

# Psoriasis. Comorbilidades. Asociaciones

## Psoriasis. Comorbidities. Associated conditions

Graciela Pellerano<sup>1</sup>, María Eugenia Buonsante Feighelstein<sup>2</sup>

**Palabras clave:** psoriasis, comorbilidades, depresión, etilismo, tabaquismo, tumores, obesidad, enfermedad de Crohn, fibromialgia, dermatitis atópica, vitiligo, esclerosis múltiple, pulmón, hígado.

**Key words:** psoriasis, comorbidities, depression, alcohol intake, smoking, malignancies, obesity, Crohn's disease, fibromyalgia, atopic dermatitis, vitiligo, multiple sclerosis, lung, liver.

Dermatol Argent 2009;15(1):18-26.

### ABREVIATURAS

Ps: psoriasis
EC: enfermedad de Crohn
MTX: metotrexato
PUVA: psoralenos ultravioleta A
CEC: carcinoma espinocelular
IMC: índice de masa corporal
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
HGNA: hígado graso no alcohólico
EHNA: esteatohepatitis no alcohólica

### Introducción

Antes del abordaje del tema trataremos de aclarar el significado de algunas de estas palabras, ya que son usadas en la literatura médica en forma bastante imprecisa.

Según el Diccionario de la Lengua Española de la Real Academia Española, **morbilidad** es la *proporción de personas que enferman en un sitio y tiempo determinado*, y **mórbido**, significa *que padece la enfermedad o la ocasiona*. La palabra inglesa **morbidity** se traduce como **morbidez** y a su vez ésta se define como *calidad de mórbido*. El prefijo **con-co** significa reunión, cooperación, agregación.<sup>1</sup>

¿No sería entonces más apropiado hablar de “comorbideces”?

Comorbilidad y asociación no son sinónimos. Así es como ciertas enfermedades significativamente asociadas a la psoriasis (Ps), es decir que los pacientes con Ps las padecen más frecuentemente, no corresponden estrictamente a comorbilidades. Si bien interfieren con opciones terapéuticas y calidad de vida del paciente, no son la causa ni la consecuencia de la enfermedad principal y tampoco la agravan. La enfermedad de Crohn (EC) sería un buen ejemplo.<sup>2</sup>

Al igual que algunos autores,<sup>2</sup> utilizaremos ambas denominaciones hasta que:

- terminen de conocerse los mecanismos fisiopatológicos comunes entre la Ps y las patologías en discusión, y
- surja una clara definición consensuada en la literatura médica.

### Historia

Si bien es desde hace pocos años que el tema Ps, comorbilidades y asociaciones desencadena discusiones de diversa índole y múltiples publicaciones, la cuestión no es tan “nueva” como parece. La Ps modifica no sólo la calidad de vida del paciente sino también su riesgo de vida y se planteó si podría estar ligada a una evolución mortal *per se*.

**Fecha de recepción:** 20/2/09 | **Fecha de aprobación:** 3/3/09

1. Jefa de Unidad.

2. Médica de planta. Ex jefa de Residentes..

Unidad de Dermatología. Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich". Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

### Correspondencia

Graciela Pellerano: Av. Santa Fe 3802 piso 12 dto B - (CP 1425) CABA - Rep. Argentina.

Tel-Fax: 4362-3670 | hargerich@elsitio.net

No se recibieron fondos de financiamiento para este trabajo.

Ninguno de los autores tiene conflictos de intereses.

En 1991 Roth y cols.<sup>3</sup> hablan de muerte imputable a la Ps, ligada a la gravedad de la afección (eritrodermia-caquexia) y/o a los tratamientos recibidos (aplasia medular por metotrexato [MTX]) o a complicaciones no específicas como septicemia y amiloidosis. En 1994 Zachariae<sup>4</sup> publica un artículo sobre hallazgos patológicos en órganos internos en pacientes con Ps. Con las alteraciones inmunológicas conocidas hasta ese momento, considera como altamente improbable que sólo la piel se vea afectada. Se refiere a la artritis psoriásica, a la entesitis y a las miopatías con electromiograma alterado en la Ps severa. Menciona alteraciones orales: lengua símil geográfica pero histológicamente con pústulas espongiformes de Kogoj en pacientes con Ps pustulosa. Describe un caso de enteropatía dermatogénica publicado por Schuster y Marks en 1965. Se trataba de una esteatorrea que mejoraba cuando remitían las lesiones de piel.

Siempre en el mismo artículo, Zachariae refiere que Reed en 1961 y Mc Donald y Calabresi en 1978 fueron los primeros en destacar mayor riesgo de complicaciones vasculares oclusivas y anormalidades cardiovasculares en la población psoriásica.

Con respecto a alteraciones hepáticas, en 1954 Dogliotti publica el primer informe de biopsias hepáticas en pacientes dermatológicos. Muchos pacientes psoriásicos tenían hígado graso, necrosis focal, inflamación periportal y fibrosis. En 1973, Zachariae realiza una serie de biopsias hepáticas en pacientes psoriásicos (preMTX) y las compara con las de pacientes con Parkinson (prelevodopa) e individuos fallecidos por muerte súbita o en accidentes de tránsito. Estadísticamente comprobó mayor cantidad de metamorfosis grasa, inflamación periportal y necrosis focal en los pacientes con Ps que en los controles. Se estudió entonces el consumo de alcohol en pacientes psoriásicos ambulatorios y no se encontró diferencia con la población general, pero en 1985 Morse y cols. comunican una ingesta aumentada de alcohol en pacientes hospitalizados con Ps severa.

En 1976, también Zachariae refiere que en pacientes con Ps pustulosa generalizada las radiografías de tórax presentaban signos de alteraciones pulmonares. Destaca que eran pretratamiento con MTX y por lo tanto no guardaban relación con la neumonitis que esta medicación puede producir.

En 1977, Grunnet y cols. encuentran alteraciones en muestras de semen (morfología, cantidad y movilidad de espermatozoides) en un grupo de pacientes psoriásicos de 23 a 46 años, pretratamiento con MTX. Piensan que podría asociarse a la Ps.

En cuanto al compromiso ocular, no había mayor incidencia de cataratas en los pacientes con Ps, pero en 1993 se describe en estos enfermos una rara coriorretinitis llamada "bird shot" (BSCR). Muestra zonas características despigmentadas en la retina y curiosamente, al igual que la Ps, mejora con retinoides.

## La psoriasis hoy: enfermedad crónica inflamatoria y sistémica. Sus comorbilidades - asociaciones

¿Cómo enfocar en la actualidad un tema que ha ido creciendo vertiginosamente en interés y complejidad?

**CUADRO 1.** PSORIASIS. COMORBILIDADES. ASOCIACIONES.

<b>1. Ps y comorbilidades - asociaciones psiquiátricas</b>
- Depresión
- Trastorno bipolar
- Características psicopatológicas
- Adicción: etilismo y tabaquismo
<b>2. Ps y neoplasias</b>
- Tumores oncohematológicos: linfomas
- Tumores sólidos
<b>3. Ps y obesidad</b>
<b>4. Ps y enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente</b>
- Admitidas: enfermedad de Crohn
- Discutidas: fibromialgia, dermatitis atópica, vitiligo, esclerosis múltiple
<b>5. Ps y otros compromisos viscerales</b>
- Compromiso pulmonar
- Compromiso hepático

Comenzaremos por enumerar algunas de las comorbilidades/patologías asociadas a la Ps descritas hasta la fecha haciendo hincapié en sus características fisiopatológicas. No nos referiremos, por ejemplo, a la artritis psoriásica y al síndrome metabólico, ya que consideramos que merecen un capítulo aparte (**Cuadro 1**).

## 1. Psoriasis y comorbilidades - asociaciones psiquiátricas

### a. Psoriasis y depresión

La comorbilidad – asociación psiquiátrica involucra a un 30% de los pacientes psoriásicos, y la depresión es la patología más frecuentemente hallada. Ésta afecta a hombres y mujeres por igual, y suele ser más frecuente en niveles socioeconómicos más bajos. La Ps afecta la piel, el mayor órgano visible, por lo que altera la imagen que el sujeto tiene de sí mismo y la que ofrece a los demás. Por otra parte está arraigada en el subconsciente colectivo como una enfermedad contagiosa. Esto genera un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes y lleva al sentimiento de estigmatización, lo que los torna ansiosos y deprimidos. Se describe una mayor incidencia de depresión en estos pacientes que en los afectados por otras enfermedades dermatológicas como vitiligo o lepra. La magnitud es tal que la calidad de vida medida por el *Psoriasis Disability Index* está más alterada por la depresión y la ansiedad que por la severidad de la Ps en sí.

Si bien algunos estudios muestran correlación entre la depresión y la severidad de la enfermedad, otros la niegan, lo cual genera confusión al respecto. Lo que sí se correlaciona directamente con la depresión es la intensidad del prurito; y si éste produce trastornos del sueño, la depresión suele ser mayor y conducir a su vez a un incremento en el consumo de alcohol, que exacerba aún más el estado depresivo, generándose un círculo vicioso. Se observó que la mejoría del prurito se asocia a una mejoría de los síntomas depresivos.

En un 10% de los casos la depresión puede ser clasificada como mayor, con una prevalencia de ideación suicida que varía desde el 2,5% en pacientes con superficie corporal comprometida menor al 30%, hasta el 7,2%, en pacientes con compromiso seve-

ro.<sup>5</sup> Finalmente, es importante destacar que la depresión se asocia con un mayor riesgo cardiovascular.<sup>6</sup>

### **Lazos fisiopatológicos entre psoriasis y depresión**

En el transcurso de la depresión, los niveles sanguíneos de neuropéptidos, tales como la sustancia P, están aumentados, y aún más en caso de estrés. Este neuromediador está relacionado a su vez con la Ps, ya que favorece la multiplicación de los queratinocitos, la inflamación y la activación de los linfocitos. También otras citoquinas, como TNF $\alpha$ , interferón  $\alpha$  e IL-2, están aumentadas. Estas moléculas son conocidas por inducir síntomas depresivos. Su acción puede ser directa, ligándose a receptores específicos, o indirecta, inhibiendo la síntesis de serotonina o aumentando la hormona liberadora de cortisol, sensibilizando así al estrés. El resultado de un estudio fase III indica que el etanercept, un antiTNF $\alpha$ , parecería ser capaz de reducir la fatiga y los síntomas depresivos durante el curso de la Ps.<sup>7</sup>

### **Consecuencias prácticas**

Es importante diagnosticar y tratar la depresión asociada a la Ps. Los inhibidores de la recaptación de serotonina constituyen un tratamiento eficaz y bien tolerado.<sup>5</sup> Existe cierta evidencia de que estos medicamentos reducirían eventos cardiológicos.<sup>6</sup> Una psicoterapia concomitante puede ser útil.

### **b. Psoriasis y trastorno bipolar**

Hay pocos estudios en relación con esta asociación, pero se podría inferir que:

- la descompensación psiquiátrica, maníaca o depresiva, origina un estrés psicológico que desencadena la exacerbación de la Ps.
- los pacientes bipolares tienden a abandonar o descuidar sus tratamientos, y además son más propensos a las adicciones, sobre todo al alcohol, todo lo cual agravaría la Ps.<sup>5</sup>

### **c. Psoriasis y características psicopatológicas**

Si bien hay numerosos trabajos realizados en la búsqueda de una personalidad específica de los pacientes psoriásicos, ésta no ha sido hallada. La mayor parte de los estados psicopatológicos observados en estos pacientes serían secundarios a la enfermedad y pueden influir sobre ella, ya que hace a los pacientes más vulnerables al estrés.<sup>5</sup>

### **d. Psoriasis y adicciones: etilismo y tabaquismo**

#### **Etilismo**

La prevalencia del alcoholismo en la población psoriásica es mayor que en la población general. A su vez, la incidencia de la Ps es tres veces mayor en los enfermos controlados por alcoholismo. Se observó además que la Ps es más frecuente en los pacientes con cirrosis alcohólica que en los enfermos de cirrosis por otra causa.

Si bien tanto los hombres como las mujeres psoriásicas presentan una tendencia al consumo excesivo de alcohol, es estadísticamente

mente más significativo en los hombres, y no necesariamente conduce a la dependencia.<sup>8</sup>

El hábito puede preceder a la Ps o ser secundario a la repercusión psicoafectiva, y en particular a la depresión a la que lleva esta enfermedad.<sup>5</sup>

Si bien algunos estudios proponen al aumento de consumo de alcohol como un factor de riesgo independiente para desarrollar Ps, sus resultados son discutidos; se lo postula más como una asociación que como una causalidad.<sup>6</sup>

#### **Tabaquismo**

El fumar es la suma de la compleja acción de varias sustancias, incluidas la nicotina y el monóxido de carbono. Está influenciado por el terreno genético, el género, la cantidad de cigarrillos y la concentración de nicotina.

La nicotina modifica una amplia gama de funciones inmunológicas, entre ellas las respuestas inmunes innata y adaptativa. Puede hacerlo interactuando directamente con las células T y las células dendríticas o indirectamente a través de interacción inmune con el cerebro.<sup>9</sup>

El fumar induce alteraciones morfológicas y funcionales en los leucocitos polimorfonucleares, estimula una mayor liberación de IL-1 $\beta$  y aumenta la producción de TNF $\alpha$  y factor de crecimiento transformante  $\beta$ , que están asociados con la severidad de la Ps.<sup>10</sup> Se han demostrado, además, receptores colinérgicos para la nicotina en los queratinocitos, que estimulan el flujo de calcio y aceleran la diferenciación celular. La constante estimulación de estos receptores podría controlar la adhesión y migración hacia la epidermis de estos queratinocitos.<sup>9</sup>

Está descripto que, a diferencia de la EC, la colitis ulcerosa sería más frecuente en ex fumadores que en fumadores actuales. Se postula que la supresión del estatus inmunológico creada por el cigarrillo desencadenaría la enfermedad en individuos susceptibles.

Esta hipótesis podría ser relevante para explicar la mayor incidencia de Ps en hombres ex fumadores que en fumadores actuales.<sup>9</sup> A su vez, el dejar de fumar puede conllevar cambios en el estilo de vida, tales como cumplir con una dieta y actividad física no considerados en el estudio anterior y cuyo potencial de asociación con la Ps quedaría por descubrirse.<sup>11</sup>

Existe una prevalencia aumentada de tabaquismo en los pacientes con Ps respecto de la población general en diversos países de Europa, China y Estados Unidos; el hábito tabáquico es previo al diagnóstico de la enfermedad en la mayor parte de los casos.<sup>6,12</sup> Un estudio italiano publicado por Naldi y cols.<sup>9</sup> identificó el tabaquismo como un factor de riesgo para el desarrollo de Ps. Fortes y cols.<sup>10</sup> estudiaron la relación entre la severidad de la Ps y el hábito tabáquico. Hallaron que un alto consumo diario (mayor de 20 cigarrillos/día) se asocia a un aumento de la severidad de 2 veces con respecto a aquellos que consumen hasta 10 cigarrillos/día. Los años de tabaquismo (valorados por el producto de intensidad/duración en años) aumentan significativamente el riesgo de Ps clínicamente más severas, y esto es más

evidente en las mujeres que en los hombres. Se refiere también a la importancia de tener en cuenta al cigarrillo en el momento de evaluar la eficacia de los tratamientos.<sup>10</sup>

Por otra parte, respecto a las formas clínicas, existe una fuerte asociación entre el cigarrillo y la Ps pustulosa.<sup>9</sup> Un estudio sueco demuestra que la Ps pustulosa palmoplantar es más frecuente en las mujeres fumadoras y que el suspender el cigarrillo puede producir una sustancial mejoría de la Ps.<sup>13</sup>

Finalmente, el aumento del consumo de tabaco podría relacionarse con la incidencia elevada de cáncer de pulmón y de alteraciones cardiovasculares observadas en estos pacientes.<sup>8</sup> El estudio publicado por Poikolainen y cols.<sup>14</sup> encontró al consumo de alcohol y tabaco como causas de aumento de mortalidad en pacientes psoriásicos. Por todo esto, es mandatorio incitar a los pacientes a abandonar el hábito de beber y fumar.

## 2. Psoriasis y neoplasias

Debido a que la fisiopatogenia de la Ps tiene una base inmunológica, se propone que ésta podría asociarse a un riesgo aumentado de padecer linfomas. Sin embargo, los estudios al respecto brindan resultados contradictorios. Diversos autores sugieren que el riesgo de desarrollar linfomas en pacientes con Ps es comparable al de la población general,<sup>15-18</sup> mientras que otros describen un mayor riesgo en la población psoriásica.<sup>19-21</sup>

Stern y cols.<sup>18</sup> hallaron relación entre linfoma y los pacientes con altos niveles de exposición a MTX, mientras que el tratamiento con PUVA no se asoció con riesgo aumentado de linfoma.

Margolis y cols.<sup>19</sup> notaron que los pacientes con Ps severa (definida como la que requería tratamiento sistémico) desarrollaron el doble de tumores (principalmente linfomas y cánceres cutáneos no melanoma) que los pacientes con Ps leve sin tratamiento sistémico y la población control (pacientes hipertensos). Destaca que los pacientes con Ps leve fueron sólo ligeramente más propensos a desarrollar neoplasias.

De lo anterior se deduce que el tratamiento sistémico antipsoriásico podría desempeñar un rol en el desarrollo de linfomas. Sin embargo se requieren más estudios para determinar si el riesgo aumentado de enfermedades linfoproliferativas está en relación a la severidad de la Ps, a los tratamientos, o a la interacción de ambos factores.<sup>20</sup> Respecto a las nuevas terapias biológicas existe incertidumbre acerca del rol que juegan en el desarrollo de tumores y linfomas. Son

drogas inmunosupresoras, habitualmente indicadas en Ps luego de otros inmunosupresores, y utilizados por períodos prolongados, por lo cual el seguimiento estricto a largo plazo es mandatorio en estos pacientes.<sup>22</sup> Tanto para el etanercept como para el infliximab existiría un riesgo aumentado de linfomas pero no de otros tumores; sin embargo, estos datos provienen de su uso fundamentalmente en artritis reumatoidea.<sup>23</sup>

El aumento de cánceres cutáneos también ha sido comunicado en pacientes con Ps.<sup>15,17,19</sup> Paul y cols.<sup>17</sup> hallaron una incidencia 6 veces mayor de cáncer de piel no melanoma, principalmente carcinoma espinocelular (CEC), en pacientes tratados con ciclosporina A, con mayor riesgo para aquellos que la recibieron por más de 2 años. Un meta-análisis realizado en 1998, que incluyó el *PUVA Follow Up Study*, estimó que uno de cada cuatro pacientes con Ps expuestos a 300 sesiones de PUVA terapia desarrolla un CEC y que el riesgo es mayor en pacientes con fototipo I y II.<sup>22</sup> (**Foto 1**).

Aunque diversas investigaciones fallaron en demostrar un riesgo aumentado de melanoma en pacientes con Ps, un grupo de estudio encontró un mayor riesgo en pacientes tratados agresivamente con PUVA luego de un seguimiento de 15 años.<sup>6</sup>

Respecto de los tumores sólidos, algunos autores hallaron una mayor incidencia en la población psoriásica,<sup>15,16</sup> particularmente de aquellos asociados al consumo de tabaco (carcinoma de cavidad oral, faringe, laringe, esófago, hígado, páncreas, pulmón y riñón) y alcohol (carcinoma de mama).<sup>6,16</sup>

Por todo esto, es importante que los pacientes realicen controles de piel periódicos, así como clínicos, ginecológicos, etc., de acuerdo con sexo y edad.

## 3. Psoriasis y obesidad

Los procesos que llevan a una inflamación persistente de bajo grado, característica de la Ps, son también comunes a comorbilidades tales como la obesidad.<sup>24</sup>

Ésta se define como el índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30, mientras que el IMC entre 25 y 29 es considerado como sobrepeso.<sup>6</sup>



**Foto 1.** Psoriasis severa y CEC.

El IMC es una variable compleja que se correlaciona con el grado de adiposidad y puede verse afectada por factores genéticos y ambientales.<sup>9</sup>

Más relevante sería, sin embargo, el grado de grasa intraabdominal (adiposidad visceral) y un correlativo aumento de contorno de cintura.<sup>25</sup> Éste se calcula como relación cintura/cadera mayor de 0,9 para el hombre y 0,8 para la mujer.<sup>26</sup> En el 2005, la Federación Internacional de Diabetes definió a la obesidad central como un perímetro de cintura mayor de 94 cm en los hombres y 80 cm en las mujeres (**Foto 2**).

El tejido adiposo funciona no sólo como un órgano endocrino, sino también como un componente del sistema inmune.

Los adipocitos expresan receptores toll que están comprometidos en la respuesta inmune innata, por lo tanto pueden reaccionar ante patógenos foráneos por medio de la liberación de citoquinas inflamatorias. Este grupo de adipocitoquinas o adipoquinas incluye: adiponectinas, **leptina**, **resistina** e inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1, como también conocidos mediadores de la psoriasis, tales como IL-6 y TNF $\alpha$ .<sup>27</sup>

La expansión del tejido adiposo consecuente al aumento de peso lleva al reclutamiento de macrófagos al tejido adiposo, siendo éstos la principal fuente de TNF $\alpha$  derivado de este tejido. Esta fracción no adipocítica del tejido adiposo es también fuente de IL-6 y CXCL8 (IL-8). Estas citoquinas también abundan en la piel psoriásica.

- Johnston y cols.<sup>29</sup> demuestran que la **resistina** está aumentada en pacientes con psoriasis comparados con controles de edad, sexo e IMC semejantes.
- Los niveles de resistina se correlacionan con la severidad de la enfermedad.
- La resistina exógena puede inducir a los monocitos a producir las citoquinas inflamatorias CXCL8 y TNF $\alpha$ .
- La resistina promovería la proliferación y migración de células endoteliales cultivadas aumentando la expresión de receptores 1 y 2 del factor de crecimiento vascular endotelial y de las metaloproteinasas 1-2, culminando en una angiogénesis *in vitro*.

Los autores recalcan que todas estas actividades de la resistina la transforman en una molécula efectora interesante para la Ps.

La **leptina** es una de las principales citoquinas derivadas del adipocito y fue investigada por su actividad en la regulación del apetito. Al igual que la resistina, induce la producción de citoquinas inflamatorias por los monocitos. Además de TNF $\alpha$  y CXCL8, induce la producción de IL-1 $\beta$  e IL-1 $\alpha$ .

Los receptores de leptina están disminuidos en la piel psoriásica, mientras que están normalmente expresados en piel sana y en piel de psoriásicos no comprometida.

- La leptina, al igual que la IL-23, puede inducir la producción de citoquinas a partir de linfocitos infiltrantes, más que actuando directamente sobre los queratinocitos mismos.
- El CXCL8 es un fuerte factor quimiotáctico de neutrófilos que estimula también la proliferación de queratinocitos. Se encuentra elevado en el suero de pacientes psoriásicos. Tanto la leptina como la resistina pueden inducir la producción de CXCL8 por los monocitos sanguíneos. Ya que los queratinocitos pueden secretar y responder al CXCL8, es factible que esta quimioquina contribuya a la proliferación de queratinocitos en la Ps.

Los autores argumentan entonces que se puede comenzar a entrever lazos entre el aumento de volumen del tejido adiposo y la severidad de la Ps. La mayor adiposidad está asociada a un aumento de citoquinas circulantes incluidas resistina y leptina.

Éstas promueven la activación de células T y monocitos influyendo sobre las respuestas inmunológicas Th1 y Th17 y afectando negativamente la función regulatoria de las células T.

Altas concentraciones de leptina pueden inducir, además, producción lo-



**Foto 2.** Psoriasis y obesidad.

cal de anfirregulina, que junto con la producción de CXCL8 estimulado por la leptina y la resistina llevarían a la proliferación de queratinocitos, característica de la Ps.<sup>28</sup>

Está vigente la posibilidad de que la Ps y la obesidad no sean recíproca o unidireccionalmente causales, sino que ambas deriven de una fisiopatología subyacente en común.<sup>25</sup>

#### 4. Psoriasis y enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente

##### Admitidas

##### Psoriasis y enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn (EC) es una patología inflamatoria que afecta cualquier sector del tracto gastrointestinal y provoca diarrea, dolor abdominal, obstrucción intestinal y fistulas. Algunos pacientes desarrollan también uveítis, epiescleritis, litiasis vesicular, colangitis esclerosante, litiasis renal y amiloidosis.

Las complicaciones dermatológicas más frecuentes son el pioderma gangrenoso y el eritema nodoso.

La psoriasis no presenta ninguna de estas patologías, pero tiene en común con la EC la artritis. Por sus características clínicas, genéticas y radiológicas, tanto la artritis psoriásica como la de la EC han sido consideradas dentro de la misma categoría de espondiloartropatías.

El hecho de que pacientes con EC y psoriasis tratados con infliximab, Ac. monoclonal específico para TNF $\alpha$ , mejoraran no sólo la EC sino también su psoriasis llevó a investigar otras conexiones, además del aumento de TNF $\alpha$  común a ambas.

Se describen, por ejemplo, *conexiones epidemiológicas*. La prevalencia de la psoriasis es en general del 2 al 3% y aproximadamente un tercio de los pacientes refiere un familiar directo con la enfermedad. La prevalencia de la EC es de 7 en 100.000 en EE.UU. El riesgo de que la padezca un familiar directo es de 3 al 5%, lo que indica que, al igual que la Ps, es más común en familias afectadas que en la población general.

Se demostró en un estudio que el 10% de los pacientes con EC tenían un familiar directo con Ps, mientras que la prevalencia en la población general era del 2,9 %.

A su vez la prevalencia de psoriasis fue de 8,9% en pacientes con EC, pero sólo de 1,4% en los pacientes control.

Existen *conexiones genéticas* estudiadas o aún en estudio entre EC y Ps. Se relacionan con el cromosoma 16, gen CARD15/NOD2 (*nucleotide binding oligomerization domain 2*), cromosoma 6 y con polimorfismos del TNF $\alpha$ .<sup>29,30</sup>

Las *conexiones fisiopatológicas* se refieren a los linfocitos T activados en ambas enfermedades y la citoquinas TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-2, células dendríticas, macrófagos, monocitos, neutrófilos y linfocitos B. Si bien estos últimos no se relaciona habitualmente con la Ps, se ha encontrado que en determinados pacientes exceden al número de linfocitos T, especialmente en la dermis. A su vez, en la EC, los linfocitos B estarían me-

nos expuestos a la apoptosis que en los controles. La presencia de estos linfocitos B y su implicancia en ambas enfermedades no queda aún clara.

Diversos estudios demostraron que en pacientes con Ps y EC, la Ps precedería a la EC en la mayor parte de los casos y por períodos de hasta más de 10 años, lo que no favorece la idea de un desencadenante antigénico único para las dos enfermedades. Sin embargo, se habrían encontrado señales histológicas de inflamación colónica asintomática en pacientes con Ps y artritis psoriásica.

Los autores sugieren un seguimiento a largo plazo para detectar si estos pacientes desarrollarán la EC.

Las *conexiones terapéuticas* se refieren a medicamentos que actuarían sobre las citoquinas Th1 comunes para Ps y EC.

El *infliximab*, Ac. monoclonal que se une a TNF $\alpha$  soluble, al TNF precursor de la superficie celular y al TNF $\alpha$  asociado a su receptor, resultó eficaz para el tratamiento de la EC y las fistulas asociadas, para la Ps y para la artritis psoriásica.

El *etanercept*, utilizado para artritis psoriásica y Ps, es una proteína de fusión. El TNF soluble y el TNF $\alpha$  asociado a la membrana de la superficie celular son inactivados por esta droga. Curiosamente no es útil para la EC y se plantean distintas hipótesis. Podría, a través del esclarecimiento de esta situación detectarse diferencias en la actividad de esta citoquina en las dos enfermedades.

Los autores concluyen que el concepto de relación entre EC y Ps puede brindar beneficios científicos en el futuro. Por ejemplo, en la EC hay un menor índice de apoptosis de las células inflamatorias que contienen NF- $\kappa$ B (*nuclear factor of the kappa enhancer  $\beta$* , factor de transducción).

El *infliximab* actuaría disminuyendo la actividad de éste y permitiendo una mayor apoptosis de células inflamatorias. De hecho, la regulación del NF- $\kappa$ B y la apoptosis en Ps se han transformado en un importante blanco de investigación. A su vez, la Ps y la EC están conectadas con otras enfermedades inflamatorias tales como la espondilitis anquilosante, lo que ha llevado al exitoso uso de *etanercept* para esta enfermedad.<sup>29</sup>

##### Discutidas

##### Fibromialgia

No existe aún una explicación precisa de su fisiopatología, si bien se asocia con trastornos neurológicos relacionados con la inhibición del dolor a nivel central. No se conocen datos genéticos, pero su prevalencia sería del 2 al 4%, predominantemente en mujeres de 30 a 50 años. Se trata de un síndrome doloroso crónico que se acompaña de alteraciones en el sueño en un 60 a 75% de los casos.

El autor cita un trabajo noruego en el cual de 1269 pacientes psoriásicos (704 mujeres y 565 hombres) 105, es decir, el 8,3%, presentaban criterios clínicos de fibromialgia. El 13% eran mujeres. El 67% de estos pacientes con ambas patologías ignoraban su psoriasis.

La depresión común en psoriasis y en la fibromialgia podría ser uno de los vínculos. Parecería interesante explorar posibles relaciones entre ambas patologías con tan alta prevalencia en la población general<sup>2</sup>

### **Dermatitis atópica**

Si bien el locus de susceptibilidad para la psoriasis (PSORS4) y el de la dermatitis atópica (ATOD2) comparten su localización en el cromosoma humano 1q21, esto no induce automáticamente su asociación y se explicaría quizás por sus perfiles linfocitarios opuestos.<sup>2</sup>

Sin embargo, periódicamente se publican casos que confirman que estas dos patologías no son excluyentes y se atribuye su coexistencia a fenómenos ambientales y genéticos.<sup>31</sup>

### **Vitiligo**

El vitiligo “esporádico” es una enfermedad autoinmune frecuentemente asociada en el paciente y en sus familiares directos a patologías tiroideas, enfermedad de Addison y al lupus, mientras que el vitiligo “familiar” también puede asociarse a la diabetes, la artritis reumatoidea y la Ps. Se han identificado variantes del gen NALP1 (o CARD7) implicado en la inmunidad innata y localizado en el cromosoma 17 en relación con estas asociaciones de enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias.<sup>2</sup>

### **Esclerosis múltiple**

La psoriasis sería más frecuente en pacientes con esclerosis múltiple (EM) y más aún si en la familia hay más de un caso de EM. Ambas patologías tienen un perfil inmunológico Th1, pero la EM se agrava con el bloqueo del TNF $\alpha$ , lo que por el contrario mejora la Ps. Esto tiene fuertes implicancias terapéuticas a tener en cuenta y hace aún más necesaria la investigación sobre esta asociación.<sup>6</sup>

## **5. Psoriasis y otros compromisos viscerales**

### **Psoriasis y compromiso pulmonar**

Se han descrito compromisos pulmonares del tipo de neumopatías intersticiales crónicas con evolución a veces desfavorable. Serían específicas de formas pustulosas o eritrodérmicas de psoriasis y no fueron observadas en pacientes con psoriasis vulgar.<sup>26</sup> La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) está caracterizada por una limitación progresiva del flujo de aire, asociada a una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a distintas toxas, fundamentalmente al humo de cigarrillo. Se ha sugerido que se trata de una enfermedad autoinmune con un estado crónico inflamatorio semejante a la artritis reumatoidea o a la Ps. Al igual que a ésta, se le atribuyen múltiples comorbilidades tales como hipertensión, diabetes, síndrome metabólico, insuficiencia cardíaca, infecciones pulmonares y cáncer.

Pearce y cols., citados por Drehier y cols.,<sup>32</sup> informan que la prevalencia de EPOC en pacientes con Ps (5,0%) es mayor que la esperada en la población total de EE.UU (1,7%).

Drehier y cols.<sup>32</sup> compararon 12.502 pacientes con psoriasis y

24.287 controles utilizando una base de datos de Israel y observaron que:

- la prevalencia de EPOC entre los pacientes con psoriasis es de 5,7% vs. 3,6% en los controles, con asociación más significativa en hombres que en mujeres.
- la EPOC presenta gran actividad de citoquinas proinflamatorias TNF $\alpha$ , IL6, IL8 y PCR, y un proceso autoinmune que comprometería los órganos con elastina, tales como los vasos y la piel, con títulos elevados de anticuerpos antinucleares.
- el síndrome metabólico asociado a la EPOC podría predisponer a un individuo a desarrollar psoriasis, a su vez tendrían otro factor de riesgo en común, el tabaquismo.

Los autores concluyen que, si bien se necesitan más estudios prospectivos para validar estas observaciones, será prudente controlar a nuestros pacientes con Ps en relación a estas comorbilidades.<sup>32</sup>

### **Psoriasis y compromiso hepático**

El hígado graso no alcohólico (HGNA) tiene mayor prevalencia en pacientes obesos. Estos tienen niveles altos de ácidos grasos libres circulantes con la consecuente resistencia a la insulina. Suelen presentar esteatosis, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), fibrosis y aun cirrosis. Es más frecuente en hombres menores de 50 años, asintomático o asociado a fatiga o a síntomas abdominales leves. El laboratorio de la función hepática suele ser normal.

Si bien no hay estudios epidemiológicos que relacionen el HGNA con la Ps, existen informes de casos de Ps con EHNA. Estos pacientes tendrían mayor riesgo de hepatotoxicidad al ser tratados con MTX.

Los pacientes psoriásicos con factores de riesgo para la EHNA, fundamentalmente con obesidad y diabetes, desarrollan fibrosis hepática con dosis menores acumuladas de MTX. A su vez éste agrava probablemente la HGNA preexistente. De ahí que los lineamientos para el MTX en Ps sean distintos a los de la artritis reumatoidea, ya que estos pacientes en general no son obesos y por lo tanto no presentan esta patología hepática.

A su vez se ha comprobado que los pacientes con HGNA pueden tener alteraciones en el endotelio vascular, lo que conlleva mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

Se podría entonces inferir que la Ps, la obesidad y la HGNA comparten ciertos aspectos fisiopatológicos que pueden contribuir al riesgo cardiovascular en estos pacientes.<sup>25</sup>

## **Conclusiones**

La nutrida literatura de Ps y sus comorbilidades - asociaciones pone en evidencia la tendencia actual de redefinir a la Ps como una “enfermedad sistémica”.

Se destaca la magnitud del riesgo para la salud del paciente y las implicancias de ello en la Salud Pública.

El rol del dermatólogo es crucial, ya que es el especialista que en primer lugar es consultado por el paciente psoriásico. Se impone además el trabajo interdisciplinario, no siempre fácil de lograr, para el correcto tratamiento del trastorno.

*Quienes “trabajamos” con pacientes psoriásicos debemos aprender día a día a implementar este diferente enfoque de la enfermedad, para así mejorar significativamente la calidad de vida del paciente.*

## Referencias

- Diccionario de la Lengua Española. Real Academia Española. Vigésima Primera edición. Editorial Espasa Calpe. Madrid 1992.
- Delaporte E. Immune-mediated inflammatory diseases and psoriasis. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135 Suppl 4:S269-S274.
- Roth P, Grosshans E, Bergoend H. Psoriasis: development and fatal complications. *Ann Dermatol Venereol* 1991;118:97-105.
- Zachariae H. Pathologic findings in internal organs in psoriasis. *Int J Dermatol* 1994;33:323-326.
- Bouguéron K, Misery L. Depression and psoriasis. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135 Suppl 4:S254-S258.
- Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:1031-1042.
- Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006;367:29-35.
- Meyer N, Viraben R, Paul C. Addictions and psoriasis: an example of the dermatologist's implication in preventive medicine? *Ann Dermatol Venereol* 2008;135 Suppl 4:S259-S262.
- Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005;125:61-67.
- Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, Sampogna F, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005; 141:1580-1584.
- Dellavalle RP, Johnson KR. Do smoking, obesity, and stress cause psoriasis?. *J Invest Dermatol* 2005;125:VI-VII.
- Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005;141:1527-1534.
- Michaëlsson G, Gustafsson K, Hagforsen E. The psoriasis variant palmo-plantar pustulosis can be improved after cessation of smoking. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:737-738.
- Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 1999;135:1490-1493.
- Olsen JH, Møller H, Frentz G. Malignant tumors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:716-722.
- Boffetta P, Gridley G, Lindelöf B. Cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for psoriasis in Sweden. *J Invest Dermatol* 2001;117:1531-1537.
- Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;120:211-216.
- Stern RS. Lymphoma risk in psoriasis: results of the PUVA follow-up study. *Arch Dermatol* 2006;142(9):1132-1135.
- Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittorio C, et al. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol* 2001;137:778-783.
- Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, Margolis DJ. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol* 2003;139:1425-1429.
- Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Läärä E, Poikolainen K, et al. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol* 2000;114:587-590.
- Naldi L, Chatenoud L. Psoriasis and cancer: more than a chance link. *Ann Dermatol Venereol* 2006;133:221-223.
- Thaçi D. Long-term data in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159 Suppl 2:18-24.
- Gulliver W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;159 Suppl 2:2-9.
- Sterry W, Strober BE, Menter A. International Psoriasis Council. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol* 2007;157:649-655.
- Bessis D. Severe psoriasis: beyond the skin, what are the risks of not treating the disease? *Ann Dermatol Venereol* 2008;135 Suppl 5:S285-S289.
- Kourosh AS, Miner A, Menter A. Psoriasis as the marker of underlying systemic disease. *Skin Therapy Lett* 2008;13:1-5.
- Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE, Aphale A, et al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol* 2008;159:342-350.
- Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:805-821.
- Mc Dermott MF, Aksentijevich I. The autoinflammatory syndromes. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2002;2:511-516.
- Nanda A. Concomitance of psoriasis and atopic dermatitis. *Dermatology* 1995;191:72.
- Dreiherr J, Weitzman D, Shapiro J, Davidovici B, et al. Psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study. *Br J Dermatol* 2008;159:956-960.

# Psoriasis. Comorbilidades. Asociaciones

## Psoriasis. Comorbidities. Associated conditions

Graciela Pellerano, María Eugenia Buonsante Feighelstein

### Cuestionario de autoevaluación

Apellido y nombre:.....

Matrícula profesional:.....Fecha última inscripción al PRONADERM - DPC:.....

Puntos crédito: 18.....Requisito: 80% de respuestas correctas .....

Remitir copia a: Av. Callao 852 2º piso (1023) - Buenos Aires o vía Tel/fax: (54 11) 4814-4916 / 4815-4649

La recepción de la respuesta al presente cuestionario deberá ingresar, a más tardar, el día 15/5/2009.

(Señale las opciones correctas)

#### 1. Dejar de fumar mejora de manera comprobada:

- a. Todas las formas de psoriasis (Ps) en piel
- b. La artritis psoriásica
- c. El prurito
- d. Las formas de Ps pustulosa palmoplantar

#### 2. El hábito de fumar habitualmente:

- a. Precede a la Ps
- b. Es concomitante
- c. Es posterior
- d. No hay referencia respecto a todo lo anterior

#### 3. La depresión en pacientes psoriásicos:

- a. Requiere tratamiento médico
- b. Requiere terapéutica oral
- c. Empeora con el prurito
- d. Todos los anteriores

#### 4. Ps severa más metotrexato más PUVA:

- a. Mayor riesgo de cánceres cutáneos no melanoma
- b. Mayor riesgo de linfomas
- c. Mayor riesgo cáncer de mama
- d. Todos los anteriores

#### 5. Qué tienen en común la enfermedad de Crohn y la Ps:

- a. Manifestaciones dermatológicas
- b. Manifestaciones articulares
- c. Igual respuesta ante todos los anti-TNF

#### 6. Factores de riesgo para Ps y esteatohepatitis no alcohólica:

- a. Obesidad y diabetes
- b. Tratamiento con metotrexato
- c. Todas las anteriores
- d. Ninguna de las anteriores

#### 7. Qué manifestaciones pulmonares han sido descritas en Ps:

- a. Hipertensión pulmonar
- b. Bullas
- c. EPOC
- d. Neumopatías intersticiales

#### 8. Ps y obesidad, controlar en la práctica:

- a. IMC
- b. Perímetro de cintura
- c. IL-8 y TNF- $\alpha$

#### 9. Ps y esclerosis múltiple comparten:

- a. Igual respuesta a los TNF
- b. Perfil Th1
- c. Mayor incidencia familiar

#### 10. La Ps enfocada como enfermedad sistémica tiende a:

- a. Mejorar la calidad de vida
- b. Disminuir riesgos de vida
- c. Alertar organismos de Salud Pública
- d. Formar al especialista en la actividad interdisciplinaria