Panorámica actual de la psoriasis

José Bañuls e Isabel Belinchón
Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que produce una importante disminución en la calidad de vida, una merma de la autoestima y de la imagen social del paciente. En algunos casos extensos requiere tratamiento hospitalario y puede ser mortal. La irrupción de nuevas alternativas terapéuticas ha provocado, en los últimos años, una revolución en el tratamiento de la enfermedad que debería ser conocido por los diversos profesionales de la medicina.

Puntos clave

- La psoriasis es un trastorno inflamatorio crónico caracterizado por la presencia de placas eritematodescamativas que afectan preferentemente a las caras de extensión de las extremidades y al cuero cabelludo.
- La enfermedad es muy variable en su morfología, duración, extensión y gravedad de los brotes, pero en general provoca una disminución importante de la calidad de vida de los pacientes que la presentan.
- En algunos casos de eritrodermia existe riesgo para la vida del paciente.
- En los últimos años se han hecho importantes avances en el conocimiento de las bases patogénicas de la enfermedad, en la que se implican complejos mecanismos inmunológicos y genéticos.
- La psoriasis se ha asociado a otras enfermedades desde el punto de vista epidemiológico y genético.
- Recientemente, el arsenal terapéutico de la psoriasis ha sido sensiblemente ampliado a los denominados fármacos biológicos, entre los que destacan el etanercept, infliximab, adalimumab, alefacept y efalizumab.

Algunos datos epidemiológicos

La mayoría de los estudios realizados en Europa indican que las tasas de prevalencia de psoriasis oscilan entre el 1,5 y el 3%[1]. En China se estima que afecta a un 0,3% de la población. En los pueblos indígenas de Centro y Sudamérica no se ha descrito esta enfermedad.

No hay diferencias entre ambos sexos. Existe una distribución bimodal, con un pico entre los 16-22 años y otro más tardío a los 57-60 años. La edad media de comienzo de la enfermedad oscila entre los 28 y los 36 años, y en el 75% de los casos lo hace antes de los 46 años.

Etiología y patogenia

Múltiples estudios epidemiológicos han probado que la psoriasis tiene una importante base genética. Así, existen dos formas patogénicamente distintas de la enfermedad. La tipo 1 es hederitaria, con una estrecha asociación a determinados antígenos de histocompatibilidad HLA (particularmente HLA-Cw6), con inicio precoz y probable mala evolución; y la tipo 2 es esporádica, no relacionada con HLA, de inicio tardío y usualmente más leve[2]. El gen más determinante de la psoriasis es el *PSORS1*, y su localización está en 16p21,3[3]. Además, los estudios en gemelos indican mayor grado de concordancia entre gemelos monocigóticos que en los dicigóticos. Sin embargo, la falta de concordancia total indica que el medio ambiente desempeña un papel en la expresión de la enfermedad.

Muchos han sido los factores ambientales que se han implicado en la iniciación o exacerbación de la enfermedad. Es bien conocida la aparición de psoriasis en el lugar del traumatismo (fenómeno de Koebner) o la psoriasis en gotas que sigue a una infección estreptocócica previa. Por otro lado, diversos fármacos se han implicado en el inicio o exacerbación de la psoriasis, y destacan las sales de litio y los antimaláricos. Aunque es bien conocido que la

radiación solar en general es muy beneficiosa para la psoriasis, un 5,5% de los pacientes experimenta fotosensibilidad. También es sabido que un alto porcentaje de pacientes con psoriasis reconoce que el estrés empeora sus lesiones. Por otro lado, el tabaquismo se ha relacionado con las formas de psoriasis pustulosa palmoplantar que afecta principalmente a mujeres[4].

Los mecanismos patogénicos implicados en la psoriasis son principalmente tres: *a)* una hiperproliferación epidérmica por un aumento de células en ciclo celular; *b)* dilatación y proliferación de los vasos de la dermis papilar, favorecida por los queratinocitos a través de diversas citocinas; y *c)* acumulación de células inflamatorias, en especial linfocitos T y neutrófilos. En la psoriasis, el papel patogénico prominente lo tienen los linfocitos T[5]. Las células de Langerhans, que maduran tras un estímulo antigénico en la epidermis, migran a los ganglios linfáticos regionales de la piel (fig. 1). Allí interacciona con linfocitos T, activándolos a través de dos tipos de señales: una señal antígeno específica y otra señal coestimulación. De todas las interacciones que se producen entre los múltiples receptores y ligandos de la célula de Langerhans y el linfocito T destacan, por su interés como dianas terapéuticas, las del antígeno de función linfocitaria (LFA)-3 con CD2 y la de la molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1 con el antígeno de función linfocitaria (LFA)-1 (fig. 2). Las subpoblaciones efectoras de linfocitos T de tipo 1 (Th1 y Tc1) resultantes de este proceso de activación linfocitaria migran a la piel, donde interaccionan con queratinocitos, células de Langerhans y macrófagos residentes, produciéndose la liberación de diversas citocinas, entre las que destacan el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), el interferón gamma (INF-γ) y la interleucina 2 (IL-2) (fig. 1). Este patrón de citocinas contribuye a mantener un círculo vicioso de inflamación crónica e hiperproliferación epidérmica. El proceso se autoperpetúa y sólo es reversible con el bloqueo de la activación de las células T en las lesiones.

Clínica

La morfología de una placa típica de psoriasis consiste en una lesión sobreelevada, bien delimitada, de color rosa salmón, con una descamación superficial variable localizada principalmente en caras de extensión de extremidades y cuero cabelludo. Varían de tamaño entre uno y varios centímetros, y su forma puede ser oval, anular o policíclica (fig. 3).

Existen diversas variedades clínicas de importancia clínica y pronóstica:

- Psoriasis en gotas: erupción de lesiones de pequeño tamaño y que afecta principalmente al tronco y la raíz de miembros (fig. 4).
- Psoriasis eritrodérmica, que puede manifestarse en dos formas: *a)* la forma eritematodescamativa, con zonas de piel sana y un pronóstico usualmente bueno (fig. 5); y *b)* la psoriasis pustulosa generalizada (fig. 6), en la que el paciente está febril, con sensación de enfermedad, un curso a brotes y es potencialmente mortal si no recibe tratamiento. La eritrodermia puede tener importantes consecuencias en la termorregulación, provocar trastornos hemodinámicos, pérdida de proteínas (queratina por descamación y albúmina por la difusión de proteínas plasmáticas a los tejidos), y riesgo de sepsis por estafilococo *aureus.*

Asociaciones

- Enfermedad de Crohn. Varios estudios epidemiológicos muestran un aumento de incidencia de psoriasis en pacientes con enfermedad de Crohn[6]. Además, ambas enfermedades responden a la terapia con anti-TNF-α, incluso comparten un *locus* genético de susceptibilidad. Un estudio en pacientes con artritis psoriásica ha mostrado la existencia de un gen en el cromosoma 16q que confiere susceptibilidad al desarrollo de psoriasis[7]. En esta región se superpone con un gen de susceptibilidad para la enfermedad de Crohn, el *CARD15,* que se ha demostrado que confiere susceptibilidad a la artritis psoriásica de manera independiente a HLA-Cw6[8].
- Artritis. Se incluye dentro de las espondiloartropatías seronegativas. La prevalencia de poliartritis entre los pacientes con psoriasis se estima en un 20%. La forma más común es una oligoartritis asimétrica.

Tratamiento de la psoriasis

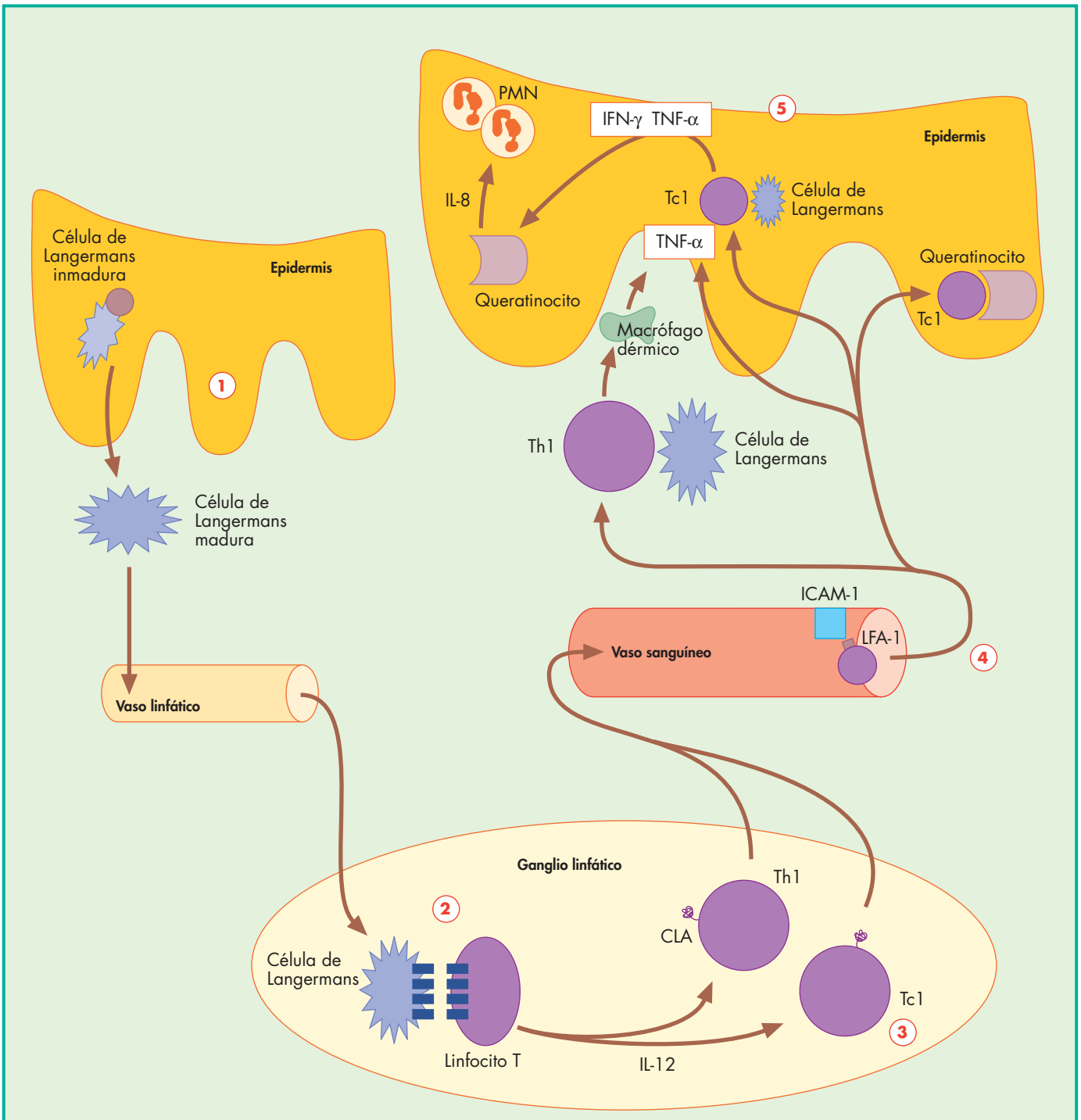
El tratamiento de la psoriasis varía en función de la localización, la gravedad, los tratamientos previos y la edad del paciente, y debe ser individualizado. Según la gravedad, el tratamiento de la psoriasis puede ser tópico o sistémico (tabla 1A).

Los corticoides tópicos son los tratamientos más prescritos para la psoriasis. A pesar de que son muy eficaces no están exentos de efectos secundarios, como la atrofia cutánea. Otras terapias tópicas, como los análogos de la vitamina D (calcipotriol, calcitriol o tacalcitol) o los retinoides (tazaroteno) son buenas alternativas y tienen menores efectos adversos.

La fototerapia es un tratamiento eficaz y en la actualidad se realiza administrando radiación ultravioleta B (UVB) de banda estrecha a una longitud de onda de 311 nm o fotoquimioterapia cuando se da radiación ultravioleta A junto a psoralenos orales (PUVA).

Para pacientes con psoriasis moderada o grave podemos recurrir a fármacos sistémicos inmunosupresores, como el metotrexato o la ciclosporina A, y a los retinoides orales (acitretino), que en algunos casos son parcialmente efectivos y pueden producir graves efectos secundarios[9].

Los avances en la medicina molecular han permitido el desarrollo de fármacos diseñados para actuar sobre dianas celulares, moleculares y receptores implicados



Etapa 1: captura de un antígeno por una célula de Langerhans en la epidermis, posterior paso de ésta a dermis y migración a los ganglios linfáticos de drenaje cutáneo; **etapa 2:** interacción entre la célula de Langerhans y un linfocito T no activado; **etapa 3:** incorporación del antígeno CLA (glucoproteína) a las células T activadas que se diferencian en linfocitos T efectores de tipo 1; **etapa 4:** los linfocitos T llegan a la piel por la circulación sanguínea, para lo que se necesita la interacción entre integrinas como LFA-1 y moléculas de adhesión como la ICAM-1 para el paso a través de los vasos; **etapa 5:** la población T, que es principalmente de tipo 1, se distribuye en la piel de la siguiente forma: los linfocitos T colaboradores de tipo 1 (Th1) (CD8+) están altamente concentrados en la epidermis, mientras que los linfocitos T citotóxicos (Tc1) (CD4+) se sitúan en la dermis. Tanto Th1 como Tc1 producen citocinas inflamatorias como IFN-γ y factor de necrosis tumoral (TNF-α). La interacción de los linfocitos Th1 y Tc1 con los queratinocitos hace que estas células proliferen, sinteticen citocinas y quimiocinas que amplifican el tránsito de leucocitos a la piel y que sinteticen citocinas angiogénicas.

Figura 1. Secuencia de activación de la reacción inmune mediada por células T

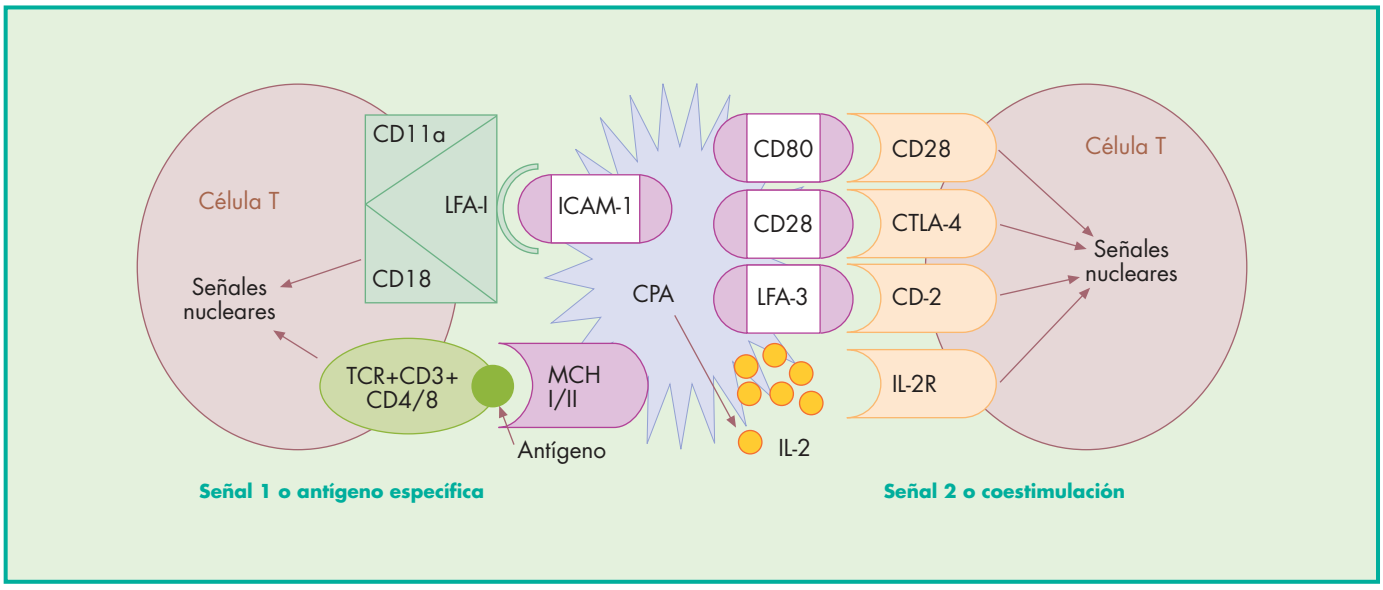


Figura 2. *la activación de las células T se produce mediante la interacción entre la célula de Langerhans y un linfocito T no activado. Existen dos señales: una señal antígeno específica y otra señal de coestimulación. En la primera señal participan el receptor de células T (TCR), el complejo mayor de histocompatibilidad (MCH) y la molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1 con el antígeno de función linfocitaria (LFA)-1 . En la señal coestimuladora participa de manera destacada el antígeno de función linfocitaria (LFA)-3 y CD2, así como la interleucina 2 (IL-2) y su receptor (IL-2R).*

Tabla 1. *Tratamientos disponibles para la psoriasis*

A) Tratamientos tradicionales

Tópico	Fototerapia	Sistémico
Corticoides	UVB	Metotrexato
Análogos de la vitamina D Calcipotriol Calcitriol Tacalcitol	UVB banda estrecha (311 nm)	Retinoides orales (acitretino)
Retinoides Tretinoina Tazaroteno	PUVA (UVA + psoralenos orales)	Ciclosporina
Alquitranes		

B) Tratamientos biológicos

Fármaco	Tipo de fármaco	Diana molecular	Actividad	Marca comercial
Etanercept	Proteína de fusión dimérica humana (dominio extracelular receptor TNF-α y la porción Fc de la IgG1)	TNF-α	Inactivación de TNF-α	Embrel®
Infliximab	Anticuerpo monoclonal quimérico (región variable de Ig murina anti TNF-α y Fc humana)	TNF-α	Inactivación de TNF-α apoptosis	Remicade®
Adalimumab	Anticuerpo monoclonal humanizado anti TNF-α	TNF-α	Inactivación de TNF-α	Humira®
Alefacept	Proteína de fusión (primer dominio extracelular de LFA-3 y Fc de IgG1)	CD 2	Inhibición de la activación de linfocitos T	Amevive®
Efalizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado	CD 11a (LFA-1)	Inhibición de activación y migración de linfocitos T	Raptiva®

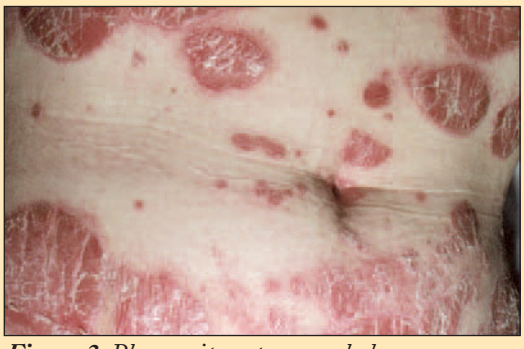


Figura 3. *Placas eritematosas ovaladas con descamación blanca en el tronco (psoriasis en placas).*

Figura 4. *Pápulas y pequeñas placas eritematodescamativas en las extremidades inferiores tras una infección de vías áreas altas (psoriasis en gotas).*

Figura 5. *Eritema y descamación que abarca la casi totalidad del cuerpo producido por coalescencia de múltiples placas de psoriasis (eritrodermia psoriásica).*

Figura 6. *Eritema generalizado, sin apenas descamación, tapizado con múltiples pústulas de pequeño tamaño (psoriasis pustuloso).*

en la patogénesis de la psoriasis[5,9,10], cambiando una línea terapéutica de inmunosupresión por otra de inmunomodulación. Los principales fármacos inmunobiológicos con eficacia demostrada son: infliximab, etanercept, adalimumab (los 3 con efecto anti-TNF-α), alefacept (proteína de fusión anti-CD2, impidiendo que se produzca la señal coestimuladora para la activación de los linfocitos T) y efalizumab (anticuerpo monoclonal frente a la subunidad CD11a de LFA-1 que actúa a dos niveles: en la señal antígeno específica de la activación de los linfocitos T y en la adhesión y paso de los linfocitos T a través de los vasos sanguíneos) (tabla 1B). En España está aprobado el uso de etanercept y de infliximab para el tratamiento de la psoriasis. Aunque todavía no contamos con un tratamiento totalmente satisfactorio para la psoriasis, la investigación continúa especialmente en el área genética.

Bibliografía

www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

1. Nevitt GJ, Hutchingson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. Br J Dermatol. 1996;135:533-7.
2. ● **Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir AA, Runarsdottir EH, Gulcher JR, Stefansson K, et al. HLA CW6 positive and HLA CW6 negative patients with psoriasis vulgaris have distinct clinical features. J Invest Dermatol. 2002;118:362-5.**
3. Capon F, Munro M, Barker J, Trembath R. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. J Invest Dermatol. 2002;118: 741-51.
4. Naldi L, Peli L, Parazzini F. Association of early-stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case-control study. Arch Dermatol. 1999;135:1479-84.
5. ●● **Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. J Am Acad Dermatol. 2002;46:1-23.**
6. Lee FI, Bellary SV, Francis C. Increased ocurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. Am J Gastroenterol. 1990;85:962-3.
7. ● **Karason A, Gudjonsson JE, Upmanyu R, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Runasdottir EH, et al. A susceptibility gen for psoriatic arthritis maps to chromosome 16 q: evidence for imprinting. Am J Hum Genet. 2003;120: 125-31.**
8. Rahman P, Bartlett S, Siannis F, Pellett FJ, Farewell VT, Peddle L, et al. CARD15: a pleiotropic autoimmune gene that confers susceptibility to psoriatic arthritis. Am J Hum Genet. 2003;73:677-81.
9. ●● **Lebwohl M. Psoriasis. Lancet. 2003;361:1197-204.**
10. Lebwohl M. Innovations in the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2004;51Suppl:S40-1.