

CAPÍTULO 8

IMUNOPATOGENESE E ASPECTOS GENÉTICOS DA PSORÍASE - REVISÃO INTEGRATIVA

ANA LAURA CRUDI JOANNITTI¹
BEATRIZ DA SILVA ARAÚJO¹
GABRIELE SEVILHANO MILANESI¹
DANIELLA GAGLIARDI CAPELLI¹
MARIA EDUARDA GARCIA ALTIERI¹
RAFAELA PINHEIRO MENDONÇA FLEURY CURADO¹

¹Discente - Medicina da Universidade Anhembi Morumbi campus Mooca

Palavras-chave:
Imunopatogênese; Psoríase; Marcadores genéticos.

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença que afeta cerca de 3% da população mundial (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Ela é definida como uma doença crônica inflamatória que afeta a pele, podendo gerar grandes prejuízos emocionais e pior qualidade de vida. A doença se manifesta por meio de pápulas eritematosas descamativas que coalescem para formar placas ovais arredondadas bem delimitadas, apresentando períodos de remissão e exacerbação. Em sua maioria, acomete áreas intertriginosas e de dobras como joelho, cotovelo, couro cabeludo, região lombar e genitália (HABIF *et al.*, 2019).

A etiologia da psoríase se baseia em uma combinação entre fatores ambientais e genéticos. Foi observado que fatores psicológicos como estresse, exposição ao frio, infecções e uso de certos medicamentos como beta-bloqueadores pioram o quadro da psoríase, podendo desencadear exacerbações dos sintomas (KAMIYA *et al.*, 2019). Já a suscetibilidade genética tem sido fortemente associada ao MHC (“Major Histocompatibility Complex”) (RENDON & SCHÄKEL, 2019).

Nos últimos 10 anos, estudos de associação ampla do genoma (GWASs) em larga escala da psoríase foram conduzidos em várias populações, e estes aumentaram substancialmente o número de loci genéticos associados à suscetibilidade à psoríase (OGAWA & YUKINORI, 2020). O principal alelo observado nesses estudos foi o HLA, no cromossomo 6, de classe 2, o qual faz parte do MHC, que foi fortemente associado com a psoríase em europeus e chineses (OGAWA & YUKINORI, 2020).

Este trabalho, portanto, tem o objetivo de elucidar os aspectos genéticos relacionados com a fisiopatologia da psoríase além da imunopatologia desta doença.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa, realizada nos meses de abril e maio de 2023, na qual foram utilizados artigos científicos presentes na base de dados Pubmed. Fundamentada em pesquisas acerca da psoríase, com foco em seus aspectos imunológicos, e teve como palavras-chave: “Psoríase”, “Imunopatologia”, “Aspectos genéticos”, “Marcadores genéticos”.

Como critérios de inclusão à pesquisa, foram adotados artigos em português e inglês, realizado entre 2011 e 2023. Os critérios de exclusão envolveram a remoção de revisões que não atendiam os critérios de inclusão, desatualizadas, ou que não estavam diretamente ligadas ao assunto abordado em questão.

Após critérios de seleção, encontrou-se cerca de 60 artigos, que foram submetidos a uma criteriosa leitura, na qual 13 artigos foram selecionados para coleta de dados. A apresentação dos resultados obtidos estão divididos por sub-temas abordados, de forma descritiva.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A psoríase é caracterizada pela proliferação exacerbada e diferenciação anômala dos queratinócitos, o que provoca clinicamente as placas eritematosas e escamosas na pele. Essas lesões aparecem com maior frequência nos joelhos, couro cabeludo, cotovelos, na região umbilical e região lombar e tem maior probabilidade de aparecer em pacientes com alguma alteração em processos como: Regulação transcricional, inflamação, sinalização celular e na apresentação de antígenos (MUHR *et al.*, 2011).

As manifestações dermatológicas são bastante variadas e são classificadas nos seguintes subtipos:

-Psoríase vulgar: É a mais comum, se apresenta através de placas bem delimitadas, eritematosas, pruriginosas e cobertas por escamas prate-

adas, cobrem principalmente as áreas extensoras e couro cabeludo;

-Psoríase inversa: Placas ou manchas que acometem áreas flexoras e são pouco escamosas;

-Psoríase gutata: É uma variante de início agudo, após infecção estreptocócica do tipo A, principalmente em tonsilas faríngeas, são caracterizadas por pequenas placas eritematosas e cerca de um terço dos pacientes afetados com a variante gutata poderão desenvolver a psoríase vulgar posteriormente;

-Psoríase pustulosa: Apresenta várias pústulas estéreis coalescentes, pode ser localizada ou generalizada. Existem descrições de dois diferentes fenótipos localizados: Psoríase pustulosa palmoplantaris (PPP) e acrodermatite contínua de Hallopeau (ACH), em ambos os casos as mãos e os pés são afetados, porém na PPP as lesões ficam na planta do pé e palma da mão, já a ACH, as lesões afetam de forma mais distal, podendo acometer o aparelho ungueal. A forma generalizada ocorre de forma aguda e pode apresentar sintomas sistêmicos (RENDON & SCHÄKEL, 2019).

A psoríase eritrodérmica é uma condição de emergência na qual cerca de 90% da pele está eritematosa e inflamada, pode acometer qualquer subtipo de psoríase e requer um tratamento emergencial.

O acometimento ungueal pode afetar mais da metade dos pacientes portadores da patologia e, em cerca de 5 a 10% dos pacientes possuem essa manifestação como único sintoma/sinal da doença (RENDON & SCHÄKEL, 2019). Caso envolva a matriz ungueal, pode se apresentar com depressões, leuconíquia e onicodistrofia, mas se acometer o leito ungueal, manifesta-se com descoloração em gotas de óleo, hemorragias estilhaçadas e onicólise. Cerca de 80% dos pacientes com acometimento

ungueal também possuem manifestações articulares (LANGENBRUCH *et al.*, 2014).

É possível analisar que além da pele, a psoríase também pode afetar outros órgãos e sistemas do organismo, como principal exemplo as articulações. Pacientes com essa patologia podem ter maior probabilidade de desenvolver hipertensão, doença arterial coronariana, hiperlipidemia, ganho de peso e diabetes melito tipo 2 (GERDES *et al.*, 2016). Portanto, a importância do manejo correto dessa patologia vai além da dermatologia, pois se trata de uma doença que também pode ser sistêmica.

Foi identificada uma predisposição genética para o surgimento da psoríase, associada principalmente aos loci que codificam os componentes da cascata de transdução de sinal NF-κB que desempenha uma função essencial na regulação da resposta imune contra infecções (GRÄN *et al.*, 2020). O alelo HLA-C*06:02 é o maior biomarcador envolvido no aumento de risco para o desenvolvimento da doença. O sistema nervoso também tem grande relação com a fisiopatologia da doença, o que explica a simetria das lesões pelo corpo e o envolvimento de nervos sensoriais.

Ocorrem infiltrações maciças de linfócitos T, macrófagos e neutrófilos nas lesões psoriásicas, o que demonstra uma atividade tanto da imunidade inata quanto da adaptativa na patogênese da doença. Os autoantígenos mais envolvidos são: Antígeno melanócito ADAM-TSL5, peptídeo antimicrobiano LL37 e KRT17, que são apresentados via HLA-C*06:02 (GRÄN *et al.*, 2020).

Imunidade inata na patogênese da psoríase

Os queratinócitos da pele dos pacientes com psoríase expressam peptídeos antimicrobianos de forma muito exagerada, o que leva ao reconhecimento pelas células dendríticas (DCs),

elas passam a interagir com linfócitos T virgens, que começam a produzir diversas citocinas, estas, por sua vez, ativam cascatas inflamatórias que estimulam a produção de queratinócitos e recrutamento de neutrófilos, esses novos queratinócitos nascentes passam a produzir os mesmos peptídeos antimicrobianos perpetuando o ciclo de lesões. Esse ambiente inflamatório passa a produzir diversas interleucinas que aumentam a inflamação local e provocam um acúmulo de neutrófilos (GRÄN *et al.*, 2020).

Os macrófagos também são células importantes na manutenção e cronificação das lesões psoriásicas, uma vez que estão em número aumentado e produzem IFN-alfa em grandes quantidades (GRÄN *et al.*, 2020).

Imunidade adaptativa na patogênese da psoríase

As células T possuem grande importância, pois com estudos feitos sobre a utilização de ciclosporina para o tratamento de psoríase, observou-se uma melhora significativa das lesões, o que demonstra grande participação dos linfócitos T, uma vez que a ciclosporina age inibindo essas células (GRÄN *et al.*, 2020).

As DCs liberam IL-12 e IL-23 que estimulam linfócitos T, promovendo respostas Th1, Th17 e Th22, essas respostas envolvem a hiperproliferação epidérmica e diminuem a apoptose (GRÄN *et al.*, 2020). Nas lesões ativas, observa-se um aumento de produção de IL-17, o que provoca cronificação da inflamação e contribui para a autoimunidade (BERINGER *et al.*, 2016).

A função das células B na fisiopatologia da psoríase é principalmente pela produção de autoanticorpos, bem como as células B reguladoras agem controlando os níveis da inflamação causada pela doença (BERINGER *et al.*, 2016).

As citocinas

IL-23 e IL-17 ganham destaque na fisiopatologia da doença. IL-23, bem como a IL-12 são constituídas pela subunidade p40, e juntas participam da produção de IFN- γ , essa molécula participa da expansão dos queratinócitos e aumento da inflamação por meio do estímulo de produção de citocinas pró-inflamatórias e quimioatraentes de neutrófilos, a IL-23 também induz a diferenciação de linfócitos TCD4⁺ em Th17, estimulando assim, a produção de IL-17 (ANDRES *et al.*, 2013).

A IL-17, induz a formação de peptídeos antimicrobianos, ampliando o processo de lesão cutânea, esse impacto pró-inflamatório da IL-17 é tão intenso que pode causar autoimunidade (ANDRES *et al.*, 2013).

Aspectos genéticos

Os nucleotídeos que codificam a IL-23 foram considerados como transmissores de risco para a psoríase (ANDRES *et al.*, 2013), essa citocina, como já foi mencionado, consegue impulsionar a expansão clonal de Th17 e, por consequência, aumenta a produção de IL-17, que são fundamentais na fisiopatologia da psoríase.

O alelo de maior conexão com a psoríase é o supracitado HLA-C*06:02, mas nas variantes da psoríase, como a pustulosa, foi observado mutações em genes como o CARD14, que tem a função de aumentar o recrutamento de genes inflamatórios, em pacientes com a psoríase, observou-se uma atividade aumentada deste gene.

Nenhuma variação genética explica por si só o surgimento da doença, mas diante de um cenário multifatorial, os aspectos genéticos podem contribuir em até 30% para o risco da doença (RENDON & SCHÄKEL, 2019).

Em relação à epigenética, também foram observadas diferenças entre a pele psoriásica e a pele normal, cerca de 971 mecanismos de silenciamento de RNA longo não codificante (In-

cRNA), assim, RNAs específicos não são transcritos em proteínas, esse silenciamento ocorre próximos aos loci conhecidos de susceptibilidade para psoríase como o CARD14 e IL-23R e acredita-se que esses lncRNAs modulam suas funções de forma divergente da pele normal (RENDON & SCHÄKEL, 2019).

Mais de 250 micro RNAs são expressos de forma diferente em pele psoriásica, um importante entre eles é o miR-31, que modula a sinalização de NF- κ B, essa via está envolvida na regulação de produção de citocinas e quimiocinas, recrutamento de neutrófilos e ativação das células endoteliais e produção de queratinócitos. Além deste microRNA, vários outros como o miR-21, miR-135b, miR-146a, miR-155, miR-203, miR-210, miR-221, miR-222 e miR-424 também estão envolvidos com o aumento do estímulo para a produção de queratinócitos e ativação de células imunes (RENDON & SCHÄKEL, 2019).

Um padrão de metilação mais baixo em regiões específicas do DNA também já foi observado. A metilação em regiões de guanina e citosina geralmente é repressiva e em cerca de 12 dessas regiões, que correspondem a genes de diferenciação epidérmica, foi possível detectar um nível de metilação mais baixo, portanto, maior ativação deles em peles psoriásicas (RENDON & SCHÄKEL, 2019).

Diagnóstico

Para realizar o diagnóstico da psoríase, é necessário uma avaliação clínica, analisando as lesões na pele através da dermatoscopia, nesses quadros são encontrados glóbulos vermelhos de fundo eritematoso e escamoso. Em seguida, poderá também ser feita uma biópsia cutânea que é considerada o padrão ouro para o diagnóstico dessa doença. Para complementar o raciocínio clínico diagnóstico, pode ser utilizada a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) na qual o

corpo é dividido em 4 extremidades, e será feita uma avaliação da porcentagem do acometimento da doença em cada região, gerando assim resultados de 0-72, quanto maior o número maior a gravidade do paciente, é considerada leve se atingir um número menor ou igual a 10 (GISONDI *et al.*, 2020).

Há outros instrumentos menos específicos que podem ser utilizados como o PGA (Physician Global Assessment) que consiste na avaliação global sobre as lesões do paciente variando em um escore de 0 a 6, e também uma avaliação na qual o paciente responde a algumas perguntas sobre o quanto a psoríase afeta a sua vida, esse questionário revela o índice de qualidade de vida dermatológica. Esses métodos são utilizados em pacientes que já possuem o diagnóstico de psoríase e não possuem efeitos adversos relacionados aos medicamentos utilizados para o tratamento da doença.

Muitas vezes o diagnóstico pode ser difícil por ser uma doença em que as lesões são parecidas com de outras doenças dermatológicas e também em alguns casos, o paciente pode ter a psoríase junto de outras doenças de pele, dificultando ainda mais. O diagnóstico e tratamento podem ser feitos por dermatologistas e reumatologistas, e devem realizar um atendimento multidisciplinar para ter um melhor prognóstico da psoríase.

Tratamento

A psoríase, por ser uma condição crônica, o tratamento envolve diversas vertentes e costuma ser a longo prazo. Algumas características como comorbidades, intensidade, recorrência e acesso ao sistema de saúde são cruciais na escolha terapêutica.

Apresentações clínicas leves podem ser tratadas topicamente com glicocorticoides, análogos da vitamina D e fototerapia. A presença de comorbidades severas como a artrite psoriática

exigem um tratamento sistêmico associado, como o tratamento com moléculas pequenas e drogas biológicas (RENDON & SCHÄKEL, 2019).

O uso de metotrexato, ciclosporinas A e retinoides são incorporados cada vez mais no tratamento sistêmico ou subcutâneo (com exceção do MTX) da patologia. O metotrexato é um análogo ao ácido fólico que inibe a síntese de DNA e bloqueia a síntese de timina e purinas. A dose recomendada é de 7,5-10 mg por semana podendo ser aumentado gradativamente a dose máxima de 25 mg/semana. A melhora em 6 meses chega a 47%. Os pacientes mais beneficiados do uso desse medicamento são aqueles que possuem o marcador genético HLA-Cw6. Alguns possíveis efeitos adversos são náuseas, leucopenia e aumento das enzimas transaminase hepática, precisando haver acompanhamento de função hepática e hemograma frequentemente (RENDON & SCHÄKEL, 2019).

As ciclosporinas são inibidores da calcineurina muito efetivos no tratamento agudo e de manutenção da psoríase. Algumas reações possíveis do uso dessas drogas são hipertensão, nefrotoxicidade, câncer de pele não melanoma (CBC e CEC). A dosagem recomendada é 2,5-5 mg/kg e deve ser feita por até 10-16 semanas (RENDON & SCHÄKEL, 2019).

Os retinoides são substâncias naturais que ajudam a reduzir a proliferação e diferenciação celular que ocorre na psoríase. Pode ser usada em dose máxima de até 1 mg/kg diário. Quelite é o principal efeito adverso que pode surgir, além de eflúvio, hepatite e conjuntivite (RENDON & SCHÄKEL, 2019).

Foi comprovado por meio de estudos que a tonsilectomia, a longo prazo, se mostrou muito benéfica à formas gutata e em placas de psoríase. Uma vez que foi encontrada relação da doença com episódios de tonsilite (RENDON & SCHÄKEL, 2019).

O tratamento da psoríase deve sempre ser acompanhado e monitorizado devido aos mais diversos efeitos adversos que podem acometer o paciente. Tais reações em sua maioria não são fatais, porém afetam muito a qualidade de vida da pessoa acometida, que muitas vezes opta por não aderir ao tratamento. Cabe ao médico propor e elaborar um plano terapêutico que esteja ao alcance de realização e visando conforto ao paciente.

CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, por meio deste estudo, que a psoríase é uma doença de natureza complexa em termos de sua origem e tratamento. Ficou evidente também que o desencadeamento da doença está fortemente ligado a fatores ambientais e genéticos. Entre os fatores genéticos, destacou-se o alelo HLA-C*06:02 como o principal biomarcador no desenvolvimento da doença.

A psoríase apresenta uma variedade de manifestações clínicas, podendo até mesmo levar a emergências dermatológicas, como a eritrodermia psoriásica, além de causar impacto negativo na saúde mental do paciente. Portanto, é crucial avaliar o paciente de forma abrangente, tratando tanto as lesões cutâneas quanto prestando atenção à sua saúde mental.

O tratamento é um processo longo e, frequentemente, pode acarretar efeitos adversos. Por isso, é essencial que o médico monitore de perto o paciente e selecione um esquema terapêutico personalizado para atender às suas necessidades. Atualmente, o metotrexato é um dos principais medicamentos utilizados e tem demonstrado efeitos benéficos em pacientes com o alelo HLA-Cw6.

Dessa forma, este estudo pode servir como uma fonte de dados para a formulação de novas pesquisas e desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras sobre a psoríase.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRES, R.M. *et al.* Estudos de expressão e sinalização de jak/stat3 na psoríase identificam a fosforilação de STAT3-SER727 como um modulador da atividade transcricional. *Experimental Dermatology*, v. 22, p. 323–328, 2013.

BERINGER, A. *et al.* IL-17 na inflamação crônica: Da descoberta ao direcionamento. *Trends in Molecular Medicine*, v. 22, n. 3, p. 230–241, 2016.

CRAIGLOW, B.G. *et al.* Erupção papuloescamosa associada a CARD14: Um espectro incluindo características de psoríase e pitiríase rubra pilar. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v.79, p. 487–494, 2018.

Dia nacional e mundial da psoríase. Biblioteca Virtual em Saúde, 2022. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/29-10-dia-nacional-e-mundial-da-psoríase-3/>. Acesso em: 05 mai 2023.

GERDES, S. *et al.* Comorbidades na psoríase. *Hautarzt*, v. 67, p. 438–444, 2016.

GISONDI, P. *et al.* Diagnóstico diferencial topográfico da psoríase em placas crônicas: Desafios e truques. *Journal of Clinical Medicine*, v. 8, n. 11, p. 3594, 2020.

GRÄN, F. *et al.* Avanços atuais na imunologia da psoríase. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, v. 93, n. 1, p. 97–110, 2020.

HABIF, T.P. *et al.* Doenças da pele: Diagnóstico e tratamento. Elsevier Editora Ltda., 2019.

KAMIYA, K. *et al.* Fatores de risco para o desenvolvimento de psoríase. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 18, 2019.

LANGENBRUCH, A. Envolvimento das unhas como preditor de artrite psoriática concomitante em pacientes com psoríase. *British Journal of Dermatology*, v. 171, p. 1123–1128 2014.

MUHR, P. *et al.* A expressão de membros da família da interleucina (IL)-1 após estimulação com IL-17 difere em queratinócitos derivados de pacientes com psoríase e doadores saudáveis. *British Journal of Dermatology*, v. 165, n. 1, p.189–193, 2011.

OGAWA, K. & YUKINORI, O. The current landscape of psoriasis genetics in 2020. *Journal of Dermatological Science*, v. 99, n. 1, p. 2-8, 2020.

RENDON, A. & SCHÄKEL, K. Psoríase patogênese e tratamento. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 6, p. 1475, 2019.