

## PSORIAZISUL: TRECUT, PREZENT ȘI VIITOR (alocuțiune aniversară)

Gheorghe Mușet

Catedra Dermatovenerologie USMF "Nicolae Testemițanu"

### Summary

#### *Psoriasis: the past, present and future (anniversary paper)*

The paper comprises a retrospective review of the most important data in regard with etiology, pathogenesis, classification, clinical presentation, diagnostic and treatment aspects of psoriasis. That is based on an experience of 40 years of clinical and scientific work in the field of psoriasis, with an evidence of personal research results and references.

### Rezumat

Prezenta lucrare constituie o retrospectivă a celor mai importante date privind etiologia, patogenia, clasificarea, tabloul clinic, diagnosticul și tratamentul psoriazisului. Sunt trecute în revistă atât datele bibliografice, cât și rezultatele cercetărilor proprii, efectuate pe durata a peste 40 ani de activitate curativă și științifică.

### Definiție, importanță

Psoriazisul este o afecțiune cutanată cronică, cu evoluție imprevizibilă, ce afectează între 1% și 3% din populație. Maladie multigenică, dar și o boală legată de răspunsul pielii la factori de mediu așa ca: emoțiile, agresiunile mecanice, schimbările de sezon, contactul cu antigene bacteriene sau virale, medicamentele etc. Psoriazisul este și o ilustrare strălucită a importanței capitale a interrelațiilor dintre epiderm și derm, dar și un bun exemplu al interconexiunilor permanente între cele patru sisteme de reglare: proliferarea și diferențierea celulară, procesele inflamatorii, reacțiile imunologice și sistemul nervos. În plan clinic, psoriazisul nu întotdeauna este recunoscut, motiv pentru care, pe parcursul a numeroși ani, a fost unul din simbolurile eșecului terapeutic în dermatologie.

### Etiologie

Predispoziția pentru psoriazis pare să fie poligenică, cu o penetrație variabilă. În context, au fost descrise două tipuri de psoriazis: tipul I, familial (asociat cu sistemul major de histocompatibilitate [SMH] - clasa I, având HLA-Cw6, -B1, -B13, -B17, -B57, -B27 și SMH - clasa II, cu HLA-DR7) și tipul II, sporadic, non-familial. Determinismul genetic al psoriazisului este legat de SMH, clasa I, II și mai recent III. De altfel, încă din 1972 a fost evidențiat rolul potențial al regiunii HLA de pe cromozomul 6. Studiile de epidemiologie genetică, realizate începând cu anul 1972, au demonstrat o asociere a psoriazisului cu anumite antigene aparținând SMH. În timp ce pentru multe boli este caracteristic doar un antigen specific HLA, psoriazisul se caracterizează, în mod clar, printr-o asociere.

Factorii infecțioși reprezentați de bacterii, mai des streptococi (peste 30% din puseele de psoriazis la copil fiind precedate de infecții); Factorii neuropsihici (încordare emoțională, stări de stres, șoc psihic); Factorii neuroendocrini: hormonii melano-citostimulatori (MSH), adrenocorticotropinele (ACTH) și endorfinele (EP), pe lângă funcția de hormon pot acționa și ca citokine, având implicații în patogenia multor boli cutanate inflamatorii; Factorii medicamentoși:  $\beta$ -blocanții și derivații de litiu induc psoriazisul "de novo", în timp ce antimalaricele de sinteză pot determina apariția unui puseu acut pe un psoriazis deja existent; Factorii traumatici (apariția

leziunilor la locul injuriilor mecanice – fenomenul K bner); Factorii imuni (asocierea PS cu vitiligo, tiroidită autoimună etc.).

### **Patogenie**

Se invocă contribu ia celulelor T în producerea leziunilor psoriazice, lu ndu-se, totodată, în discu ie receptorii caracteristici, factorii ereditari  i de mediu implica i în această boală. Răspunsul imun înnăscut se realizează prin intermediul unor subseturi de celule T, a a numitele celule NK-T. Cercetările actuale sus in că ele reprezintă legătura între cele două tipuri de răspuns imun:  nn scut  i dob ndit, fiind demonstrată prezen a lor în leziunile acute  i cronice de psoriazis. Keratinocitele plăcii psoriazice prezintă o rezisten  crescută la apoptoză, comparativ cu cele din pielea normală, aceasta fiind conferită de expresia unor proteine antiapoptotice Bcl-x  i Bcl-2.  n 1999, Chaturvedi V.  i colab. au arătat că IFN cre te nivelul de Bcl-x, determin nd apari ia unui fenotip keratinocitar psoriazic, specific, rezistent la apoptoză.

Fenomenul patologic major în psoriazis este reprezentat de epidermopoeiza accelerată, cu un turnover keratinocitar de 7 ori mai scurt dec t cel normal. Psoriazisul este datorat unei anomalii genetice, ce controlează defectuos reînnoirea epidermică, o boală de dialog între epiderm  i derm. Pe fondul dispozi iei morbide generale se pot asocia  i ac iona factori infecțioși (virusi, microbi), neuropsihici, agen i iatrogeni, al i factori “trigger”  i, ca o consecin , expresia clinică a bolii, caracterizată printr-o accelerare a reînnoirii epidermice, ce se face în 3-4 zile, în loc de 28 de zile. Această epidermopoeiza excesivă la un stimul obi nuit pentru indivizi normali, se acompaniază secundar de un proces inflamator ce va accelera  i mai mult turnoverul epidermic. Se poate spune că în psoriazis există 3 defecte proliferative importante: o scurtare de 7-8 ori a ciclului celulei psoriazice, o dublare a popula iei celulelor proliferative  i o dublare aproximativ a frac iunii de cre tere.

Metabolismul acidului arahidonic. Tegumentele PS con in în concentra ii crescute acid arahidonic  i metaboli i ai acestuia: prostaglandina E2 (PGE2), leukotriena B4 (LTB4)  i deriva ii 12-  i 15-hidroxiila i ai acidului eicosatetraenoic (12-HETE  i 15-HETE). Ace tia ac ioneaz , prin inhibarea adenilatciclazei  i ↓ nivelului intracelular de AMPc, precum  i prin stimularea acumulării de neutrofile cu formarea de microabcese intraepidermice (LTB4).

Nucleotidele ciclice. S-a demonstrat că în leziunile de PS există o ↑ a GMPc  i o ↓ a AMPc. Importan a echilibrului nucleotidelor ciclice în prevenirea apari iei leziunilor este sus inut  de agravarea PS sub β-blocante, care au un efect de reducere a AMPc.

Poliaminele. Biosinteza lor este corelată cu proliferarea celulară. Leziunile psoriazice au un con inut crescut de putresceină, spermidin  si spermin .

Cercetările proprii, efectuate pe un lot de 1114 bolnavi cu diverse forme clinice de PS, au permis aprecierea rolului fermen ilor lizosomalii în patogenia bolii,  ntruc t proliferarea progresivă a keratinocitelor  i metabolismul epidermal accentuat se realizează cu suportul nemijlocit al sistemului fermentativ.

Lizosomii con in un spectru larg de fermen i hidrolitici, particip nd par ial sau integral în majoritatea proceselor vitale (fagocitoză, mitoză, sinteza keratinei).

A fost dovedit faptul implicării nucleazelor acide în destrămarea nucleului citoplasmatic la etapa keratinizării epidermale.

 n altă ordine de idei, a fost constatată o corela ie fermă între verigile fermentative  i activitatea sistemului nervos vegetativ, care coordonează permeabilitatea membranelor celulare  i a structurilor intracelulare, inclusiv a lizosomilor. Rezultatele ob tinate au justificat includerea unor remedii cu ac iune lizosomotrop   i psihotropă în complexul de tratament antipsoriazic.

Tot la acest capitol, mai mul i autori remarcă rolul major al proteinazelor (activatorii plasminogenului, catepsinele, unele frac iuni ale complementului)  i antiproteinazelor (α1-antitripsina  i β2-macroglobulina)  n reglarea proliferării celulare.

Calmodulina. Concentra ia ei este crescută în leziunile de psoriazis  i se normalizează după tratament. Cignolinul  i ciclosporina sunt ni te antagoniști puternici ai calmodulinei, acesta fiind, probabil, unul din mecanismele care contribuie la inducerea remisiunii.

Ciclul fosfatidil-inozitolului. În PS activitatea fosfolipazei C de la nivelul epidermului este crescută. Ea determină transformarea fosfatidil-inozitolului din membrana celulară în inozitol trifosfat și diacil glicerol, care produc creșterea concentrației intracelulare a calciului și activarea calmodulinei. Rezultatul final al acestui proces este stimularea proliferării celulare.

### **Clasificare**

Forme obișnuite – Psoriazis vulgar: miliar, lenticular, numular, în placarde, figurat, geografic, inversat, sebopsoriazis.

Forme exudative: 1. Psoriazis eritrodermic; 2. Psoriazis pustulos: forme circumscrise – cronic palmo-plantar (Barber); forme generalizate – acut (von Zumbusch); 3. Psoriazis artropatic: artrita oligoarticulară asimetrică, artrita simetrică, seronegativă, artrita localizată interfalangiană distală, artrita axială, spondilită și/sau sacroileită.

### **Simptomatologie**

#### **Psoriazisul vulgar**

Leziunile tipice de psoriazis sunt reprezentate de plăci eritematoase, bine delimitate, acoperite de scuame lamelare, alb-sidefii, dispuse pluristratificat, ușor detașabile. Majoritatea leziunilor sunt asimptomatice. Gratajul metodic Brocq pune în evidență trei semne patognomonice: semnul petei de spermanțet, semnul peliculei decolabile Buckley și semnul Auspitz sau al picăturilor de rouă însângerată (al punctelor hemoragice). Fenomenul isomorf Köbner nu este specific psoriazisului, fiind întâlnit și în alte afecțiuni. Localizările de predilecție sunt pe fețele de extensie ale membrelor, de obicei simetric (coate, genunchi), în regiunea lombosacrală și la nivelul scalpului. Fața, de obicei, este respectată. Boala cunoaște, în general, o periodicitate sezonieră, ca urmare a acțiunii benefice a soarelui asupra leziunilor. Există însă și forme clinice agravate de expunerea la soare - psoriazis actinic.

#### **Psoriazisul exudativ**

Psoriazisul eritrodermic: Se caracterizează prin generalizarea erupției, asociată cu prurit, stare generală alterată (febră, frison, astenie, curbatură) și evoluție posibilă spre exitus prin decompensări viscerale (cardiacă, hepato-renală) sau prin complicații septice;

Psoriazisul pustulos: Asociază, pe lângă leziuni tipice de psoriazis și pustule nefoliculare sterile (psoriazis pustulos circumscris Barber). Atunci când este generalizat (psoriazisul pustulos generalizat Zumbusch), are un prognostic rezervat;

Psoriazisul artropatic: Asociază leziuni de psoriazis vulgar cu modificări articulare de tip poliartrită reumatoidă, testele serologice caracteristice acestora fiind, însă, negative.

### **Instrumente moderne de evaluare**

PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – evaluarea scorului leziunilor tegumentare (calcularea suprafeței afectate și gradului de severitate);

DAS (Disease Activity Score) – scorul activității bolii (durere, tumefiere etc.) în articulațiile periferice;

PARS (Psoriatic Arthritis Rating Score) – evaluarea scorului radiologic în articulațiile periferice;

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – scorul activității bolii (durere, tumefiere etc.) în articulațiile axiale;

BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiologic Index) – evaluarea scorului radiologic în articulațiile axiale;

MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score) – scorul evaluării entezopatiilor;

PSARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) – criterii de apreciere evolutivă (răspuns la tratament) în artrita psoriazică;

DLQI (The Dermatology Life Quality Index) – evaluarea impactului bolii asupra calității vieții pacienților etc.

## Diagnostic diferențial

Psoriazis vulgar: lichen plan, sifilis secundar, dermatită seboreică, pitiriazis rozat Gibert, pitiriazis rubra pilar Devergie. În favoarea psoriazisului vulgar – hiperkeratoză, parakeratoză, acantoză, microabcese Munro-Sabouraud;

Psoriazis pustulos: eczemă, eczemă impetiginizată, erupții pustuloase în iodide și bromide, stafilodermii, pemfigus foliaceu. În favoarea psoriazisului pustulos – pustulă spongiformă Kogoj-Lapierre;

Psoriazis eritrodermic: ihtioză lamelară, T-limfom cutanat, eritrodermie micotică, eritrodermie seboreică, erupții postmedicamentoase. În favoarea psoriazisului eritrodermic – de obicei, psoriazis în anamneză; dezechilibru major hidroelectrolitic, hipo-proteinemie, anemie feriprivă secundară;

Psoriazis artropatic: poliartrită reumatoidă, boala Reiter, gută, spondilită anchilopoietică, artrite de altă origine. În favoarea psoriazisului artropatic – modificări radiologice mixte, atât cu caracter degenerativ, cât și distructiv; factor reumatoid negativ.

## Tratament

Principii: profilactic, igienico-dietetic, repaus la pat, balneo-sanatorial, general (sistemic), local (topic). Alegerea metodei terapeutice depinde de: vârsta, sexul, starea generală și afecțiunile asociate pe care le prezintă pacientul, precum și de tipul, extinderea și durata de evoluție a leziunilor. Tratamentul se realizează, de obicei, în secțiile/clinicile specializate de dermatologie. Formele generalizate reprezintă urgențe medicale și necesită îngrijiri speciale în secțiile de terapie intensivă.

Indicațiile pentru tratamentul general: În formele vulgare, ocupă un loc secundar. Și asta în primul rând din cauza efectelor adverse importante. Este utilizat cu precădere în formele obișnuite: a) rezistente la medicația topică tradițională sau b) cu leziuni întinse și grave. De asemenea, este binevenit în: c) formele exudative, asociat, evident, cu terapia locală.

Remediile de elecție: Metotrexat, Ciclosporina A, Azatioprin (preparate cu acțiune citostatică); Tigason, Neotigazon (retinoizi aromatici); Metipred, Medrol, Solu-Medrol, Diprosan etc. (corticoterapie generală; Nota bene: foarte prudent!).

Alte remedii: Vitamina E, Acid lipoic, Acid nicotinic, Galascorbină (normalizarea reacțiilor oxidative); Xantinol nicotinat, Pentoxifilină, ser fiziologic, Hemodez (ameliorarea microcirculației, detoxifiere); Imunofan, Timalin, Timogen, Levamisol, BioR, Pirogenal, plasmaferază (reducerea dereglărilor imune); Xanax, Tranxene, Lexotan (anxiolitice).

Remedii de ultimă generație – terapia biologică sau inhibitorii factorului de necroză tumorală TNF- $\alpha$ : Etanercept (Enbrel) - receptor uman recombinant fuzionat cu proteina Fc umană. Injecții 25 mg de 2 ori în săptămână sau 50 mg o dată în săptămână, maximum 12 săptămâni; Infliximab (Remicade) - anticorp monoclonal chimeric. În perfuzie, i/v, 5 mg/kg timp de 2 ore, ulterior perfuzii la intervale de 2 și 6 săptămâni, apoi la fiecare 8 săptămâni; Adalimumab (Humira) - anticorp uman recombinant. Injecții, s/c, 80 mg doza inițială, apoi 40 mg la fiecare 2 săptămâni; Efalizumab (Raptiva) - anticorp monoclonal uman. Prima injecție 0,7 mg/kg/corp, ulterior injecții săptămânale 1,0 mg/kg/corp (temporar suspendat); De perspectivă: anti IL-12 și -23 (anti p40, abt 874), anti IL-17, proteine kinases inhibitors etc.

Direcțiile de bază în tratamentul local: Keratolitice (exfoliante) și emoliente: acid salicilic, uree, glicerolat de amidon etc.; Keratoplastice: gudroane naturale de lemn, de ulei, din roci bituminoase (ihtiol, naftalan etc.); Substanțe reductoare (antagoniști ai calmodulinei): dithranol (Cignolin, Cignoderm). Are acțiune antimitotică, inhibă funcția granulocitară și exercită un efect imunodepresor. Pentru evitarea efectelor nedorite, se începe tratamentul cu o concentrație redusă (0,1%) și durată mică de contact cu tegumentele (30 minute), urmând a fi crescute progresiv, în funcție de toleranță și de răspunsul clinic (până la 2-4%, respectiv 60-120 de minute). Leziunile dispar la majoritatea pacienților în 2-3 săptămâni; Glucocorticosteroizi: Elocom, Advantan, Dermovate, Celestoderm, etc. (doar în formele cu leziuni limitate, circumscrise).

Alte remedii: Vitamina D3 și analogii săi: calcipotriol (Psorcutan, Daivonex, Sorel etc.). Se recomandă pentru tratamentul a maxim 40% din suprafața corporală. Doza maximă este de 100 g/săptămână. Se aplică, de obicei, de 2 ori pe zi, pe zona afectată; Topice combinate: acid salicilic + dipropionat de betametazonă (Diprosalic), calcipotriol + dipropionat de betametazonă (Daivobet); Derivații de zinc: piritionat de zinc (Skin-cap, Free-derm) în 3 forme medicamentoase – cremă, spray, șampon; Fototerapia artificială cu UVB; Fotochimioterapie: PUVA (psoraleni + UVA); Re-PUVA terapie: retinoizi (Etreinat, Acitretin) + PUVA; Re-UVB: retinoizi (Etreinat, Acitretin) + UVB.

### **Bibliografie**

1. Bucur G. Mica enciclopedie. Boli dermato-venerice. București, 2002.
2. Forsea D, Raluca Popescu, Popescu C. Compendiu de dermatologie si venerologie.1996.
3. Feier V. Dermato-Venerologie. Timișoara, 1998.
4. Iustin-Dumitriu C.Diaconu, Oana Andrea Coman, Vasile Benea. „Tratat de terapie dermatovenerologică”. București, 2002.
5. Maier N. Patologie cutanată, vol.2. Cluj, 1999.
6. Allen, M.H., C. Veal, A. Faassen, S.H. Powis. (1999) A Non-HLA Gene Within the MHC in Psoriasis. *The Lancet*. 353:1589-90.
7. Bachelez, H., B. Flageul, L. Dubertret, S. Fraitag, R. Grossman, N. Brousee, D. Poisson, R.W. Knowles, M.C. Wacholtz, T.P. Haverty, L. Chatenoud, J.F. Bach. (1998) Treatment of Recalcitrant Plaque Psoriasis with Humanized Non-depleting Antibody to CD4. *Journal of Autoimmunity*. 11:53-62.
8. Bonifati, C., E. Trento, P. Cordiali-Fei, M. Carducci, A. Mussi, L. D'Auria, F. Pimpinelli, M. Fazio, F. Ameglio. (1997) Increased Interleukin-7 Concentrations in Lesional Skin and in the Sera of Patients with Plaque-Type Psoriasis. *Clinical Immunology and Immunopathology*. 83:41-44.
9. Bhalerao, J., A.M. Bowcock. (1998) The Genetics of Psoriasis: a Complex Disorder of the Skin and Immune System. *Human Molecular Genetics*. 7: 1537-45.
10. Capon, F., B. Dallapiccola, G. Novelli. (2000) Advances in the Search for Psoriasis Susceptibility Genes. *Molecular Genetics and Metabolism*. 71: 250-255.
11. Grossman, R.M., J. Krueger, D. Yourish, A. Granelli-Piperno, D.P. Murphy, L.T. May, T.S. Kupper, P.B. Sehgal, A.B. Gottlieb. (1989) Interleukin 6 Is Expressed in High Levels in Psoriatic Skin and Stimulates Proliferation of Cultured Human Keratinocytes. *Proceedings of the National Academy of Science*. 86:6367-71
12. Konstantinova, N.V., D.M.Duong, E. Remenyik, P. Hazarika, A. Chuang, M. Duvic. (1996) Interleukin-8 is Induced in Skin Equivalents and is Highest in Those Derived from Psoriatic Fibroblasts. *Journal of Investigative Dermatology*. 107:615-21
13. Uyemura, K., M. Yamamura, D.F. Fivenson, R.L. Modlin, B.J. Nockoloff. (1989) The Cytokine Network in Lesional and Lesion-free Psoriatic Skin is Characterized by a T-helper Type 1 Cell-mediated response. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 20:617-29.
14. Weistein, G.D., J.L. McCullough, P.A. Ross. (1985) Cell Kinetic Basis for Pathophysiology of Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 85:579-83.
15. Steinhoff, M., A. Meinhardt, A. Steinhoff, D. Gemsa, R Bucala, M. Bacher. (1999b) Evidence for a Role of Macrophage Migration Inhibitory Factor in Psoriatic Skin Disease. *British Journal of Dermatology*. 141:1061-6.