

# ASPECTOS IMUNOPATOLÓGICOS DA PSORÍASE

Bruna de Sousa Brandão Lima<sup>1</sup>, Marcus Alisson Araújo da Cunha<sup>2</sup>, Marcia Silva de Oliveira<sup>3</sup>

**Abstract** — *Psoriasis is a chronic inflammatory disease that despite its pathogenesis poorly understood, shows universal. It is described for centuries and the appearance of new cases has increased remarkably. It has long been classified as Hansen and the affected patients were isolated and treated with prejudice and marginalization by large part of society, fact modified when the disease began to be approached by their true characteristics and viewed as a disorder immune based on detections immuno-histopathological antibodies and complements deposited on the cornea plate psoriatic skin. Currently, the literature describes some biochemical and immune disorders as a basis for developing and disease causes, despite advances in scientific research of the disease, there is a need for more complete information about the main clinical manifestations of psoriasis, as well as the differential diagnoses, treatment options and prognosis.*

**Index Terms** — *Psoriasis; Inflammation; Immune; Skin; Diagnoses.*

## INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica da pele e das articulações com predisposição multigênica, diferenciada por modificações do crescimento e diferenciação celular dérmica, alterações bioquímicas, imunológicas e vasculares, bem como a relação ainda não compreendida com o estado emocional [1]. Apesar de ter sua patogenia pouco conhecida, é a doença mediada por células T mais frequente do ser humano e uma das enfermidades autoimunes mais comuns [2].

Antigamente era muito confundida com a hanseníase antes de ser avaliada de maneira mais específica, o que causava grande desconforto físico e psíquico aos doentes e implicava numa série de restrições adaptativas pela reação de rejeição da sociedade [3].

Ainda que investigações a respeito do desenvolvimento patológico da doença continuem em execução, existe uma lacuna quanto às informações sobre sua diferenciação de outras dermatites, manifestações clínicas e opções terapêuticas acessíveis. Assim, desenvolveu-se o seguinte estudo no intuito de englobar grande parte do conhecimento

já adquirido a respeito da psoríase, tentando desvendar alguns mecanismos do organismo do portador da doença.

## HISTÓRICO DA PSORÍASE

O termo psoríase vem do grego *psoriasis*, que significa erupção samentá. Acredita-se que um dos primeiros relatos da psoríase foi realizado por Hipócrates (460-375 a.C.), que descreveu lesões com características semelhantes à psoríase, e as classificou como “erupção escamosa”, denominando-as de *lopoi*, (do grego *lepo*- descamar) [4].

A psoríase até aproximadamente o final do século XVIII era classificada como hanseníase e os doentes acometidos eram submetidos ao isolamento, preconceito e marginalização em meio à sociedade [5].

Na década de 70, detectaram a participação das células sanguíneas por meio do desenvolvimento da imunologia celular. As descobertas mais recentes que levaram ao conceito atual da psoríase são baseadas nas investigações realizadas em 1982, que demonstraram a presença e importância das células T e suas funções nas lesões de psoriásicas. Deste modo, a doença passou a ser definida como uma “confusão” imune fundamentada em detecções imuno-histopatológicas de anticorpos e complementos depositados na placa córnea da pele psoriática [6].

Ainda que existam diversos estudos que buscam respostas a respeito da patogênese da psoríase, sua causa ainda permanece incerta. Contudo, as células que auxiliam na diferenciação do próprio e não-próprio, denominadas linfócitos T (LT), estão em evidência em todas as fases da doença, pois mantêm a resposta inflamatória ativa e o resultado às terapias que tem como alvo as células T indicam que essas estão relacionadas a patogênese da doença [6].

Entre os aspectos de sua multipatogenia não estabelecida ao certo vêm sendo confirmado através de pesquisas recentes a correlação entre o sistema imune e o sistema nervoso central, apesar de não esclarecerem ainda em qual fase da doença essa correlação acontece. Assim, tem-se como única prova o confronto das interações entre os processos psicológicos, sistema nervoso central e pele [7].

<sup>1</sup> Bruna de Sousa Brandão Lima, Student of Biomedicine of the Faculty Anhanguera Educacional. QS 01 Street 212 Lotes 11/13/15, 70310-500, Águas Claras. Brasília/DF, Brazil. bruna.brandao@aedu.com

<sup>2</sup> Marcus Alisson Araújo da Cunha, Professor of the Faculty Anhanguera Educacional. QS 01 Street 212 Lotes 11/13/15, 70310-500, Águas Claras. Brasília/DF, Brazil. marcus.cunha@aedu.com

<sup>3</sup> Marcia Silva de Oliveira, Full Professor of the Faculty Anhanguera Educacional. QS 01 Street 212 Lotes 11/13/15, 70310-500, Águas Claras. Brasília/DF, Brazil. Full Researcher of the Center for Studies in Education and Health Promotion, University of Brasília – NESPROM/UnB. Campus Universitário Darcy Ribeiro s/n, set 07, room 34, 70.910-900, Asa Norte. Brasília/DF, Brazil, professora\_df@hotmail.com

## PELE

A pele é composta por três camadas, epiderme, derme e hipoderme. A epiderme é essencialmente composta por queratinócitos (células que compõem a camada protetora da pele, a córnea), melanócitos (responsáveis pela pigmentação), e as células de Langherans, que são de grande importância na proteção imunitária e nas extremidades nervosas que estão diretamente ligadas ao sistema nervoso central e controlam a maioria das funções da pele [3].

A renovação da pele, do nascimento a morte celular, ocorre de forma contínua, lenta e invisível, a cada 28 ou 30 dias. Ela se renova com a formação de novas células na sua camada inferior e com o amadurecimento migram para a camada superior da pele ao longo de 30 dias soltando de maneira desaparecida [7].

Na pele psoriásica, esse processo se acelera e as células alteradas podem atingir a camada mais superficial em um período de 3 a 5 dias. Essas células se acumulam compondo placas esbranquiçadas com eritrodermia (causada pelo aumento da irrigação sanguínea) dando origem as lesões típicas da doença [8].

Sabe-se que a diferenciação errônea das células epidérmicas associadas à hiperproliferação dos queratinócitos ocorre devido ao aumento da quantidade de fator de crescimento epidérmico (EGF), de fator de crescimento e transformação alfa (TGF-alfa) e da participação de citocinas pró- inflamatórias (IL-1, IL- 6, IFN-gama), que atuam como estimulantes à mitose e morte para essas células [9].

Outro mecanismo implicado seria a falha na resposta dos queratinócitos presentes nas lesões de psoríase às citocinas inibitórias (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ ) produzidas por linfócitos CD8 [1].

Mesmo com essas informações não se sabe ao certo se realmente esses mecanismos citados são causadores da psoríase, não há comprovação exata da causa desta multiplicação celular. Sabe-se somente que a resposta imunológica anormal é responsável pelo dano tecidual, resultado da disfunção dos queratinócitos. Portanto, a hipótese mais aceita para causa da psoríase é que seja uma doença ativada pelo sistema imune inato, que é responsável por receber sinais para sanar qualquer dano na pele, seja ele por infecção, radiação ou trauma [10]. A figura 2 apresenta os aspectos histológicos da psoríase.

## ASPECTOS IMUNOLÓGICOS

A transmissão de sinais para o sistema imune pode ocorrer através de várias formas como danos na pele, traumas, radiação e algumas vezes o quadro é influenciado por mudanças climáticas, fórmulas medicamentosas, uso de

álcool, fumo, obesidade ou até mesmo alterações da própria pele na constituição dos queratinócitos [11].

A partir desses sinais que ocorrem as alterações desencadeadoras do processo inflamatório, onde o desenvolvimento epidérmico acontece como resultado do estímulo dos queratinócitos por citocinas secretadas por linfócitos T ativados [12]. Os queratinócitos podem também conduzir perturbações nas interações queratinócitos-linfócitos T, que produzem uma reação inflamatória com alta demanda de células T ativadas [13].

Para compreensão do processo inflamatório é necessário uma análise dos meios utilizados pelo sistema imunológico para chegar até a inflamação. Primeiramente acontecem interações entre o sistema imunológico inato (queratinócitos, células dendríticas- CD, macrófagos, neutrófilos, mastócitos, células endoteliais), que é responsável pela primeira linha de defesa do organismo contra infecções, sendo capaz também de apresentar um conjunto de mecanismos de resistência a doença para qualquer tipo de patógeno e o sistema imune adquirido, representado pelos linfócito T [2].

Quando as células do sistema imune inato são ativadas produzem fatores de crescimento, quimiocinas e citocinas, as quais atuam sobre as células do sistema imune adquirido. Esse mesmo mecanismo pode ocorrer de forma contrária [14].

A participação dos linfócitos T (LT) se desenvolve em três episódios, ativação, migração das células para a pele e a ação das citocinas liberadas na derme e epiderme. Inicialmente o LT precisa de uma interação com a célula apresentadora de antígeno (APC), pois o sinal estimulatório principal consiste na ligação do antígeno a molécula do complexo de histocompatibilidade maior (MHC), classe I ou II [12].

Após serem ativadas, as células T expressam moléculas em sua superfície e se tornam células T efetoras ou efectoras de memória. As células T efectoras possuem o papel de ativar ou levar a célula alvo à morte e as células T de memória detém uma nova invasão de um antígeno recorrente [15].

Assim, as células T efectoras migram para o local estimulado pelo agente desencadeante da ação, exercem suas funções e morrem. No caso das células efectoras de memória, elas circulam produzindo citocinas efectoras pró-inflamatórias entre a pele e a circulação [9].

Para a concretização da ativação linfocitária deve ser constituída uma “sinapse imune” entre proteínas da membrana da célula apresentadora de antígeno (APC) e do linfócito T. Ao serem ativados, os LT do portador da psoríase são diferenciados preferencialmente em LTCD4+ tipo 1 (LTh1; produtores de INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-2) e LTCD8+ tipo 1 (LTc1; produtores de TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , perforinas e granzima B), na psoríase esse processo de

diferenciação e criação das células T pode ser denominado de “fase de sensibilização” [16].

As citocinas possuem sua classificação devido a sua capacidade de estímulo principalmente no caso da imunidade mediada por células. As células Th17, consideradas como uma nova linhagem de células T, são ativadas pelas células CD4, que ainda não sofreram quaisquer ativação de antígeno e estão circulando entre a corrente sanguínea e o linfonodo apenas por estímulo de citocinas como: TGF- $\beta$ , IL-6, IL-21 e IL-23 [6].

Os linfócitos T CD4+ e CD8+, que são os grandes participantes do processo imunológico da psoríase, são capazes de produzir citocinas na linhagem Th1 e Th2. Quando há estimulação por IL-12, ocorre a produção do tipo Th1 e a supressão da linhagem Th2 e Th17, e se a estimulação for por IL-4 há indução na diferenciação na linha Th2 [15].

Há indicações de que certas patologias inflamatórias de pele, como a psoríase, recebem influência do estresse oxidativo [17]. Na pele saudável os queratinócitos são os primeiros alvos de agentes pró-oxidantes e simultaneamente exprimem heme oxigenase (HO) (enzima que tem um importante papel fisiológico, regulando os níveis de hemoproteínas e protegendo as células da agressão oxidativa). A derme psoriásica possui grande expressão de HO, porém com papel indefinido, existe apenas a hipótese do desequilíbrio no sistema oxidante-antioxidativo [14].

De forma mais simplificada, as sinapses que ativam o sistema imunológico atuam na ativação dos queratinócitos, a partir de um trauma mecânico, libera citocinas (TNF- $\alpha$ ) e proteínas de choque térmico. As citocinas TNF- $\alpha$  ativam as células dendríticas, na derme e na epiderme, que depois de ativadas produzem IL-12 e IL-23. As interleucinas 12 favorecem a proliferação dos LTh1 e a IL 23 beneficiam o desenvolvimento do LTh 17. Essa proliferação pode ser atribuída às diminuições de LT reguladores; que são responsáveis pela supressão da ativação desses linfócitos [15]. As células dendríticas dérmicas funcionam também como células apresentadoras de antígenos para os linfócitos T e como células inflamatórias grandes produtoras de IL-20 (sintetase indutora da produção de óxido nítrico), assim como IL-23 e TNF- $\alpha$  [16].

A IL-20 induz a proliferação dos queratinócitos; a IL-23 favorece Th17 e a produção de IL-22 e IL-6 que também estimulam a proliferação dos queratinócitos. Além da IL-17 que estimula os queratinócitos a produzirem defensinas (proteínas que impedem a infecção das lesões) [7].

O desenvolvimento dos LTh1, motivado pela ação da IL-12, leva a produção de TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$ . O INF- $\gamma$  também estimula a produção de IL-12, IL-8, IP-10, IL-23, defensinas e sintetase indutora da produção de óxido nítrico pelos queratinócitos e células dendríticas (Figura 1) [11].

Interferons, TNFs e interleucinas (IL-20), são ativadores de fatores de transcrição, os quais na psoríase controlam diversos grupos de genes que codificam vários grupos mediadores inflamatórios [3].

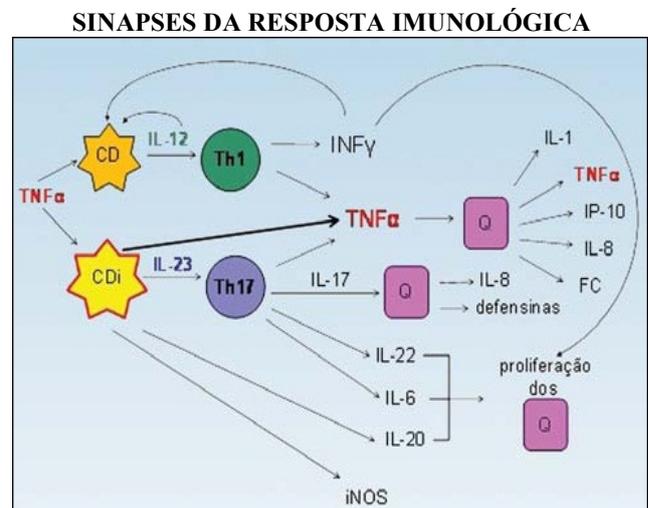


FIGURA 1  
PRINCIPAIS PROTEÍNAS PRODUZIDAS PELAS CÉLULAS DENDRÍTICAS (CD) E CÉLULAS DENDRÍTICAS MIELOÍDES DO TIPO INFLAMATÓRIO (CDi), LINFÓCITOS T AUXILIARES TIPO 1 (Th1), LINFÓCITOS T AUXILIARES TIPO 17 (Th17) E QUERATINÓCITOS (Q) NA PSORÍASE. FC: FATORES DE CRESCIMENTO; iNOS: SINTETASE INDUTORA DA PRODUÇÃO DE ÓXIDO NÍTRICO [11].

## REFERENCES

- [1] Arruda, C.S.; Nogueira, E.; Oliveira, M.S. et al. “Avanços e desafios da enfermagem na produção científica sobre psoríase”, *Rev Bras Enferm.* Brasília, 2010; 63(2):264-73.
- [2] Duarte G.V.; Follador, I.; Cavalheiro C.M.A.; Silva T.S.; Oliveira M.F.S.P.; “Psoríase e obesidade: revisão de literatura e recomendações no manejo”, *An Bras Dermatol.* 2010; 85 (3): 355-60.
- [3] Silva, J.D.T.; Müller, M.C. “Uma interação teórica entre psicossomática, stress e doença crônica de pele”, *Est Psicol.* Campinas, São Paulo. 2007. Vol.24, n.2.
- [4] “Sociedade Brasileira de Dermatologia”, *Consenso Brasileiro de Psoríase.* 1ª ed. Rio de Janeiro, 2009.
- [5] Romiti, R.; Maragno, L.; Arnone, M.; Takahashi, M.D.F. “Psoríase na infância e na adolescência”, *An Bras Dermatol.* 2009;84(1):9-22.
- [6] Lima, H.C. “Papel das células T reguladoras no desenvolvimento de dermatoses”, *An Bras Dermatol.* 2006; 81(3):269-81.
- [7] Rodrigues A. P.; Teixeira R. M.; “Desvendando a psoríase”, *RBAC,* Santa Catarina, v.41, nº4, p. 303-309, 2009.
- [8] Sabbag, C.Y. “A Pele Emocional- Controlando a Psoríase”, São Paulo: *Iglu, Editora LTDA,* p. 176, 2006.
- [9] Carneiro S.C.S. [tese-doutorado] “Psoríase: mecanismos de doença e implicações terapêuticas”, São Paulo: *Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;* 2007.

- [10] Diamantino F.; Ferreira A.; “Perspectivas futuras no tratamento da psoríase”, *Acta Med Port.* 2011; 24(6): 997-1004.
- [11] Sanchez, A.P.G. “Imunopatogênese da psoríase”. *An Bras Dermatol.* 2010; 85(5): 747-9.
- [12] Nickoloff, B.J.; Nestle, F.O. “Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities”, *J Clin Invest.* 2004; 113: 1664-75.
- [13] Arruma, L.; Ypiranga, S.; Martins, G. A. “Tratamento sistêmico da psoríase – Parte II: imunomoduladores biológicos”, *An Bras Dermatol.* 2004; 79(4): 393-408.
- [14] Lowes, M.A.; Bowcock, A.M.; Krueger, J.G. “Pathogenesis and therapy of psoriasis”, *Nature.* 2007; 445:866-73.
- [15] Hennino, A.; Vocanson, M.; Chavagnac, C.; Sant-Mezard, P.; et al. “Fisiopatologia da dermatite de contato alérgica: papel das células TCD8 efectoras e das células TCD4 regulatórias”, *An Bras Dermatol.* 2005; 80 (4): 335-47.
- [16] Sabat, R.; Philipp, S.; Höflich, C.; et al. “Immunopathogenesis of psoriasis”, *Ex. Dermatol.* 2007; 16: 779-8.
- [17] Araújo, M. L. D.; Burgos, M. G. P. A.; Moura, I. S. C. “Influências nutricionais na psoríase”, *An Bras Dermatol.* 2009; 84(1): 90-2.
- [18] Author's Last name, First initial, Middle initial, "Title", *Journal or book (italics)*, Vol, No #., date, pp.