

A graphic for Chapter 1, featuring the word 'CAPÍTULO' in a teal serif font and a large teal number '1' inside a circular teal brushstroke.

# CONCEITO, EPIDEMIOLOGIA, GENÉTICA E IMUNOPATOGÊNESE

**Silvio Alencar Marques<sup>1</sup>**

Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

---

<sup>1</sup> Professor Livre Docente - Departamento de Dermatologia e Radioterapia - Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp.  
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia  
Mestrado em Dermatologia na Universidade de São Paulo.  
Doutorado em Dermatologia na Escola Paulista de Medicina/UNIFESP.  
Livre Docência pela Universidade Estadual Paulista - Unesp.  
Pós Doutorado na Indiana University – EUA  
Responsável pelo ambulatório de psoríase do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp.

**Conceito**

Psoríase é uma doença inflamatória sistêmica de evolução crônica, com predileção pelo acometimento da pele e articulações. Na pele, caracteriza-se por lesões eritemato-descamativas múltiplas pelas quais podem formar placas. Acomete áreas de extensão e o couro cabeludo, e, em certas circunstâncias, a pele de maneira generalizada: eritrodermia. Nas articulações, ataca a inserção dos tendões, com dor e inflamação, seguindo-se de deformidade articular, principalmente nas pequenas articulações. É doença de etiologia multifatorial, em que fatores genéticos e influências ambientais levam à disfunção imunocelular, responsável pelo quadro inflamatório característico. Apresenta caráter recidivante e pode levar a grandes repercussões clínicas sistêmicas, já que envolvem diferentes comorbidades. O impacto negativo na qualidade de vida e sua alta prevalência fazem da psoríase uma doença de caráter social muito importante.

**Histórico**

Não é claro se foi Hipocrates (460-377 a.C.) ou Galeno (129-99 a.C.) quem utilizou a palavra *psora* (em grego = prurido) para descrever o que hoje se reconhece como psoríase. O termo aparentemente englobava outras enfermidades como a lepra e os eczemas. Robert William (1757-1812) distinguiu a psoríase da verdadeira lepra, subdividindo-a em dois tipos (mas ainda utilizando uma nomenclatura confusa): *lepra graecorum* e *psora leprosa*, até que Ferdinand von Hebra (1816-1880) unificou a terminologia para psoríase e a enfermidade foi definitivamente individualizada.

**Epidemiologia**

É enfermidade comum e universal, pois aparece igualmente em homens e mulheres. Segundo estimativas, molesta entre 1 a 2% das populações da Alemanha, Inglaterra e Estados Unidos da América (EUA). Nesse último, foi verificado o aumento de duas vezes da incidência na população branca e adulta nas últimas 3 décadas (Icen e cols., 2009).

Aspectos ambientais, geográficos e mesmo étnicos podem interferir na incidência. É menos comum nas regiões tropicais e subtropicais. É considerada rara em negros da África Ocidental e em Afro-Americanos. A incidência é baixa no Japão, e praticamente inexistente entre indígenas da América do Norte e do Sul (Elder et al., 1994; Christophers, 2001; Gudjonsson & Elder, 2008). Dados de região específica dos EUA mostram incidência de 62.3 casos/100.000 habitantes adultos ≥ 18 anos

de idade e apresentando dinâmica de aumento no número de casos em décadas subsequentes (Icen e cols., 2008). Na mesma região, a incidência de psoríase artropática foi de 6,25% em 1056 pacientes acompanhados por 10 anos (Shbeeb e cols., 2000), distinto dos 20,6%, observados em 1511 pacientes na Alemanha (Reich e cols., 2008).

A idade de início do quadro é bimodal, i.e., um pico de incidência na segunda década de vida e outro na quinta década, associando-se a antígenos de histocompatibilidade distintos (Arruda et al., 2001). Pode estar presente ao nascimento ou se manifestar na velhice. O início antes dos 15 anos se correlaciona com a maior porcentagem de superfície corporal comprometida e a maior frequência de casos familiares (Kruger & Duvic, 1994).

**Genética**

Na psoríase, a base genética evidencia-se a partir de:

- i. elevada incidência familiar, de até 36% (Farber & Nall, 1974).
- ii. relatos de incidência de casos na prole, de 8,0 a 16,0% quando apenas um dos pais é acometido e de 41% quando ambos.
- iii. concordância entre pares de gêmeos: entre monozigóticos, 70% de concordância quanto à presença de psoríase (Farber & Nall, 1974); entre dizigóticos, 23 a 30% de concordância (Christophers E., 2001). Em relação à psoríase artropática, enquanto estudavam-se 36 pares completos, observou-se uma concordância em 10 pares monozigóticos e uma em 26 pares dizigóticos, diferença não-significante, do ponto de vista estatístico (Pedersen e cols., 2008).
- iv. identidade de antígenos de histocompatibilidade: detecção de 70% de HLA-Cw6 nos pacientes com psoríase iniciando antes dos 40 anos (Elder, 2001); risco aumentado de desenvolverem psoríase naqueles que apresentam o alelo HLA-Cw6. O risco relativo aumenta pela presença de outros marcadores, incluindo HLA-B13 e HLA-B17 (Ortonne, 1996).
- v. estudos genômicos, a partir de famílias com múltiplos afetados, revelaram possíveis loci de susceptibilidade para psoríase, assim chamados: PSORS 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7; localizados nos cromossomos 6p, 17q, 4q, 1q, 3q, 19p e 1p, respectivamente, sendo o tipo 1 o locus de maior suscetibilidade, estando associado a 50% dos casos de psoríase (Elder, 2001; Valdimarsson, 2007).

vi. conexões genéticas entre a psoríase e a doença de Crohn: ambas correlacionam-se com o cromossomo 6, região 6p21 (PSORS-1) e região 6p23 (IBD3) da doença de Crohn, os quais são vizinhos do gene que codifica TNF- $\alpha$ , cuja transcrição está aumentada em ambas doenças. Discute-se se mutações no gene, no qual se codifica TNF- $\alpha$ , aumentariam o risco para desenvolver psoríase ou doença de Crohn (Najarian & Gottlieb, 2003).

### Imunopatogênese

Adequada compreensão dos mecanismos imunemediados envolvidos nos remete à breve e sucinta revisão dos tópicos:

#### Ativação do linfócito T

Para ser ativado, o linfócito T necessita de interação com a célula apresentadora de antígeno. O sinal estimulatório principal é provido por antígenos, ligados a moléculas do complexo de histocompatibilidade maior (MHC) classe I ou II. Demais sinais são decorrentes da interação com moléculas presentes na superfície celular de ambas as células.

#### Apresentação de antígenos

As células dendríticas, entre as quais, a célula de Langerhans da epiderme, são eficientes apresentadoras de antígenos. Estas células exibem vários receptores de membrana, como receptores para IL-1, IL-6, IL-17A, IL-22, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , GM-CSF (fator estimulante de colônias de macrófagos), receptor Fc para IgG e IgE. Expressam, na superfície, moléculas de adesão e integrinas, assim como secretam as citocinas: IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-17A e IL-18.

#### Sistemas Th1, Th2, Th17 e Células T regulatórias

As citocinas são classificadas segundo suas capacidades de estimularem, preferencialmente, a imunidade mediada por células, (sistema Th1 e Tc1), das quais fazem parte: INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-12 e IL-18. Citocinas como IL-4, IL-6, IL-10 e IL-13 estimulam a imunidade humoral (sistema Th2).

Th17 é a nova linhagem de células T, evidenciada a partir do ano 2000 (Infante-Duarte e cols., Aggarwal e cols. 2003). Estas células são ativadas a partir de células CD4 precursoras nativas (*naive T cells*), que são células ainda não-ativadas por quaisquer outros antígenos e que estão circulando entre os linfonodos e a corrente sanguínea, por estímulo de citocinas como: TGF- $\beta$ , IL-6, IL-21 e IL-23.

Células Th17 secretam a IL-17 A a F, IL-6, IL-21, IL-22, IL-26, INF- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ . Consideradas específicas da linhagem Th17 são a IL-17A, IL-17F e IL-26.

Células T regulatórias são responsáveis por impor limites na resposta imunemediada por células e exercem essa função através de citocinas imunossupressoras como IL-10 e TGF- $\beta$ .

Os linfócitos T CD4+ e CD8+ são capazes de produzir citocinas na linha Th1 ou Th2. A estimulação por IL-12, liberada por células dendríticas ativadas, induz diferenciação no sentido de produção de citocinas, tipo Th1 e supressão de resposta Th2 e Th17. Produção de IL-4 induz diferenciação na linha Th2. Células CD4+ e CD8+, pelas quais liberam citocinas tipo Th2, possuem papel regulatório, pois a alta concentração de citocinas tipo Th2 suprime as ações daquelas do tipo Th1 e Th17.

#### Trânsito dos linfócitos para a pele

Células dendríticas migram para linfonodos regionais após fagocitarem moléculas estranhas, inclusive as derivadas de micro-organismos, introduzidas na epiderme ou na derme. No linfonodo, interagem, através das moléculas de histocompatibilidade MHC-II e outras moléculas de superfície de adesão e coestimulação, com células T (CD4+) precursoras, nativas (*naive T cells*), nas quais se transformam em células T ativadas. Essas proliferam e também se transformam em células de memória central e de memória efetora e em células efetoras para aquela específica molécula antigênica.

Células T efetoras migram para a região cutânea estimulada e exercem suas funções e morrem. Células de memórias efetoras circulam, entre a pele e a circulação, e produzem citocinas efetoras pró-inflamatórias. Células de memória central circulam entre a corrente sanguínea e linfonodos e possuem papel de estímulo à proliferação de células T efetoras.

Subpopulação de células T ativadas desenvolvem e expressam proteína de superfície, denominada de antígeno linfocitário comum (CLA), molécula de adesão, pela qual se media o processo de trânsito de leucócitos para a pele, com processo inflamatório em atividade.

Em relação à psoríase, essa fase pode ser denominada de "fase de sensibilização" e consta do "processamento do antígeno e apresentação do mesmo às células T" e do "transporte e geração de células T efetoras e de memória" (Krueger, 2002; Sabat e cols., 2007).

### Inflamação cutânea

Linfócitos CLA-positivos correspondem de 10 a 15% das células circulantes. Para se tornarem células efetoras, devem reconhecer o antígeno específico, sendo-lhe apresentado por células dendríticas abundantes na pele. Tornando-se ativadas, produzem uma série de moléculas, inclusive citocinas de tipo Th1, Th2 ou Th17. O fator mediador de ativação nuclear da célula T ativada é denominado fator de transcrição nuclear  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B), presente no citoplasma das células, com função imune sob inibição da proteína I $\kappa$ B. Ocorrendo degradação de I $\kappa$ B, o fator NF $\kappa$ B transloca-se para o núcleo, onde promove transcrição de várias proteínas de importância na resposta inflamatória e imune, tais como: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, GM-CSF, ICAM-1, VCAM-1, E-selectina, receptor para IL-2, e induz ciclo-oxigenase 2. A translocação do NF $\kappa$ B pode ser desencadeada pelo INF- $\gamma$ , moléculas oxidantes, víruses, antígenos bacterianos, ésteres e mitógenos para célula T.

Porém, quem desencadeia o processo inflamatório na psoríase? Dados clínicos e biológicos sugerem que processos infecciosos podem desencadear a psoríase, entre eles infecções virais agudas, por *streptococcus*  $\beta$ -hemolíticos e mesmo por *Staphylococcus aureus* (Ortonne, 1996).

Em modelos teóricos e de experimentação consistentes com o paradigma da imunovigilância, antígenos, autoantígenos ou traumas (fenômeno de Koebner) iniciariam o processo etiopatogênico da psoríase (Kirby, 2001).

Antígenos penetram na epiderme e são captados por células dendríticas, incluindo células de Langerhans, apresentadoras de antígenos (*APC cells*). Estas células migram para linfonodos regionais, onde apresentam moléculas antigênicas para células precursoras nativas (*naïve T cells*).

O processo de apresentação do antígeno e ativação do linfócito T é complexo e envolve a participação de vários sinais coestimulatórios, pois percorrem vários passos que resultam na síntese aumentada de mRNA, para expressão de genes, tais como: IL-2 e IL-2R. Após ativação, linfócitos T proliferam e diferenciam-se em células efetoras do tipo Th1 ou Th2.

Conjunto de evidências permite definir a psoríase como enfermidade do tipo Th1, caracterizada pela predominância de células T CD8+ na epiderme e CD4+ na derme, ambas produzindo citocinas tipo Th1.

Durante o processo de ativação e maturação, os linfócitos T passam a expressar uma glicoproteína de membrana, CLA, para que o capacite a sair do vaso sanguíneo e migrar

para a pele. Este processo de tráfego do linfócito T-CLA positivo para a pele envolve interações com várias moléculas de adesão e quemoquinas, e corresponde a processo importante da patogênese (Sabat e cols., 2007).

Linfócitos T, Th1 e Tc1, agora presentes na derme e epiderme, interagem com queratinócitos da epiderme e com células residentes. A presença continuada de linfócitos T ativados determina uma sequência de alterações epidérmicas, angiogênese e inflamação linfócito mediada.

As citocinas detectadas correspondem àquelas do perfil Th1, com preponderância de IL2, IL-6, IL-8, IL-12, INF- $\gamma$  e particularmente TNF- $\alpha$  (Gotlieb, 2001). O papel central do TNF- $\alpha$  pode ser exemplificado pelo relato de caso de paciente com doença de Crohn que, ao ser tratado com anticorpo monoclonal quimérico anti-TNF- $\alpha$  humanizado, apresentou melhora dramática de quadro grave de psoríase associada (Najarian & Gottlieb, 2003).

A etapa seguinte é a hiperproliferação de queratinócitos. Algumas citocinas, como IL-1 e IL-6 atuam como mitógenos para queratinócitos, assim como INF- $\gamma$  quando injetada na pele, mas não *in vitro*. A contínua liberação de citocinas pró-inflamatórias, a partir de células T ativadas e, consequente migração de linfócitos para a epiderme, além de ativar citocinas como, por exemplo, o fator de crescimento epitelial (EGF), ativa outras citocinas de importância no processo de hiperplasia persistente da epiderme (Sabat e cols., 2007).

A liberação de IL-8 é a provável causa da quimiotaxia de neutrófilos, também presente no infiltrado inflamatório da placa psoriásica (Glitzer, 1996). O processo inflamatório igualmente desencadeia a liberação de fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e, mesmo de outras citocinas angiogênicas, compoem o quadro de vasos neoformados observado no padrão histopatológico da lesão psoriásica (Detmar, 1995).

### IL-23 e células Th17 na psoríase

Evidências sobre o papel da IL-23, IL-23R e linhagem Th17 é muito recente. A IL-23 foi descoberta em 2000 (Oppmann e cols., 2000), como membro da família da interleucina IL-6, designada com IL-23p19, sem propriedade biológica. Por outro lado, quando combinada com a subunidade IL-12p40, forma nova citocina ativa, denominada IL-23. É secretada por monócitos, macrófagos, células dendríticas (DC), linfócitos T e B e células endoteliais.

IL-23R se expressa em linfócitos T de memória, células NK, monócitos e DC. Desde a sua descoberta, é associada à patogênese de doenças autoimunes, incluindo doença de Crohn, artrite reumatoide e esclerose múltipla. IL-23 é capaz de induzir hiperplasia da epiderme, acantose, hiperparaqueratose e ortoqueratose (Chan e cols., 2006).

Na lesão cutânea de psoríase, observou-se expressão aumentada de mRNA indutor de IL-23p19 e IL-12p40, quando comparada à pele normal do mesmo paciente. A IL-23p19 foi detectada, principalmente na derme papilar, onde é fortemente expressa por monócitos e DC. Esse fato demonstra que a produção de IL-23 ocorre no tecido, em atividade inflamatória, e é mediada por células residentes ou células imunes recrutadas, por DC e, possivelmente, por queratinócitos (Piskin e cols., 2006; Di Cesare e cols., 2009).

Consistente com o papel da linhagem Th17 em doenças inflamatórias, há crescente rol de evidências quanto ao papel da Th17 e citocinas Th17-dependentes na psoríase. Há níveis aumentados de mRNA, indutor de IL-17, na lesão de psoríase, comparada à pele normal. IL-17 é capaz de promover a produção de IL-6, IL-8, GM-CSF e ICAM-1 em queratinócitos, em sinergia com INF- $\gamma$  (Koga e cols. 2008) e DC isoladas da lesão de psoríase; são capazes de induzir a produção de IL-17A em cultura de linfócitos T (Zaba e cols., 2009).

De forma distinta de outras doenças autoimunes relacionadas à linhagem Th17, como a artrite reumatoide, LES e esclerose múltipla, não há níveis aumentados de IL-17A na circulação, a sugerir que a produção de IL-17A na lesão de psoríase infiltrada se dá por células Th17, em acordo com as observações de que tratamento com ciclosporina ou fármacos anti-TNF- $\alpha$  reduzem os níveis de citocinas pró-inflamatórias, tais como: INF- $\gamma$ , IL-17A, IL-23p19 e CCL20 na lesão cutânea, mas não na circulação (Loves e cols., 2008; Haider e cols., 2008).

Outra citocina chave na psoríase e produzida por células Th17 é a IL-22, que está aumentada na pele de modelos animais de experimentação em psoríase. *In vitro* a IL-22 atua, em sinergismo com a IL-17A, na ampliação da capacidade de queratinócitos em expressar peptídeos antimicrobianos (Wilson e cols. 2007). O mRNA indutor de IL-22 está aumentado em lesões de psoríase, comparado com a pele normal (Boniface e cols., 2007). Esses dados sugerem que IL-22 e IL-17A são mediadores-chave na indução de inflamação cutânea, contribuindo para a patogênese da psoríase.

Em resumo, conceitualmente, pode-se dizer que o eixo IL-23 e Th17 se integraria ao, já conhecido, papel de células Th1 e Tc1 nos eventos inflamatórios da psoríase, e passa a ser também alvo de estratégias terapêuticas com imunobiológicos específicos. ❧

**REFERÊNCIAS**

1. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem.* 2003; 278:1910-14.
2. Arruda LHF, Campbell GAM, Takahashi MDF. Psoríase. *An Bras Dermatol.* 2001; 76:141-67.
3. Boniface K, Guignourard E, Pedretti N, et al. A role for T cell-derived interleukin 22 in psoriatic skin inflammation. *Clin Exp Immunol.* 2007;150:407-15.
4. Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med.* 2006;203:2557-62.
5. Christophers E. Psoriasis. Epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:314-20.
6. Di Cesari A, Di Meglio P, Nestlé FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1339-50.
7. Detmar M, Yeo KT, Nagy JA, et al. Keratinocyte-derived vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) is a potent mitogen for dermal microvascular endothelial cells. *J Invest Dermatol* 1995;105:44-50.
8. Elder JT, Nair RP, Voorhees JJ. Epidemiology and the genetics of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1994;102:245-7S.
9. Elder JT, Nair RP, Henseler T, et al. The genetics of psoriasis 2001. *Arch Dermatol.* 2001;137:1447-54.
10. Faber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5600 patients. *Dermatologica.* 1974;148:118-23.
11. Gillitzer R, Ritter U, Spandau U, et al. Differential expression of GRO- $\alpha$  and IL-8 mRNA in psoriasis: a model for neutrophil migration and accumulation in vivo. *J Invest Dermatol.* 1996;107:778-82.
12. Gottlieb AB. Psoriasis. Immunopathology and Immunomodulation. *Dermatol Clin.* 2001;19:649-57.
13. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's. Dermatology in General Medicine.* 7th ed. New York: McGraw Hill; 2008. Chapter 18; p. 169-93.
14. Haider AS, Lowes MA, Suarez-Farinas M, et al. Identification of cellular pathways of "type 1" TH17 T cells, and TNF- and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis. *J Immunol.* 2008;180:1913-20.
15. Icen M, Crowson CS, Mcevoy MT, et al. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades : a population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:394-401.
16. Infante-Duarte C, Horton HF, Burne MC, Kamradt T. Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells. *J Immunol.* 2000;165:6107-15.
17. Kirby B, Griffiths CEM. Psoriasis: the future. *Br J Dermatol.* 2001;144: 37-4.
18. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:1-23.
19. Kruger GG, Duvic M. Epidemiology of psoriasis: clinical issues. *J Invest Dermatol.* 1994;102:S14-18.
20. Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:805-21.
21. Oppmann B, Lesley R, Blom B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity.* 2000;13:715-25.
22. Ortonne JP. Aetiology and pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1996;135(Suppl 49):1-5.
23. Pedersen OB, Svendsen AJ, Ejstrup L, et al. On the heritability of psoriatic arthritis. Disease concordance among monozygotic and dizygotic twins. *Ann Rheumatol Dis.* 2008;67:1417-21.
24. Piskin G, Sylva-Steenland RMR, Teunissen MBM. In vitro and in situ expression of IL-23 by Keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesion: enhanced expression in psoriatic skin. *J Immunol.* 2006;176:1908-15.

25. Reich K, Kruger K, Mössner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009;160:1040-7.
26. Sheeb M, Uramoto KM, Gibson LE, et al. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol.* 2000;27:1247-50.
27. Sabat R, Philipp S, Höflich C, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol.* 2007;16:779-8.
28. Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:563-7.
29. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, et al. Development of cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol.* 2007;8:950-7.
30. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, et al. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J Invest Dermatol.* 2009;129:79-88.