

# PSORIAZISUL - ASPECTE FIZIOPATOLOGICE ȘI TERAPEUTICE ACTUALE

V. Benea \*

## REZUMAT

Psoriazisul este o afecțiune cutanată cu determinare genetică, caracterizată printr-o erupție eritematoscuamoasă cu evoluție cronică, în pusee, care afectează 1 - 3% din populația globului. Deși evoluția este în general benignă, boala are un important impact social și economic. Progresele recente obținute în înțelegerea mecanismelor fiziopatologice ale bolii au permis ameliorarea posibilităților terapeutice, inclusiv în formele grave. Existența mai multor opțiuni terapeutice permite ca, în adoptarea deciziei terapeutice, să se țină cont pe lângă aspectul clinic și de menținerea calității vieții bolnavului.

**Cuvinte cheie:** psoriazis, fiziopatologie, tratament.

## ABSTRACT

### Psoriasis - pathophysiological and therapeutical actualities

Psoriasis is a chronic, genetically influenced, remitting and relapsing erythrosquamous skin disorder that affects 1 to 3% of the world's population. Although rarely life-threatening, the disease has a serious social and economic impact. Recently, progress has been made in understanding the pathogenesis of psoriasis, and therapeutic advances are improving the care of even severely affected patients. Although there is no cure of psoriasis, an increasing number of topical and systemic drugs are available. Availability of more treatment options allows the patient's lifestyle as well as the clinical manifestations of the disease to be taken into account in choosing therapy.

**Key words:** psoriasis, pathophysiology, treatment.

Psoriazisul este o dermatoză eritematoscuamoasă cu evoluție cronică, în pusee, care afectează 1 - 3% din populație. Deși numai în mod excepțional evoluția sa poate fi fatală, psoriazisul are un important impact asupra calității vieții bolnavilor cu consecințe sociale (prin implicațiile cosmetice și psihologice) și economice (prin cheltuielile legate de boală și absentism).

În ultimii ani, deși etiopatogenia psoriazisului continuă să rămână în mare parte nelămurită, au fost obținute progrese importante în cunoașterea mecanismelor fiziopatologice care au permis elaborarea unor noi mijloace terapeutice, contribuind astfel la ameliorarea calității vieții bolnavilor și a prognosticului bolii.

## I. Evoluție. Manifestări clinice

Deși psoriazisul poate apărea la orice vârstă, există două vâruri de apariție a puseului inițial. Primul, întâlnit la adolescenți și la adultul tânăr, se situează în jurul vârstei de 16 ani (la femei) și 22 de ani (la bărbați); de asemenea, această formă de psoriazis (tipul 1) se caracterizează și prin prezența antecedentelor heredocolaterale de psoriazis (în aproximativ 50% din cazuri), o asociere cu HLA-Cw6 (în aproximativ 85% din cazuri) și o evoluție severă (forme clinice, durată). Cel de-al doilea vârf este întâlnit în jurul vârstei de 57 - 60 de ani (tipul 2 de psoriazis).

Se descriu mai multe **forme clinice** de psoriazis (**tabelul I**). Dintre acestea, în practică este întâlnită cel mai frecvent forma cronică, în plăci. **Leziunea elementară** este reprezentată de o placă eritematoasă, bine delimitată, de mărime variabilă, acoperită de scuame argintii, aderente; gratajul sistematic al scuamelor determină albirea lor

(semnul spermanțetului) și ulterior apariția unor mici picături de sânge (semnul Auspitz sau roua sângerândă). Se pot însoți de prurit sau durere (mai ales prin uscarea și fisurarea scuamelor) și se localizează mai frecvent pe coate, genunchi, scalp și zonele expuse traumatismelor locale. În general aspectul clinic este sugestiv pentru stabilirea diagnosticului (chiar și pentru nespecialist), rareori fiind necesară efectuarea examenului histopatologic.

### Tabelul I.

### Clasificarea clinică a psoriazisului

Psoriazis vulgar

1. în plăci

- tip 1

- tip 2

2. generalizat

Psoriazis eritrodermic

Psoriazis pustulos

1. generalizat von Zumbusch

2. exantematic

3. de tip eritem inelar centifug Lapiere-Bloch

4. palmoplantar Barber

5. acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau

Psoriazis artropatic

**Severitatea afectării**, importantă în adoptarea deciziei terapeutice, poate fi apreciată în mod obiectiv prin PASI (Psoriasis Area and Severity Index) care are drept criterii localizarea, suprafața afectată, eritemul, grosimea (indurația) și descuamarea. Scorul maxim este de 72, formele ușoare

\* Dr. Vasile Benea - medic primar dermatovenerolog, cercetător principal, „Scarlat Longhin” București

având un index sub 10, cele medii între 10 și 50, iar cele severe de peste 50.

Eruptia se poate **remite** spontan în 17 - 55% din cazuri, fără a lăsa cicatrici, după o evoluție de săptămâni, luni sau chiar de ani; perioadele de remisiune pot dura între 1 și peste 50 de ani. **Recidivele** sunt frecvente și imprevizibile; frecvența și severitatea lor pot fi uneori reduse prin îndepărtarea **factorilor precipitanți**. Aceștia sunt reprezentați de traumatisme locale (frecare, pansamente adezive, arsuri, cicatrici postoperatorii, tatuaje, îmbrăcăminte iritativă etc.) care stau la baza fenomenului izomorfic (Köbner, unele infecții (streptococice, IACRS, infecția HIV etc.), factori climatici (agravare de obicei în anotimpul rece și umed; totuși, în 5 - 20% din cazuri psoriazisul poate fi exacerbât de expunerea la radiațiile solare), alcoolism (rol controversat), alimentație (acizii grași nesaturați din uleiul de pește ar putea avea un rol benefic), stress, unele medicamente (în mod cert sărurile de litiu și unele beta-blocante; discutabil unele antiinflamatorii nesteroidiene, antimalarice, inhibitorii angiotensin-convertazei etc.).

## II. Aspecte fiziopatologice

Deși mulți bolnavi (aproximativ 70%) nu au antecedente heredocolaterale de psoriazis, **ereditatea** are un rol important în exteriorizarea clinică a bolii. Psoriazisul este rezultatul unei interacțiuni complexe dintre sistemul imun și componentele celulare ale tegumentelor care apare la indivizii predispuși genetic. Studii recente sugerează posibila localizare a genelor (sau a genei) pe capătul distal al brațului lung al cromozomului 17, dar modul precis de transmitere a bolii, care este probabil poligenică, rămâne încă neclar. S-a evidențiat și o asociere frecventă cu anumite antigene ale complexului major de histocompatibilitate: HLA-Cw6 (care crește riscul de psoriazis de 10 - 15 ori), HLA-B17 (debut precoce, evoluție mai severă), HLA-Bw57 (subtip al B17); aceste corelații au fost observate în special în cazul psoriazisului de tip 1. Psoriazisul artropatic se asociază cu HLA-B27, corelație observată și în spondilita ankilopoietică, sindromul Reiter și rectocolita ulcerohemoragică.

**Histopatologic** psoriazisul se caracterizează prin proliferarea accentuată (dar controlată) a epidermului, absența diferențierii terminale a keratinocitelor și prezența de modificări inflamatorii în derm și epiderm. Aceste modificări sunt secundare activării limfocitelor T ca răspuns față de stimuli neidentificați. Sub acțiunea unor limfokine eliberate de limfocitele T activate (IFN- $\gamma$ , GM-CSF etc.) proliferarea epidermului psoriazic este mult mai mare față de normal; migrarea keratinocitelor din stratul bazal către suprafața epidermului se face mult mai rapid, ciclul celular este scurtat de peste 8 ori (36 - 37 de ore față de 311 ore), iar keratinocitele nu se mai diferențiază, păstrându-și activitatea mitotică (probabil datorită faptului că nu mai sunt blocate protooncogenele c-jun și c-myc). De asemenea toate celulele germinative (CD29+, K1/K10) ale epidermului intră în compartimentul de creștere (în mod normal doar 60 - 70%).

Un rol crucial în inflamația din psoriazis îl au **limfocitele T**; acestea sunt prezente atât în jurul vaselor din plexul dermic superior, având fenotipul CD4+ (în principal limfocite cu memorie, CD45Ro+) cu profil Th-1 (produc în principal IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ ), cât și în epiderm (CD4+ și CD8+). Infiltrarea dermului de către limfocitele T CD4+ reprezintă

modificarea inițială observată în procesul de constituire a leziunilor de psoriazis, iar prin blocarea activării lor (ciclosporină, tacrolimus) leziunile clinice dispar. Natura stimulului care, prin intermediul celulelor prezentatoare de antigen, determină activarea limfocitelor T este neclară. În unele cazuri de psoriazis gutat (mai ales la copii) acesta poate fi reprezentat de antigene streptococice (fragmente ale proteinei M, exotoxina A sau B) care acționează ca superantigene, activând nespecific aproximativ 30% (în mod normal sub 1%) din limfocitele T prin intermediul regiunii v $\beta$  a receptorului limfocitului T. În fenomenul Köbner un stimul mecanic poate induce activarea keratinocitelor care exteriorizează moleculele complexului major de histocompatibilitate (MHC-II), moleculele de adeziune (ICAM-1, VLA-3, VLA-5, VLA-6), produc citokine proinflamatorii (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8) inducând activarea limfocitelor T. Mulți autori consideră psoriazisul o **boală autoimună** în care un autoantigen este prezentat celulelor prezentatoare de antigen, care induc activarea limfocitelor T. Indiferent de stimulul care activează limfocitele T, în cadrul **reacției inflamatorii** din psoriazis se descriu următoarele etape:

- sub acțiunea unui traumatism keratinocitele sunt activate (fenomenul Köbner) și exteriorizează moleculele de adeziune și produc citokine proinflamatorii; keratinocitele pot fi activate și de unele citokine (IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN-g) eliberate în cursul reacției inflamatorii din psoriazis, contribuind la instalarea unui cerc vicios. De asemenea, traumatismele cutanate ar putea elibera și autoantigene.
- contactul cu un autoantigen a celulelor prezentatoare de antigen (în principal celule Langerhans) induce activarea acestora, determinând exteriorizarea moleculelor MHC-II, a moleculelor de costimulare a limfocitelor T, sinteza de IL-1 și IL-12 și migrarea la nivelul ganglionilor regionali, unde activează limfocitele T. Limfocitele T activate secretă citokine (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-g, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ) care induc migrarea și creșterea aderenței leucocitare, proliferarea keratinocitelor și constituirea inflamației.
- sub acțiunea IFN-g și a TNF- $\alpha$  celulele endoteliale sunt activate, exteriorizând moleculele de adeziune (E și P-selectina, ICAM-1, VCAM-1) care se leagă de liganzii corespunzători de pe leucocite, mediindu-le migrarea din sângele periferic în derm și epiderm. De exemplu, un rol esențial în migrarea limfocitelor T cu memorie (CD45+Ro+) în tegumente îl are prezența pe suprafața lor a CLA (cutaneous leukocyte antigen) care are drept ligand E-selectina de pe suprafața celulelor endoteliale. În modelul experimental numărul limfocitelor T CD4+ crește în derm și epiderm la 48 de ore de la acțiunea unui stimul, iar pătrunderea limfocitelor T CD8+, a macrofagelor și a polimorfonuclearelor se produce începând cu ziua a șaptea, coincidând cu apariția leziunilor clinice.

Modificările inflamatorii din psoriazis, ca și proliferarea keratinocitelor, sunt rezultatul acțiunii citokinelor proinflamatorii și a altor mediatori eliberați de celulele prezentatoare de antigen, limfocite, keratinocite, fibroblaste,

mastocite, macrofage etc.

De asemenea au fost evidențiate și tulburări ale **metabolismului acidului arahidonic** (creșterea activității fosfolipazei A<sub>2</sub>, a nivelului LTB<sub>4</sub> și a PAF), **poliaminelor** (creșterea nivelului ornitindecarboxilazei și putresceinei, implicate în proliferarea celulară), **neuropeptidelor** (creșterea nivelului substanței P, scăderea nivelului VIP), creșterea nivelului **fracțiunii C5 a complementului** și al **cAMP**; aceste tulburări contribuie la accentuarea modificărilor inflamatorii.

### III. Tratamentul

Ca și în alte afecțiuni cronice cu componentă genetică, nici în psoriazis nu este posibilă obținerea unei vindecări definitive. De aceea, deocamdată, **scopul tratamentului** este reprezentat de reducerea extensiei și severității bolii până la un nivel la care să nu mai influențeze asupra calității vieții bolnavilor. Pentru realizarea acestui deziderat este necesară o colaborare strânsă medic-bolnav în care bolnavului să-i fie explicate avantajele și dezavantajele fiecărei scheme terapeutice astfel încât acesta să poată evalua corect raportul dintre dezavantajele datorate bolii și cele datorate tratamentului (nu trebuie înlocuită o boală dezagreabilă cu un tratament insuportabil).

**Parametrii** care trebuie avuți în vedere în adoptarea unei scheme terapeutice sunt reprezentați de vârsta bolnavului, forma clinică, întinderea și severitatea erupției cutanate (PASI - cap. I), localizare (scalp, pliuri, unghii etc.), existența unor factori precipitanți, bolile asociate, statusul imunologic (infecție HIV etc.), impactul bolii asupra calității vieții bolnavului (cosmetic, profesional, social, economic etc.), capacitatea de cooperare a bolnavului, accesibilitatea mijloacelor terapeutice etc.

Din punct de vedere fiziopatologic un tratament antipsoriatic eficient trebuie să îndeplinească unul sau mai multe dintre următoarele **obiective**: inhibarea proliferării și inducerea diferențierii terminale a keratinocitelor, inhibarea/reducerea inflamației, blocarea activării limfocitelor și a acțiunii citokinelor.

În cazul unei afectări minime, tratamentul trebuie recomandat doar atunci când există probleme cosmetice (localizare pe zonele expuse) sau funcționale (prurit, durere, afectarea manualității). Indiferent de gradul de severitate, tratamentul inițial al formei clasice, în plăci, care nu depășește 10% din suprafața tegumentului este local. Mulți dintre bolnavii cu o afectare a tegumentelor cuprinsă între 10 și 20% pot răspunde favorabil la tratamentul local. În schimb, în cazul bolnavilor cu o afectare mai mare de 20%, tratamentul sistemic trebuie avut în vedere încă de la început.

Elementul esențial al strategiei terapeutice îl constituie albirea leziunilor și menținerea acestei albirii. În cazul unui tratament combinat, pentru tratamentul de întreținere va fi menținut agentul terapeutic cel mai bine tolerat. În adoptarea conduitei terapeutice trebuie avută în vedere și îndepărtarea și/sau tratarea eventualelor factori care pot contribui la inițierea sau persistența bolii, cum ar fi stressul sau infecțiile (în special în formele de psoriazis gutat la copii). Deși în unele studii alimentația bogată în ulei de pește (motivată de tulburările acidului arahidonic) sau triptofan pare să dea rezultate favorabile, este necesară confirmarea și prin alte studii.

### III.1. Tratamentul local

Principalele mijloace de tratament local sunt prezentate în **tabelul II**.

**Tabelul II. Tratamentul local al psoriazisului - principalele mijloace terapeutice**

	Eficacitate	Efecte adverse	Dezavantaje cosmetice	Recidive
Emoliente	+	-	+	+
Keratolitice	+	+	+	+
Gudroane	++	+	++	+
Corticosteroidi (potență medie sau mare)	+++	++	-	++
Derivații vitaminei D	++	??	-	?

#### Emolientele

Deși eficacitatea lor este minimă, prin hidratarea și înmuierea scuamelor, emolientele pot reduce pruritul, durerea, descumația, inflamația și chiar, până în 35% din cazuri, suprafața leziunilor; se pare că acționează prin reducerea modificărilor inflamatorii secundare traumatizării stratului cornos. Sunt mai puțin acceptabile din punct de vedere estetic (în special cele grase).

#### Keratoliticele

Dintre agenții keratolitici (acidul salicilic 1 - 10%, ureea 2 - 20%, rezorcina 2 - 3%) cel mai utilizat este acidul salicilic în monoterapie sau în asociere cu corticosteroidi sau gudroane. Prin înmuierea scuamelor le ușurează îndepărtarea și favorizează pătrunderea cortico-steroidilor și a gudroanelor. Poate fi iritant, iar la copii, prin absorbția sistemică poate determina fenomene de salicilism.

#### Corticosteroidii

Datorită acțiunii rapide, acceptabilității de către bolnavi și costului relativ redus, corticoterapia topică este metoda cea mai utilizată pentru tratamentul psoriazisului. În schimb, remisiunile sunt în general incomplete și de durată scurtă. **Eficacitatea** corticosteroidilor depinde de clasa de potență; deși aceasta este mai mare pentru cei superpotenți (de exemplu clobetazol propionat și betametazon dipropionat în vehicul optimizat) și potenți (ex. betametazon valerat, betametazon dipropionat, fluticazon propionat, hidrocortizon butirat, metilprednison aceponat, mometazon fuorat etc.), datorită frecvenței mai mari a reacțiilor adverse, utilizarea lor trebuie limitată la perioade scurte de timp și în formele hiperkeratozice (în special palmoplantare) și pustuloase. **Pansamentul ocluziv** crește eficacitatea corticosteroidilor, dar și riscul reacțiilor adverse; de aceea această metodă trebuie rezervată formelor palmoplantare sau în plăci rebele la tratament. **Efectele adverse locale** a căror apariție este favorizată de produsele cu potență ridicată, de pansamentele ocluzive și de curele prelungite, sunt reprezentate de atrofie, vergeturi, hipertrichoză, foliculite, acnee rosacee, dermatită periorală, tulburări pigmentare, mascarea infecțiilor locale, toleranță (tahifilaxie) etc. **Efectele sistemice**, rare, întâlnite în special la copii, sunt cele ale corticoterapiei sistemice; dintre acestea, cea mai frecventă este inhibarea axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian. Nu există date convingătoare care să demonstreze că eficacitatea unui anumit produs poate fi disociată de efectele adverse. De

aceea, în utilizarea corticoterapiei locale trebuie respectate câteva **reguli**; evitarea curelor prelungite (în special la copii), folosirea excipienților în funcție de zona tratată (unguent pentru trunchi și membre, cremă pentru pliuri și față, loțiuni pentru scalp), tratament sub supravegherea medicală continuă, nedepășirea unei anumite cantități (cum ar fi de 100 de grame pe lună de corticosteroid de potență medie - flumetazon pivalat, fluocinolon acetonid, fluocortolon, triamcinolon acetonid etc.). Trebuie rezervată tratamentului formelor ușoare și medii și pentru zonele (față, pliuri, organe genitale) în care alte tratamente sunt iritante dar unde și efectele secundare corticoterapiei apar mai rapid. Pentru evitarea fenomenelor de rebound (uneori cu consecințe grave, cum ar fi psoriazisul pustulos sau eritrodermic), întreruperea tratamentului trebuie efectuată progresiv. S-a demonstrat că o singură aplicație zilnică este la fel de eficientă ca și aplicațiile de două ori pe zi; în plus scade riscul de apariție a reacțiilor adverse.

Corticoterapia topică poate fi utilizată, cu eficiență crescută, în asociere cu alte tratamente locale (acid salicilic, gudroane, calcipotriol) sau sistemice (în special UVB și PUVA).

#### Derivați ai vitaminei D

**Calcipotriolul (calcipotriena)** este un analog sintetic al vitaminei D<sub>3</sub> care, utilizat topic, într-o cantitate de sub 100 grame de unguent (50 μg/g) pe săptămână, este lipsit de efectele sistemice asupra metabolismului fosfo-calcic ale vitaminei D<sub>3</sub>. Se leagă de receptorii nucleari VDR și induce diferențierea terminală a keratinocitelor, inhibă producția locală a unor citokine (în special a IL-2 de către limfocitele T CD4+) și acumularea celulelor inflamatorii (mai ales limfocite T și monocite). Este util în tratamentul formelor ușoare și medii, tinzând să ia locul corticoterapiei locale. Aplicat de două ori pe zi, determină albirea leziunilor după 8 săptămâni la 60 - 80% dintre bolnavi; eficiența sa este similară cu cea a corticosteroidilor de potență medie. Urmează să fie apreciate tendința la recidive și siguranța administrării pe termen lung. Unguentul poate produce iritație (mai ales la nivelul feței); crema, recent comercializată, este mai bine tolerată. De asemenea este disponibil și în loțiuni pentru scalp. Eficiența tratamentului cu calcipotriol este crescută prin asocierea corticoterapiei topice, a ciclosporinei (permițând scăderea dozelor acesteia), a fosfoterapiei cu UVB sau PUVA, etc.

**Tacalcitolul**, un nou analog sintetic al vitaminei D<sub>3</sub>, s-a dovedit a fi superior calcipotriolului printr-o durată mai mare de acțiune care permite o singură aplicație zilnică și printr-o mai bună toleranță, putând fi aplicat și pe față.

#### Gudroane (reductoare)

Gudroanele pot fi de origine vegetală (antrarabina, crisarobina, oleum cadini etc.) sau fosilă (coal-tar, ichtiol etc.). Coal-tar (2 - 5%) și oleum cadini se găsesc încorporate în diverse preparate comerciale (în special sub formă de șampon, dar și de săpun, unguent, loțiuni etc.), adesea în asociere cu acid salicilic sau corticosteroidi. Asocierea coal-tar cu fototerapia cu UVB (cura Goeckerman) este eficientă, dar mai puțin acceptabilă din punct de vedere estetic datorită mirosului dezagreabil al coal-tarului.

**Antralina** (dithranol, cygnolin), un derivat sintetic de gudroane, este un puternic agent reducător. În mod clasic este utilizată conform **curei Ingram** - baie zilnică cu coal-tar, fototerapie cu UVB și aplicații de 24 de ore cu antralină,

0,05 - 1% în pastă Lassar (care, pentru împiedicarea oxidării, conține și acid salicilic, 0,5 - 1%). Prin oxidare poate colora tegumentele și hainele în maroniu sau purpuriu, iar prin producerea de radicali liberi produce iritație perilezională; deoarece poate colora părul în verde, nu se utilizează pe scalp. Pentru a minimiza aceste efecte adverse se folosește mai ales **tratamentul de scurtă durată** (short contact therapy), în care antralina, în concentrație de 1 - 2% este aplicată zilnic, timp de 20 - 30 de minute; eficacitatea sa este similară cu cea a curei clasice și a corticoterapiei. Datorită efectelor adverse (la care se adaugă și un posibil efect carcinogen pentru coal-tar, mai ales în asociere cu fototerapia) și a aplicării incomode, importanța gudroanelor în tratamentul psoriazisului tinde să se reducă.

#### Alte tratamente locale

**Tazarotenul** este un retinoid acetilenic de uz topic, în concentrație de 0,05 și 0,1%. Se leagă în special de receptorii RAR-β și RAR-γ (acesta din urmă este prezent numai în tegumente). Datorită modificărilor aduse moleculei, după pătrunderea în piele este transformat în acid tazarotenic liber care, nefiind lipofil, este eliminat rapid (T/2 de aproximativ 18 ore, eliminare totală în 7 zile) renal și digestiv. Eficiența crescută prin asociere cu corticosteroidii.

**Tacrolimusul (FK-506)** este un macrolid cu activitate imunosupresorie care inhibă IL-8 și receptorul său, induce proteina p-53 (inhibitor al proliferării celulare) și diminuează activitatea sistemului nervos local. Utilizat local, în concentrație de 0,03:0,1 sau 0,3% este lipsit de efectele secundare caracteristice administrării sistemice.

**Auranofina**, un complex antigenic de săruri de aur utilizat în tratamentul artritei reumatoide, în concentrație de 0,6% s-a dovedit a fi eficace și în tratamentul psoriazisului. Inhibă producția de IL-8 și migrarea neutrofilelor.

**Laserul pulsatoriu cu colorant (585 nm)**, ca și **fototerapia dinamică** cu acid 5 aminolevulinic pot fi utile în unele cazuri. Este posibil să inhibe inflamația și hiperproliferarea keratinocitelor prin fototermoliza selectivă a vaselor din dermul papilar.

Alte tratamente care și-au dovedit eficacitatea în psoriazis sunt reprezentate de **capsaicină** (efect antiinflamator prin epuizarea rezervelor de SP din terminațiile nervoase), asocierea **5-fluorouracilului** cu **adrenalina**, **propiltiouracil** (antitiroidian de sinteză), badijonările cu **cariolizină** (mecloretamină), **pansamente ocluzive hidrocoloide** etc.

### III.2. Tratamentul sistemic

Acesta trebuie avut în vedere în formele grave de psoriazis (afectare mai mare de 20% din suprafața corporală, psoriazisul pustulos și eritrodermic), dar și în forma în plăci care nu răspunde favorabil la tratamentul topic și pune probleme psihice sau profesionale. Deoarece toate tratamentele sistemice sunt potențial toxice, este necesară o evaluare permanentă a indexului terapeutic pentru aprecierea corectă a raportului risc/beneficiu. De asemenea se are în vedere o rotație lentă a mijloacelor terapeutice înainte de apariția efectelor toxice; fiecare etapă terapeutică nu trebuie să depășească 1 - 2 ani, iar revenirea la tratamentul inițial se va face după 4 - 5 ani. O alternanță rațională ar fi fototerapia UVB (sau PUVA) - metotrexat - PUVA (sau UVB) - retinoizi. Principalele modalități de tratament sistemic al psoriazisului sunt sintetizate în tabelul III.

**Tabelul III**                      **Principalele modalități de tratament sistemic a psoriazisului**

	UVB+ gudroane	PUVA	Metotrexat	Retinoizi	Ciclosporină
<b>Eficacitate în psoriazisul</b>					
- în plăci	+++	+++	+++	++	+++
- eritrodermic	0	+/-	+++	+++	++
- pustulos	0	+/-	+++	+++	++
- artropatic	0	0	+++	++	++
- din infecția HIV	+++	+++	CI	?*	CI
<b>Efecte secundare pe termen lung</b>	+/-	++	+++	++	+++
<b>Compliance</b>	+	++	+++	+++	+++

CI - contraindicat

\* - toxicitate hepatică

**Fototerapia**

ULTRAVIOLETELE B (290 - 320 nm) sunt utile în tratamentul psoriazisului gutat generalizat. În doze suberitematoase și în asociere cu coal-tar în concentrație de 1% (**cura Goeckerman**) reprezintă cel mai vechi și cel mai utilizat tratament al formelor medii și severe de psoriazis în Statele Unite. UVB induce formarea de IL-10, inhibitor al inflamației cutanate. Deoarece gudroanele absorb UVA, dar nu și UVB, eficacitatea acestei metode nu se datorează și efectului fototoxic al gudroanelor. Se efectuează 3 - 4 ședințe pe săptămână, pentru obținerea unui efect satisfăcător fiind necesare în jur de 30 de ședințe; remisiunile, obținute în aproximativ 80% din cazuri, pot fi menținute prin ședințe intermitente. Constituie metoda terapeutică cea mai eficientă și cu cele mai puține efecte toxice. Are dezavantajele mirosului dezagreabil al coal-tarului și al timpului necesar pentru aplicarea coal-tarului și pentru fotoexpunere. Riscul de apariție a cancerelor cutanate este redus. Nu a fost încă stabilită o doză cumulativă maximală.

S-a dovedit utilă **asocierea UVB cu retinoizi** sau cu **ulei de pește**. **Balneofototerapia** încearcă să imite condițiile de la Marea Moartă prin asocierea băilor în apă sărată (27% clorură de sodiu) cu expunerea la UVB sau UVA; eficacitatea sa, posibil similară cu cea a PUVA, urmează să fie apreciată pe loturi mari de bolnavi.

Fototerapia cu UVB CU SPECTRU ÎNGUST, de 311 nm (313 +/- 2 nm) are, la o doză cumulată de 20 - 30 de J/cm<sup>2</sup>, o eficiență apropiată de cea a PUVA. Este eficace, fără a afecta imunitatea, și în psoriazisul sever asociat infecției HIV.

**Fotochimioterapia**

PUVA combină un medicament fotosensibilizant, **psoralenul**, cu **fototerapia cu UVA** (320 - 400 nm). Administrarea PO a psoralenilor precede cu 2 ore (pentru 8 - metoxipsoralen = 8-MOP și trimetoxipsoralen) sau 3 ore și jumătate (pentru 5 - metoxipsoralen = 5-MOP) iradierea cu UVA în cazul intoleranței digestive la psoraleni, 8-MOP poate fi administrat în supozitoare rectale (0,5 mg/kgc). În mod obișnuit doza de psoraleni se calculează în funcție de greutatea corporală (0,6 - 0,8 mg/kgc pentru 8-MOP și trimetoxipsoralen și de 1,2 mg/kgc pentru 5-MOP), deși, cel puțin pentru 8-MOP, s-a demonstrat că administrarea în funcție de suprafața corporală (25 mg/m<sup>2</sup>) asigură niveluri serice mai stabile. Doza inițială de UVA este de 1 J/cm<sup>2</sup>; ulterior se ajustează în funcție de fototip (0,5 - 1,5 J/cm<sup>2</sup>) astfel încât să nu producă eritem. Se efectuează 2 - 3 ședințe

pe săptămână (eficiența este similară); la 85 - 92% dintre bolnavi albirea leziunilor se obține după 20 - 30 de ședințe (100 - 245 de J/cm<sup>2</sup>) și durează 6 - 12 luni. Nu există un mod standardizat de oprire a tratamentului; se consideră necesar un tratament de întreținere doar atunci când apar rapid recidive și se vor efectua 1 - 2 ședințe pe săptămână timp de 4 săptămâni. PUVA induce remisiunea leziunilor prin reacții fototoxice repetate care apar doar atunci când psoralenii sunt fotoactivați de către UVA. Se presupune că psoralenii, cu ajutorul energiei furnizate de UVA se intercalează în moleculele de ADN, interferând sinteza acestuia și proliferarea celulară. De asemenea inhibă și răspunsul imun mediat celular din tegumentele psoriactice (sub acțiunea UVA diminuează numărul și funcționalitatea celulelor Langerhans și a mastocitelor din derm și crește numărul celulelor Langerhans din epiderm). Avantajele fotochimioterapiei sunt date de simplitatea schemei terapeutice și de faptul că nu necesită alte tratamente între ședințe; se pare că riscul teratogen este redus sau chiar nul. Efectele secundare imediate ale PUVA, care apar la 10 - 20% din bolnavi sunt pruritul, eritemul, arsurile, cefaleea, grețurile etc. Deoarece eliminarea psoralenilor se face în 8 ore (95% pe cale renală), sunt necesare măsuri de fotoprotecție (în special a ochilor pentru prevenirea cataractei) timp de 12 - 24 de ore de la administrarea psoralenilor. Efectele adverse pe termen lung sunt reprezentate de îmbătrânirea precoce a tegumentelor și de riscul carcinogen (keratoze, lentigo, carcinoame epidermoide, dar și de melanom malign). De aceea este necesară respectarea unor doze cumulative (de 150 J/cm<sup>2</sup> pentru o cură, iar în total 1500 J/cm<sup>2</sup> sau 150 - 160 de ședințe) și a contraindicațiilor (nevi atipici sau alți factori favorizanți ai melanomului malign, neoplazii cutanate în antecedente, boli autoimune, cataractă etc.), iar PUVA trebuie rezervată formelor grave de psoriazis, care depășesc 35% din suprafața cutanată.

Asocierea cu retinoizii (REPUVA) sau cu calcipotriol permite scăderea dozei cumulative de UVA.

BALNEOPUVATERAPIA (BPUVA) presupune o baie de 20 de minute în apă cu 8-MOP (0,5 - 1 mg/l) sau trimetoxipsoralen, urmată la 30 de minute de fototerapia cu UVA. Permite scăderea dozelor de UVA (doză maximă de 2 - 3 J/cm<sup>2</sup> doză totală de 4 ori mai mică). Constituie o alternativă utilă în caz de contraindicații pentru administrarea orală a psoralenilor și la cei cu fototip întunecat (V sau VI).

PUVATERAPIA PARȚIALĂ, palmoplantară, utilizează o

soluție slabă (8-MOP, 0,1%) aplicată local înainte de iradierea cu UVA; poate provoca oniciliză sau pigmentări unghiale.

Asocierea UVB cu SPECTRU ÎNGUST cu psoralenii induce o albire mai rapidă a leziunilor și la fel de eficientă ca și PUVA.

### Metotrexatul

Antagonist al acidului folic, inhibă sinteza ADN prin competiție cu substratul pentru dihidrofolatreductază și diminuează astfel proliferarea celulară la nivelul țesuturilor cu o diviziune rapidă (tegumentele psoriatică, epitelile germinative, mucoasa gastrointestinală); de asemenea are și un efect imunosupresor, inhibând celulele mononucleare din tegumente, sânge și țesuturile limfatică. Este **indicat** în cazurile de psoriazis în plăci cu afectare importantă la care PUVA sau UVB-coaltar sunt ineficiente sau se însoțesc de reacții adverse importante și în formele artropatică, pustuloasă și eritrodermică. **Doza obișnuită** la un adult de 70 de kg este de 7,5 - 25 mg (maximum 30 mg) împărțită, pentru reducerea reacțiilor adverse în 3 prize la interval de 12 ore, administrată PO la interval de o săptămână. Poate fi administrat și IM, în doză de 0,2 - 0,4 mg/kgc. Pentru începerea tratamentului trebuie ca funcțiile renală (eliminarea urinară în proporție de 85%), hepatică și hematologică să fie normale. **Efectele adverse imediate** sunt reprezentate de leucopenie, alopecie, urticarie, eroziuni ale mucoasei gastrointestinale sau cutanate, etc. Dintre **efectele adverse pe termen lung** cea mai importantă este ciroza hepatică; ea este întâlnită la 3% din bolnavii cu o doză cumulativă de 1,5 g și la 20 - 25% din bolnavii cu o doză cumulativă de 4 g. Deși se recomandă efectuarea testelor funcționale hepatice la fiecare 3 luni, acestea pot să nu fie revelatoare pentru aprecierea apariției cirozei. Mult mai utilă este biopsia hepatică, efectuată la începerea tratamentului și la fiecare doză cumulativă de 1,5 g. Se pare că nivelul seric al aminopeptidelor de tip procologen II reprezintă un marker al fibrozei hepatice. Sarcina este contraindicată pe o perioadă de cel puțin 12 săptămâni de la terminarea tratamentului. Pentru minimalizarea efectelor adverse este necesară utilizarea unor doze cât mai mici de metotrexat cu care să se obțină o ameliorare clinică acceptabilă. În afara **monitorizării** funcției hepatice, bolnavii trebuie urmăriți la fiecare 3 luni și hematologic, renal și pulmonar (risc de fibroză pulmonară). În formele rebele de psoriazis în plăci s-a dovedit utilă asocierea cu corticoterapia topică.

### Ciclosporina

Este un polipeptid ciclic format din 11 aminoacizi extras din *Tolypocladium inflatum*. Formează cu unele proteine intracelulare (ciclofiline) un complex care blochează activitatea calcineurinei, enzimă necesară pentru translocarea factorului nuclear al limfocitului T activat (NF-AT), care are un rol esențial în transcrierea și producerea ARN mesager pentru IL-2. Astfel scade producția de IL-2, necesară pentru activarea și proliferarea limfocitelor T și producerea altor citokine (scade, într-o măsură mai mică, producția de IL-3, IL-4, GM-CSF, IFN- $\gamma$ ).

Tratamentul cu ciclosporină este **rezervat** bolnavilor cu forme moderate și severe de psoriazis care nu răspund la alte tratamente (locale, UVB+/- gudroane, PUVA, etretinat). Se începe cu o **doză** de 2,5 mg/kgc/zi timp de o lună, după care se crește în paliere de 0,5 mg/kgc pe lună până la obținerea unui răspuns clinic satisfăcător (dar fără a depăși

5 mg/kgc/zi). După obținerea unei ameliorări clinice este necesar un tratament de întreținere cu doze mici (2 - 5 mg/kgc/zi); în multe cazuri sunt posibile recidive la 2 - 4 luni de la întreruperea tratamentului. Principalele **efecte adverse** sunt reprezentate de afectarea funcției renale (prin vasoconstricție arteriolară, legată de doză; deoarece poate fi ireversibilă, este necesară determinarea lunară a valorilor creatininei) și de HTA (independentă de doză și de nefropatie). De asemenea, datorită efectului imunosupresor, există posibilitatea (încă nedemonstrată cu certitudine) de favorizare a apariției unor neoplazii, de aceea este prudent să nu se asocieze cu fototoxice sau alte tratamente mutagenice. Alte efecte secundare posibile sunt reprezentate de hipertrichoză, hipertrofie gingivală, ginecomastie, seboree, efecte neurologice (tremor, parestezii, cefalee), gastrointestinale (grețuri, vărsături, colici abdominale), interacțiuni medicamentoase (este metabolizată hepatic la nivelul citocromului P450). Este contraindicată administrarea ciclosporinei mai mult de un an. A devenit disponibilă o nouă formă galenică, microemulsia, cu o biobiosponibilitate mai bună. În cursul tratamentului cu ciclosporină este necesară **monitorizarea** funcțiilor renală, hepatică și hematologică.

### Retinoizii

Datorită modului de acțiune (legarea de receptori nucleari (RAR- $\alpha$ ,  $\beta$  și  $\gamma$  pentru acidul retinoic și RXR- $\alpha$ ,  $\beta$  și  $\gamma$  pentru retinoizii) vitamina A, acidul retinoic și retinoizii (agoniști de sinteză ai acidului retinoic) se comportă mai curând ca hormoni decât ca vitamine. Ca și receptori pentru vitamina D, receptori pentru vitamina A și retinoizi sunt membri ai aceleași familii de factori de transcripție; când sunt activați prin legarea de către liganzi determină transcripția genelor de diferențiere și inhibă factorul de transcripție AP-1, implicat în proliferarea celulară. Ca urmare sunt inhibate proliferarea și activarea keratinocitelor și este indusă diferențierea terminală a acestora. De asemenea retinoizii au și un efect imunomodulator, restaurând populația de celule Langerhans din epiderm și răspunsul imunologic normal din tegumente.

Eficacitatea ETRETINATULUI în psoriazisul în plăci este modestă, fiind **indicat** în psoriazisul gutat acut, psoriazisul eritrodermic, psoriazisul pustulos și psoriazisul artropatic. **Doza** inițială este de 0,3 - 0,4 mg/kgc/zi (sau de 10 mg/zi) și se crește progresiv în funcție de răspunsul clinic până la 0,5 - 1 mg/kgc/zi (sau de 25 - 30 mg/zi în medie). Deoarece este **teratogen**, administrarea etretinatului trebuie evitată la femeile în perioada de procreație. Atunci când administrarea este absolut necesară, trebuie luate măsuri de contracepție pe durata tratamentului și doi ani de la terminarea acestuia (etretinatul este liposolubil și se acumulează în țesutul adipos și ficat putând fi detectat în plasmă până la doi ani de la terminarea tratamentului). **Efectele adverse** cutaneo-mucoase, dependente de doză, sunt reprezentate de eritem, uscăciune, descumare, cheilită, conjunctivită, subțierea firelor de păr etc. De asemenea poate determina tulburări ale metabolismului lipidic (hipertrigliceridemie, favorizată de diabet zaharat, obezitate, hepatopatii, alcool) sau hepatic, tulburări scheletice (osificarea ligamentelor, periostoză) etc. Trebuie efectuat periodic controlul lipidelor serice și al funcției hepatice, iar la femeile în perioada de procreație și testul de sarcină. La întreruperea tratamentului pot apărea fenomene de rebound.

Asocierea cu PUVA (REPUVA) în formele rebele de

psoriazis în plăci s-a dovedit a fi utilă, permițând scăderea dozelor, atât pentru etretinat cât și pentru PUVA.

ACITRETINUL, principalul metabolit al etretinatului, este similar cu acesta din punct de vedere al indicațiilor, dozelor și al eficienței clinice. Deși T/2 este mai mic, demonstrarea posibilității de a fi remetabolizat etretinat face ca perioada de contraindicare a sarcinii să fie tot de doi ani.

ISOTRETINOINUL este eficient în tratamentul psoriazisului pustulos.

#### Corticoterapia sistemică

Deși în doze de 40 - 60 mg/zi este eficientă, datorită efectelor secundare și a posibilității de agravare a psoriazisului (evoluția spre forma eritrodermică sau pustuloasă) la întreruperea tratamentului, corticoterapia sistemică trebuie rezervată doar formelor grave, acute iar întreruperea tratamentului trebuie făcută lent, sub control medical.

#### Climatoterapia

În unele zone ale globului (Marea Moartă, Marea Neagră) climatoterapia s-a dovedit a fi utilă chiar și în formele rebele de psoriazis. Tratamentul, a cărui durată este de 4 săptămâni, constă în expunerea excesivă la radiațiile solare (4 - 6 ore pe zi) asociată cu băi în mare, emoliente, odihnă și relaxare. Se pare că rezultatele benefice se datorează iradierii solare și uscăciunii pielii produsă de băile în apă sărată.

#### Alte tratamente sistemice

TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ) s-a dovedit eficient la un lot redus de bolnavi cu forme severe de psoriazis. Reprezintă un mediator important în reglarea reacțiilor imune și inflamatorii. Poate determina hepatotoxicitate tranzitorie.

PEPTIDUL T, ligand al receptorilor CD4 dar și antagonist al VIP (vasoactive intestinal peptide), se fixează de receptorii acestuia din urmă, determinând sinteza și eliberarea de somastatină de către celulele dendritice dermice; somatostatina reglează activitatea factorilor de creștere epidermici. Și-a dovedit eficacitatea atât la bolnavii HIV-pozitivi, cât și la cei HIV-negativi. Se studiază și activitatea SOMATOSTATINEI și a analogului său de sinteză, OCREOTID ACETATUL.

6-TIOGUANINA are analogii structurale cu 6-mercaptapurina și azatioprina. În doză medie de 80 mg/zi poate fi utilă în tratamentul formelor severe, rezistente la metotrexat. Poate avea reacții adverse importante (hepatotoxicitate, mielosupresie).

ACIDUL FUMARIC și derivații săi (esterii monoetil și dietil), administrați în doze progresive (105 - 1290 mg/zi), sunt eficienți în psoriazismul artropatic și în alte forme severe. Utilitatea sa este limitată de reacțiile adverse severe (tulburări digestive, hepato-, nefro- și mielotoxicitate).

Eficacitatea ANTIHISTAMINICELOR H<sub>2</sub> (ex. cimetidină, 400 mg/zi) în psoriazis (inclusiv la bolnavii HIV-pozitivi) este controversată, fiind în curs de evaluare în studii dublu orb. Ar avea un rol imunomodulator prin blocarea receptorilor H<sub>2</sub> de pe limfocitele CD8+.

TACROLIMUSUL (FK-506), un macrolid imunosupresor (altele: ascomicina, rapamicina, SDZ 281-240), este eficace

în tratamentul psoriazisului, dar raportul risc/beneficiu este similar cu cel al ciclosporinei; de aceea se preferă administrarea topică (cap. III.1).

LIARAZOLUL este un imidazol care inhibă citocromul P-450, enzimă responsabilă de degradarea retinoizilor naturali, împiedicându-le astfel catabolismul; în plus are și o acțiune asemănătoare cu cea a retinoizilor asupra keratinocitelor umane. Efectele terapeutice și reacțiile secundare sunt asemănătoare cu cele ale retinoizilor.

ZIDOVUDINA (AZT, ZDV), în doză de 1000 - 1200 mg/zi, inhibă replicarea virală și sinteza de ADN keratinocitar, fiind utilă în tratamentul psoriazisului asociat infecției HIV; nu influențează reumatismul psoriatic.

Se află în curs de experimentare și alte substanțe imunomodulatoare, cum ar fi **salazopirina**, **anticorpi monoclonali** antiCD4 și antiCD3, **CTLA-41g** (se leagă de B7, împiedicându-i legarea de CD28; ambele sunt moleculele costimulatorii implicate în activarea limfocitelor T), **pentoxifilinul**, **IL-10** (inhibitor natural al reacției inflamatorii cutanate) etc.

## Concluzii

Deși nu există un tratament curativ al psoriazisului, există un arsenal important de mijloace terapeutice care, utilizate rațional, în scopul obținerii unui raport beneficiu/risc cât mai bun, permite îmbunătățirea calității vieții bolnavilor. Demonstrarea locului central ocupat de limfocitele T în fiziopatologia psoriazisului a determinat apariția unui interes deosebit pentru imunoterapie; câteva dintre abordările posibile au fost prezentate anterior. În sfârșit, identificarea genei/genelor răspunzătoare de exteriorizarea bolii va face din psoriazis un obiectiv pentru terapia genetică.

## BIBLIOGRAFIE

1. André B., Ribbens C., Kaye O., Malaise M.: Ciclosporine et maladies systémiques. *Méd. et Hyg.* 1997; 55: 1510-1514.
2. Christophers E., Sterry W.: Psoriasis. In Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K., et al., eds. *Dermatology in General Medicine*, 4th ed. New York, Mc Graw Hill, 1993: 489 - 525
3. Diaconu J-D., Nedelcu I., Coman O.-A., Popescu M.-A.: Psoriazis. *București, Viața Medicală Românească*, 1997
4. El Sayed F., Marguery M.-C.: Psoriasis. *Ann Dermatol. Venereol.* 1997; 124: 91-101.
5. Greaves MW., Weinstein G.D.: Treatment of psoriasis. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 332: 581 - 589
6. Krasteva M., Akiba H., Nicolas J-F: Pourqoi y-a-t-il un phénomène de Köebner dans le psoriasis, dans le lichen, dans le vitiligo? *Ann. Dermatol. Venereol.* 1997; 124: 819 - 821.
7. Lazega D.: Psoriasis: entre immunologie et dermatologie. *Méd. et Hy* 1996; 54: 876 - 877
8. Misery L., Claudy A.: Psoriasis: actualités thérapeutiques. *Abstract Dermato.* 1997; 313: 14 - 18
9. Stern R.S., Nichols KT., Väkeväh I.: Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxalen (psoralen) and ultraviolet. *A radiation (PUVA) N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1041 - 1045
10. Voohees J.J.: Psoriasis - an immunological disease. *J. Dermatol. (Tokyo)* 1997; 23: 851 - 857