

Ingrés d'Acadèmics corresponents

LA PSORIASIS AL SEGLE XXI

Carlos Ferrándiz Foraster

Catedràtic de Dermatologia. Universitat Autònoma de Barcelona. Cap de Servei de Dermatologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

La psoriasi és una terrible malaltia que malgrat no tenir un gran impacte en el que es refereix a l'esperança de vida, sí que en té pel que fa a qualitat de vida relacionada amb la salut. Serveixi com a exemple el ja clàssic estudi de Rapp et al¹ que compara l'impacte en el component físic i mental de la psoriasi en relació a altres 10 malalties de reconegut prestigi en aquest camp. Doncs bé, el resultat va ser que la psoriasis es va veure superada només per la insuficiència cardíaca en el component físic i per la depressió i malaltia pulmonar crònica en l'aspecte mental. Potser per fer-se una idea encara més clara valgui la pena dir que fins a un 10% de malalts en les formes severes de la malaltia van manifestar haver tingut idees suïcides en algun moment de la seva vida².

No obstant això aquest desolador panorama va començar a canviar en l'últim quart del segle passat i de forma radical a principis del present segle com a conseqüència del desenvolupament de la recerca traslacional que, en la conceptualització actual, preveu un flux bidireccional des de la capçalera del malalt al laboratori i viceversa el que va propiciar que clínics i investigadors bàsics treballant conjuntament i recolzats en els avenços tecnològics haguem aconseguit uns resultats terapèutics tan espectaculars com els que hem tingut la sort d'experimentar, amb un canvi radical en la vida dels nostres pacients. No oblidem que en els últims 35 anys, s'han desenvolupat més tractaments per la psoriasi que per a qualsevol altra malaltia³.

Per comprendre els avenços apareguts en el tractament de la psoriasi cal fer un breu recordatori històric de com ha canviat la hipòtesi patogènica d'aquesta malaltia en els darrers anys:

El substrat patològic de la psoriasi ve definit per dos fets fonamental: Una hiperplàsia epidèrmica i un infiltrat limfocitari en la dermis i epidermis, pel que durant molts anys es va especular si l'esdeveniment primari era un o altre, o dit d'una altra manera si cabia

considerar la psoriasi com una malaltia mediata per limfòcits o queratinòcits.

Fins als 80 es va pensar que la cèl·lula crucial era el queratinòcit, basat en les prominents alteracions epidèrmiques visibles tant clínica com histològicament. El mecanisme proposat va ser que els queratinòcits tenien unes alteracions intrínseques anormals que el conduïen a una replicació incontrolada amb una anormal diferenciació, proliferació i recanvi epidèrmic que si normalment és de 28 dies, a la pell psoriàsica era de 3-5 dies⁴. Això portava de forma secundària a una inflamació crònica que atrauria cèl·lules immunològiques a la pell de forma inespecífica.

Vist això no és d'estranyar que els tractaments que es van emprar inicialment a la psoriasi anessin dirigits principalment a pal·liar aquestes alteracions epidèrmiques amb l'ús de potents reductors com el quitrà i els seus derivats, el ditranol i més tard moduladors de la proliferació i diferenciació epidèrmica com els retinoids i anàlegs de la vitamina D tòpics. També des del punt de vista de tractament sistèmic el primer fàrmac utilitzat va ser el metotrexat, amb la idea de reduir l'exagerada activitat mitòtica dels queratinòcits epidèrmics.

És de destacar que la utilització d'alguns dels tractaments esmentats es va basar en la serendipitat que no és més que un descobriment afortunat i inesperat que es produeix quan s'està buscant una altra cosa diferent. Això va ocórrer per exemple amb els anàlegs de la vitamina D en observar que un pacient raquític i amb psoriasi millorava la seva malaltia cutània al tractar el seu raquitisme.

No obstant això una sèrie d'evidències clíniques i experimentals van conduir a un gir de 180 graus al nostre enteniment dels mecanismes patogènics que operen en aquesta malaltia considerant des de llavors que el fet principal i primari era una activació aberrant del sistema immune que de forma secundària produïa la hiperplàsia epidèrmica, el que va conduir a un canvi radical en el tractament de la malaltia⁵.

Però ¿quines van ser les evidències que ens van portar a aquest canvi en el concepte patogènic de la psoriasis?

En primer lloc en estudis microscòpics seqüencials es va posar en evidència que les cèl·lules inflammatòries apareixien a la pell psoriàsica abans que la hiperplàsia epidèrmica es fes patent⁶. Després amb l'adveniment dels anticossos monoclonals i la immunohistoquímica, en la dècada dels 70 del passat segle, es va iniciar el fenotipat d'aquestes cèl·lules observant que la majoria eren cèl·lules T que a més expressaven marcadors d'activació persistent com el receptor de la IL-2 i l'HLA-DR i que la majoria de les cèl·lules T pertanyien als subtipus Th1 i Th17 i s'acompanyaven de nombroses cèl·lules dendrítiques⁷.

Paral·lelament observacions clíniques casuals i fortuïtes van recolzar la base immunològica de la psoriasi. Així es va observar que pacients sense psoriasi que rebien un TMO d'un pacient amb psoriasi desenvolupaven la malaltia i inversament pacients amb psoriasi que rebien un TMO d'un pacient sa experimentaven una gran millora de la psoriasi^{8,9}. De la mateixa manera i també partint de la capçalera del malalt i fruit de la casualitat s'observa que pacients receptors d'un trasplantament renal, d'altra banda afectes de psoriasi, aquesta malaltia millorava espectacularment en rebre ciclosporina A (fàrmac que inhibeix la proliferació de cèl·lules T y la producció de citocines), com a profilaxi del rebuig d'òrgan, el que va propiciar el disseny d'estudis que van demostrar que la ciclosporina a través de les seves accions inhibidores sobre les cèl·lules T era un tractament efectiu contra la psoriasi^{10,11}.

Paral·lelament a aquesta sèrie de fets clínics i de laboratorise suma als anys 90 les evidències derivades de la ciència experimental basada en el desenvolupament d'un model animal de psoriasi representat pel ratolí SCID (Ratolí amb immunodeficiència combinada severa) en què es veu el desenvolupament de psoriasi a pell normal, provinent de pacients amb psoriasi, implantada a aquest ratolí, al que se li administren cèl·lules T activades del donant i el que és molt important és que les lesions es desenvolupen sense alteracions epidèrmiques prèvies¹².

No obstant això faltava encara la prova més important que no era altra que demostrar què passava en els pacients psoriàsics quan eren tractats amb fàrmacs capaços d'inhibir o eliminar les cel T i la cascada inflammatòria.

En aquest sentit el pas més concloent va derivar d'un experiment clínic utilitzant la DAB389-IL2 (una

proteïna de fusió formada per aminoàcids de la IL-2 humana i fragments citotòxics de la toxina diftèrica) que actuarà només sobre les cèl·lules que expressen CD25, el receptor d'alta afinitat de la IL-2, precisament els limfòcits activats, i sense cap acció sobre altres tipus cel·lulars¹³. La millora que van experimentar alguns pacients va ser la prova definitiva que era una malaltia inflammatòria mediada per limfòcits T¹⁴.

És curiós conèixer el fet que un cop acceptat el paper central del limfòcit T a la psoriasi es tornés sobre els medicaments tradicionals per replantejar el seu mecanisme d'acció terapèutic, i avui es pot afirmar que les teràpies tradicionals més efectives en la psoriasi incloent UVB, PUVA, metotrexat i ciclosporina A tenen potents accions supressives sobre els limfòcits T ja sigui prevenint l'elaboració de citocines inflammatòries o per accions citotòxiques selectiva sobre els limfòcits T⁵.

Bé tot aquest cúmul d'evidències ens ha portat a considerar avui a la psoriasi com una malaltia inflammatòria de base immunològica, que resulta de la interacció de la immunitat innata representada per cèl·lules dendrítiques i queratinòcits i l'adquirida representada a la psoriasi pels limfòcits Th1 i Th17⁷.

Segons el concepte actual¹⁵ l'actuació de certs factors, tot i no ben definits, sobre els queratinòcits d'individus genèticament predisposats fa que s'alliberin pèptids antimicrobians i altres substàncies que formen agregats amb DNA autòleg al mateix temps que alliberen citocines i quimiocines proinflamatories.

Aquests agregats permeten l'activació de les cèl·lules dendrítiques plasmocitoides, les quals alliberaran IFN-alfa que activarà altres subpoblacions de cèl·lules dendrítiques que al seu torn alliberaran IL-12 i IL-23 les quals produiran la diferenciació i proliferació clonal de limfòcits Th1 i Th17 que migraran a la pell i alliberaran una sèrie de citocines (INF-gamma i TNF-alfa per part dels limfòcits Th1 i IL-17 i IL-22 per part dels Th17) que potenciaran la vasodilatació i l'angiogènesi alhora que la activació i proliferació dels queratinòcits epidèrmics perpetuant així el cercle viciós de la inflamació.

Aquest canvi en el paradigma patogènic de la psoriasi, al costat dels avenços en la bioenginyeria ha obert la porta a altres medicaments de disseny (agents biològics) dirigits a dianes molt concretes capaços d'interferir amb l'activació dels limfòcits T o alliberament del les citocines que participen a la cascada inflammatòria que opera a la psoriasi. Aquests nous medicaments

són els agents biològics representats per anticossos monoclonals i proteïnes de fusió destinats al bloqueig de citocines, o el seu receptors, que juguen un paper clau en la patogènia de la psoriasi¹⁶.

Actualment, a Europa ja disposem de 4 agents biològics, 3 que van dirigits al bloqueig del TNF-alfa (infliximab, etanercept i adalimumab) i un altre al bloqueig de la p40 (ustekinumab), proteïna que constitueix un dels braços d'un dímer que comparteixen les interleucines 12 i 23 i que al inhibir-les evita la proliferació i diferenciació dels limfòcits Th1 i Th17. Però a més ja estem en la fase III de desenvolupament clínic d'altres agents biològics que actuen aigües avall a la cascada inflammatòria com són els agents biològics anti-IL17 i el seu receptor i en fase més inicial de desenvolupament agents biològics sent la diana la IL-22¹⁷.

Amb tot aquest desenvolupament ens hem plantat al segle XXI amb un gran canvi en el concepte patogènic de la psoriasi que ha condicionat un canvi radical en les estratègies terapèutiques, passant de tractaments moltes vegades empírics i poc específics en el seu mecanisme d'acció, agrupats en la actualitat sota el terme de tractaments sistèmics tradicionals per a la psoriasi (fototeràpia, metotrexat, acitretina i ciclosporina) a tractaments patogènics i específics, dirigits a dianes molt concretes, amb els anomenats agents biològics.

Per comprendre l'abast d'aquest canvi cal primer que destaquem les característiques més importants de la psoriasi que han de ser considerades en la presa de decisions terapèutiques com són¹⁸: en primer lloc la seva extrema cronicitat, amb alt impacte en la qualitat de vida i poc en l'esperança de vida, i la manca de cura definitiva el que obliga a tractament ininterromput per obtenir un control continu de la malaltia. Això no podia aconseguir-se amb els tractaments tradicionals en posseir la majoria una toxicitat acumulada específica d'òrgan que impedia el seu ús continuat durant llargs períodes (com és el cas de la toxicitat hepàtica pel metotrexat i els retinoids, la toxicitat renal per la ciclosporina, la carcinogènesi cutània amb la fototeràpia) al que cal afegir la teratogènia dels retinoids (fins a 3 anys després de la última dosi)¹⁹; en segon lloc l'alta freqüència de comorbiditats de la psoriasi com hipertensió arterial, diabetis, dislipèmia, obesitat, fetge gras depressió i síndrome metabòlica, que contraindiquen bastants de les teràpies considerades tradicionals²⁰. Així els pacients

amb HTA no poden rebre ciclosporina, els dislipèmics no poden ser tractats amb retinoids ni Ciclosporina, en els hepatòpates està contraindicat l'ús ininterromput a llarg termini amb metotrexat i retinoides, i finalment un altre factor a considerar és la poca disponibilitat d'alguna de les estratègies com és el cas de la fototeràpia.

Així fins a l'inici del present segle només disposàvem de teràpies que comportaven toxicitat d'òrgan acumulativa, que obliguen a estratègies terapèutiques rotacionals i tractaments intermitents, i amb efecte negatiu en les comorbiditats, el que va condicionar que la majoria de pacients es mostren insatsfets amb aquests tractaments ja que el perfil de seguretat limitava el seu ús continuat a llarg termini no permetent el control continu de la malaltia.

La pregunta és ¿Què ens aporten els biològics que no aconseguim amb els clàssics?

La resposta és fàcil¹⁶ ja que han mostrat taxes d'eficàcia a curt i llarg termini majors que els tractaments sistèmics tradicionals i amb una major rapidesa d'acció, el que afavoreix enormement l'adherència al tractament. Les taxes o risc d'efectes adversos a curt i mig termini són, en conjunt, menors que els tractaments tradicionals. Són fàrmacs que no tenen toxicitat acumulada específica d'òrgan el que permet el seu ús ininterromput. No influeixen negativament en les comorbiditats relacionades amb la psoriasi i gairebé no tenen interaccions farmacològiques, tema important en malalties cròniques. A més són de gran comoditat en la posologia, malgrat la seva administració via subcutània.

Com hem dit al no tenir toxicitat específica d'òrgan, donen la possibilitat de tractament ininterromput, amb control continu de la malaltia i sense evidència d'increment de taxes d'efectes adversos (si exceptuem infeccions lleus), amb un canvi radical en la qualitat de vida d'aquests pacients.

Vist això un pot creure que hem fet diana en el tractament de la psoriasi i que possiblement no anirem molt més enllà. No és així, doncs tot i que s'ha avançat molt i aconseguit el control més o menys continu de la malaltia, fet impensable a finals del passat segle, no s'ha aconseguit encara la curació i queden encara temes per resoldre. Entre ells hi ha la possibilitat de problemes a molt llarg termini en termes de risc de càncer i infeccions greus, derivats d'una immunosupressió crònica. També falta resoldre el tema de la immunogènicitat

d'aquests fàrmacs que comporta, amb el temps, a una pèrdua d'eficàcia que si bé no arriba a aconseguir l'indesiderables importants, sol presentar-se en cert grau²¹. A més i no menys important, hi ha el problema del cost, enorme, principalment si el comparem amb el cost dels tractaments tradicionals i probablement no assumible en la seva totalitat pel sistema nacional de salut, encara que aquesta mateixa reflexió es podria fer amb el tractament d'altres malalties²².

La preocupació pel cost és tan important que ha portat que a Europa la indicació d'aquests agents sigui reservat als pacients amb psoriasi severes que no responguin, mostrin intolerància o presentin alguna contraindicació al tractament tradicional, el que no ha passat en els EUA on, d'altra banda, només els pacients amb importants recursos econòmics poden accedir²³.

En conclusió, des del punt de vista mèdic no hi ha dubte que els agents biològics han representat un gran avanç en el tractament d'aquesta malaltia i la millor prova és el dia a dia de la pràctica clínica, on veiem un canvi radical en la salut física i mental dels pacients, abans sempre tristos, decaïguts, pessimistes i preocupats i ara molt millorats en aquests aspectes. El repte queda per a les autoritats sanitàries si tenim en compte que a Espanya amb una prevalença del 1.5%, hi ha uns 650.000 psoriàsics i al voltant del 30% (uns 180.000) acabaran en tractament biològic per patir formes moderades / severes²⁴. No serveix dir que molts d'ells poden controlar-se amb els tractaments tradicionals. Cal ser realistes i tard o d'hora la majoria acabaran en tractament amb agents biològics, ja que les dosis lliars tòxiques per als tractaments tradicionals, a partir de les quals el risc de toxicitat específica d'òrgan és considerable, s'aconsegueix en pocs anys de tractament.

Bé, tot i els avenços haguts fins i tot queda un llarg camí per recórrer. Només amb l'esforç conjunt i coordinat d'investigadors bàsics, clínics especialistes, indústria farmacèutica i autoritats sanitàries del sistema nacional de salut, unint esforços i voluntats aconseguirem consolidar i tot millorar els avenços apareguts en el repte terapèutic que sempre ha estat la psoriasi, sense oblidar que cal articular els mecanismes necessaris per garantir que cap pacient que mereixi el tractament quedi fora d'aquesta cobertura.

BIBLIOGRAFIA

1. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reiboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:401-7.
2. Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, Kirkby S, Ellis CN. Suicidal ideation in psoriasis. *Int J Dermatol* 1993;32:188-90.
3. Lebwohl M. New developments in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 2002; 138:686-8.
4. Mansbridge JN, Knapp AM. Changes in keratinocyte maturation during wound healing. *J Invest Dermatol* 1987; 89:253-63.
5. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologics agents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:1-23.
6. Braun-Falco O, Schmoekel C. The dermic inflammatory reaction in initial psoriatic lesions. *Arch Dermatol Res* 1977;258:9-16.
7. Perera GK, Di Meglio P, Nestle FO. Psoriasis. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2012;7:385-422.
8. Eady DJ, Burrows D, Bridges JM, Jones FG. Clearance of severe psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Dermatol* 1990;300:908.
9. Gardembas-Pain M, Ifrah N, Foussard C, Boasson M, Saint Andre JP, Verret JL. Psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol.* 1990;126:1523.
10. Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA, Billings JK, Brown MD, Headington JT, Cooper KD, Baadsgaard O, Duell EA, Annesley TM, et al. Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study. *JAMA* 1986;256:3110-6.
11. Griffiths CE, Powles AV, Leonard JN, Fry L, Baker BS, Valdimarsson H. Clearance of psoriasis with low dose of cyclosporine. *Br Med J.* 1986; 293:731-2.
12. Nickoloff BJ, Kunkel SL, Burdick M, Strieter RM. Severe combined immunodeficiency mouse and human psoriatic skin chimeras. Validation of a new animal model. *Am J Pathol.* 1995;146:580-8.
13. Waters CA, Snider CE, Itoh K, Poisson L, Strom TB, Murphy JR, Nichols JC. DAB486IL-2 (IL-2 Toxin) selectively inactivates high-affinity IL-2 receptor-bearing human peripheral blood mononuclear cells. *Ann NY Acad Sci* 1991; 30;636:403-5.
14. Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, Estes L, Woodworth TG, Gottlieb AB, Krueger JG. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med* 1995;1:442-7.

15. Puig L, Julià A, Marsal S. Psoriasis: bases genéticas y patogénicas. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;Actas Dermosifiliogr. 2013 Jan 28. doi:pil: S0001-7310(12)00543-1. 10.1016/j.ad.2012.11.006. [Epub ahead of print]
16. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Boada A. A new era in the management of psoriasis? The Biologics: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010; 28:81-7.
17. Gudjonsson JE, Johnston A, Ellis CN. Novel systemic drugs under investigation for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:139-47.
18. Ferrándiz C. Tratamiento de la psoriasis moderada/severa. Donde estábamos, donde estamos y adónde vamos. *Piel* 2013;28:257-59
19. - Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 272-84
20. - Daudén I, Castañeda S, Suárez C, García-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, Ferrándiz C, Puig L, Sánchez-Carazo JL. Clinical practice guideline for an integrated approach to psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 103:100-10.
21. - Carrascosa JM. Immunogenicidad en terapia biológica: implicaciones en dermatología. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104:471-9.
22. - Ferrándiz C, García A, Blasco AJ, Lázaro P. Cost-efficacy of adalimumab, etanercept, infliximab and ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:768-77.
23. - Puig L, Borda X, Carrascosa JM, Daudén I, Ferrándiz C, Hernanz JM, et al. Documento de consenso sobre evaluación y tratamiento de la psoriasis moderada/grave del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100:277-86.
24. - Ferrándiz C, Borda X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandia A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001; 15:20-3.