

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

**QUANTIFICAÇÃO DE MASTÓCITOS EM LESÕES DE PSORÍASE E CORRELAÇÃO
COM A INTENSIDADE DO PRURIDO APRESENTADO PELOS PACIENTES COM
ESTA DERMATOSE**

Letícia Pargendler Peres

Orientadora: Prof^a Tania F. Cestari

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre

2015

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

**QUANTIFICAÇÃO DE MASTÓCITOS EM LESÕES DE PSORÍASE E CORRELAÇÃO
COM A INTENSIDADE DO PRURIDO APRESENTADO PELOS PACIENTES COM
ESTA DERMATOSE**

Letícia Pargendler Peres

Orientadora: Profa. Tania Ferreira Cestari *

Colaboradores: Prof. André Cartell**

Dra. Nicolle Gollo Mazzotti***

* Professora titular do Departamento de Medicina Interna - Dermatologia - da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

** Professor adjunto do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

*** Médica dermatologista mestre em Ciências Médicas - UFRGS

Peres, Leticia Pargendler

Quantificação de mastócitos em lesões de psoríase e correlação com a intensidade do prurido apresentado pelos pacientes portadores desta dermatose /

Leticia Pargendler Peres; orient. Tania Ferreira Cestari -- 2015.

86 f.: il. color.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. Psoríase. 2. Mastócitos. 3. Prurido. I. Cestari, Tania Ferreira, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

À minha mãe, Miriam, responsável por despertar o meu amor pela dermatologia. Tenho muito orgulho de ser tua aprendiz e minha admiração por ti cresce a cada dia. Não tenho palavras para agradecer por todo apoio e incentivo, sempre ofertados com muito amor e carinho.

Ao meu pai, Alberto, que sempre foi um pai muito amoroso e carinhoso. Te admiro muito pelos teus valores e pelo teu caráter. Obrigada por estar sempre ao meu lado, sendo meu grande conselheiro.

Ao meu amado companheiro Felipe, uma das pessoas mais dedicadas e competentes que já conheci. A tua paixão pela medicina e pela pesquisa são contagiantes. Obrigada pelo apoio, amor, cumplicidade e amizade. Teu auxílio e incentivo foram fundamentais para a elaboração e conclusão deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

À Professora Dra. Tania Cestari, minha estimada orientadora e profissional a quem admiro desde minha infância, agradeço pelo apoio e incentivo. Agradeço também por ter me introduzido no mundo científico e por todos os ensinamentos que aprimoraram minhas habilidades como médica dermatologista.

À Dra. Nicolle Gollo Mazzotti, minha gratidão pela idealização do projeto e por toda atenção e empenho para ele dedicados.

Ao Professor André Cartell, o meu agradecimento por aceitar o convite em participar deste projeto, viabilizando sua execução. Agradeço também por ter me ensinado de forma prazerosa os princípios e conceitos básicos da patologia, sem os quais não teria conseguido minha aprovação no TED.

À Flávia Rejane Giusti, responsável pelos cortes das lâminas e suas colorações, realizados no laboratório de Patologia Experimental do HCPA e sua colega Emily Ferreira Salles.

À Fabiana Bazanella de Oliveira pelo auxílio na coleta de dados e de pacientes.

Aos meus queridos colegas de residência e amigos Juliano Peruzzo, Kelli Wagner Gomes, Monike Vieira, Tatiana Aline Berger Schimitt, bem como nossos R2 Clarissa Reinehr, Fernanda Nazar, Flávia Boff, Geórgia Padulla e Timóteo Dorn, agradeço pelo auxílio na seleção dos pacientes e pelo convívio divertido e harmonioso na zona 13.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AS - Ácido salicílico

BSA - *Body Surface Area* (área de superfície corporal)

DLQI- *Dermatology Life Quality Index* (índice de qualidade de vida em dermatologia)

EAV- Escala Análogo Visual

HCPA- Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IC - Intervalo de confiança

IHQ- Imunohistoquímica

INF- γ - *Interferon Gamma* (interferon gama)

LCD - *Líquor Carbonis Detergens*

MC - *Mast Cells* (mastócitos)

MTX- Metotrexato

PASI - *Psoriasis Area and Severity Index* (índice de área e severidade da psoríase)

SNC - Sistema nervoso central

TNF- α - *Tumor Necrosis Factor Alpha* (fator de necrose tumoral alfa)

VEGF- *Vascular Endothelial Growth Factor* (fator de crescimento vascular endotelial)

LISTA DE FIGURAS

Revisão da literatura

- Figura 1: Participação de TNF- α e IL-12 no recrutamento e ativação de linfócitos T 16
- Figura 2: Psoríase em placas 18

Artigo em português

- Figura 1: Fragmento de pele com psoríase evidenciando mastócitos corados com C-kit (CD 117) em campo de 40x 50
- Figura 2: Mastócitos corados com giemsa em um campo de 40x 50
- Figura 3: Avaliação da quantidade de mastócitos utilizando as colorações de giemsa e C-kit conforme o método gráfico de Bland e Altman 53

Artigo em inglês

- Figure 1: Specimen of skin with psoriasis showing mast cells stained with C-kit (CD 117) in a field magnified 40x 71
- Figure 2: Mast cells stained with Giemsa in a field magnified 40x 71
- Figure 3: Analysis of mast cell counts after Giemsa and C-kit staining, using the Bland-Altman plot method 73

LISTA DE TABELAS

Artigo em português

- Tabela 1: Descrição dos valores máximo e mínimo, mediana e intervalo interquartilico das variáveis PASI, BSA, DLQI, EAV 47
- Tabela 2: Característica dos pacientes em relação ao PASI, EAV, DLQI e contagem de mastócitos 48
- Tabela 3: Quantificação de mastócitos em biópsias de pacientes com psoríase e prurido que usam e medicamentos ou não, coradas por diferentes técnicas 51
- Tabela 4: Dados demográficos e avaliação dos sintomas em pacientes com psoríase de acordo com a gravidade da doença avaliada pelo índice PASI com PASI acima e abaixo de 10 52

Artigo em inglês

- Table 1: Maximum and minimum values, medians and interquartile ranges for the variables PASI, BSA, DLQI and VAS 68
- Table 2: Results per patient for PASI, VAS, DLQI and mast cell counts 69
- Table 3: Mast cell counts in skin specimens stained with two techniques, from biopsies of patients with psoriasis and pruritus who do or do not use medications 72
- Table 4: Demographic data and assessment of symptoms in patients with psoriasis, by disease severity evaluated on the PASI index, with PASI above or below 10 72

RESUMO

Introdução: A psoríase é uma doença de caráter crônico e bastante prevalente. O prurido associado a ela é um sintoma muito frequente e de difícil controle, podendo trazer sérios prejuízos na qualidade de vida dos pacientes. Estudos prévios demonstraram o aumento na quantificação de mastócitos em lesões de psoríase, porém a associação entre a quantidade células mastocitárias e a intensidade do prurido na psoríase nunca foi avaliada.

Objetivo: Avaliar a associação entre a quantificação de mastócitos em lesões de psoríase e a intensidade do prurido apresentado pelos portadores dessa dermatose.

Pacientes e Métodos: Foram avaliados 29 pacientes com diagnóstico clínico de psoríase em placas, atendidos no ambulatório de Dermatologia do HCPA. Todos os participantes tiveram suas lesões quantificadas pelos índices PASI (Psoriasis Area and Severity Index) e BSA (Body Surface Area) e responderam a dois questionários: um para definição do impacto da psoríase na qualidade de vida, através do DLQI (Dermatology Life Quality Index), e outro com informações clínicas. A intensidade do prurido foi aferida através de uma escala análogo visual (EAV) e obtida uma biópsia de pele para a quantificação dos mastócitos. A contagem dos mastócitos foi realizada através das colorações Giemsa e imunohistoquímica (IHQ) para CD-117.

Resultados: Dos pacientes estudados, 44,8% eram homens e 55,2% mulheres. A idade média dos pacientes foi de 50 anos (desvio padrão = 15 anos). A avaliação do PASI apresentou uma mediana de 7.6 (IIC 5,35-15,05) e do BSA de 16% (IIC 10-29,5). O DLQI apresentou um valor mínimo de 0 e máximo de 26, com mediana de 5 (IIC 2,5-12,5). Em relação ao prurido, a EAV teve uma variação de 0 à 10, e mediana

com valor de 6 (IIC 2-8), sendo que 93,1% dos pacientes apresentaram algum grau de prurido. Na quantificação de mastócitos nas biópsias de pele, obtivemos uma média de 11,32 mastócitos/campo na técnica de imunohistoquímica (desvio padrão= 4,47) e uma média de 6,72 mastócitos/campo para a coloração de Giemsa (desvio padrão= 2,57). Entretanto, não conseguimos estabelecer correlação entre a intensidade do prurido e a contagem de mastócitos, sendo encontrado um valor de $p = 0,152$ para a IHQ e de $p = 0,116$ para Giemsa. Após dividirmos os pacientes em psoríase leve/moderada ($PASI \leq 10$) e psoríase grave ($PASI > 10$) também não foi observada correlação estatisticamente significativa com nenhuma das seguintes variáveis: quantificação de mastócitos, tempo de duração da doença, intensidade de prurido, uso de metotrexato, uso de corticóide tópico, tabagismo, presença de comorbidades (hipertensão, dislipidemia ou diabetes) sexo e idade.

A comparação entre os dois métodos de quantificação de mastócitos, através da técnica de Bland and Altman, mostrou que o IC entre eles está entre -1,49 e 10,83, sendo a técnica de imunohistoquímica considerada a mais sensível.

Conclusão: Apesar de os mastócitos serem mediadores pruritogênicos em diversas doenças cutâneas, e ainda que já esteja bem documentado o aumento do número de mastócitos em lesões de psoríase, nossos resultados não foram capazes de estabelecer uma relação entre a quantificação dessas células com a intensidade do prurido referido pelos pacientes. Estes achados reforçam o conceito de que o prurido presente na psoríase possui uma fisiopatologia complexa e multifatorial, envolvendo outros mediadores pruritogênicos além dos mastócitos.

ABSTRACT

Introduction: Psoriasis is a chronic disease with a high prevalence. The associated pruritus is a very common symptom and one that is difficult to control, but the mediators involved in psoriatic itching have not been fully established.

Objective: To evaluate associations between the number of mast cells in psoriatic lesions and the intensity of pruritus in patients with psoriasis.

Patients and Methods: A sample of 29 patients with clinical diagnoses of plaque psoriasis was recruited. All participants were assessed using the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and by Body Surface Area (BSA). A questionnaire was administered to obtain clinical information and the Dermatology Life Quality Index (DLQI) was administered to acquire details relating to the impact of psoriasis on their quality of life. Pruritus was assessed using a visual analog scale (VAS) and skin biopsies were taken for staining with Giemsa and Immunohistochemistry (IHC) with C-Kit.

Results: The immunohistochemical method revealed a mean of 11.32 mast cells/field (standard deviation= 4.47) and Giemsa staining revealed a mean of 6.72 mast cells/field (standard deviation= 2.57). However, there were no correlations between intensity of itching and the mast cell counts, with p values of $p = 0.152$ for IHC and $p = 0.116$ for Giemsa.

Conclusions: Although mast cells are mediators of pruritus in many cutaneous diseases, our findings support the view that the psoriatic pruritus has complex and multifactorial pathophysiology, involving other pruritogenic mediators beyond mast cells.

SUMÁRIO

1. Introdução	13
2. Revisão de Literatura	14
2.1 Psoríase	14
2.1.1 Epidemiologia	14
2.1.2 Fisiopatologia	14
2.1.3 Formas clínicas e alterações anatomopatológicas	17
2.1.4 Fatores desencadeantes	18
2.1.5 Índices de gravidade da psoríase	20
2.1.6 Tratamento	21
2.2 Mastócitos	22
2.2.1 Função dos mastócitos	22
2.2.2 Papel dos mastócitos na psoríase	23
2.3 Prurido	25
2.3.1 Prurido e psoríase	25
3. Objetivos	28
3.1 Objetivo principal	28
3.2 Objetivos secundários	28
4. Referências bibliográficas da revisão de literatura	29
5. Artigo em português	37
6. Artigo em inglês	57
7. Fontes de financiamento	77
8. Considerações finais	78
9. Anexos	79
9.1 Termo de consentimento livre e esclarecido	79
9.2 Dados clínicos iniciais	82
9.3 Escala análogo visual	84
9.4 PASI	85
9.5 DLQI	86

1. INTRODUÇÃO

A psoríase é uma das mais comuns doenças inflamatórias crônicas, com uma prevalência estimada de 1-3% na população geral de países desenvolvidos.¹ A etiologia da psoríase é multifatorial, sendo considerada uma doença imuno mediada, com interação genética e ambiental.

Apesar de sua patogênese não ser completamente elucidada, acredita-se que exista uma interação entre a imunidade inata e a adquirida, resultando na produção de citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento, moléculas de adesão e neuropeptídeos.² Dentre as células envolvidas na fisiopatologia da psoríase encontramos os mastócitos, que são células de longa vida, estrategicamente localizadas na derme superior.³

O prurido está presente em 64% a 84% dos casos de psoríase.⁴ Apesar de ser um sintoma muito frequente na psoríase, a patogênese do prurido na psoríase ainda não está bem esclarecida.⁵ Muitos mediadores de células mastocitárias, incluindo histamina, triptase, prostaglandinas e leucotrienos, são importantes mediadores do prurido em doenças inflamatórias da pele.^{6,7} Entretanto, apesar da histamina ser um dos principais mediadores do prurido, não existem evidências de que ela esteja diretamente envolvida na fisiopatologia do prurido na psoríase.⁸

Este estudo propõe-se a avaliar a possível associação entre a quantidade de mastócitos e a intensidade do prurido, através da quantificação, análise anatomopatológica e imunohistoquímica das células mastocitárias em pele com lesão de psoríase.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Psoríase

2.1.1 Epidemiologia

A psoríase é uma doença inflamatória crônica, imunomediada, que afeta 1-2% da população Caucasiana.⁹ É mais frequente em adultos, mas pode acometer todas as idades, apresentando um pico de incidência aos 30 anos.¹⁰ Distribuição bimodal com picos entre os 14-20 anos de idade e entre os 55-60 anos de idade também é relatada.¹¹ A presença de marcador HLA-Cw6 se associa com início da psoríase em idade abaixo dos 40 anos e com história familiar positiva para a doença.¹²

2.1.2 Fisiopatologia

O sistema imune desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da psoríase, sendo ela uma doença imuno mediada da pele e das articulações, dependente de células T.¹³ Nas duas últimas décadas, um número considerável de experimentos fundamentou o conceito de que a psoríase é uma dermatose mediada por linfócitos e citocinas que apresentam o padrão de resposta imune Th1, Th17 e Th22.¹⁴ Os linfócitos T CD4+ e CD8+ são capazes de produzir citocinas de diversas linhagens, sendo as mais estudadas as resposta de linhagem Th1 ou Th2. Citocinas como as interleucinas IL-4, IL-6, IL-10 e IL-13, estimulam a imunidade humoral (Th2), já as citocinas INT- γ , TNF- α , IL-2, IL-12 e IL-18 estimulam preferencialmente a imunidade mediada por células (Th1).¹⁵

Na psoríase há uma predominância de células T CD8+ na epiderme e CD4+

na derme, ambas produzindo citocinas tipo Th1.¹⁶ Os linfócitos Th1 presentes na derme e na epiderme, interagem com os queratinócitos da epiderme e com células residentes. A presença continuada de linfócitos T ativados determina uma sequência de alterações epidérmicas, com angiogênese e inflamação.¹⁷

O TNF- α desempenha um importante papel no desencadeamento da psoríase. Isso se deve ao fato de que essa citocina é uma das mais precocemente secretadas por um grande número de células (macrófagos, células T, mastócitos, granulócitos, queratinócitos, entre outras), mediando direta ou indiretamente o processo inflamatório característico da psoríase. Também como resultado da ação do TNF- α , há o aumento da proliferação dos queratinócitos e de células endoteliais com formação de neocapilares e aumento da recirculação de linfócitos, favorecendo e mantendo a diapedese linfocitária e perpetuando a inflamação (figura 1).^{18,19}

Recentemente tem sido descrito o envolvimento de linfócitos Th 17 e Th 22 na fisiopatologia da psoríase.²⁰ Os linfócitos Th 17 são células T inflamatórias que produzem IL-17 e não INT- γ .²¹ As células Th 22 são linfócitos T CD4 + que produzem IL-22, mas não expressam IL-17 ou INT- γ .²² Ambas as células estão com seus níveis aumentados em lesões de psoríase.²⁰

Além das citocinas, diferentes subtipos de linfócitos T, células apresentadoras de antígenos, (como as células de Langerhans), neutrófilos e mastócitos participam da patogênese da psoríase.¹³ As células de Langerhans são células dendríticas localizadas na epiderme e são eficientes apresentadoras de antígenos que exibem vários receptores de membrana, como receptores para IL-1, IL-6, TNF- α , INF- γ , entre outros, e secretam citocinas, como IL-1, IL-6, IL-12, IL-15 e IL-18.¹⁷ Os neutrófilos

têm como função primária na resposta imune a fagocitose de partículas opsonizadas e secreção de mediadores inflamatórios. Na psoríase, a presença de microabcessos de Munro evidencia a capacidade dos neutrófilos de recrutar linfócitos T e modular a resposta imune.²³ Em relação aos mastócitos, são caracterizados como células de longa vida, estrategicamente localizadas na derme superior, onde o tecido do hospedeiro é exposto à antígeno externos.³ A presença de numerosos mastócitos nas lesões psoriásicas foi reconhecido há algumas décadas, porém o mecanismo que ocasiona o aumento dessas células em inflamações crônicas não é claramente estabelecido.

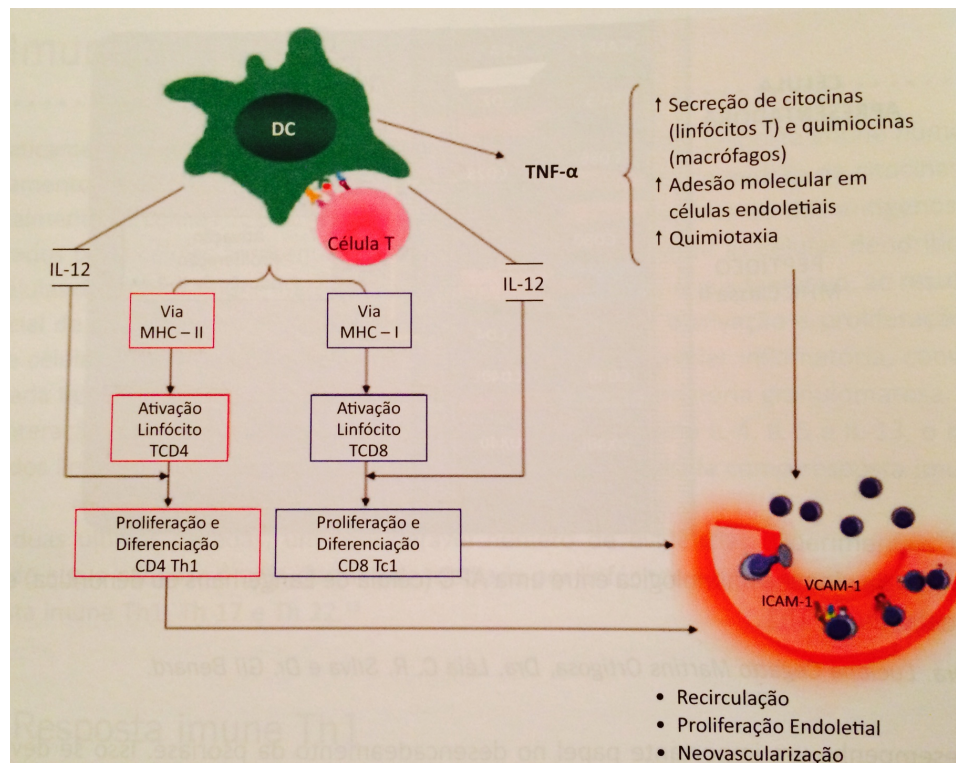


Figura 1: Participação do TNF- α e da IL-12 no recrutamento e ativação de linfócitos T na fisiopatologia da psoríase.

Fonte: Romiti R. Compêndio de psoríase. 2ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013

2.1.3 Formas clínicas e alterações anatomopatológicas

Clinicamente a psoríase se apresentar nas formas em placas, gutata, eritrodérmica, pustulosa, ungueal e invertida. A forma clínica mais comum da psoríase é a em placas, ocorrendo em mais de 80% dos pacientes afetados. Caracteriza-se por placas eritemato-descamativas bem delimitadas, que tipicamente localizam-se nos cotovelos (figura 2), joelhos, couro cabeludo e fenda interglútea. Outras localizações são região palmo-plantar e genital.¹⁷

Segundo Takahashi²⁴ a lesão típica de psoríase é sempre característica e apresenta três elementos:

- Eritema: Proliferação e dilatação vascular.
- Escamação: Maturação anômala dos queratinócitos.
- Elevação (infiltração): Proliferação acelerada dos queratinócitos

O eritema é vermelho vivo ou rosa intenso e é mais intenso quando a escamação está ausente ou diminuída.²⁵ As escamas psoriásicas são secas e de cor branca prateada, e se apresentam em lâminas superpostas, que, ao serem destacadas (curetagem metódica de Brocq), se desfazem em fragmentos estratificados comparados ao raspado de uma vela (sinal da vela). Essas escamas, ao serem removidas, evidenciam pontos sangrantes (sinal do orvalho sangrante ou sinal de Auspitz).²⁶

As alterações histológicas características são proliferação e inflamação dos queratinócitos, paraceratose, hiperkeratose, alongamento e edema das papilas dérmicas, assim como infiltração linfocitária. Além disso observa-se acúmulo e ativação de mastócitos.³ Na epiderme, além da paraceratose, ocorre o desaparecimento da camada granulosa e a presença de agrupamentos de neutrófilos, chamados de

microabcessos de Munro.²⁷

Em alguns pacientes, a psoríase pode se apresentar envolvendo as articulações, recebendo o nome de psoríase artropática ou artrite psoriásica. Entre 5 a 42% dos pacientes com psoríase cutânea possuem também artrite psoriásica, doença articular destrutiva e muitas vezes debilitante.²⁸ As lesões cutâneas podem preceder a doença articular em 60-70% dos casos, e em cerca de 20% dos casos a artrite precede o quadro cutâneo.²⁹

Pesquisas recentes têm evidenciado que a psoríase está associada com outras doenças inflamatórias imuno mediadas, como doença inflamatória intestinal, espondilite anquilosante e doença cardiovascular.^{30,31}



Figura 2: Psoríase em placas

Fonte: Lebwohl M. Psoriasis. Lancet. 2003;361(9364):1197–204.

2.1.4 Fatores desencadeantes

Por ser uma doença de etiologia multifatorial, resultante da interação entre fatores genéticos e ambientais que proporcionam a desregulação do sistema

imunológico, a psoríase pode ser provocada ou exacerbada por uma variedade de fatores, dentre eles:

- Drogas: o uso de determinadas medicações podem induzir o surgimento de lesões de psoríase ou podem desencadear o início da psoríase. No caso da psoríase induzida por drogas, a descontinuação da medicação interrompe a progressão da doença. Já na psoríase desencadeada por drogas, a doença se mantém em progressão apesar da suspensão do fármaco em questão.³² As drogas mais comumente associadas são os beta-bloqueadores, lítio, anti-inflamatórios não esteroidais, antimaláricos e tetraciclinas.^{32,33}

- Traumas cutâneos: o surgimento de lesões de psoríase após trauma em área de pele normal, não acometida pela doença - evento descrito como fenômeno de Koebner - é evidenciado em cerca de 25% dos pacientes.³⁴

- Fatores psicogênicos: os mecanismos pelos quais o estresse atua na psoríase ainda não foram estabelecidos, mas provavelmente esteja relacionado com a modulação da resposta imunológica. Eventos estressantes afetam o curso da psoríase em até 80% dos pacientes.³⁵

- Tabagismo e etilismo: estudos sugerem que o tabagismo pode desencadear a psoríase através de mecanismos de estresse oxidativo, inflamatórios e genéticos.³⁶ Já o etilismo pode causar o agravamento da dermatose e, em geral, está associado com ansiedade e/ou depressão.³⁷

- Infecções: podem desencadear ou exacerbar quadros de psoríase. A associação mais reconhecida é a do estreptococo β -hemolítico como desencadeador da psoríase gutata aguda.³³

- Fatores climáticos: observa-se agravamento da doença nos meses de

inverno, consequência da menor incidência dos raios solares, baixa umidade, maior atrito com as roupas e banhos quentes e prolongados.

2.1.5 Índices de gravidade da psoríase

Diversos índices para a avaliação da gravidade da psoríase foram desenvolvidos e empregados em pesquisa.³⁸ Servem como ferramenta tanto para estimar objetivamente a extensão e a gravidade da psoríase do paciente, como para monitorar os resultados do tratamento. As ferramentas mais utilizadas na prática clínica-dermatológica são:

- Índice de gravidade da área de psoríase (PASI - *Psoriasis Area Severity Index*): avalia as lesões de psoríase considerando o eritema (E), a infiltração (I) e a descamação. Para cada um desses itens, a intensidade é avaliada em uma escala de 0 a 4 (0 para o não envolvimento e 4 para o envolvimento grave). O corpo é segmentado em 4 regiões (cabeça, membros superiores, tronco e membros inferiores), e em cada uma dessas áreas a fração da superfície total acometida é graduada de 0 (nenhum acometimento) a 6 (acometimento superior a 90%). O escore do PASI varia de 0 a 72 pontos.³⁹ Pacientes com PASI maior que 10 são considerados como portadores de psoríase moderada/grave.^{40,41}

- Área da Superfície Corporal (BSA- *Body Surface Area*): estima a área da superfície corporal acometida pela doença, através de técnicas como a "regra dos nove" e "áreas de palma das mãos". A primeira define como 9% de cobertura corpórea a superfície da cabeça, pescoço, cada braço, parte anterior e posterior da perna e quatro quadrantes do corpo, sendo o 1% restante representado pela genitália.⁴² Já a segunda, assume que uma impressão de "palma da mão" do

paciente representa aproximadamente 1% da BSA.^{43,44}

Tão importante quanto os índices PASI e BSA, um instrumento que indiretamente mensura a gravidade da psoríase é o *Dermatology Life Quality index* (Índice de Qualidade de Vida na Dermatologia - DLQI). Esse instrumento, que reflete a repercussão da doença dermatológica na qualidade de vida do paciente, foi desenvolvido por Finlay e Khan em 1994,⁴⁵ e contém 10 questões relacionadas às experiências vivenciadas pelo paciente, na semana precedente. O questionário é autoaplicável, podendo ser utilizado para diversas enfermidades dermatológicas, antes e após o tratamento. Os escores podem se situar entre os valores 0 a 30, e quanto maior o valor, maior é a repercussão de ordem psicológica, social, escolar ou profissional da enfermidade no paciente, portanto, maior o grau de comprometimento de sua qualidade de vida.⁴⁶

Para o adequado manejo dos paciente com psoríase é importante, tanto quanto o conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da doença, a avaliação individualizada do paciente. Busca-se estabelecer uma correlação entre a gravidade do quadro clínico com o impacto da doença na qualidade de vida do paciente, bem como o conhecer outros fatores relacionados que possam agravar a doença.

2.1.6 Tratamento

A abordagem do paciente com psoríase deve levar em consideração os aspectos dermatológicos e psicossociais, visando o controle adequado da doença e melhora da qualidade de vida.

Os tratamentos tópicos estão indicados para os pacientes com a forma leve da dermatose, ou seja, para os pacientes com PASI<10, ou BSA<10 ou DLQI<10.⁴⁷

Dentre os tratamentos tópicos mais utilizados estão os corticoesteróides, análogos da vitamina D, inibidores da calcineurina, ditranol (antralina), coaltar, tazaroteno e queratolíticos.⁴⁸ Quando a terapia tópica é falha em alcançar o controle adequado da doença, ou quando as lesões possuem distribuição muito difusa, dificultando a aplicação do tratamento tópico, a fototerapia pode ser utilizada como um complemento útil.⁴⁹

Para os casos de psoríase moderada a grave ou casos com grande impacto na qualidade de vida do paciente, a terapia sistêmica está indicada. Os tratamentos mais utilizados são metotrexate, ciclosporina, retinóides, e biológicos. A escolha da terapia sistêmica deve ser baseada na experiência do médico e na escolha, bem como histórico médico do paciente.⁴⁹

2.2 Mastócitos

2.2.1 Função dos mastócitos

Os mastócitos residem no tecido conjuntivo de uma variedade de tecidos e em todos os órgãos vascularizados. Mastócitos dérmicos geralmente estão localizados próximos a vasos sanguíneos, nervos e vasos linfáticos com uma densidade estimada de 7.000 a 20.000 mastócitos por milímetro cúbico de pele.^{50,51} Devido a sua localização estratégica, essas células podem influenciar a função de estruturas vasculares, monitorar o sangue em alterações infecciosas ou inflamatórias, e distribuir seus mediadores pelo organismo.⁵²

As células mastocitárias são conhecidas por seu papel nas reações alérgicas e anafiláticas, assim como por seu envolvimento na imunidade inata e adquirida. Podem

ser divididos em MC(TC), que expressam triptase, quimase, carboxipeptidase e catepsina, e em MC(T), que expressam somente triptase. Apesar de a função fisiológica dos mastócitos não estar totalmente esclarecida, essas células parecem proteger a pele de infecções bacterianas, parasitárias, reações à venenos após mordida de cobras e picada de insetos.³

Novas evidências sugerem o envolvimento dos mastócitos em doenças inflamatórias, nas quais estas células são ativadas por fatores não alérgicos, como neuropeptídeos e citocinas.⁵³ No processo inflamatório, os mastócitos liberam histamina e induzem vasodilatação, com conseqüente aumento da permeabilidade vascular.⁵⁴

2.2.2 Papel dos mastócitos na psoríase

A presença de mastócitos em placas de psoríase e em lesões iniciais de psoríase já foi documentada em diversos estudos.⁵⁴⁻⁵⁷ O aumento no número e a ativação precoce de mastócitos cutâneos são achados típicos da inflamação psoriática.⁵⁸ Esse aumento no número de mastócitos é mais pronunciado na derme superior,^{59,60} sendo que mastócitos triptase positivos também foram observados em contato direto com a membrana basal.⁶¹

Na psoríase, uma alteração morfológica precocemente observada é a degranulação dos mastócitos.^{62,63} A desgranulação de mastócitos associa-se à alterações vasculares e angiogênese - alteração de significado crucial na fisiopatologia da psoríase -⁶⁴ em lesões de psoríase e em pele clinicamente não acometida de pacientes com esta doença.^{62,65}

Os mastócitos produzem grandes quantidades de TNF- α , INF- γ , IL-8 e múltiplos outros mediadores, como VEGF, criando rapidamente o ambiente necessário para o

recrutamento de neutrófilos e linfócitos durante a inflamação mediada por células T.⁶⁶ Estudos sugerem que níveis elevados de IL-8 nos queratinócitos de placas de psoríase contribuem para a migração dos mastócitos aos locais com lesões.⁶⁷ Além disso, há evidências de que os mastócitos produzem INF- γ em quantidade aumentada nas lesões cutâneas de psoríase,⁵⁸ o que reforça o importante papel dos mastócitos na fisiopatologia da psoríase, uma vez que o INF- γ é considerado um importante mediador na cascata de citocinas desta dermatose.

Toruniowa e Jablonska,⁵⁴ em um estudo baseado na da contagem de mastócitos na pele de 122 pacientes com psoríase e 80 voluntários saudáveis, em diferentes tempos (variando de 30 minutos até 14 dias) após o ato de coçadura, concluíram que os mastócitos desempenham um papel na pele em resposta ao trauma. Em seu trabalho, eles demonstraram que houve aumento na quantidade de mastócitos, tanto na pele de pacientes com psoríase como na pele dos controles, após escoriação. Nos controles, a quantidade máxima de mastócitos foi observada após 6 horas da escoriação (média de 32,5 mastócitos/campo de 400X). Já nos pacientes com psoríase, a quantidade máxima de mastócitos foi observada no 14^o dia após a escoriação (média de 67,9 mastócitos/campo de 400X), especialmente nos pacientes que desenvolveram o fenômeno de Koebner, reforçando a idéia de que os mastócitos desempenham um papel importante na resposta cutânea inflamatória ao trauma.

O estresse psicológico pode ativar o eixo hipotalâmico e nervos sensoriais no cérebro e na pele, resultando na liberação de mediadores neurais e neuroendócrinos, responsáveis pela ativação de mastócitos. Nessas situações, quando ativados, os mastócitos liberam mediadores pró-inflamatórios que estimulam fibras sensoriais. Uma vez que os mastócitos e as fibras sensoriais, bem como o hormônio liberador de

corticotrofina estão aumentados nas lesões de psoríase, pode ocorrer uma potencialização do processo inflamatório.⁶⁸

2.3 Prurido

2.3.1 Prurido e Psoríase

O prurido é um dos principais sintomas de diversas doenças de pele e é uma importante manifestação cutânea de doenças sistêmicas.⁷ Na pele, a própria epiderme, especialmente os queratinócitos epidérmicos, constituem os receptores do prurido.⁶⁹

O prurido está presente em 64% a 84% dos casos de psoríase.⁴ Apesar de ser um sintoma muito frequente na psoríase, mais evidente na sua forma em placas (85% dos casos), a patogênese do prurido na psoríase ainda não está bem esclarecida. Muitos estudos demonstram uma expressão aumentada da substância P em placas de psoríase, sendo essa substância também implicada no processo inflamatório e proliferativo dessa dermatose.⁵ A substância P está associada ao prurido, provavelmente pela liberação de histamina dos mastócitos.⁷

Nakamura et AL.,⁷⁰ foram os primeiros a documentar os marcadores locais associados ao prurido na psoríase. Através da análise histológica de lesões de psoríase, compararam os achados em pacientes com e sem prurido. As alterações descritas no pacientes com prurido foram: (I) rica inervação na epiderme e na derme papilar; (II) aumento da substância P nas áreas perivasculares; (III) redução da expressão de endopeptidase na camada basal bem como no endotélio dos vasos sanguíneos; (IV) grande quantidade de mastócitos em processo de degranulação na derme papilar; (V) forte imunorreatividade para o fator de crescimento neural (NGF) por

toda epiderme e um aumento do NGF; (VI) aumento na expressão de receptores de alta afinidade para o NGF (Trk A) nos queratinócitos basais e nos nervos da derme; (VII) aumento de interleucina-2 (IL-2); e (VIII) forte expressão de E-seletina nas células endoteliais.

A inervação cutânea encontra-se aumentada na pele de psoríase com prurido comparada com a pele sem prurido.⁷¹ O aumento da inervação pode acelerar a intensidade do prurido em pacientes com psoríase com inflamação,⁷⁰ o que pode explicar a maior incidência de prurido nas fases em que a doença está mais ativa. As alterações na vasculatura dérmica, secundárias à liberação de histamina pelos mastócitos nas lesões de psoríase, também podem exercer um papel importante na fisiopatologia do prurido na psoríase.⁸

Muitos mediadores de células mastocitárias, incluindo histamina, triptase, prostaglandinas e leucotrienos, são importantes mediadores do prurido em doenças inflamatórias da pele.^{6,7} Entretanto, apesar da histamina ser um dos principais mediadores do prurido, não existem evidências de que ela esteja diretamente envolvida na fisiopatologia do prurido na psoríase.⁸

A maioria dos pacientes apontam o estresse como um fator desencadeante tanto para as lesões de psoríase como para o prurido da psoríase.^{71,72} O mecanismo pelo qual o estresse provoca o prurido na psoríase não está elucidado, porém é de conhecimento que o estresse emocional causa alteração dos níveis de certos neuropeptídeos, como a substância P, tanto no SNC, como nos tecidos.⁷³ A substância P, além de ser um dos peptídeos endógenos pruritogênicos mais potentes,⁷³ quando aumentada em condições de estresse, pode proporcionar a desgranulação dos mastócitos.⁷⁴

Outros fatores importantes associados com prurido na psoríase são o aquecimento do ambiente, suor e ressecamento da pele.⁷⁵ Banhos frios são considerados fatores de alívio para a condição.⁷⁵

Janowski K e colaboradores⁷⁶ avaliaram o prurido em 174 pacientes portadores de psoríase. Em seus resultados, observaram que a frequência de prurido relacionou-se ao PASI e a localização das lesões em áreas visíveis. Também descreveram que os pacientes com queixa de prurido eram mais velhos e possuíam uma menor qualidade de vida.

O prurido é um sintoma muito frequente nos pacientes com psoríase e apresenta algumas características distintas do prurido associado à outras dermatoses, entre elas a cronicidade do quadro e a dificuldade no seu manejo. São necessários mais estudos com o objetivo de compreender melhor os mecanismos envolvidos no prurido associado à psoríase, buscando-se conhecer melhor o mecanismo fisiopatológico deste sintoma na psoríase. Novas terapêuticas poderão ser instituídas visando melhorar a qualidade de vida desses doentes.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal:

- Determinar a correlação entre a quantidade de mastócitos nas lesões cutâneas de psoríase em placas com a intensidade do prurido apresentado pelos pacientes.

3.2 Objetivos secundários

- Avaliar a relação entre a intensidade do prurido e a gravidade da psoríase.
- Avaliar relação entre quantidade de mastócitos e gravidade da psoríase.
- Identificar as principais características epidemiológicas dos pacientes portadores de psoríase frequentadores do ambulatório de psoríase do HCPA.
- Comparar a sensibilidade entre os dois métodos de identificação de mastócitos utilizados no estudo.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peters BP, Weissman FG, Gill MA. Pathophysiology and treatment of psoriasis. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm* 2000;57(7):645–59; quiz 660–1.
2. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(3 Suppl 2):S67–80.
3. Harvima IT, Nilsson G, Suttle M-M, Naukkarinen A. Is there a role for mast cells in psoriasis? *Arch Dermatol Res* 2008;300(9):461–78.
4. Sampogna F, Gisondi P, Melchi CF, Amerio P, Girolomoni G, Abeni D, et al. Prevalence of symptoms experienced by patients with different clinical types of psoriasis. *Br J Dermatol* 2004;151(3):594–9.
5. Chan J, Smoller BR, Raychauduri SP, Jiang WY, Farber EM. Intraepidermal nerve fiber expression of calcitonin gene-related peptide, vasoactive intestinal peptide and substance P in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1997;289(11):611–6.
6. Arck P, Paus R. From the brain-skin connection: the neuroendocrine-immune misalliance of stress and itch. *Neuroimmunomodulation* 2006;13(5-6):347–56.
7. Greaves MW. Recent advances in pathophysiology and current management of itch. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36(9):788–92.
8. Reich A, Szepietowski JC. Mediators of pruritus in psoriasis. *Mediators Inflamm* 2007;2007:64727.
9. Christophers E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001;26(4):314–20.
10. Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. *Br J Dermatol* 1996;135(4):533–7.

11. Smith AE, Kassab JY, Rowland Payne CM, Beer WE. Bimodality in age of onset of psoriasis, in both patients and their relatives. *Dermatol Basel Switz* 1993;186(3):181–6.
12. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985;13(3):450–6.
13. Loffredo S, Ayala F, Marone G, Delfino G, Stranges S, Marone G. Immunopathogenesis of Psoriasis and Pharmacological Perspectives. *J Rheumatol* 2009;83(0):9–11.
14. Nickoloff BJ. Cracking the cytokine code in psoriasis. *Nat Med* 2007;13(3):242–4.
15. Gottlieb AB. Psoriasis. Immunopathology and immunomodulation. *Dermatol Clin* 2001;19(4):649–57, viii.
16. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(1):1–23; quiz 23–6.
17. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003;361(9364):1197–204.
18. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 2008;214(2):149–60.
19. Schottelius AJG, Moldawer LL, Dinarello CA, Asadullah K, Sterry W, Edwards CK. Biology of tumor necrosis factor-alpha- implications for psoriasis. *Exp Dermatol* 2004;13(4):193–222.
20. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and Type 17 Helper T Cells. *N Engl J Med* 2009;361(9):888–98.
21. Duhon T, Geiger R, Jarrossay D, Lanzavecchia A, Sallusto F. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol* 2009;10(8):857–63.
22. Harper EG, Guo C, Rizzo H, Lillis JV, Kurtz SE, Skorcheva I, et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2009;129(9):2175–83.

23. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, Garaczi E, Shimada S, Stevens SR, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol Baltim Md 1950* 2005;174(1):164–73.
24. Takahashi D. Manifestações Clínicas, Diagnóstico, Diagnóstico Diferencial. In: Consenso Brasileiro de Psoríase 2^a ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2009; 23–7.
25. Griffiths CEM, Camp RDR, Barker JNMN. Psoriasis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N and Griffiths C editors. *Rook's Textbook of Dermatology* 7th ed. Malden: Publishing, Inc; 2004;1731-1800.
26. Sampaio SAP, Rivitti EA. Erupções eritêmato-escamosas. In: Sampaio SAP, Rivitti EA editores. *Dermatologia* 3^a ed. São Paulo: Artes Médicas, 2007; 227-31.
27. Kerkhof PCM. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP editors. *Dermatology* 2nd ed. St. Louis: Mosby, 2003;125-49
28. Biondi Oriente C, Scarpa R, Pucino A, Oriente P. Psoriasis and psoriatic arthritis. Dermatological and rheumatological co-operative clinical report. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989;146:69–71.
29. Scarpa R, Oriente P, Pucino A, Torella M, Vignone L, Riccio A, et al. Psoriatic arthritis in psoriatic patients. *Br J Rheumatol* 1984;23(4):246–50.
30. Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(6):805–21; quiz 822–4.
31. McDonald CJ, Calabresi P. Psoriasis and occlusive vascular disease. *Br J Dermatol* 1978;99(5):469–75.
32. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000;1(3):159–65.
33. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* 2007;25(6):606–15.

34. Boyd AS, Neldner KH. The isomorphic response of Koebner. *Int J Dermatol*. 1990;29(6):401–10.
35. Raychaudhuri SP, Gross J. Psoriasis risk factors: role of lifestyle practices. *Cutis* 2000;66(5):348–52.
36. Armstrong AW, Armstrong EJ, Fuller EN, Sockolov ME, Voyles SV. Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. *Br J Dermatol* 2011;165(6):1162–8.
37. McAleer MA, Mason DL, Cunningham S, O’Shea SJ, McCormick PA, Stone C, et al. Alcohol misuse in patients with psoriasis: identification and relationship to disease severity and psychological distress: Alcohol misuse in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2011;164(6):1256–61.
38. Bronsard V, Paul C, Prey S, Puzenat E, Gourraud P-A, Aractingi S, et al. What are the best outcome measures for assessing quality of life in plaque type psoriasis? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2010;24(2):17–22.
39. Ashcroft DM, Wan Po AL, Williams HC, Griffiths CE. Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: a critical appraisal of their quality. *Br J Dermatol* 1999;141(2):185–91.
40. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011;303(1):1–10.
41. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005;152(5):861–7.
42. Ramsay B, Lawrence CM. Measurement of involved surface area in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1991;124(6):565–70.
43. Long CC, Finlay AY, Averill RW. The rule of hand: 4 hand areas = 2 FTU = 1 g. *Arch Dermatol* 1992;128(8):1129–30.

44. Spuls PI, Lecluse LLA, Poulsen M-LNF, Bos JD, Stern RS, Nijsten T. How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis?: quantitative evaluation in a systematic review. *J Invest Dermatol* 2010;130(4):933–43.
45. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19(3):210–6.
46. Martins GA, Arruda L, Mugnaini ASB. Validação de questionários de avaliação da qualidade de vida em pacientes de psoríase. *An Bras Dermatol* 2004;79(5):521-353.
47. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(4):643–59.
48. Laws PM, Young HS. Topical treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(12):1999–2009.
49. Laws PM, Young HS. Update of the management of chronic psoriasis: new approaches and emerging treatment options. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2010;3:25–37.
50. Eady RA, Cowen T, Marshall TF, Plummer V, Greaves MW. Mast cell population density, blood vessel density and histamine content in normal human skin. *Br J Dermatol* 1979;100(6):623–33.
51. Cowen T, Trigg P, Eady RA. Distribution of mast cells in human dermis: development of a mapping technique. *Br J Dermatol* 1979;100(6):635–40.
52. Kunder CA, St John AL, Abraham SN. Mast cell modulation of the vascular and lymphatic endothelium. *Blood* 2011;118(20):5383–93.
53. Theoharides TC, Alysandratos K-D, Angelidou A, Delivanis D-A, Sismanopoulos N, Zhang B, et al. Mast cells and inflammation. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822(1):21–33.
54. Toruniowa B, Jabłońska S. Mast cells in the initial stages of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1988;280(4):189–93.

55. Steigleder GK. [The dynamics of the mode of reactions of psoriatic skin]. *Arch Für Klin Exp Dermatol* 1966;227(1):158–78.
56. Patel N, Mohammadi A, Rhatigan R. A Comparative Analysis of Mast Cell Quantification in Five Common Dermatoses: Lichen Simplex Chronicus, Psoriasis, Lichen Planus, Lupus, and Insect Bite/Allergic Contact Dermatitis/Nummular Dermatitis. *ISRN Dermatol*. 2012;2012:1–5.
57. Naukkarinen A, Harvima IT, Aalto ML, Harvima RJ, Horsmanheimo M. Quantitative analysis of contact sites between mast cells and sensory nerves in cutaneous psoriasis and lichen planus based on a histochemical double staining technique. *Arch Dermatol Res*. 1991;283(7):433–7.
58. Ackermann L, Harvima IT, Pelkonen J, Ritamäki-Salo V, Naukkarinen A, Harvima RJ, et al. Mast cells in psoriatic skin are strongly positive for interferon-gamma. *Br J Dermatol*. 1999;140(4):624–33.
59. Harvima IT, Naukkarinen A, Harvima RJ, Horsmanheimo M. Enzyme- and immunohistochemical localization of mast cell tryptase in psoriatic skin. *Arch Dermatol Res*. 1989;281(6):387–91.
60. Töyry S, Fräki J, Tammi R. Mast cell density in psoriatic skin. The effect of PUVA and corticosteroid therapy. *Arch Dermatol Res*. 1988;280(5):282–5.
61. Harvima IT, Naukkarinen A, Harvima RJ, Aalto ML, Neittaanmäki H, Horsmanheimo M. Quantitative enzyme-histochemical analysis of tryptase- and chymase-containing mast cells in psoriatic skin. *Arch Dermatol Res*. 1990;282(7):428–33.
62. Brody I. Mast cell degranulation in the evolution of acute eruptive guttate psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol* 1984;82(5):460–4.
63. Schubert C, Christophers E. Mast cells and macrophages in early relapsing psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 1985;277(5):352–8.
64. Majewski S, Kamiński M, Jabłońska S, Szmurło A, Pawińska M. Angiogenic capability of peripheral blood mononuclear cells in psoriasis. *Arch Dermatol* 1985;121(8):1018–21.

65. Marks RM, Roche WR, Czerniecki M, Penny R, Nelson DS. Mast cell granules cause proliferation of human microvascular endothelial cells. *Lab Investig J Tech Methods Pathol* 1986;55(3):289–94.
66. Biedermann T, Kneilling M, Mailhammer R, Maier K, Sander CA, Kollias G, et al. Mast cells control neutrophil recruitment during T cell-mediated delayed-type hypersensitivity reactions through tumor necrosis factor and macrophage inflammatory protein 2. *J Exp Med* 2000;192(10):1441–52.
67. Jiang WY, Chattedee AD, Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Farber EM. Mast cell density and IL-8 expression in nonlesional and lesional psoriatic skin. *Int J Dermatol* 2001;40(11):699–703.
68. Harvima IT, Nilsson G. Stress, the neuroendocrine system and mast cells: current understanding of their role in psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8(3):235–41.
69. Inoue K, Koizumi S, Fuziwara S, Denda S, Inoue K, Denda M. Functional vanilloid receptors in cultured normal human epidermal keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;291(1):124–9.
70. Nakamura M, Toyoda M, Morohashi M. Pruritogenic mediators in psoriasis vulgaris: comparative evaluation of itch-associated cutaneous factors. *Br J Dermatol* 2003;149(4):718–30.
71. Prignano F, Ricceri F, Pescitelli L, Lotti T. Itch in psoriasis: epidemiology, clinical aspects and treatment options. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2009;2:9–13.
72. Gupta MA, Gupta AK, Kirkby S, Weiner HK, Mace TM, Schork NJ, et al. Pruritus in psoriasis. A prospective study of some psychiatric and dermatologic correlates. *Arch Dermatol* 1988;124(7):1052–7.
73. Ohmura T, Tsunenari I, Hayashi T, Satoh Y, Konomi A, Nanri H, et al. Role of substance P in an NC/Nga mouse model of atopic dermatitis-like disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133(4):389–97.
74. Remröd C, Lonne-Rahm S, Nordlind K. Study of substance P and its receptor neurokinin-1 in psoriasis and their relation to chronic stress and pruritus. *Arch Dermatol Res* 2007;299(2):85–91.

75. Yosipovitch G, Goon A, Wee J, Chan YH, Goh CL. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol* 2000;143(5):969–73.

76. Janowski K, Steuden S, Bogaczewicz J. Clinical and psychological characteristics of patients with psoriasis reporting various frequencies of pruritus. *Int J Dermatol* 2014;53(7):820–9.

5. ARTIGO EM PORTUGUÊS

Existe associação entre a quantificação de mastócitos em lesões de psoríase com o prurido nesta doença?

Resumo

Introdução: A psoríase é uma doença de carácter crónico e bastante prevalente. O prurido associado a ela é um sintoma muito frequente e de difícil controle, porém os mediadores envolvidos no prurido da psoríase não estão completamente estabelecidos.

Objetivo: Avaliar a associação o número de mastócitos em lesões de psoríase e a intensidade do prurido nos pacientes com esta dermatose.

Pacientes e Métodos: Foram estudados 29 pacientes com diagnóstico clínico de psoríase em placas. Todos os participantes foram avaliados em relação ao PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) e ao BSA (*Body Surface Area*) e responderam questionários para obtenção de informações clínicas e do impacto da psoríase na qualidade de vida, através do DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). O prurido foi avaliado por uma escala análogo visual (VAS) e uma biópsia de pele foi obtida Giemsa e Imunohistoquímica (IHQ) com C-Kit.

Resultados: Encontramos uma média de 11,32 mastócitos/campo na técnica de imunohistoquímica (desvio padrão= 4,47) e uma média de 6,72 mastócitos/campo para a coloração de Giemsa (desvio padrão= 2,57). Entretanto, não houve correlação entre

a intensidade do prurido e a contagem de mastócitos, sendo o valor de $p = 0,152$ para a IHQ e de $p = 0,116$ para Giemsa.

Conclusão: Apesar de os mastócitos serem mediadores pruritogênicos em diversas doenças cutâneas, nossos achados reforçam o conceito de que o prurido presente na psoríase possui uma fisiopatologia complexa e multifatorial, envolvendo outros mediadores pruritogênicos além dos mastócitos.

Palavras chave: psoríase; mastócitos; prurido

Introdução

A psoríase é uma doença inflamatória crônica e imuno mediada, com uma prevalência de 1-3% nos países ocidentais.^{1,2} Prurido é observado em 70 a 90% dos pacientes com psoríase.³⁻⁶ Apesar de ser um sintoma muito frequente, a fisiopatologia do prurido na psoríase ainda não é bem compreendida.⁷ Muitos estudos demonstram uma expressão aumentada da substância P em placas de psoríase, sendo essa substância também implicada no processo inflamatório e proliferativo de outras dermatoses.⁸

A presença de mastócitos em placas estabelecidas e em lesões iniciais de psoríase já foi documentada em diversos estudos,⁹⁻¹² sendo que o aumento no número e a ativação precoce de mastócitos cutâneos são achados típicos da inflamação psoriática.¹³ Uma das alterações morfológicas precocemente observada é a desgranulação dos mastócitos.^{14,15} Em lesões ativas e em pele clinicamente não acometida de pacientes com psoríase, a desgranulação de mastócitos associa-se a alterações vasculares e a angiogênese.^{14,16} Ambos os fenômenos tem significado crucial na fisiopatologia da psoríase.¹⁷

A inervação cutânea encontra-se aumentada na pele de psoríase com prurido comparada com a pele sem prurido.¹⁸ O aumento da inervação pode acelerar a intensidade do sintoma em pacientes portadores de psoríase com inflamação,¹⁹ o que pode explicar a maior incidência de prurido nas fases em que a doença está mais ativa. As alterações na vasculatura dérmica, secundárias à liberação de histamina pelos mastócitos nas lesões de psoríase, também podem exercer um papel importante na fisiopatologia do prurido na psoríase.⁷

A maioria dos pacientes apontam o estresse como um fator desencadeante tanto para as lesões de psoríase como para o prurido associado à doença.^{3,18} O mecanismo pelo qual o estresse provoca o prurido na psoríase não está elucidado, porém é de conhecimento que o estresse emocional causa alteração dos níveis de certos neuropeptídeos, como a substância P, tanto no SNC, como nos tecidos.²⁰ A substância P, além de ser um dos peptídeos endógenos pruritogênicos mais potentes,²⁰ quando aumentada em condições de estresse, pode proporcionar a desgranulação dos mastócitos.²¹

Existem poucos trabalhos envolvendo quantificação de mastócitos em lesões de psoríase. Este é um dos poucos estudos que se propõe a avaliar a relação entre a quantidade de mastócitos em lesões de psoríase com a intensidade de prurido.

Materiais e Métodos

Foram selecionados 29 pacientes do ambulatório de psoríase do serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Todos assinaram termo de consentimento informado e responderam a dois questionários: um para avaliação de

características clínicas e epidemiológicas, como sexo, idade, tempo de evolução da psoríase, história familiar de psoríase, comorbidades, uso de medicações, etilismo e tabagismo; outro para avaliação do impacto da psoríase na qualidade de vida, através do DLQI. Através da AVS foi estimada a intensidade do prurido nas últimas 24 horas, e do exame dermatológico, o PASI e o BSA.

Após avaliação clínica, os pacientes foram submetidos a biópsia de pele com punch de 4mm em local com lesão ativa de psoríase. Os fragmentos de pele foram fixados em formalina, emblocados em parafina e corados com Giemsa e com C-Kit (CD-117). A densidade de mastócitos foi analisada por um único dermatopatologista sob microscopia ótica em magnificação de 40x . Foram avaliados ao menos 3 campos e calculada a média do número de mastócitos para cada um dos dois métodos de coloração.

Análise Estatística

A comparação das variáveis quantitativas simétricas foi realizada através do teste t de Student ou do teste ANOVA, dependendo das categorias avaliadas, e foram correlacionadas pelo coeficiente de correlação de Pearson. As de distribuição assimétrica foram comparadas pelo teste de Mann Whitney, e as categóricas pelo teste Exato de Fisher. A concordância entre os métodos de coloração para análise de mastócitos foi realizada através da técnica de Bland and Altman. Foi considerado um nível de significância de 5%.

Resultados

Características clínicas e epidemiológicas

Dos 29 pacientes participantes do estudo, 44,8% eram homens e 55,2% mulheres, com média de idade de 50 anos. Destes, 89,7% eram brancos. A mediana do tempo de doença foi de 18 anos (I_r 11-30,5) e história familiar de psoríase foi positiva em 37,9% dos estudados.

A comorbidade mais frequente, presente em 24,1% dos pacientes, foi hipertensão. Apenas 1 paciente apresentava artrite psoriásica. Quanto à história social, 13,8% eram tabagistas, 34,5% ex-tabagistas e 13,8% etilistas.

A maioria dos pacientes (65,5%) vinha em uso de algum tipo de medicamento para o tratamento da psoríase: 20,7% deles usava metotrexato (MTX), 6,9% acitretina, 58,6% deles corticóides tópicos e 17,2% formulações com *líquor carbonis detergens* (LCD) e ácido salicílico (AS) .

A população em estudo foi bem diversificada em relação ao PASI, BSA, DLQI e EAV, conforme documentado na tabela 1.

Características do prurido

O prurido foi referido por 93,1% dos pacientes, sendo que destes, 51,7% apresentavam sintomas diários. A maioria (82,8%) queixava-se de sintomas apenas nas lesões de psoríase, enquanto 17,2% prurido difuso. Fatores de alívio foram relatados por 75,9% dos pacientes, sendo os mais apontados o uso de corticóides tópicos (24,1%) e hidratação cutânea (48,2%). Dentre os fatores de agravo, relatados em 72,4% dos casos, os mais frequentes foram estresse/ansiedade (27,6%) e

exposição ao calor (27,6%). O banho foi descrito como fator de alívio para o prurido por 8 pacientes (27,6%) e como fator de agravo por 3 (10,3%).

Além do prurido, outros sintomas foram questionados, sendo encontrados em 48,3% dos participantes. Dor, ardência e sangramento nas áreas com lesões de psoríase foram os mais frequentes (17,2%, 17,2% e 13,8% respectivamente).

Avaliação das biópsias de pele

De um total de 58 lâminas avaliadas, sendo 29 coradas com Giemsa e 29 com C-Kit, obtivemos uma contagem de mastócitos média de 6,72 (desvio padrão= 2,57) e 11,32 (desvio padrão= 4,47) para giemsa e imunohistoquímica, respectivamente. A tabela 2 representa uma análise comparativa entre os resultados encontrados em relação a contagem de mastócitos, PASI, VAS e DLQI de todos os pacientes do estudo.

Não encontramos nenhuma correlação com significância estatística na quantificação dos mastócitos entre os valores de PASI ($p= 0,7$ IHQ e $p= 0,146$ Giemsa), DLQI ($p=0,77$ IHQ e $p=0,29$ Giemsa), EAV ($p=0,273$ IHQ e $p= 0,299$ Giemsa) e BSA ($p=0,214$ IHQ e $p= 0,118$ Giemsa).

A maior quantificação de mastócitos (média de 21,6 mastócitos, entre os campos corados por IHQ -figura 1- e de 10 mastócitos na análise por Giemsa - figura 2) foi observada em um paciente portador de psoríase leve (PASI = 5.3 e BSA = 1) e que não apresentava queixa de prurido (EAV=0).

O paciente com maior gravidade de psoríase em nosso estudo (PASI = 29,3 e BSA 76), apresentou EAV = 7 e quantificação média de mastócitos em sua biópsia de pele foi de 14,6 e 9,6 para IHQ e Giemsa, respectivamente.

A análise da quantificação de células em relação ao sexo, encontrou para os homens uma média de 6,9 (desvio padrão=3,3) mastócitos na técnica Giemsa e, para as mulheres, uma média de 6,4 células (desvio padrão=1,9), não havendo diferença estatisticamente significativa entre estes valores ($P=0,602$). Já a média do número de mastócitos avaliada por IHQ foi de 12,8 (desvio padrão=5,5) para os homens e de 10,2 (desvio padrão=3,1) para as mulheres, também sem diferença estatística significativa.

Na tabela 3 comparamos a quantificação de mastócitos (variável média para as duas colorações - IHQ e Giemsa) nos pacientes que estavam em uso de algum tratamento para psoríase (tópico ou sistêmico) com aqueles sem tratamento no momento do estudo, não encontrando nenhuma diferença estatisticamente significativa entre estes.

A tabela 4 apresenta os resultados consolidados da avaliação da intensidade do prurido (através da EAV), quantificação de mastócitos nas lesões de psoríase (pelas técnicas de Giemsa e Imunohistoquímica), duração da doença em anos, idade, sexo, tabagismo, uso de metotrexato, uso de corticóides tópicos e presença de comorbidades, comparando os pacientes com psoríase leve a moderada com os portadores de doença grave. Não foi observada diferença significativa para nenhuma das variáveis avaliadas.

O gráfico de Bland and Altman (figura 3) apresenta a média das diferenças (linha cheia=4,67) e os limites em linha pontilhada. Os limites de 95% da concordância das duas técnicas de quantificação de mastócitos está entre -1,49 e 10,83, mostrando boa concordância entre elas.

Discussão

A psoríase é uma doença dermatológica crônica estigmatizante, de difícil manejo, muitas vezes com comprometimento sistêmico e com impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes. O prurido é um sintoma frequente, porém muitas vezes subestimado nos pacientes com psoríase,²² contribuindo ainda mais para a diminuição da qualidade de vida dos portadores desta doença.

Bilac et al²³ avaliaram 87 pacientes portadores de psoríase e encontraram uma frequência maior de prurido em pacientes com DLQI \geq 10. Diferentemente desses achados, na população do nosso trabalho não encontramos associação entre o prurido e qualidade de vida.

Nossos resultados confirmaram os dados da literatura, que demonstram que o prurido é um dos sintomas mais prevalentes nos pacientes com psoríase em placas.^{18,23} Assim como Amatya et Nordlind²⁴ e Nakamura et al,¹⁹ não encontramos relação entre o prurido com a gravidade da psoríase, apesar de esta associação ter sido relatada por outros autores.⁵ Com resultados semelhantes aos de nosso estudo, Prignano et al,¹⁸ também não identificaram correlação com significância estatística entre a presença e a intensidade do prurido com a idade do paciente, sexo e a gravidade da psoríase de acordo com o escore PASI.

Para o manejo adequado do prurido da psoríase, é necessário o entendimento de sua fisiopatologia. Nakamura et al¹⁹ foram os primeiros a documentar os marcadores locais associados ao prurido na psoríase, através da análise histológica de lesões de 38 pacientes sintomáticos comparados com os achados em portadores assintomáticos. Ao contrário de nossos achados, os autores observaram uma grande quantidade de

mastócitos em processo de desgranulação na derme papilar dos pacientes com prurido. A característica peculiar no achado dos mastócitos nas lesões de pacientes com prurido, foi a presença de grânulos em estreita justaposição com o perineuro de fibras nervosas não mielinizadas, achado não encontrado em nenhum paciente sem queixa de prurido.

Toruniowa e Jablónska⁹ estudaram 122 pacientes com psoríase e 80 pacientes controles e evidenciaram aumento na quantificação de mastócitos após escarificação na pele, tanto de pacientes com psoríase como nos controles, demonstrando um importante papel dos mastócitos na resposta inflamatória cutânea ao trauma. Além disso, comprovaram que o fenômeno de Koebner está associado com o acúmulo mastócitos, reforçando o envolvimento mastocitário nas lesões iniciais de psoríase.

Diversos mediadores tem sido associados ao prurido da psoríase, mas nenhum foi de fato comprovado como o causador do prurido. A histamina, que é um dos principais mediadores de prurido em diversas doenças dermatológicas, não parece estar envolvida no sintoma em pacientes com psoríase. Não foi demonstrada correlação entre a intensidade do prurido e os níveis plasmáticos de histamina em pacientes com psoríase, bem como não houve diferença nos níveis plasmáticos de histamina entre pacientes portadores de psoríase com e sem prurido.²⁵

Muitos estudos já demonstraram expressão e/ou distribuição alterada de vários neuropeptídeos e seus receptores em lesões de psoríase, entre eles a substância P (SP), peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e peptídeo intestinal vasoativo (VIP). Além disso, diversas citocinas, especialmente a IL-2, também têm sido implicadas na fisiopatologia do prurido na psoríase.¹⁹ Porém ainda existem muitas lacunas, como o papel exato do sistema nervoso central no prurido crônico. Sendo

assim, são necessários mais estudos para a melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos do prurido na psoríase.

Conclusão

Em nosso trabalho não encontramos um papel para os mastócitos no prurido da psoríase, o que reforça o conceito de que a fisiopatologia do prurido na psoríase é complexa e multifatorial, envolvendo outros mediadores pruritogênicos além dos mastócitos. Trabalhos futuros são necessários, avaliando vários outros mediadores de prurido, para melhor compreensão de sua patogênese na psoríase.

Tabela 1- Descrição dos valores máximo e mínimo, mediana e intervalo interquartilico das variáveis

PASI, BSA, DLQI, EAV

	Mínimo	Máximo	Mediana	Percentis (25-75)
PASI	1.8	29.30	7.6	5.35-25.05
BSA	1	76	17	10-29.5
DLQI	0	26	5	2.5-12.5
EAV	0	10	6	2-8

Tabela 2- Característica dos pacientes em relação ao PASI, EAV, DLQI e contagem de mastócitos

Paciente	PASI	EAV	DLQI	Média quantificação mastócitos	
				Giemsa	IHQ
1	5,1	3	3	8,3	7,75
2	7,6	9	24	7	9
3	1,8	8	1	6	15,3
4	6,0	2	2	6,3	11,3
5	5,6	2	23	7,7	6,7
6	12	6	16	11	15,3
7	24,6	4	8	6,3	8,25
8	2,1	5	5	6	10,5
9	4,0	2	8	5,75	12
10	5,3	0	0	10	21,7
11	17,4	2	5	11	19,75
12	5,4	2	12	5,3	11
13	20,3	10	4	8,3	11
14	11	6	6	7,3	11,25
15	15,2	5	3	5,7	6,7
16	15,4	9	9	5,5	4,7
17	5,4	7	3	4,25	3
18	13	10	13	3,7	7,5
19	5,7	9	4	4,25	10,3
20	15,8	8	5	3,5	9
21	5,7	8	1	6,75	9,3
22	13,1	7	12	7	16
23	11,4	2	26	14,5	21,75
24	4,7	2	10	4,3	10,25

25	29,3	7	8	9,7	14,7
26	14,9	2	19	4,5	10,7
27	12,4	8	2	6,3	10,25
28	3,9	6	1	5,7	12,3
29	6,2	6	16	3,75	10,7

Figura 1: Fragmento de pele com psoríase evidenciando mastócitos corados com C-kit (CD 117) em campo de 40x.

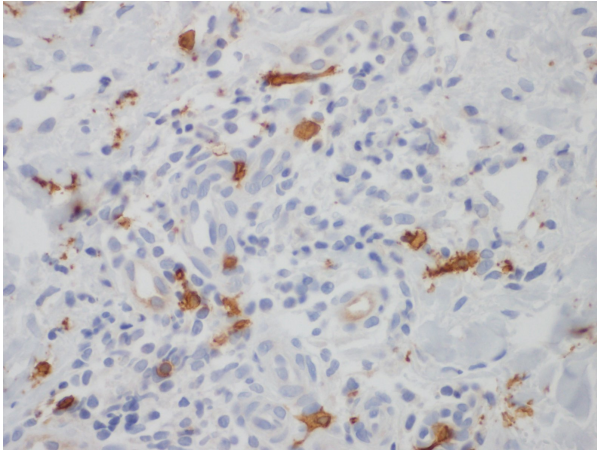


Figura 2: Mastócitos corados com giemsa em um campo de 40x

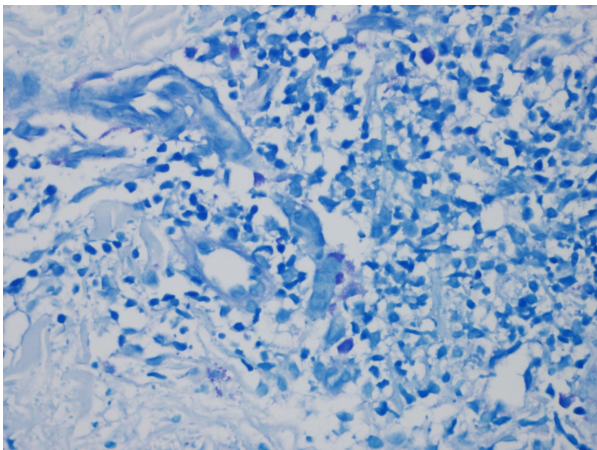


Tabela 3- Quantificação de mastócitos em biópsias de pacientes com psoríase e prurido que usam e não usam medicamentos ou não, coradas por diferentes técnicas .

	Com tratamento para psoríase n=19	Sem tratamento para psoríase n=10	P
3IEMSA	6,8±3,0	6,4±1,6	0,757
HQ	12,0±5,2	10,0±2,3	0,152

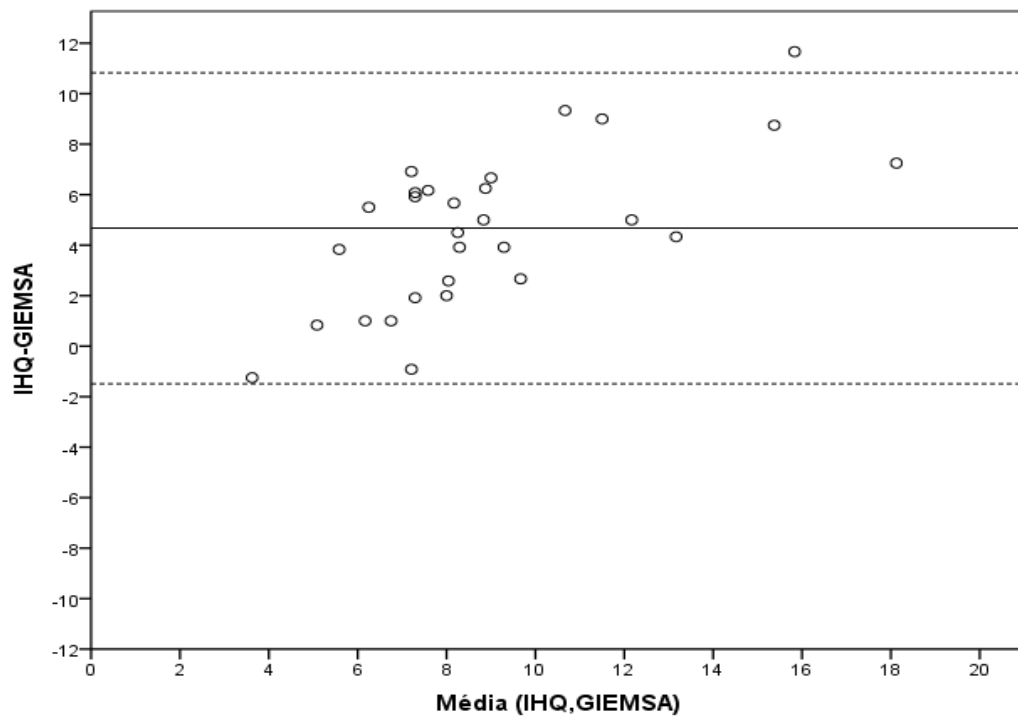
Dados apresentados pela média±desvio padrão e comparados pelo teste t de Student para amostras independentes.

Tabela 4 - Dados demográficos e avaliação dos sintomas em pacientes com psoríase de acordo com a gravidade da doença avaliada pelo índice PASI com PASI acima e abaixo de 10.

		PASI≤10 n=15	PASI>10 n=14	P
EA		5,1 ± 3,0	6,1 ± 2,8	0,364
Quantificação de mastócitos (Giemsa); (média±desvio padrão)		6,0 ± 1,6	7,4 ± 3,2	0,146
Quantificação de mastócitos (IHQ); (média±desvio padrão)		10,7 ± 4,1	12,0 ± 4,9	0,461
Duração da doença (anos); (mediana, intervalo interquartil)		17 (10-36)	21 (14-31)	0,533
Idade;(média±desvio padrão)		50,1 ± 15,1	47,7 ± 15,1	0,670
Sexo; n(%)				0,867
	Masculino	6 (40,0)	7 (50,0)	
	Feminino	9 (60,0)	7 (50,0)	
Tabagismo; n(%)				0,596
	Sim	3 (20,0)	1 (7,1)	
	Não	7 (46,7)	8 (57,1)	
	No passado	5 (33,3)	5 (35,7)	
Uso de metotrexato; n(%)		4 (26,7)	2 (14,3)	0,651
Uso de corticóide tópicos; n(%)		4 (26,7)	4 (28,6)	0,999
Presença de comorbidades (hipertensão, diabetes ou dislipidemia); n(%)		5 (33,3)	3 (21,4)	0,682

Variáveis quantitativas com distribuição simétrica comparadas pelo teste t de Student para amostras independentes e aquelas com distribuição assimétrica pelo teste de Mann-Whitney. Variáveis categóricas comparadas pelo teste de Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher.

Figura 3- Avaliação da quantidade de mastócitos utilizando as colorações de giemsa e C-kit conforme o método gráfico de Bland e Altman



References:

1. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM, Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013;133:377–85.
2. Torres T, Filipe P. [Interleukin-17 as a therapeutic target in psoriasis]. *Acta Médica Port* 2014;27:252–8.
3. Gupta MA, Gupta AK, Kirkby S, Weiner HK, Mace TM, Schork NJ, et al. Pruritus in psoriasis. A prospective study of some psychiatric and dermatologic correlates. *Arch Dermatol* 1988;124:1052–7.
4. Yosipovitch G, Goon A, Wee J, Chan YH, Goh CL. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol* 2000;143:969–73.
5. Szepietowski JC, Reich A, Wisnicka B. Pruritus and psoriasis. *Br J Dermatol* 2004;151:1284.
6. Reich A, Hrehorów E, Szepietowski JC. Pruritus is an important factor negatively influencing the well-being of psoriatic patients. *Acta Derm Venereol* 2010;90:257–63.
7. Reich A, Szepietowski JC. Mediators of pruritus in psoriasis. *Mediators Inflamm* 2007;2007:64727.
8. Chan J, Smoller BR, Raychauduri SP, Jiang WY, Farber EM. Intraepidermal nerve fiber expression of calcitonin gene-related peptide, vasoactive intestinal peptide and substance P in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1997;289:611–6.
9. Toruniowa B, Jabłońska S. Mast cells in the initial stages of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1988;280:189–93.
10. Steigleder GK. [The dynamics of the mode of reactions of psoriatic skin]. *Arch Für Klin Exp Dermatol* 1966;227:158–78.

11. Patel N, Mohammadi A, Rhatigan R. A Comparative Analysis of Mast Cell Quantification in Five Common Dermatoses: Lichen Simplex Chronicus, Psoriasis, Lichen Planus, Lupus, and Insect Bite/Allergic Contact Dermatitis/Nummular Dermatitis. *ISRN Dermatol* 2012;2012:1–5.
12. Naukkarinen A, Järvikallio A, Lakkakorpi J, Harvima IT, Harvima RJ, Horsmanheimo M. Quantitative histochemical analysis of mast cells and sensory nerves in psoriatic skin. *J Pathol* 1996;180:200–5.
13. Ackermann L, Harvima IT, Pelkonen J, Ritamäki-Salo V, Naukkarinen A, Harvima RJ, et al. Mast cells in psoriatic skin are strongly positive for interferon-gamma. *Br J Dermatol* 1999;140:624–33.
14. Brody I. Mast cell degranulation in the evolution of acute eruptive guttate psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol* 1984;82:460–4.
15. Schubert C, Christophers E. Mast cells and macrophages in early relapsing psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1985;277:352–8.
16. Marks RM, Roche WR, Czerniecki M, Penny R, Nelson DS. Mast cell granules cause proliferation of human microvascular endothelial cells. *Lab Investig J Tech Methods Pathol* 1986;55:289–94.
17. Majewski S, Kamiński M, Jabłońska S, Szmurło A, Pawińska M. Angiogenic capability of peripheral blood mononuclear cells in psoriasis. *Arch Dermatol* 1985;121:1018–21.
18. Prignano F, Ricceri F, Pescitelli L, Lotti T. Itch in psoriasis: epidemiology, clinical aspects and treatment options. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2009;2:9–13.
19. Nakamura M, Toyoda M, Morohashi M. Pruritogenic mediators in psoriasis vulgaris: comparative evaluation of itch-associated cutaneous factors. *Br J Dermatol* 2003;149:718–30.
20. Ohmura T, Tsunenari I, Hayashi T, Satoh Y, Konomi A, Nanri H, et al. Role of substance P in an NC/Nga mouse model of atopic dermatitis-like disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133:389–97.

21. Remröd C, Lonne-Rahm S, Nordlind K. Study of substance P and its receptor neurokinin-1 in psoriasis and their relation to chronic stress and pruritus. *Arch Dermatol Res* 2007;299:85–91.
22. Weisshaar E. Pruritus und Psoriasis: Eine wichtige, aber häufig unterschätzte Verbindung. *Hautarzt* 2012;63:547–52.
23. Bilac C, Ermertcan AT, Bilac DB, Deveci A, Horasan GD. The relationship between symptoms and patient characteristics among psoriasis patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:551.
24. Amatya B, Nordlind K. Focus groups in Swedish psoriatic patients with pruritus. *J Dermatol* 2008;35:1–5.
25. Wis´nicka B, Szepietowski J.C, Reich A, Orda A. Histamine, substance P and calcitonin gene-related peptide plasma concentration and pruritus in patients suffering from psoriasis. *Dermatology and Psychosomatics* 2007;87:478–9.

5. ARTIGO EM INGLÊS

Is there an association between the quantity of mast cells in psoriasis lesions and the severity of pruritus caused by the disease?

Peres LP, Oliveira FB, Cartell A, Mazzotti NG, Cestari TF

Department of Dermatology, School of Medicine, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Abstract

Introduction: Psoriasis is a chronic disease with a high prevalence. The associated pruritus is a very common symptom and one that is difficult to control, but the mediators involved in psoriatic itching have not been fully established.

Objective: To evaluate associations between the number of mast cells in psoriatic lesions and the intensity of pruritus in patients with psoriasis.

Patients and Methods: A sample of 29 patients with clinical diagnoses of plaque psoriasis was recruited. All participants were assessed using the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and by Body Surface Area (BSA). A questionnaire was administered to obtain clinical information and the Dermatology Life Quality Index (DLQI) was administered to acquire details relating to the impact of psoriasis on their quality of life. Pruritus was assessed using a visual analog scale (VAS) and skin

biopsies were taken for staining with Giemsa and Immunohistochemistry (IHC) with C-Kit.

Results: The immunohistochemical method revealed a mean of 11.32 mast cells/field (standard deviation= 4.47) and Giemsa staining revealed a mean of 6.72 mast cells/field (standard deviation= 2.57). However, there were no correlations between intensity of itching and the mast cell counts, with p values of $p = 0.152$ for IHC and $p = 0.116$ for Giemsa.

Conclusions: Although mast cells are mediators of pruritus in many cutaneous diseases, our findings support the view that the psoriatic pruritus has complex and multifactorial pathophysiology, involving other pruritogenic mediators beyond mast cells.

Key words: psoriasis; mast cells; pruritus

Introduction

Psoriasis is a chronic inflammatory and immune mediated disease, with prevalence rates of 1-3% in Western countries.^{1,2} Pruritus is observed in 70 to 90% of patients with psoriasis.³⁻⁶ Despite the symptom's high frequency, the pathophysiology of pruritus in psoriasis is not yet fully understood.⁷ Many studies demonstrate increased expression of substance P in psoriasis plaques. The same substance is also involved in the inflammatory and proliferative processes of other dermatosis.⁸

Mast cells have been detected in both established plaques and initial psoriatic lesions and have been documented in several studies,⁹⁻¹² and increased numbers of

cutaneous mast cells and early activation of those cells are typical findings of psoriatic inflammation.¹³ One of the early morphological signs observed is degranulation of mast cells.^{14,15} In active lesions and in skin of patients with psoriasis that is not yet clinically involved, degranulation of mast cells is associated with vascular changes and angiogenesis.^{14,16} Both phenomena have crucial significance in the pathophysiology of psoriasis.¹⁷

Cutaneous innervation is increased in the skin of psoriasis with pruritus, compared with skin that does not itch.¹⁸ The increased innervation can accelerate the intensity of symptoms in patients who have psoriasis with inflammation,¹⁹ which may explain the greater incidence of itching during phases in which the disease is most active. Changes to the dermal vasculature, secondary to release of histamine by mast cells in psoriatic lesions can also play an important role in the pathophysiology of psoriatic pruritus.⁷

The majority of patients report that stress is a trigger factor for both the lesions and the itching associated with the disease.^{3,18} The mechanism through which stress provokes itching in psoriasis has not been elucidated, but it is known that emotional stress changes the levels of certain neuropeptides, such as substance P, both in the central nervous system and in tissues.²⁰ Substance P is one of the most potent endogenous pruritogenic peptides²⁰ and when it is increased in situations of stress it can also promote degranulation of mast cells.²¹

Not many studies have included quantification of mast cells in psoriatic lesions. This is one of the few studies that have been conducted to evaluate the relationship between quantity of mast cells in psoriatic lesions and the intensity of pruritus.

Materials and methods

A sample of 29 patients was recruited at a psoriasis clinic run by the Dermatology department of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil. All participants signed Informed Consent Forms. Two questionnaires were administered: one to evaluate clinical and epidemiological characteristics such as sex, age, time since onset of psoriasis, family history of psoriasis, comorbidities, use of medications, alcoholism and smoking; and the other, the Dermatology Life Quality Index (DLQI), to assess the impact of psoriasis on participants' quality of life. A visual analog scale (VAS) was used to estimate intensity of pruritus over the previous 24 hours, and a dermatological examination was conducted with the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and by Body Surface Area (BSA).

After clinical assessment, patients underwent a skin biopsy with a 4mm punch at a site with active psoriasis lesions. The skin specimens were fixed in formalin, set in paraffin blocks and stained with Giemsa and with a C-Kit (CD-117). The density of mast cells was analyzed by a single dermatopathologist using an optical microscope at 40x magnification. A minimum of 3 fields were assessed and the mean number of mast cells was calculated for each of the two staining methods.

Statistical analysis

Symmetrical quantitative variables were compared with Student's *t* test or ANOVA, depending on the categories analyzed, and correlations were tested with Pearson's correlation coefficients. Variables with asymmetrical distribution were compared using the Mann Whitney test, and categorical variables were analyzed with Fisher's exact test. Agreement between the staining methods used for the mast cell counts was analyzed with Bland and Altman plots. The significance level was set at 5%.

Results

Clinical and epidemiological characteristics

The sample of 29 patients who participated in the study had a mean age of 50 years, 44.8% were men, 55.2% were women and 89.7% had white skin. Median time since disease onset was 18 years (I_r 11-30.5) and 37.9% of the sample had a family history of psoriasis.

The most common comorbidity was hypertension, observed in 24.1% of the patients. Just one patient had psoriatic arthritis. Social factors were as follows: 13.8% were smokers, 34.5% were ex-smokers and 13.8% were alcoholics.

The majority of the patients (65.5%) were using some type of medication to treat psoriasis: 20.7% used methotrexate (MTX), 6.9% were taking acitretin, 58.6% used

topical corticoids and 17.2% used formulations containing liquor carbonis detergens (LCD) and salicylic acid (SA).

As can be observed in Table 1, the study population was highly diverse in terms of the results of the PASI, BSA, DLQI and VAS.

Characteristics of pruritus

Itching was reported by 93.1% of the patients and 51.7% had symptoms every day. The majority (82.8%) only complained of itching from psoriatic lesions, but 17.2% complained of diffuse pruritus. Factors that brought relief were reported by 75.9% of the patients, the most common of which were cutaneous hydration (48.2%) and topical corticoids (24.1%). Aggravating factors were reported in 72.4% of cases and the most common were stress/anxiety (27.6%) and heat exposure (27.6%). Eight patients (27.6%) described bathing as a factor providing relief from itching, while 3 patients (10.3%) considered bathing an aggravating factor.

In addition to pruritus, patients were also asked about other symptoms and 48.3% of the sample reported additional symptoms. Pain, burning sensations and bleeding from areas with psoriatic lesions were the most frequently reported, by 17.2%, 17.2% and 13.8% of the sample respectively.

Assessment of skin biopsies

A total of 58 slides were assessed, 29 stained with Giemsa and 29 with the C-Kit. The mean mast cell count was 6.72 (standard deviation= 2.57) for Giemsa and 11.32

(standard deviation= 4.47) for C-kit. Table 2 provides a comparative analysis of the results for mast cells, PASI, VAS and DLQI for all of the patients in the study.

We did not detect any statistically significant correlations between mast cell counts and the results of PASI (immunohistochemistry [IHC]: $p= 0.7$ and Giemsa: $p= 0.146$), DLQI (IHC: $p=0.77$ and Giemsa: $p=0.29$), VAS (IHC: $p=0.273$ and Giemsa: $p= 0.299$) or BSA (IHC: $p=0.214$ and Giemsa: $p= 0.118$).

A patient with mild psoriasis (PASI = 5.3 and BSA = 1) who did not complain of pruritus (VAS=0) had the highest mast cell counts in the sample, with a mean of 21.6 mast cells for fields stained with IHC (figure 1) and a mean count of 10 mast cells for fields stained with Giemsa (figure 2).

The patient with the most severe psoriasis in the sample (PASI = 29.3 and BSA = 76) reported a VAS of 7 and had mean mast cell counts of 14.6 and 9.6, for skin biopsy specimens stained with IHC and Giemsa respectively.

Analysis of the cell counts by sex revealed a mean of 6.9 (standard deviation=3.3) mast cells in specimens from men stained with the Giemsa technique and a mean of 6.4 cells (standard deviation=1.9) for women, with no statistically significant difference ($p=0.602$). The mean number of mast cells per IHC field was 12.8 (standard deviation=5.5) for men and 10.2 (standard deviation=3.1) for women, also with no statistically significant difference.

Table 3 lists the results of a comparison of mean mast cell counts for the two stain types - IHC and Giemsa from patients who were using some type of treatment for psoriasis (whether topical or systemic) with the mean counts for patients not in treatment

during the study period, showing that there was no statistically significant difference between them.

Table 4 lists a summary of the results for intensity of pruritus (assessed using the VAS), mast cell counts in psoriatic lesion specimens (using the Giemsa and Immunohistochemical techniques), time since disease onset in years, age, sex, smoking, use of methotrexate, use of topical corticoids and presence of comorbidities, comparing patients with mild and moderate psoriasis against those with severe forms of the disease. No significant differences were observed in any of the variables analyzed.

The Bland and Altman plot shown in figure 3 illustrates the mean difference (unbroken line =4.67) and its limits (dotted lines). The limits of 95% agreement between the two mast cell count techniques are at -1.49 and 10.83, indicating good agreement between them.

Discussion

Psoriasis is a chronic, stigmatizing, dermatological disease that is difficult to manage and very often has systemic involvement and a negative impact on patients' quality of life. Pruritus is a common symptom, but is often underestimated among patients with psoriasis,²² reducing their quality of life further still.

Bilac et al.²³ assessed 87 patients with psoriasis and found that the frequency of pruritus was greater among patients with DLQI \geq 10. In contrast with that finding, in the

population we studied we did not detect any association between itching and quality of life.

Our results confirm published data showing that pruritus is one of the most prevalent symptoms among patients with plaque psoriasis.^{18,23} In common with Amatya and Nordlind²⁴ and Nakamura et al.¹⁹ we did not detect a relationship between pruritus and severity of psoriasis, although such an association has been reported by other authors.⁵ Reporting similar results to ours, Prignano et al.¹⁸ also failed to identify correlations with statistical significance between presence and intensity of pruritus and patient age or sex or with severity of psoriasis according to PASI score.

In order to successfully manage psoriatic itching, it is necessary to understand its pathophysiology. Nakamura et al.¹⁹ were the first researchers to document local markers associated with pruritus in psoriasis, after histological analysis of lesions from 38 symptomatic patients and comparison with findings from asymptomatic carriers. In contrast with our findings, they observed large quantities of mast cells in the process of degranulation in the papillary dermis of patients with pruritus. A characteristic peculiar to the mast cells from the lesions of patients with itching was observation of granules closely juxtaposed to the perineurium of unmyelinated nerve fibers, which was not observed in any of the patients without pruritus.

Toruniowa and Jabłńska⁹ studied 122 patients with psoriasis and 80 controls and found increased mast cell counts after scarification of the skin, both in patients with psoriasis and the controls, demonstrating an important role played by mast cells in the cutaneous inflammatory response to trauma. Additionally, they proved that the Koebner

phenomenon is associated with accumulation of mast cells, providing further evidence of mast cell involvement in initial psoriasis lesions.

Several mediators have been linked with psoriatic itching, but none of them have been definitively proven to be the cause of the itching. Histamine is one of the most important mediators of pruritus in many different dermatological diseases, but does not appear to be involved in this symptom among patients with psoriasis. No correlation was detected between intensity of itching and plasma histamine levels in patients with psoriasis and there was no difference in plasma histamine levels between psoriasis patients with and without pruritus.²⁵

Many studies have already demonstrated altered expression and/or distribution of several neuropeptides and their receptors in psoriatic lesions, including substance P (SP), calcitonin gene-related peptide (CGRP) and vasoactive intestinal peptide (VIP). Additionally, several cytokines, and especially IL-2, have also been implicated in the pathophysiology of pruritus in psoriasis.¹⁹ However, many gaps remain, such as the exact role of the central nervous system in chronic pruritus, and so further studies are needed to improve understanding of the pathophysiologic mechanisms of psoriatic itching.

Conclusions

In this study we did not find evidence that mast cells play a role in psoriatic itching, which supports the view that the pathophysiology of the pruritus present in psoriasis is complex and multifactorial, involving other pruritogenic mediators beyond mast cells. Further studies investigating other mediators of pruritus are needed to extend understanding of its pathogenesis in psoriasis.

Table 1.- Maximum and minimum values, medians and interquartile ranges for the variables PASI, BSA, DLQI and VAS

	Minimum	Maximum	Median	25th and 75th percentiles
PASI	1.8	29.30	7.6	5.35-25.05
BSA	1	76	17	10-29.5
DLQI	0	26	5	2.5-12.5
VAS	0	10	6	2-8

Table 2. - Results per patient for PASI, VAS, DLQI and mast cell counts

Patient	PASI	VAS	DLQI	Mean mast cell counts	
				Giemsa	IHC
1	5.1	3	3	8.3	7.75
2	7.6	9	24	7	9
3	1.8	8	1	6	15.3
4	6.0	2	2	6.3	11.3
5	5.6	2	23	7.7	6.7
6	12	6	16	11	15.3
7	24.6	4	8	6.3	8.25
8	2.1	5	5	6	10.5
9	4.0	2	8	5.75	12
10	5.3	0	0	10	21.7
11	17.4	2	5	11	19.75
12	5.4	2	12	5.3	11
13	20.3	10	4	8.3	11
14	11	6	6	7.3	11.25
15	15.2	5	3	5.7	6.7
16	15.4	9	9	5.5	4.7
17	5.4	7	3	4.25	3
18	13	10	13	3.7	7.5
19	5.7	9	4	4.25	10.3
20	15.8	8	5	3.5	9
21	5.7	8	1	6.75	9.3
22	13.1	7	12	7	16
23	11.4	2	26	14.5	21.75
24	4.7	2	10	4.3	10.25

25	29.3	7	8	9.7	14.7
26	14.9	2	19	4.5	10.7
27	12.4	8	2	6.3	10.25
28	3.9	6	1	5.7	12.3
29	6.2	6	16	3.75	10.7

Figure 1: Specimen of skin with psoriasis showing mast cells stained with C-kit (CD- 117) in a field magnified 40x.

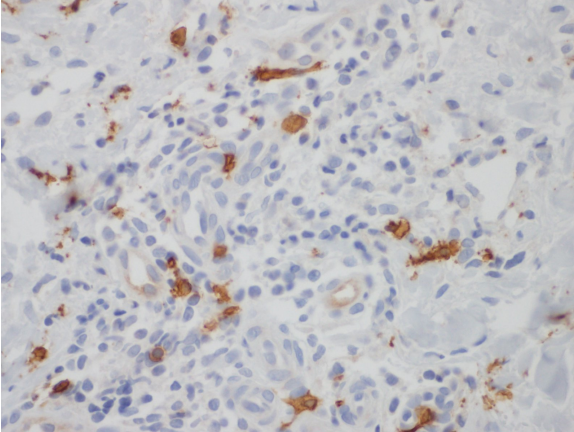


Figure 2: Mast cells stained with Giemsa in a field magnified 40x.

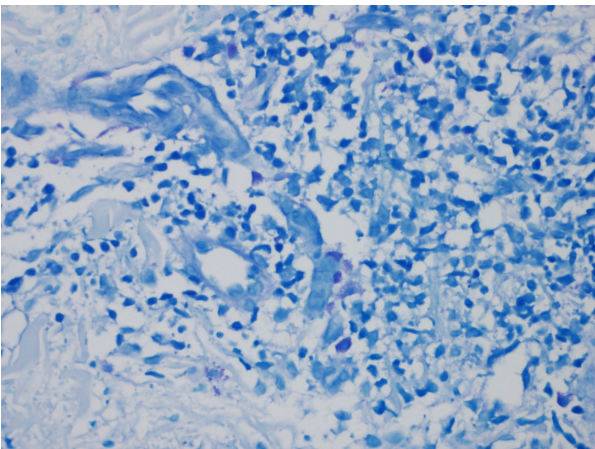


Table 3.- Mast cell counts in skin specimens stained with two techniques, from biopsies of patients with psoriasis and pruritus who do or do not use medications.

	Does treat psoriasis n=19	Does not treat psoriasis n=10	P
GIEMSA	6.8±3.0	6.4±1.6	0.757
HC	12.0±5.2	10.0±2.3	0.152

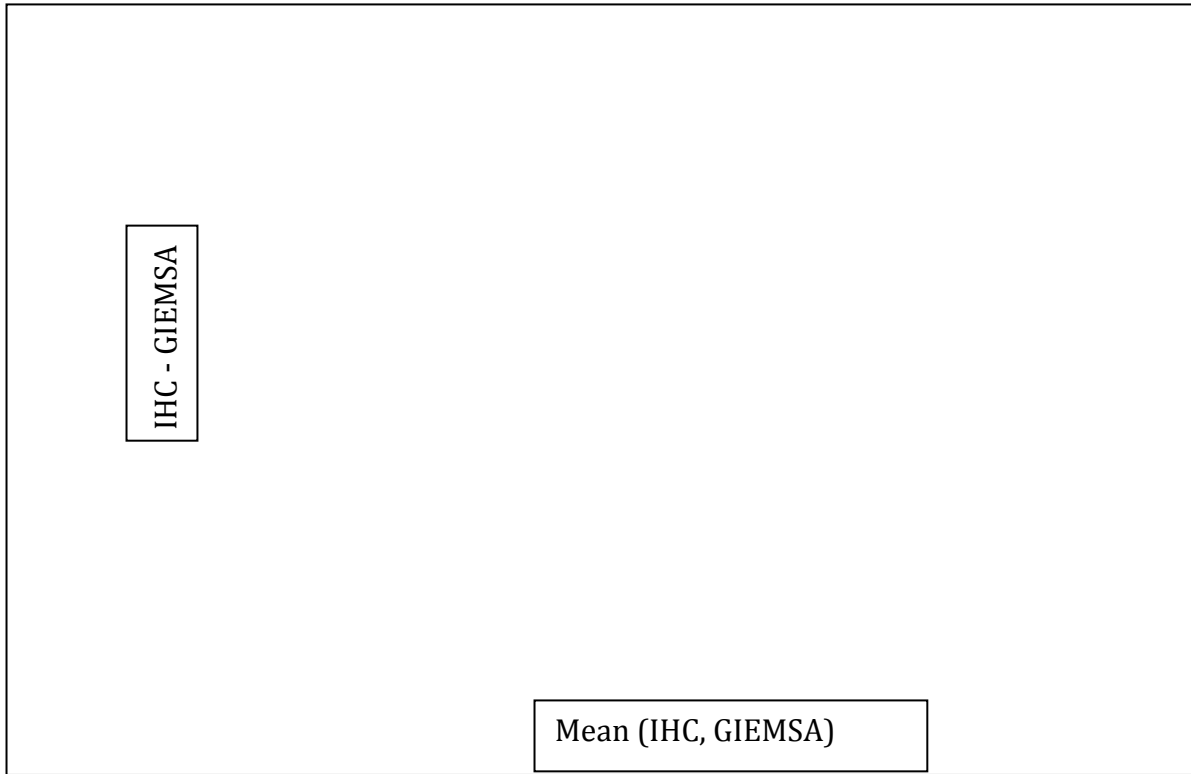
Data expressed as means±standard deviations and compared using Student's *t* test for independent samples.

Table 4.- Demographic data and assessment of symptoms in patients with psoriasis, by disease severity evaluated on the PASI index, with PASI above or below 10.

	PASI≤10 n=15	PASI>10 n=14	P
PASI; (mean±standard deviation)	5.1 ± 3.0	6.1 ± 2.8	0.364
Mast cell count (GIEMSA); (mean±standard deviation)	6.0 ± 1.6	7.4 ± 3.2	0.146
Mast cell count (IHC); (mean±standard deviation)	10.7 ± 4.1	12.0 ± 4.9	0.461
Time since disease onset (years); (median, interquartile range)	17 (10-36)	21 (14-31)	0.533
Age;(mean±standard deviation)	50.1 ± 15.1	47.7 ± 15.1	0.670
Sex; n(%)			0.867
	Male	7 (50.0)	
	Female	7 (50.0)	
Smoking; n(%)			0.596
	Yes	1 (7.1)	
	No	8 (57.1)	
	Previously	5 (35.7)	
Uses methotrexate; n(%)	4 (26.7)	2 (14.3)	0.651
Uses topical corticoid; n(%)	4 (26.7)	4 (28.6)	0.999
Comorbidities (hypertension, diabetes or dyslipidemia); n(%)	5 (33.3)	3 (21.4)	0.682

Quantitative variables with symmetrical distribution compared using Student's *t* test for independent samples and those with asymmetrical distribution compared with Mann-Whitney test. Categorical variables compared using the chi-square test or Fisher's exact test.

Figure 3: Analysis of mast cell counts after Giemsa and C-kit staining, using the Bland-Altman plot method



References:

1. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM, Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013;133:377–85.
2. Torres T, Filipe P. [Interleukin-17 as a therapeutic target in psoriasis]. *Acta Médica Port* 2014;27:252–8.
3. Gupta MA, Gupta AK, Kirkby S, Weiner HK, Mace TM, Schork NJ, et al. Pruritus in psoriasis. A prospective study of some psychiatric and dermatologic correlates. *Arch Dermatol* 1988;124:1052–7.
4. Yosipovitch G, Goon A, Wee J, Chan YH, Goh CL. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol* 2000;143:969–73.
5. Szepietowski JC, Reich A, Wisnicka B. Pruritus and psoriasis. *Br J Dermatol* 2004;151:1284.
6. Reich A, Hrehorów E, Szepietowski JC. Pruritus is an important factor negatively influencing the well-being of psoriatic patients. *Acta Derm Venereol* 2010;90:257–63.
7. Reich A, Szepietowski JC. Mediators of pruritus in psoriasis. *Mediators Inflamm* 2007;2007:64727.
8. Chan J, Smoller BR, Raychauduri SP, Jiang WY, Farber EM. Intraepidermal nerve fiber expression of calcitonin gene-related peptide, vasoactive intestinal peptide and substance P in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1997;289:611–6.
9. Toruniowa B, Jabłońska S. Mast cells in the initial stages of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1988;280:189–93.
10. Steigleder GK. [The dynamics of the mode of reactions of psoriatic skin]. *Arch Für Klin Exp Dermatol* 1966;227:158–78.

11. Patel N, Mohammadi A, Rhatigan R. A Comparative Analysis of Mast Cell Quantification in Five Common Dermatoses: Lichen Simplex Chronicus, Psoriasis, Lichen Planus, Lupus, and Insect Bite/Allergic Contact Dermatitis/Nummular Dermatitis. *ISRN Dermatol* 2012;2012:1–5.
12. Naukkarinen A, Järvikallio A, Lakkakorpi J, Harvima IT, Harvima RJ, Horsmanheimo M. Quantitative histochemical analysis of mast cells and sensory nerves in psoriatic skin. *J Pathol* 1996;180:200–5.
13. Ackermann L, Harvima IT, Pelkonen J, Ritamäki-Salo V, Naukkarinen A, Harvima RJ, et al. Mast cells in psoriatic skin are strongly positive for interferon-gamma. *Br J Dermatol* 1999;140:624–33.
14. Brody I. Mast cell degranulation in the evolution of acute eruptive guttate psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol* 1984;82:460–4.
15. Schubert C, Christophers E. Mast cells and macrophages in early relapsing psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1985;277:352–8.
16. Marks RM, Roche WR, Czerniecki M, Penny R, Nelson DS. Mast cell granules cause proliferation of human microvascular endothelial cells. *Lab Investig J Tech Methods Pathol* 1986;55:289–94.
17. Majewski S, Kamiński M, Jabłońska S, Szmurło A, Pawińska M. Angiogenic capability of peripheral blood mononuclear cells in psoriasis. *Arch Dermatol* 1985;121:1018–21.
18. Prignano F, Ricceri F, Pescitelli L, Lotti T. Itch in psoriasis: epidemiology, clinical aspects and treatment options. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2009;2:9–13.
19. Nakamura M, Toyoda M, Morohashi M. Pruritogenic mediators in psoriasis vulgaris: comparative evaluation of itch-associated cutaneous factors. *Br J Dermatol* 2003;149:718–30.
20. Ohmura T, Tsunenari I, Hayashi T, Satoh Y, Konomi A, Nanri H, et al. Role of substance P in an NC/Nga mouse model of atopic dermatitis-like disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133:389–97.

21. Remröd C, Lonne-Rahm S, Nordlind K. Study of substance P and its receptor neurokinin-1 in psoriasis and their relation to chronic stress and pruritus. *Arch Dermatol Res* 2007;299:85–91.
22. Weisshaar E. Pruritus und Psoriasis: Eine wichtige, aber häufig unterschätzte Verbindung. *Hautarzt* 2012;63:547–52.
23. Bilac C, Ermertcan AT, Bilac DB, Deveci A, Horasan GD. The relationship between symptoms and patient characteristics among psoriasis patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:551.
24. Amatya B, Nordlind K. Focus groups in Swedish psoriatic patients with pruritus. *J Dermatol* 2008;35:1–5.
25. Wis´nicka B, Szepietowski J.C, Reich A, Orda A. Histamine, substance P and calcitonin gene-related peptide plasma concentration and pruritus in patients suffering from psoriasis. *Dermatology and Psychosomatics* 2007;87:478–9.

7. FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho foi realizado graças ao suporte financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa do HCPA e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ).

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo, que avaliou a hipótese de associação do número de mastócitos com o prurido apresentado em pacientes com psoríase, permitiu as seguintes conclusões:

- Na população estudada, o número de mastócitos em lesões de psoríase foi similar em pacientes com e sem prurido;

- Não houve associação significativa entre a quantidade de mastócitos com a gravidade da psoríase (medida através do PASI), índice de qualidade de vida (avaliado através do DLQI) e prurido (avaliado por EAV) nos pacientes do estudo;

- Não encontramos relação entre o prurido com a gravidade da psoríase e com o índice de qualidade de vida;

Achamos que os resultados aqui apresentados abrem algumas perspectivas para auxiliar no esclarecimento da ocorrência de prurido em uma doença tão prevalente como a psoríase. Consideramos que seria interessante complementar os resultados deste estudo com outras variáveis, como tempo de evolução da lesão de pele biopsiada (uma vez que já foi demonstrado em estudos prévios que os mastócitos estão em maior número em lesões iniciais de psoríase), exclusão dos tratamentos em uso para tratamento de psoríase (que poderiam interferir na contagem de mastócitos), bem como ampliar as avaliações das biópsias de forma a incluir outros mediadores, como citocinas, neuropeptídeos e moléculas de adesão. Com novos estudos, talvez seja possível avaliar novos recursos terapêuticos para pacientes portadores de psoríase com prurido.

9. ANEXOS

ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“Quantificação de mastócitos em lesões de psoríase e correlação com a intensidade do prurido apresentado pelos pacientes com esta dermatose”.

A psoríase é uma doença crônica da pele, caracterizada por lesões descamativas, avermelhadas, muitas vezes acompanhada por coceira. Você está sendo convidado para participar de estudo cujo objetivo principal é avaliar se existe relação entre a quantidade de mastócitos, que são células envolvidas em doenças inflamatórias e que estão relacionadas com a coceira, e a intensidade da coceira apresentada pelos portadores de psoríase.

Pedimos que leia cuidadosamente este documento com toda a informação sobre o estudo, antes de aceitar participar ou não.

Após as explicações verbais e escritas que se seguem, e a resposta a todas as dúvidas manifestadas, caso você manifeste interesse em aceitar participar do estudo, deverá assinar o seu consentimento e receberá uma cópia do mesmo.

Salientamos que mesmo que você opte por não participar do estudo, o acompanhamento e o tratamento de sua psoríase será realizado de qualquer forma. E caso opte por entrar no estudo, também terá seu acompanhamento mantido no ambulatório de dermatologia do HCPA.

DESENVOLVER DO ESTUDO

Local da avaliação: as avaliações serão realizadas no seguinte endereço: Centro de Pesquisa Clínica – HCPA Rua Ramiro Barcelos 2350

Avaliação dos pacientes: Os pacientes serão avaliados em uma única consulta, com duração aproximada de 1 hora, na qual serão examinados por médico dermatologista, que fará um exame dermatológico para determinar a gravidade da psoríase. Os pacientes também responderão dois questionários, para obtenção de informações adicionais sobre a doença, e para avaliar a influência da doença na qualidade de vida dos pacientes. Além dos questionários, os pacientes também serão solicitados a identificar a intensidade da coceira associada ao quadro de psoríase através de uma escala análogo visual. Após a avaliação clínica, os pacientes serão submetidos a uma biópsia de pele e serão liberados para seguirem seu acompanhamento dermatológico no ambulatório do HCPA.

INFORMAÇÕES

Os pacientes selecionados para este estudo devem concordar com todos os procedimentos que serão realizados, abaixo relacionados:

- Exame clínico das lesões de pele (avaliação por médico especialista). Responder às perguntas contidas nos dois questionários que serão aplicados, que abordam informações sobre a psoríase e sobre o impacto da doença na qualidade de vida dos pacientes.

- Identificar através de uma escala análogo visual a intensidade da coceira que sentem nas lesões de psoríase (intensidade variando de 0 - 10).

- Biópsia de pele em uma lesão de psoríase em atividade com punch de 4mm (será realizado anti-sepsia e anestesia no local onde será realizada a biópsia e não serão realizadas biópsias em lesões localizadas na face).

INFORMAÇÕES ADICIONAIS

- O paciente não terá benefício direto com este estudo, porém estará contribuindo para auxiliar na melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na coceira associada à psoríase e, com isso, poderão ser estudados e utilizados no futuro novos tratamentos para tratar esse sintoma nos pacientes portadores de psoríase.

- Os riscos envolvidos na realização da biópsia são: dor durante a infiltração do anestésico, sangramento, possibilidade de infecção e de formação de cicatriz no local.

- Caso o paciente não queira participar do estudo, seu acompanhamento no ambulatório de dermatologia do HCPA será realizado normalmente, com avaliação do seu médico assistente.

- O paciente poderá desistir de participar do estudo a qualquer momento sem prejuízo no seu atendimento.

- Os dados obtidos durante o estudo serão utilizados apenas no meio científico/acadêmico. As informações obtidas no estudo são confidenciais no sentido de preservar a identidade dos pacientes. Seu nome não será revelado.

- Não haverá qualquer gasto financeiro para os pacientes integrantes do estudo.

- Os pesquisadores ficam à disposição para eventuais esclarecimentos sobre quaisquer aspectos da pesquisa, e o Comitê de Ética e Pesquisa se dispõe para esclarecer todas as questões éticas envolvidas neste trabalho.

Pesquisadora responsável: Profª Tania Cestari (FONE: 3359 5871)

Pesquisadora executora: Dra. Letícia Pargendler Peres (FONE: 8115-6327 ou 3359 8571)

Local: Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Centro de Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Comitê de Ética e Pesquisa em Saúde - FONE: 3359 8304)

CONSENTIMENTO: Eu, _____, estou ciente dos termos deste documento e aceito, sem restrições, participar da pesquisa em questão.

Data: _____

Assinatura do paciente

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

ANEXO 2 - DADOS CLÍNICOS INICIAIS

Paciente (nº pesquisa): _____ Data da Coleta: ___/___/___
Nome: _____ Prontuário: _____
Data de Nasc: ___/___/___ Idade: _____ anos Sexo ___ (1-Masc 2-Fem) Cor: ___ (1-Branco
2-Preto 3-Pardo)
Profissão: _____
Endereço: _____ Telefones: _____

-

Início da psoríase (ano): _____

Início da lesão biopsiada (mês/ano): _____/_____

12) 1) Já teve coceira desde o diagnóstico? ___ (1-sim 2-não) (se NÃO -> PULAR para questão

2) Tem coceira hoje em dia? ___ (1-sim 2-não)

3) Relaciona o início da psoríase como início da coceira? ___ (1-sim 2-não)

4) Qual a frequência da coceira? ___ (1-diário 2-eventual 3-raro)

5) Existem fatores que aliviam a coceira? ___ (1-sim 2-não) Quais?

6) Existem fatores que pioram a coceira? ___ (1-sim 2-não) Quais?

7) Relação do banho com a coceira: ___ (1-melhora 2-piora 3-não altera)

8) Qual é a extensão da coceira? ___ (1-somente em áreas de lesão 2-também em pele normal)

9) Existe alguma estação do ano em que a coceira piora? ___ (1-sim 2-não) Qual? ___ (1-verão
2-inverno 3-outono 4-Primavera)

10) Existe alguma hora do dia em que a coceira piora? ___ (1-manha 2-tarde 3-noite 4-não tem
relação com hora do dia)

11) Existe algum outro sintoma além da coceira? ___ (1-sim 2-não) Qual? _____ (ex:
exsudação, sangramento, dor/ardência...)

12) Algum familiar seu tem psoríase ___ (1-sim 2-não)

13) Fumo: ___ (1-sim 2-não 3-no passado) dos ___ aos ___ anos ___ maços/ano.

14) Álcool ___ (1-sim 2-não 3-no passado) Se atual: Quantidade/dia: ___ Litros Há quantos
anos iniciou?: ___ anos

15) Se no passado: Tempo de abstinência: ___ anos Uso dos ___ aos ___ anos

16) Faz algum tipo de tratamento para psoríase? ___ (1-sim 2-não) Quais medicações em uso?
(listar medicações e responder se medicação melhorou a coceira – 1-sim, 2-não):

Existem outras comorbidades? ___ (1-sim 2-não) Quais?

Outras medicações em uso:

EXAME FÍSICO – Nesta Data

• **Apresentação clínica da psoríase:** () 1- Em Placas () 2- Pustulosa () 3- Palmo-plantar () 4 Eritrodérmica () 5- Gutata () 6- Artrite psoriásica

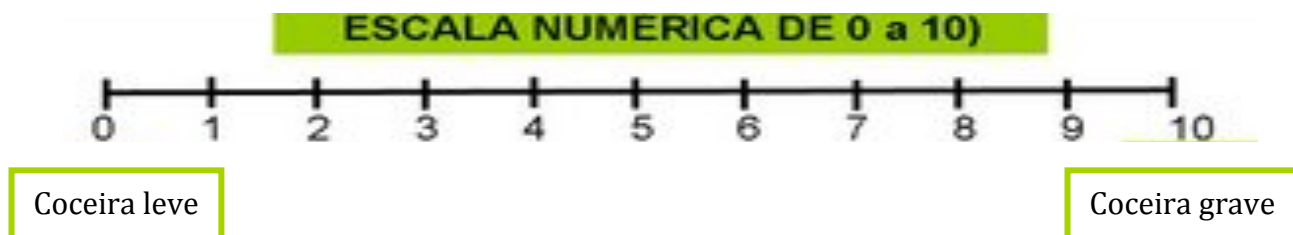
• **Xerose:** __ (1-sim 2-não) **Se sim, qual a intensidade?** __ (1-leve 2-moderada 3-grave)

• **Fototipo:** __ (I – VI) - **Escore PASI:** _____ - **Escore DLQI:** _____

EAV: _____

ANEXO 3 – ESCALA ANÁLOGO VISUAL

Circule o numero que representa a coceira que o(a) Sr.(a) sente nas lesões de psoríase nas ultimas 24 horas. Considere ``1`` a menor coceira que o(a) Sr.(a) já sentiu na vida e ``10`` a pior coceira que já sentiu na vida. Considere ``0`` se não teve coceira.



ANEXO 4 – PASI

Índice de gravidade	Eritema (E)	Descamação (D)	Infiltração (I)
0	Ausente	Ausente	Ausente
1	Discreto	Discreto	Discreto
2	Moderado	Moderado	Moderado
3	Grave	Grave	Grave
4	Muito Grave	Muito Grave	Muito Grave

Porcentagem de área corporal acometida	Indicador de extensão (A)
Nenhum	0
<10%	1
10-30%	2
30-50%	3
50-70%	4
70-90%	5
90-100%	6

		E	D	I	A	E= eritema
	Total					D= descamação
Cabeça	(0,1) X	+	+	X	=	I= infiltração
Tronco	(0,3) X	+	+	X	=	A= área acometida
Extremidades superiores	(0,2) X	+	+	X	=	PASI=T1+T2+T3+T4
Extremidades inferiores	(0,4) X	+	+	X	=	PASI=

ANEXO 5 – **DLQI-BRA** (índice de qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI))

O objetivo deste questionário é medir o quanto seu problema de pele afetou sua vida **NO DECORRER DA ÚLTIMA SEMANA**. Marque com um X na melhor resposta para cada pergunta.

1. Na última semana, quanto sua pele coçou, esteve sensível, dolorida ou ardida?
 MUITÍSSIMO MUITO UM POUCO NADA

2. Na última semana, você ficou com vergonha ou se preocupou com sua aparência por causa de sua pele?
 MUITÍSSIMO MUITO UM POUCO NADA

3. Na última semana, quanto sua pele interferiu em suas compras ou em suas atividades dentro e fora de casa?
 MUITÍSSIMO MUITO UM POUCO NADA

4. Na última semana, quanto sua pele influenciou a escolha das roupas que você vestiu?
 MUITÍSSIMO MUITO UM POUCO NADA NÃO RELEVANTE

5. Na última semana, quanto sua pele afetou as atividades sociais ou de lazer?
 MUITÍSSIMO MUITO UM POUCO NADA NÃO RELEVANTE

6. Na última semana, quanto sua pele atrapalhou a prática de esportes?
 MUITÍSSIMO MUITO UM POUCO NADA NÃO RELEVANTE

7. Na última semana, sua pele o impediu de trabalhar ou ir à escola?
 SIM NÃO NÃO RELEVANTE

- Caso sua resposta seja **NÃO**, na última semana quanto sua pele lhe causou problemas no trabalho ou na escola?
 MUITO UM POUCO NADA

8. Na última semana, quanto sua pele lhe causou problemas com seu parceiro ou amigos mais próximos e parentes?
 MUITÍSSIMO MUITO UM POUCO NADA NÃO RELEVANTE

9. Na última semana, quanto seu problema de pele lhe causou dificuldades sexuais?
 MUITÍSSIMO MUITO UM POUCO NADA NÃO RELEVANTE

10. Na última semana, quanto seu tratamento de pele foi um problema, deixando sua casa desorganizada ou tomando muito de seu tempo?
 MUITÍSSIMO MUITO UM POUCO NADA NÃO RELEVANTE