1 atau PSORS1 (6p21.3) adalah salah satu lokus genetik pada kromosom yang berkontribusi dalam patogenesis psoriasis. Beberapa alel HLA yang berkaitan adalah HLA B13 dan HLA DQ9. HLA Cw6 merupakan alel yang terlibat dalam patogenesis artritis psoriatika serta munculnya lesi kulit yang lebih dini. HLA Cw6 akan mempresentasikan antigen ke sel T CD 8+.⁴

PATOFISIOLOGI

Lesi kulit psoriasis melibatkan epidermis dan dermis.⁵ Terdapat penebalan epidermis, disorganisasi stratum korneum akibat hiperproliferasi epidermis dan peningkatan kecepatan mitosis, disertai peningkatan ekspresi *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM 1) serta abnormalitas diferensiasi sel epidermis.^{3,5}



Gambar 1. Perkembangan lesi psoriasis dari kulit normal hingga lesi kulit terbentuk sempurna.⁴

Gambaran histopatologisnya antara lain elongasi *rete ridges*, parakeratosis, serta infiltrasi berbagai sel radang. Sel T CD 3+ dan CD 8+ dapat ditemukan di sekitar kapiler dermis dan epidermis. Sel dendritik CD 11c+ biasanya ditemukan di dermis bagian atas.^{3,5} Invasi sel CD 8+ ke epidermis berkaitan dengan munculnya lesi kulit.⁴

Aktivasi sel T terutama dipengaruhi oleh sel Langerhans. Sel T serta keratinosit yang teraktivasi akan melepaskan sitokin dan kemokin, dan menstimulasi inflamasi lebih lanjut. Selain itu, kedua komponen ini akan memproduksi *tumor necrosis factor alpha* (TNF α), yang mempertahankan proses inflamasi. Oleh karena itu, psoriasis bukan hanya disebabkan oleh autoimunitas terkait sel limfosit T seperti teori terdahulu, tetapi melibatkan proses yang lebih kompleks termasuk abnormalitas mikrovaskuler dan keratinosit.⁵

KLINIS

Anamnesis

Salah satu hal yang pertama kali penting ditanyakan adalah *onset* penyakit dan riwayat keluarga, karena *onset dini* dan riwayat keluarga berkaitan dengan tingginya ekstensi dan rekurensi penyakit. Selain itu, tentukan apakah lesi merupakan bentuk akut atau kronis, serta keluhan pada persendian, karena kemungkinan artritis psoriatika pada pasien dengan riwayat pembengkakan sendi sebelum usia 40 tahun.⁴



Gambar 2. Tanda Auspitz, yaitu adanya titik perdarahan pada kulit bila skuama dilepaskan.⁴



Lesi kronis cenderung stabil berbulan-bulan hingga bertahun-tahun, sedangkan dalam bentuk akut, lesi dapat muncul mendadak dalam beberapa hari.⁴

Kemungkinan relaps juga bervariasi antar individu. Pasien yang sering relaps biasanya memiliki lesi yang lebih berat, cepat meluas, melibatkan area tubuh yang lebih luas, sehingga terapi harus lebih agresif.⁴

Manifestasi Klinis

Psoriasis merupakan penyakit inflamatorik kronik dengan manifestasi klinis pada kulit dan kuku.⁵ Lesi kulit biasanya merupakan plak eritematosa oval, berbatas tegas, meninggi, dengan skuama berwarna keperakan, hasil proliferasi epidermis maturasi prematur dan kornifikasi inkomplet keratinosit dengan retensi nuklei di stratum korneum (parakeratosis).

Meskipun terdapat beberapa predileksi khas seperti pada siku, lutut, serta sakrum, lesi dapat ditemukan di seluruh tubuh.



Gambar 3. Fenomena Koebner (isomorfik): A. Lesi psoriasis pada kulit 4 minggu pasca-biopsi; B. Flare psoriasis pada punggung setelah terpapar sinar matahari.⁴



Gambaran klinis lain yang dapat menyertai adalah artritis psoriatika pada sendi interfalang jari tangan, distrofi kuku, dan lesi psoriatik *nail bed*.³

Lesi Kulit

Lesi klasik psoriasis adalah plak eritematosa berbatas tegas, meninggi, diselubungi oleh skuama putih. Lesi kulit cenderung simetris, meskipun dapat unilateral.⁴

Klasifikasi Klinis Lesi Kulit Psoriasis⁴

1. Psoriasis Vulgaris/Tipe Plakat Kronis/*Chronic Stationary Psoriasis*
Merupakan bentuk tersering (90% pasien), dengan karakteristik klinis plakat kemerahan, simetris, dan berskuama pada ekstensor ekstremitas.

2. Psoriasis Guttata (Eruptif)
Guttata berasal dari bahasa Latin "Gutta" yang berarti "tetesan", dengan lesi berupa papul kecil (diameter 0,5-1,5 cm) di tubuh bagian atas dan ekstremitas proksimal.

3. Psoriasis Plakat Berukuran Kecil
Pada tipe ini, lesi muncul pada usia yang lebih tua, kronis, berukuran lebih besar (1-2 cm), dengan skuama lebih banyak dan tebal. Biasanya muncul pada lanjut usia di beberapa negara Asia.

4. Psoriasis Inversa
Pada tipe ini muncul di lipatan-lipatan kulit seperti aksila, genitokruris, serta leher. Lesi biasanya berbentuk eritema mengkilat berbatas tegas dengan sedikit skuama,

disertai gangguan perspirasi pada area yang terkena.

5. Psoriasis Eritrodermik
Tipe ini mengenai hampir seluruh bagian tubuh, dengan eflorensi utama eritema. Skuama tipis, superfisial, tidak tebal, serta melekat kuat pada permukaan kulit di bawahnya seperti psoriasis pada umumnya, dengan kulit yang hipohidrosis. Risiko hipotermia sangat besar karena vasodilatasi luas pada kulit.⁴

6. Psoriasis Pustular
Psoriasis pustular memiliki beberapa variasi secara klinis seperti psoriasis pustular generalisata (Von Zumbach), psoriasis pustular annular, impetigo herpetiformis, dan psoriasis pustular lokalisata (pustulosis palmaris et plantaris dan akrodermatitis continua).⁴

7. Sebopsoriasis
Sebopsoriasis ditandai dengan adanya plak eritematosa dengan skuama berminyak pada area kulit yang seboroik (kulit kepala, glabella, lipatan nasolabialis, perioral, serta sternum).⁴

8. *Napkin Psoriasis*
Bentuk ini biasanya muncul pada usia 3-6 bulan di area kulit yang terkena popok (*diaper area*).⁴

9. Psoriasis Linear
Bentuk yang jarang. Lesi kulit berupa lesi linear terutama di tungkai, kadang muncul sesuai dermatom kulit tungkai. Kadang merupakan bentuk dari nevus epidermal inflamatorik linear verukosa.⁴



Gambar 4. Psoriasis guttata pada paha, tangan, dan punggung.⁴



Gambar 5. Psoriasis inversa pada lipatan payudara dan ketiak⁴

Manifestasi Klinis Psoriasis di Berbagai Organ⁴

1. Kuku
Perubahan kuku muncul pada sekitar 40% pasien dengan psoriasis. Lekukan kuku (*nail pitting*) merupakan gambaran yang paling sering muncul, pada berbagai jari kecuali jempol. Deformitas kuku lainnya akibat kerusakan matriks kuku adalah onikodistrofi (kerusakan lempeng kuku), *crumbling nail*, serta titik kemerahan pada lunula.

2. *Geographic Tongue*
Geographic tongue atau *benign migratory glossitis* merupakan kelainan idiopatik yang

TINJAUAN PUSTAKA



berakibat hilangnya papil filiformis lidah. Lesi biasanya berupa bercak eritematosa berbatas tegas menyerupai peta dan berpindah-pindah.

3. Arthritis Psoriatika

Merupakan bentuk klinis psoriasis ekstrakutan yang paling sering muncul, pada sekitar 40% pasien psoriasis. Terkait kuat dengan faktor genetik.

TATALAKSANA

Tatalaksana psoriasis adalah terapi supresif, tidak menyembuhkan secara sempurna, bertujuan mengurangi tingkat keparahan

dan ekstensi lesi sehingga tidak terlalu mempengaruhi kualitas hidup pasien.⁸

Terapi Topikal⁴

Sebagian besar kasus psoriasis dapat ditatalaksana dengan pengobatan topikal meskipun memakan waktu lama dan juga secara kosmetik tidak baik, sehingga kepatuhan sangat rendah.

1. Kortikosteroid

Glukokortikoid dapat menstabilkan dan menyebabkan translokasi reseptor glukokortikoid. Sediaan topikalnya dipergunakan sebagai lini pertama pengobatan psoriasis

ringan hingga sedang di area fleksural dan genitalia, karena obat topikal lain dapat mencetuskan iritasi.

2. Vitamin D3 dan Analog

Setelah berikatan dengan reseptor vitamin D, vitamin D3 akan meregulasi pertumbuhan dan diferensiasi sel, mempengaruhi fungsi imun, menghambat proliferasi keratinosit, memodulasi diferensiasi epidermis, serta menghambat produksi beberapa sitokin pro-inflamasi seperti interleukin 2 dan interferon gamma.

Analog vitamin D3 yang telah digunakan dalam tatalaksana penyakit kulit adalah *calcipotriol*, *calcipotriene*, *maxacalcitrol*, dan *tacalcitol*.

3. Anthralin (*Dithranol*)

Dithranol dapat digunakan untuk terapi psoriasis plak kronis, dengan efek antiproliferasi terhadap keratinosit dan antiinflamasi yang poten, terutama yang resisten terhadap terapi lain. Dapat dikombinasikan dengan *phototherapy* UVB dengan hasil memuaskan (regimen Ingram).

4. Tar Batubara

Penggunaan *tar* batubara dan sinar UV untuk pengobatan psoriasis telah diperkenalkan oleh Goeckerman sejak tahun 1925. Efeknya antara lain mensupresi sintesis DNA dan mengurangi aktivitas mitosis lapisan basal epidermis, serta beberapa komponen memiliki efek antiinflamasi.

5. Tazarotene

Merupakan generasi ketiga retinoid yang dapat digunakan secara topikal untuk mereduksi skuama dan plak, walaupun efektivitasnya terhadap eritema sangat minim. Efikasinya dapat ditingkatkan bila dikombinasikan dengan glukokortikoid potensi tinggi atau *phototherapy*.

6. *Inhibitor Calcineurin* Topikal

Takrolimus (FK 506) merupakan antibiotik golongan makrolid yang bila berikatan dengan *immunophilin* (protein pengikat FK506), membentuk kompleks yang menghambat transduksi sinyal limfosit T dan transkripsi interleukin 2. Meskipun takrolimus tidak efektif dalam pengobatan plak kronis psoriasis, namun terbukti efektif untuk psoriasis fasialis dan inversa.



Gambar 6. Gambaran klinis dan histopatologis psoriasis³



7. Emolien

Emolien seperti urea (hingga 10%) sebaiknya digunakan selama terapi, segera setelah mandi, untuk mencegah kekeringan pada kulit, mengurangi ketebalan skuama, mengurangi nyeri akibat fisura, dan mengurangi rasa gatal pada lesi tahap awal.

Phototherapy⁴

Phototherapy dapat mendepleksi sel limfosit T secara selektif, terutama di epidermis, melalui apoptosis dan perubahan respons imun Th1 menjadi Th2.

1. Sinar Ultraviolet B (290-320 nm)

Terapi UVB inisial berkisar antara 50-75% *minimal erythema dose* (MED). Tujuan terapi adalah mempertahankan lesi eritema minimal sebagai indikator tercapainya dosis optimal. Terapi diberikan hingga remisi total tercapai atau bila perbaikan klinis lebih lanjut tidak tercapai dengan peningkatan dosis.

2. Psoralen dan Terapi Sinar Ultraviolet A (PUVA)

PUVA merupakan kombinasi psoralen dan *longwave ultraviolet A* yang dapat memberikan efek terapeutik, yang tidak tercapai dengan penggunaan tunggal keduanya.

3. Excimer Laser

Diindikasikan untuk tatalaksana pasien psoriasis dengan plak rekalsitrans, terutama di bahu dan lutut.

4. Terapi Fotodinamik

Terapi fotodinamik telah dilakukan pada beberapa dermatosis inflamatorik termasuk psoriasis. Meski demikian, terapi ini tidak terbukti memuaskan.

Terapi Obat Sistemik Per Oral⁴

1. Metotreksat

Metotreksat (MTX) merupakan pilihan terapi yang sangat efektif bagi psoriasis tipe plak kronis, juga untuk tatalaksana psoriasis berat jangka panjang, termasuk psoriasis eritoderma dan psoriasis pustular. MTX bekerja secara langsung menghambat hiperproliferasi epidermis melalui inhibisi dihidrofolat reduktase. Efek antiinflamasi disebabkan oleh inhibisi enzim yang berperan dalam metabolisme purin.

2. Acitretin

Acitretin merupakan generasi kedua retinoid sistemik yang telah digunakan untuk pengobatan psoriasis sejak tahun 1997. Monoterapi *acitretin* paling efektif bila diberikan pada psoriasis tipe eritrodermik dan *generalized pustular psoriasis*.

3. Siklosporin A (CsA)

CsA per oral merupakan sangat efektif untuk psoriasis kulit ataupun kuku, terutama pasien psoriasis eritrodermik.

4. Ester Asam Fumarat

Preparat ini diabsorpsi lengkap di usus halus, dihidrolisis menjadi metabolit aktifnya, monometilfumarat, yang akan menghambat proliferasi keratinosit serta mengubah respons sel Th1 menjadi Th2. Terapi ini dapat diberikan jangka lama (>2 tahun) untuk mencegah relaps ataupun singkat (hingga tercapai perbaikan).

5. Sulfasalazine

Merupakan agen terapi sistemik yang jarang digunakan untuk tatalaksana psoriasis.

6. Steroid Sistemik

Steroid sistemik tidak rutin dalam tatalaksana psoriasis, karena risiko kambuh tinggi jika terapi dihentikan. Preparat ini diindikasikan pada psoriasis persisten yang tidak terkontrol dengan modalitas terapi lain, bentuk eritoderma, dan psoriasis pustular (Von Zumbach).

7. Mikofenolat Mofetil

Merupakan bentuk *pro-drug* asam mikofenolat, yaitu *inhibitor inosin 5' monophosphate dehydrogenase*. Asam mikofenolat mendepleksi guanosin limfosit T dan B serta menghambat proliferasinya, sehingga menekan respons imun dan pembentukan antibodi.

8. 6-Thioguanin

Merupakan analog purin yang sangat efektif untuk tatalaksana psoriasis. Efek samping yang sering adalah mual, diare, serta gangguan fungsi hepar dan supresi sumsum tulang.

9. Hidroksiurea

Hidroksiurea merupakan anti-metabolit yang dapat digunakan secara tunggal

dalam tatalaksana psoriasis, tetapi 50% pasien yang berespons baik terhadap terapi ini mengalami efek samping supresi sumsum tulang (berupa leukopenia atau trombositopenia) serta ulkus kaki.

Terapi Kombinasi⁴

Terapi kombinasi dapat meningkatkan efektivitas dan mengurangi efek samping terapi, serta dapat memberikan perbaikan klinis yang lebih baik dengan dosis yang lebih rendah. Kombinasi yang biasa diberikan untuk artritis inflamatorik adalah MTX dan agen anti-TNF, yang juga dapat diberikan pada psoriasis rekalsitrans.

Terapi Biologis

Terapi biologis merupakan modalitas terapi yang bertujuan memblokir molekul spesifik yang berperan dalam patogenesis psoriasis.⁴

Agen-agen biologis memiliki efektivitas yang setara dengan MTX dengan risiko hepatotoksitas yang lebih rendah. Meski demikian, harganya cukup mahal, serta memiliki berbagai efek samping seperti immunosupresi, reaksi infus, pembentukan antibodi, serta membutuhkan evaluasi keamanan penggunaan jangka panjang. Oleh karena itu, terapi ini hanya diindikasikan bila penyakit tidak berespons atau memiliki kontraindikasi terhadap MTX.⁴

1. Alefacept

Merupakan gabungan *human lymphocyte function associated antigen* (LFA)-3 dengan IgG 1 yang dapat mencegah interaksi antara LFA-3 dan CD2, sehingga menghambat aktivasi sel limfosit T. Oleh karena itu, *alefacept* dapat mengurangi proses inflamasi. Walaupun tidak memberikan respons baik pada 1/3 pasien, pemberian berulang terbukti dapat memperbaiki kondisi klinis pasien psoriasis.⁴

2. Efalizumab

Efalizumab (anti-CD11a) merupakan *humanized monoclonal antibody* yang digunakan untuk tatalaksana psoriasis vulgaris (tipe plak), yang langsung memblokir CD11a (sub unit LFA 1), sehingga mencegah interaksi LFA 1 dengan *intercellular adhesion molecule 1*. Blokir ini mengurangi aktivasi sel limfosit T dan adhesi sel T ke keratinosit. Meski

TINJAUAN PUSTAKA



demikian, eksaserbasi gejala kerap terjadi di akhir pengobatan, diperlukan penelitian terkait keamanan dan tolerabilitas jangka panjangnya.⁴

3. Antagonis *Tumor Necrosis* α (TNF α)
TNF α merupakan protein homosimetrik yang memediasi aktivitas pro-inflamatorik.^{4,9} Saat ini terdapat 3 jenis obat yang sudah dipakai di Amerika Serikat, yaitu *etanercept*, *infliximab*, dan *adalimumab*.⁴

Etanercept diindikasikan untuk psoriasis plakrat kronis moderat sampai berat, sebelum *phototherapy* dan terapi sistemik.¹⁰

Infliximab dan *adalimumab* adalah dua regimen yang telah disetujui oleh *US Food*

and Drugs Administration untuk terapi artritis psoriatika, dan terbukti lebih baik dibandingkan *etanercept* pada psoriasis tipe plakrat kronis. Meski demikian, efek immunosupresi dan keamanannya harus dipertimbangkan untuk penggunaan jangka panjang.⁴

4. Anti-interleukin 12/Interleukin 23 P40
Blokade interleukin 12 yang penting dalam diferensiasi sel Th1 dan interleukin 23 merupakan dua mekanisme penting untuk tatalaksana psoriasis tipe plakrat kronis.⁴

PROGNOSIS⁴

Psoriasis guttata biasanya akan hilang sendiri (*self limited*) dalam 12-16 minggu tanpa pengobatan, meskipun pada beberapa

pasien menjadi lesi plakrat kronis. Psoriasis tipe plakrat kronis berlangsung seumur hidup, dan interval antar gejala tidak dapat diprediksi. Remisi spontan dapat terjadi pada 50% pasien dalam waktu yang bervariasi. Eritroderma dan *generalized pustular psoriasis* memiliki prognosis yang lebih buruk dengan kecenderungan menjadi persisten.

SIMPULAN

Psoriasis merupakan penyakit yang insidens serta prevalensinya cenderung rendah, tetapi dapat memiliki manifestasi sistemik, tidak terbatas pada lesi kulit saja. Untuk menurunkan morbiditasnya, masih diperlukan berbagai penelitian untuk menemukan cara paling efektif dan efisien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Al-Shobaili HA, Qureshi MG. Pathophysiology of psoriasis: Current concepts [Internet]. 2013 April 17 [cited 2015 Jan 24]. Available from: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/44201.pdf>
2. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2001 Jun [cited 2015 Jan 24]; 26(4): 314-20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11422182>.
3. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Mechanism of disease psoriasis. *N Eng J Med* [Internet]. 2009. [cited 2015 Jan 24]; 361: 496-509. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra0804595>
4. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. United States of America: McGraw Hill; 2008: 169-93.
5. Stern RS. Psoralen and ultraviolet A light therapy for psoriasis. *N Eng J Med* [Internet]. 2007 [cited 2015 Jan 24]; 357: 682-90. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMct072317>
6. Manuel BM. Systemic treatment of severe psoriasis. *N Eng J Med*. 1991; 324(5): 333-4.
7. Krueger GG. Psoriasis therapy-observational or rational? *N Eng J Med* [Internet]. 1993 Jun 24 [cited 2015 Jan 24]; 328(25): 1845-6. Available from <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199306243282511>
8. Greaves MW, Weinstein GD. Treatment of psoriasis. *N Eng J Med*. 1995; 332(9): 581-7.
9. Kupper TS. Immunologic targets in psoriasis. *N Eng J Med* [Internet]. 2003 Nov 20 [cited 2015 Jan 24]; 349(21): 1987-90. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp038164>
10. Kimball AB, Rothman KJ, Kricorian G, Pariser D, Yamanichi PS, Menter A, et al. Observe 5: Observational postmarketing safety surveillance registry of etanercept for the treatment of psoriasis final 5 year results. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Jan 24]; 72(1): 115-22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25264239>