

**EFFICACIA DELLA FANGOBALNEOTERAPIA SOLFUREA
NELLA PSORIASI: STUDIO CLINICO-SPERIMENTALE**

Effectiveness of sulphur spa therapy in psoriasis: clinical-experimental study

M. Costantino^{1,2}, G. Nappi³, E. Contaldi¹, E. Lampa¹

**¹Autore per la corrispondenza: Dott.ssa Maria Costantino, PhD
Seconda Università di Napoli
Dipartimento di Medicina Sperimentale
sez. Farmacologia "L. Donatelli"
Scuola di Specializzazione in Idrologia Medica
Via Costantinopoli, 16
80138 Napoli Tel. 338 8260800 / Fax: 081 5667503**

E-mail: maria.costantino@unina2.it, mariacostantino@cerist.it

¹Seconda Università degli Studi di Napoli

Scuola di Specializzazione in Idrologia Medica

²CE.RI.S.T. - Centro Ricerche e Studi Termali srl- Napoli

³Università degli Studi di Milano

Cattedra di Terapia Medica e Medicina Termale

Centro Studi e Ricerche di Medicina Termale

RIASSUNTO

Tra i presidi terapeutici utili nel trattamento della psoriasi troviamo la terapia termale o “crenoterapia”. Gli studi clinico-sperimentali in quest'ambito sono scarsi ed ancor meno sono quelli riguardanti la fangobalneoterapia (FBT) per la quale non sono state standardizzate le modalità d'uso.

Scopo, quindi, di tale ricerca è stato quello di valutare la più idonea modalità d'uso del trattamento FBT nella psoriasi volgare a placche. Lo studio è stato condotto su un campione di 27 soggetti, suddivisi a random in 2 sottogruppi A e B. Il sottogruppo A è stato sottoposto a trattamento farmacologico per 12gg; il sottogruppo B, invece, è stato sottoposto, sempre per 12gg, a trattamento termale fangobalneoterapico (FBT) con acqua minerale sulfurea bicarbonato alcalino-terrosa delle terme Rosapepe in Contursi (SA).

I dati rilevati hanno evidenziato una buona tollerabilità locale e sistemica del trattamento FBT, un effetto favorente la riduzione della concentrazione delle specie radicaliche dell'ossigeno [ROS], una significativa ($P < 0,05$) riduzione sia della sintomatologia pruriginosa sia del punteggio PASI (Psoriasis Area Severity Index).

In conclusione i risultati “a breve termine” di questa indagine sembrano evidenziare la possibilità da parte della terapia termale FBT sulfurea di migliorare, allo stesso modo dei farmaci, il quadro sintomatologico della maggior parte dei soggetti psoriasici esaminati.

SUMMARY

In the treatment of the psoriasis is util SpA therapy. The clinical-experimental studies is insufficient, especially those to regard the mud-bath therapy for which am not still has standardized the instructions for use. The aim of our study has been to evaluate the best application of the mud-bath thermal treatment in the vulgar psoriasis so that obtain a good clinical effectiveness. The study has been channel on a sample of 27 subjects, I divided to random in 2 groups treated for 12 days: to pharmacological therapy (A group); to mud-bath therapy with sulphur mineral water of the Rosapepe Spa in Contursi (Salerno) (B group).

The results of our investigation appear demonstrated that mud-bath thermal treatment, to the same way of the pharmacological treatment, induced not significant adverse reactions, a reduction of the reactive oxygen metabolites [ROS], an significant ($P < 0,05$) reduction of the pruriginous symptomatology and of the PASI index (Psoriasis area severity index). In conclusion our study, in agree with data from literature, demonstrate that the mud-bath therapy with sulphur mineral water can have an important role in the therapeutic strategy of the psoriasis in order to support and integrate the already consolidated pharmacological approaches.

INTRODUZIONE

La Psoriasi è una dermatosi cronica recidivante. Costituisce il 5-7% di tutte le affezioni dermatologiche. Colpisce l'1-3% della popolazione occidentale (1,2).

La sua eziopatogenesi non è ancora ben conosciuta. Studi recenti prospettano la possibilità di una alterazione poligenica (3, 4, 5) su cui agirebbero fattori scatenanti di varia natura (batterica, micotica, ormonale, psichica, farmacologica) responsabili, attraverso meccanismi non ancora chiariti, dell'insorgenza della malattia (6, 7). Alcuni autori hanno anche evidenziato alterazioni del sistema immunitario (8) ed una stretta correlazione tra stress ossidativo ed infiammazione nella psoriasi (9).

La patogenesi della lesione psoriasica risiede nell'accelerata epidermopoiesi del cheratinocita che passa da 25-28 giorni a soli 3-4 gg, ossia le cellule dell'epidermide presentano un ritmo maturativo circa 9 volte più elevato della cute sana (1).

Clinicamente la psoriasi si manifesta con la comparsa di chiazze eritemato-desquamative localizzate in prevalenza ai gomiti, alle ginocchia, al cuoio capelluto, alle unghie e alle regioni estensorie.

L'elemento psoriasico tipico è l'accumulo di squame di colorito biancastro, lamellari, polistratificate, che possono ricoprire una superficie pianeggiante eritematosa, di colore rosso vivo, con limiti netti (1).

Il quadro sintomatologico è caratterizzato principalmente da prurito, dolore (nelle forme artropatiche soprattutto) (2) e da bruciore (in pazienti in forma pustolosa).

I presidi terapeutici utili nel trattamento della psoriasi comprendono la terapia farmacologica topica o sistemica (10,11), la fototerapia (12) e la terapia termale (13,14) variamente associate tra di loro (15,16,17).

In particolare vari studi (13,14,16,18) hanno evidenziato che la terapia termale, sottoforma di balneoterapia (BLN) o fangobalneoterapia (FBT), sembra agire su varie componenti della patologia psoriasica come la proliferazione cellulare e l'infiammazione.

In tal modo tenderebbe a correggere le alterazioni della cute come l'aumentato spessore dell'epidermide, la produzione di strato corneo anomalo, l'aumentata desquamazione cellulare sulla superficie cutanea.

Gli studi clinico-sperimentali in quest'ambito hanno riguardato soprattutto la metodica termale balneoterapica (BLN), mentre scarsi sono quelli riguardanti la metodica termale fangobalneoterapica (FBT) per la quale non sono state standardizzate le modalità d'uso.

Pertanto lo scopo della nostra ricerca è stato quello di valutare la più idonea modalità d'uso del trattamento FBT nella psoriasi volgare a placche onde ottenere una buona tollerabilità ed efficacia clinica.

MATERIALI E METODI

La ricerca è stata condotta presso lo stabilimento termale Rosapepe in Contursi (SA), ove è stato reclutato un campione costituito da 27 soggetti di età compresa tra i 26 e gli 80 anni, con età media di 55 anni, di cui il 67% di sesso femminile ed il 33% di sesso maschile.

I soggetti del campione esaminato, affetti da psoriasi volgare a placche, si sono presentati con diagnosi specialistica che è stata valutata e confermata dai medici della struttura termale.

Dopo un controllo medico e previo consenso informato, tali soggetti sono stati suddivisi a random in 2 sottogruppi denominati: A e B.

Il sottogruppo A, costituito da 10 soggetti, è stato sottoposto, per 12 giorni consecutivi, a trattamento farmacologico comprendente la somministrazione di cortisonici (mometasone, clobetasolo, desossimetasone) nel 40% dei casi usati da soli oppure in associazione con analoghi di vit. D3 (tacalcitolo) o immunosoppressori (ciclosporina); di analoghi di vitamina D3 (calcipotriolo, tacalcitolo) nel 70% dei casi usati da soli o in associazione a cortisonici (clobetasolo) o immunosoppressori (ciclosporina); di cheratinolitici (salicilici) nel 10% dei casi; di immunosoppressori (ciclosporina) nel 10% dei casi associati a cortisonico (clobetasolo) ed analoghi di vit. D3.

Il sottogruppo B, costituito da 17 soggetti, è stato sottoposto ad un ciclo FBT con acqua minerale sulfurea bicarbonata alcalino-terrosa delle Terme Rosapepe in Contursi (SA) (13) (**tab. 1**), comprendente fangoterapia tiepida (T=30-34°C) per 10 minuti a cui seguiva, dopo doccia di annessamento, bagno con acqua minerale sulfurea per 15 minuti a Temperatura di 36 °C e quindi

Tabella 1 - Caratteristiche chimiche, fisiche e chimico-fisiche dell'acqua minerale delle Terme Rosapepe

TERME ROSAPEPE	
Caratteri organolettici generali	
aspetto e colore = limpida, incolore	
odore e sapore = sulfureo, leggermente salino	
Esame microbiologico	
Batteriologicamente pura	
Determinazioni chimico-fisiche	
temperatura dell'acqua alla sorgente = + 37,6°C	
temperatura dell'aria esterna = + 4°C	
conducibilità elettrica = 4,37 mS/cm	
densità = 1,002	
pH = 6,65	
Valutazioni chimiche diverse	
residuo fisso a 110°C = 2999 mg/l	
residuo fisso a +180°C = 2957 mg/l	
alcalinità tot. (in HCl N/10/l) = 362 ml	
durezza totale ° Francesi = 178,8	
ammoniaca = tracce	
nitriti = tracce	
nitrati = presenti	
Gas disciolti in un lt di acqua	
Grado solfidrometrico = 15,25 mg/l	
Analisi del residuo in mg/l:	
sodio	420,0
potassio	65,0
calcio	525,32
magnesio	115,57
litio	1,00
cloruro	567,25
ferro	0,04
manganese	0,13
fluoro	0,18
bario	assente
bicarbonato	2208,20
solfato	243
silice	12,6
bromo	tracce piccole
iodio	tracce piccole
Classificazione	
ACQUA MINERALE, IPERTERMALE, SOLFUREA, SALSO-BICARBONATO ALCALINO-TERROSA	

reazione per 15-20 min.; il trattamento veniva eseguito quotidianamente (una applicazione ciascuna al dì) per 12 giorni.

Prima e dopo i trattamenti considerati, sono stati valutati i seguenti parametri:

- PUNTEGGIO PASI (PASI, Psoriasis Area and Severity Index) (11), usato in clinica per valutare l'efficacia di trattamenti in soggetti affetti da psoriasi
- SINTOMATOLOGIA PRURIGINOSA valutata, mediante scala analogico-visiva o VAS, secondo uno score da 0 a 4 (0=assente; 1=lieve; 2=modesto; 3= discreto; 4=intenso) a seconda dell'intensità del sintomo in esame prima e dopo i trattamenti considerati
- CONCENTRAZIONE EMATICA DI SPECIE RADICALICHE DELL'OSSIGENO [ROS], espressa in U. Carr. (Unità Carratelli); tale dosaggio è stato effettuato su prelievo ematico venoso mediante d-ROMs test.

È questo un test fotometrico che consente di determinare, in un campione biologico, la concentrazione dei ROM (reactive oxygen metabolites) e, in particolare degli idroperossidi (ROOH), generati nelle cellule dall'attacco ossidativo dei ROS su svariati substrati biochimici (glicidi, lipidi, amminoacidi, proteine, nucleotidi, ecc). Valori di [ROS] inferiori ai 250 U. Carr. sono considerati normali (19, 20).

Inoltre abbiamo rilevato se i trattamenti considerati potessero indurre eventuali effetti indesiderati, ed è stato effettuato un rilievo fotografico delle chiazze psoriasiche prima e dopo i cicli curativi studiati.

La valutazione statistica dei risultati è stata eseguita determinando la media aritmetica e la deviazione standard. I dati ottenuti sono stati poi comparati con il test "T" di Student per dati appaiati. Valori di $P < 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi (21).

RISULTATI

Eventuale comparsa di eventi avversi

I dati rilevati hanno evidenziato nel sottogruppo A, effettuante solo terapia farmacologica, un solo evento indesiderato consistente in accentuazione di prurito a seguito di somministrazione topica di un analogo della vit. D3, il calcipotriolo, unico farmaco assunto dal paziente per la patologia psoriasica di cui soffriva.

Nel sottogruppo B, effettuante solo terapia termale, i dati rilevati hanno mostrato, in corso di trattamento termale, una sola reazione avversa consistente in vertigini in 2 giorni di cura da attribuire allo stress termale a cui possono andare incontro i soggetti in corso di crenoterapia e che è stato superato nel pomeriggio dello stesso giorno senza interruzione della cura termale.

Valutazione clinica con punteggio PASI

Il punteggio PASI ha mostrato, alla fine dei cicli curativi considerati, rispetto al basale, cioè rispetto al valore medio rilevato prima di iniziare i trattamenti, una significativa ($P < 0,05$) riduzione in tutti e due i sottogruppi di soggetti psoriasici considerati (sottogruppo A: percentuale di riduzione -76%; sottogruppo B: percentuale di riduzione -60%) (**tab. 2**).

Tabella 2

Valori medi di punteggio PASI \pm DS rilevati prima e dopo trattamento nei due sottogruppi di soggetti (A e B) considerati affetti da psoriasi

SOTTOGRUPPO CONSIDERATO N= numero di pazienti	PUNTEGGIO media \pm	PASI DS	% di riduzione	Test "t" di Student
	PRE-TRATTAMENTO	POST-TRATTAMENTO		
SOTTOGRUPPO A N=10 (solo terapia farmacologica)	8,4 \pm 10,16	2,2 \pm 4,64*	-74%	P=0,02
SOTTOGRUPPO B N=17 (solo terapia termale)	6,2 \pm 5,34	2,5 \pm 3,34**	-60%	P=0,00

* $P < 0,05$

** $P < 0,01$

Valutazione di sintomatologia pruriginosa

Nella **tabella 3** vengono riportati in sintesi i dati riferiti alla sintomatologia pruriginosa rilevati nei due sottogruppi di soggetti affetti da psoriasi all'inizio e alla fine dei trattamenti considerati. Come si può osservare, dalla suddetta tabella, nel sottogruppo A, sottoposto solo a terapia farmacologica, si è avuto, a fine trattamento, una significativa ($P = 0,021$) riduzione della sintomatologia pruriginosa (2,00 \pm 1,73 83 \pm 0,79) con percentuale di -59%. Nel sottogruppo B, sottoposto solo a terapia termale, si è avuto, a fine trattamento, una significativa ($P = 0,006$) riduzione della sintomatologia pruriginosa (2,15 \pm 1,39 1,29 \pm 1,10) con percentuale di -40%.

Tabella 3

Valori medi \pm DS della sintomatologia pruriginosa rilevati prima e dopo trattamento nei due sottogruppi di soggetti (A e B) considerati affetti da psoriasi

SOTTOGRUPPO CONSIDERATO N= numero di pazienti	SINTOMATOLOGIA media \pm	PRURIGINOSA DS	% di riduzione	Test "t" di Student
	PRE-TRATTAMENTO	POST-TRATTAMENTO		
SOTTOGRUPPO A N=10 (solo terapia farmacologica)	2,00 \pm 1,73	0,83 \pm 0,79*	-59%	P=0,021
SOTTOGRUPPO B N=17 (solo terapia termale)	2,15 \pm 1,39	1,29 \pm 1,10**	-40%	P=0,006

* $P < 0,05$

** $P < 0,01$

Concentrazione ematica di specie radicalitiche dell'ossigeno [ROS]

Nella **tabella 4** sono riportati in sintesi le medie \pm DS dei dati relativi al dosaggio ematochimico delle specie radicaliche dell'ossigeno [ROS] rilevate prima e dopo i trattamenti considerati nei soggetti dei due sottogruppi A e B in cui è stato possibile il rilievo. Come evidenziato dalla suddetta tabella in entrambi i sottogruppi tenuti sotto controllo, A e B, si è osservato, a fine trattamento, una riduzione significativa ($P < 0,05$) della [ROS] in percentuale rispettivamente di -16% e di -15%.

Tabella 4

Valori medi \pm DS della concentrazione ematochimica di specie radicaliche dell'ossigeno [ROS], espressa in U. Carr., nei sottogruppi di soggetti (A e B) considerati affetti da psoriasi

SOTTOGRUPPO CONSIDERATO N= numero di pazienti	CONCENTRAZIONE media \pm	ROS (U. Carr.) DS	% di riduzione	Test "t" di Student
	PRE-TRATTAMENTO	POST-TRATTAMENTO		
SOTTOGRUPPO A N=10 (solo terapia farmacologica)	415,10 \pm 84,02	350,40 \pm 65,34**	-16%	P=0,009
SOTTOGRUPPO B N=9 (solo terapia termale)	462,22 \pm 95,27	393,33 \pm 79,72*	-15%	P=0,020

* $P < 0,05$

** $P < 0,01$

Rilievo fotografico delle chiazze psoriasiche

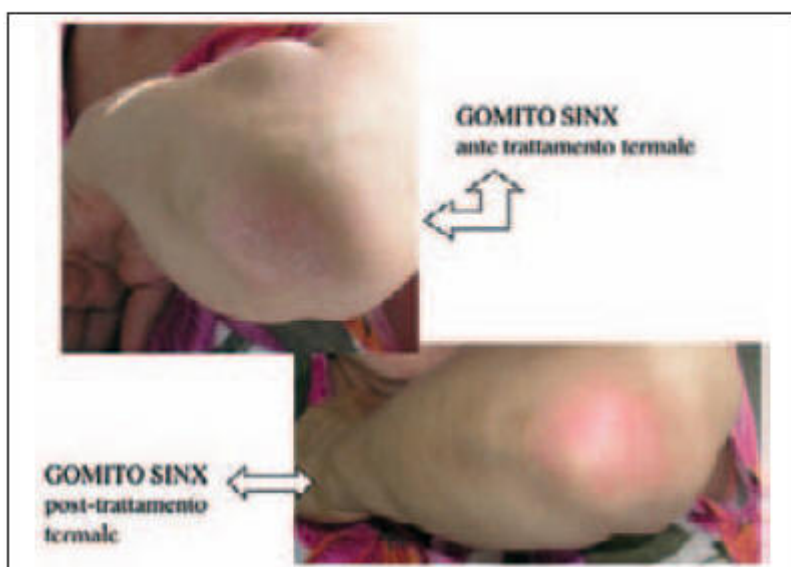
In **figura 1** viene riportato una breve documentazione fotografica dei due sottogruppi considerati, A e B, prima e dopo trattamento, che consente un follow-up clinico dei risultati.

Figura 1

Follow-up clinico mediante rilievo fotografico delle chiazze psoriasiche nei due sottogruppi considerati: A (effettuante solo terapia farmacologica) e B (effettuante solo terapia termale)



Sottogruppo A = trattamento farmacologico



Sottogruppo B= trattamento termale

DISCUSSIONE

La terapia termale può rappresentare un valido contributo in diverse malattie di pertinenza dermatologica tra cui la psoriasi (22, 23, 24, 25, 26), patologia che interessa il 2% della popolazione occidentale (22).

Gli studi clinico-sperimentali in quest'ambito sono però scarsi, soprattutto quelli riguardanti la fangobalneoterapia per la quale non sono state standardizzate le modalità d'uso (13, 14).

Pertanto scopo di tale ricerca è stato quello di quantificare i benefici e la più idonea modalità d'uso del trattamento fangobalneoterapico con acqua minerale sulfurea nella psoriasi volgare a placche, malattia cronica recidivante, eritemato-desquamativa, caratterizzata da un'accelerazione della cinetica germinativa dell'epidermide (27).

I risultati di questa indagine clinico-sperimentale sembrano evidenziare la possibilità da parte della terapia termale fangobalneoterapica sulfurea di migliorare in alta percentuale il quadro sintomatologico della maggior parte dei pazienti psoriasici esaminati allo stesso modo del trattamento farmacologico.

Di fatti si è assistito ad una significativa riduzione della sintomatologia pruriginosa e del punteggio PASI sia nel sottogruppo A, trattato farmacologicamente, con percentuale di riduzione rispettivamente di -59% per il prurito e di -74% per il punteggio PASI; sia in quello B, sottoposto a trattamento termale, con percentuale di riduzione rispettivamente di -40% per il prurito e di -60% per il punteggio PASI.

Il nostro studio, in accordo con dati di letteratura (28), sembra anche evidenziare che il trattamento fangobalneoterapico sulfureo è in grado di esplicare un effetto favorente la riduzione della concentrazione delle specie radicaliche dell'ossigeno nei soggetti psoriasici tenuti sotto controllo.

Ciò a conferma di quanto mostrato da Briganti et al. (9), che hanno evidenziato come diverse patologie dermatologiche, caratterizzate da un'alterazione del linfociti T come ad es. la psoriasi, la dermatite da contatto e la dermatite atopica, pur non avendo caratteristiche patogenetiche in comune, presentano analogie di pathway infiammatorio e una stretta correlazione tra stress ossidativo ed infiammazione.

La nostra ricerca, infine, conferma la tollerabilità locale e sistemica della fangobalneoterapia sulfurea nel trattamento di soggetti affetti da psoriasi.

L'efficacia del trattamento termale Fangobalneoterapico, con la modalità di applicazione da noi usata, evidenziata da questa preliminare indagine clinico-sperimentale, può essere attribuita alle caratteristiche chimiche, fisiche e chimico-fisiche dell'acqua minerale usata, nel nostro caso sulfurea salso bicarbonato alcalino-terrosa (13, 14, 26).

Tale acqua minerale grazie all'idrogeno solforato (H_2S), che è il componente fondamentale attivo della sua azione medicamentosa, è in grado di esplicare numerose ed importanti effetti terapeutici che possono riassumersi in: azione cheratoplastica (è noto che a pH cutaneo acido l' H_2S stimola la proliferazione dello strato spinoso); azione cheratolitica sullo strato corneo; azione sedativa del prurito; azione decongestionante antisettica; azione antiseborroica; azione antiinfiammatoria per stimolazione del sistema RE (è noto che le

acque sulfuree inducono aumento dell'attività granulopessica per lo più a livello polmonare ed epatico con aumento della reattività istogena ed umorale) (13); azione immunomodulante (legata alla formazione di composti solforati che hanno dimostrato anche sperimentalmente di determinare diminuzione dei T4 e citochine interrompendo la sequenza dei fenomeni patogenetici responsabili di alcune dermatosi come ad es. la psoriasi) (29).

In conclusione i risultati "a breve termine" ottenuti da questo studio clinico-sperimentale sembrano evidenziare che la FANGOBALNEOTERAPIA, comprendente in successione quotidiana per 12 giorni FANGO TIEPIDO + BAGNO TIEPIDO con acqua minerale sulfurea salso-bicarbonato alcalino-terrosa, può rivestire un importante ruolo nell'ambito della strategia terapeutica della psoriasi cutanea per la possibilità sia di ampliare l'approccio terapeutico sia di integrarsi con i presidi farmacologici e fisici con riduzione della posologia farmacologica e di eventuali effetti collaterali indesiderati.

Il TUTTO a vantaggio del miglioramento della qualità di vita sociale e di relazione degli individui psoriasici.

Ringraziamenti:

Si ringraziano per la collaborazione:

il Dott. Emilio Picciotti

(Medicina Generale ASL Salerno 2)

il Dott. Eugenio Luigi Iorio

(Dipartim. di Biochimica e Biofisica

Il Università di Napoli)

il Dott. Carlo Giampaolo

(Medicina Generale ASL Napoli 2)

il Dott. Luigi Ligrone (Dermatologo - Salerno)

la Dr.ssa Giuseppina Bove (Termalista- Battipaglia)

il Dott. Rosario Pintozzi (Medico – Salerno)

la Dr.ssa Maria Rosaria Salzano (Biologa -Oliveto Citra)

il tecnico Maoriello Rosario (Oliveto Citra)

BIBLIOGRAFIA

1. Alessi A, Caputo R.: Dermatologia e malattie a trasmissione sessuale. Ed. Raffaello Cortina, 1999
2. Todesco S, Gambari P.F.: Malattie reumatiche. 2° Ed. McGraw-Hill Libri Italia srl, Milano 1998
3. Lee YA, Ruschendorf F., Windemuth C., Schmitt Egenolf M., Stadelmann A., Nurnberg G., Stander M., Wienker T.F., Reis A., Traupe H.: Genowide scan in German families reveals evidence for a novel psoriasis-susceptibility locus on chromosome 19p13. *Am. J. Hum. Genet.* 67/4: 1020-1024, 2000
4. Cheng L, Zhang SZ, Xiao CY, Hou YP, Li L, Luo HC, Jiang HY, Zuo WQ: The A5.1 allele of the major histocompatibility complex class I chain-related gene A is associated with psoriasis vulgaris in chinese. *Br. J. Dermatol.* 143/2: 324-329, 2000
5. Capon F., Dalla piccola B., Novelli G.: Advances in the search for psoriasis susceptibility genes. *Mol. Genet. Metab.* 71(1-2): 250-255, 2000
6. Weigl BA: The significance of stress hormones (glucocorticoids, catecholamines) for eruptions and spontaneous remission phases in psoriasis. *Int. J. Dermatol.* 39(9): 678-688, 2000
7. Usuki K., Inoue M., Setoyama M., Kanzaki T.: A case of psoriasis vulgaris triggered by lisinopril. *Nishinohon J. Dermatol.* 62(4): 461-463, 2000
8. Baadsgaard O., Fisher G., Voorhees J.J., cooper KD: The role of the immune system in the pathogenesis of psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 95: 32S, 1990
9. Briganti S., Picardo M.: Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases wat's new. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 17(6): 663-9, 2003
10. Binderup L., Kragballe K.: Razionale d'uso di calcipotriolo nel trattamento della psoriasi. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 3:357, 1992
11. Frederiksson T., Pettersson U.: Severe psoriasis- oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 157:238-244,1978
12. Van Weelden H. et al.: Therapy of psoriasis: comparison of photochemotherapy and several variations of phototherapy. *Br. J. Dermatol.* 103: 1, 1980
13. Nappi G.: Medicina e Clinica Termale. Ed. Selecta Medica, Pavia 2001
14. Messina B., Grossi F.: Elementi di Idrologia Medica. Ed. SEU, Roma 1984
15. Mian EU: Acquisizioni sperimentali tra dermatologia e medicina termale. In: Terapia idrologia oligometallica. Ed. Nicole, 1963
16. Nappi G., Buffoni A., De Luca S., Barbieri P.: Terapia termale combinata nel trattamento della psoriasi: valutazione dell'efficacia a lungo termine. *Med. Clin. e Term.* 53-54: 491-504, 2003
17. Tasin L., Urbani F., Recchia G., Cristofolini M.: Fotobalneoterapia a Comando: nuova prospettiva terapeutica per la psoriasi. *Riv. Med. Trent.* 23:2,1985

18. Riccio G., Sarno A.: La fotobalneoterapia termale nel trattamento della psoriasi. *Med. Clin. Term.* 38: 49-51, 1997
19. Alberti A., Bolignini L., Carratelli M., Della Bona MA, Macciantelli D.: Assessing oxidative stress with the d-ROMs test. Some mechanistic considerations. *Proceedings of the SFRR Europe Summer Meeting.* 26-28 giugno, Abano Terme (Padova) P82-83, 1997
20. Belcaro G., Caratelli M., Cesarone M.R., Cornelli U., In candela L., Nicolaidis A.: oxigen free radicals: a method, a product, an application *Proceedings of the SFRR Europe Summer Meeting.* 26-28 giugno, Abano Terme (Padova) P183-184, 1997
21. Lison L.: *Statistica applicata alla biologia sperimentale.* Ed. Ambrosiana, Milano 1989
22. Zumiani G., Tasin L., Urbani F., Tinozzi C.C., Carabelli A., Cristofolini M.: Indagine clinico-statistica sulla terapia idropinica e balneotermale con acque oligominerali delle terme di Comano in soggetti affetti da psoriasi. *Min. Med.* 16: 627,1986
23. Agostini G., Pedrinazzi G.M., Russo F.: Psoriasi e cure termali. *Clin. Term.* 51 (3-4): 103-112, 2004
24. Cadi R., Beani J.C., Belanger S., et al: Effect protecteur de l'application percutanée d'eau thermale de La Roche-Posay vis-à-vis de la peroxydation lipidique et de la carcinogénèse cutanée induite par les UVB. *Le Nouvelles Dermatologiques* 10 : 266-272, 1991
25. Wolleberg A., Richard A., Bieber T.: In vitro effect of the thermal water from La Roche-Posay on the stimulatory capacity of epidermal langerhans cells. *Europ. J. Dermatol.* 154: 73-77, 1977
26. Nappi G., Frolidi M.: *Medicina Termale* in: C. Zanussi, *Terapia Medica Pratica* UTET Ed., Milano, 2002
27. Bader H.P., Kubilus J., Mac Donald M.J.: Normal and psoriatic keratinocyty and fibroblasts compared in culture. *J. Invest. Dermatol.* 76:53,1981
28. Nappi G., De Luca S. Di Biase P.: Effetto antiossidante dell'acqua minerale S. pellegrino. *Med. Clin Term.* 53-54:453-465, 2003
29. Cecchetti M., Bellometti S., Lalli A., Galzigna L. Serum interleukin-1 changes in arthrosic patients after mud-patch treatment. *Phys Rheab Kur Med* 1995; 92-93