Psoriasis y tratamiento con litio: ¿un mecanismo fisiopatológico común?

M. C. Lozano García y E. Baca García

Servicio de Psiquiatría. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Psoriasis and lithium treatment: a common physiopathology?

Resumen

Introducción. *El litio, tratamiento de primera elección del trastorno bipolar, puede provocar diversos efectos secundarios, entre ellos dermatológicos como la psoriasis. El objetivo de este trabajo es tratar de explicar la relación entre el tratamiento con litio y la psoriasis por medio de los mecanismos celulares que comparten.*

Paciente. *La paciente, una mujer de 42 años, presentaba una psoriasis que había comenzado tras instaurar un tratamiento profiláctico con litio para el trastorno bipolar. La evolución de la psoriasis era paralela al tratamiento con litio sin guardar relación con otros tratamientos ni con el curso del trastorno bipolar.*

Resultado. *Al sustituir el tratamiento con litio por carbamacepina y ácido valproico, cuyo mecanismo de acción es diferente, la paciente mejoró de la psoriasis.*

Conclusiones. *La acción del litio modula los segundos mensajeros citoplasmáticos, especialmente el calcio y el inositol fosfato. El mecanismo celular principalmente implicado en la psoriasis es el metabolismo de los segundos mensajeros (calcio y AMPc) que condiciona una anomalía en la proliferación y maduración del estrato córneo de la epidermis así como una inflamación.*

Palabras clave: *psoriasis, litio, trastorno bipolar, segundos mensajeros, efectos secundarios.*

Summary

Introduction. *Lithium is the main treatment of bipolar disorder. Lithium may produce several dermatological side effects including psoriasis.*

Patient. *A 42 years old female with bipolar disorder and psoriasis produced by lithium. The evolution of psoriasis was parallel to treatment with lithium.*

Result. *Psoriasis was resolved when lithium was replaced with carbamazepine and valproic acid. These medication shave different pharmacodynamic effects than lithium.*

Conclusions. *The effect of lithium on second messengers as etiological factor in the evolution of psoriasis in this patient were discussed.*

Key words: *psoriasis, lithium, bipolar disorder, second messengers, side effects.*

INTRODUCCIÓN

El trastorno bipolar es una enfermedad psiquiátrica crónica con una prevalencia de vida cercana al 1%, caracterizada por la alternancia de fases depresivas con otras de euforia o manía. Uno de los tratamientos de elección es el uso de carbonato de litio.

CORRESPONDENCIA:
M. C. Lozano García.
Servicio de Psiquiatría.
Fundación Jiménez Díaz.
Avda. de los Reyes Católicos 2.
28040 Madrid.

El carbonato de litio se ha relacionado con numerosos efectos secundarios, siendo los más importantes el hipotiroidismo, poliuria y alteraciones hidroelectrolíticas. Otros efectos menos graves, a pesar de ser muy frecuentes, son las dermatosis (tabla 1). Dentro de ellas es especialmente frecuente la psoriasis[1]. Esta enfermedad tiene una alta prevalencia en caucásicos de alrededor del 2%-4%. No se conoce su patogenia con exactitud y se cree que se produce por un aumento de la proliferación epitelial unida a inflamación.

El caso que se presenta sirve para ilustrar cómo el litio puede provocar esta patología por sus mecanismos de acción intracelular.

TABLA 1. Efectos secundarios dermatológicos del tratamiento con litio

Tipo de lesión	*Lesión*
Papuloescamosa	Psoriasis
	Acné
	Eccema
	Dermatitis herpetiforme
	Ictiosis
	Hiperqueratosis palmoplantar
	Exacerbación enfermedad de Darier
Vesicular	Psoriasis putular
	Dermatosis bullosa con depósito lineal de IgA
Ungueal	Psoriasis
	Distrofia
Capilar	Alopecia areata
Miscelánea	Psoriasis artrítica
	Síndrome lupus-*like*
	Hidradenitis supurativa
	Eritema multiforme
	Anestesia de la piel
	Angiedema

Gupta et al, 1995[10].

OBSERVACION CLINICA

La paciente de 42 años ingresa en una Unidad de Psiquiatría de un hospital general, por descompensación y dificultad para el manejo ambulatorio. La paciente sufre un trastorno bipolar con una fase depresiva de un mes de evolución, refractaria al tratamiento, al que se superpone un brote intenso de psoriasis. Las lesiones psoriásicas consistían en placas eritematosas en la superficie pretibial de más de 20 cm de diámetro, con superficie queratósica, placas similares de menor tamaño en zona posterior de miembros inferiores, placas eritematosas descamativas en codos y lesiones en gotas en muslos bilaterales.

El tratamiento ambulatorio de la paciente en el momento del ingreso era carbonato de litio 1.200 mg/d, risperidona 1 mg/d, cloracepato dipotásico 75 mg/d, clonacepam 6 mg/d, velanfaxina 300 mg/d, valpromida 300 mg/d y olanzapina 2,5 mg/d. La analítica al ingreso no mostraba alteraciones significativas en el hemograma, bioquímica sanguínea ni de orina. La litemia era de 0,30 mEq/l.

Entre los antecedentes somáticos de la paciente cabe destacar un cerclaje de retina por desprendimiento de la misma secundaria a miopía y astigmatismo del ojo derecho hace 20 años y del izquierdo hace 6 meses. Hábito tabáquico desde los 16 años sin otras toxicofilias. La enferma no tenía antecedentes de alergias medicamentosas.

En cuanto a los antecedentes dermatológicos la paciente fue diagnosticada de psoriasis en placas desde hace 15 años sin ningún antecedente previo dermatológico, coincidiendo con la introducción del litio en su tratamiento por trastorno bipolar. Tanto su madre como su abuela padecen psoriasis.

Desde 1986, coincidiendo con la instauración del litio en su tratamiento, la paciente ha presentado clínica de psoriasis en placas. En 1993 se realizó tratamiento farmacológico con acitretina y retinoides durante dos meses sin respuesta. En 1996 la paciente se sometió a una cura oclusiva con corticoides tópicos durante dos meses, con pobre respuesta terapéutica. En 1997 se propuso a la paciente realizar psoraleno y luz ultravioleta (PUVA) –terapia cediendo la enfermedad durante unos dos años. En 2000 se repitió tratamiento con retinoides y en la actualidad la paciente está citada para PUVA-terapia nuevamente. Durante este tiempo la enfermedad no ha cursado en brotes ni ha tenido evolución paralela a sus alteraciones del humor, manteniéndose en todo momento el tratamiento con litio.

RESULTADO

La paciente mejoró de su brote psoriásico al suspender el tratamiento con litio y sustituirlo por carbamacepina 600 mg/d y ácido valproico 1.050 mg/d. La paciente fue dada de alta eutímica con la fase maníaca resuelta. Las lesiones psoriásicas estaban inactivas y comenzaban a desaparecer.

DISCUSIÓN

El carbonato de litio, fármaco de elección para el tratamiento y la profilaxis del trastorno bipolar, puede agravar o exacerbar una psoriasis ya existente. Es más, en algunos casos, induce la primera manifestación de la misma. Se han descrito todas las formas de psoriasis, siendo la forma generalizada, la queratodermia palmoplantar y la eritrodermia las más frecuentes. En un estudio comparativo con 51 pacientes en tratamiento con litio y 57 con otros psicofármacos utilizando entrevistas dermatológicas semiestructuradas, se observó que los pacientes tratados con sales de litio sufrían más alteraciones dermatológicas, especialmente acné y psoriasis[1].

Se han propuesto dos mecanismos patogenéticos que expliquen la relación entre el tratamiento con litio y la psoriasis.

La lesión psoriásica se caracteriza por la hiperproliferación de queratinocitos y una infiltración de mononucleares en la lámina densa. La interacción entre los queratinocitos y las células T puede aumentar la secreción de citocinas inflamatorias y factores del crecimiento. En pacientes con psoriasis y tratamiento con litio se ha observado cómo los niveles del interferón (IFN) alfa y gamma y la interleucina-2 (IL-2) están aumentados con respecto a pacientes en tratamiento con litio y sin psoriasis, sólo en los diagnosticados de psoriasis y no así en la muestra control. De estos datos se ha hipotetizado que el litio influye sobre las células de comunicación de queratinocitos, aumentando la secreción de IFN alfa y IL-2 y masivamente de IFN gamma[2].

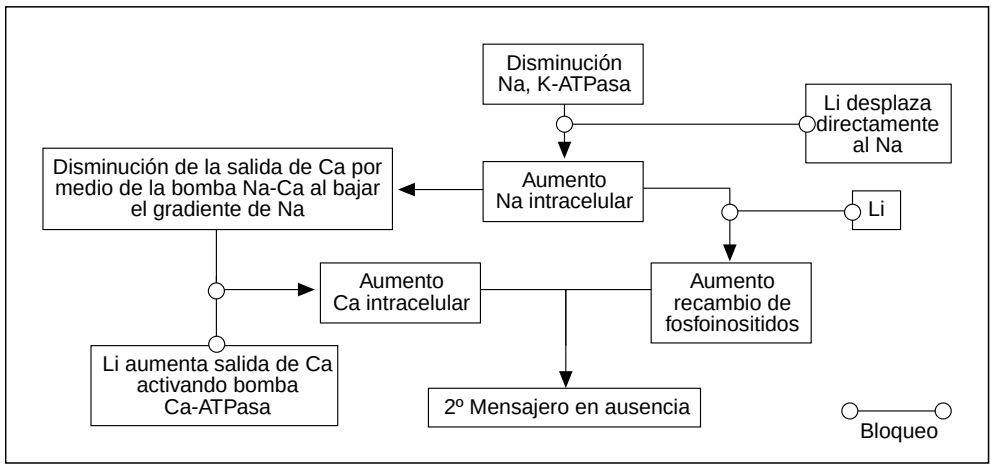

Fig. 1. Mecanismo de acción del litio. El-Mallakh, 1996.

El litio provoca lesiones dermatológicas caracterizadas por la infiltración de neutrófilos[1].También estimula la degranulación de neutrófilos en la psoriasis, lo que produce un aumento de los niveles tisulares de mieloperoxidasa y catalasa (enzimas de función neutrofílica)[3].

A nivel intracelular el calcio desempeña un importante papel en la proliferación de los queratinocitos. En enfermos con psoriasis, los niveles de calcio intracelular están reducidos en comparación con sujetos sanos cuando son movilizados los depósitos endoplásmicos con thapsigargin, lo que sugiere un defecto en la capacidad del flujo citoplasmático de calcio[4]. Esta hipótesis se ve avalada por el hecho de que la vitamina D_3 en unión al calcio modula la diferenciación del queratinocito actuando sobre la transcripción genética. La vitamina D_3 incrementa la introducción de calcio a través de segundos mensajeros como el inositol y el diacilglicerol[5]. Finalmente el monometilfumarato, un antipsoriásico que inhibe la proliferación de los queratinocitos y es antiinflamatorio, utiliza estos mecanismos de acción incrementando el calcio intracelular y otros segundos mensajeros como el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc)[6].

La acción farmacodinámica del litio depende de su capacidad para desplazar otros cationes inorgánicos (calcio, potasio, magnesio, sodio), modificando procesos metabólicos intracelulares; los más importantes están relacionados con la inhibición de segundos mensajeros[7] (fig. 1). El efecto global es el de una inhibición de la actividad de la neurona al modular las señales intracelulares.

El litio acelera la salida de calcio al activar la bomba adenosina trifosfato (ATPasa) de baja capacidad.

Por otro lado, el litio inhibe de forma no competitiva a la inositol monofosfatasa a concentraciones terapéuticas produciendo depleción de inositol monofosfato y cúmulo de diacilglicerol en las células, interrumpiendo el sistema de señales intracelular. En el sistema nervioso la localización topográfica de la depleción del inositol causada por el litio se ha observado en corteza, hipocampo, cerebelo o núcleo caudado[8]. El hipocampo ha sido implicado en la neurobiología de los trastornos afectivos y es una de las zonas más ricas de captación de inositol[9]. En otros sistemas, como la piel, esta inhibición puede aumentar la movilidad y actividad fagocítica de los polimorfonucleares, modular las prostaglandinas e incrementar la proliferación epitelial con la consiguiente precipitación o exacerbación de la psoriasis[10]. En el riñón el efecto del litio sobre los segundos mensajeros puede bloquear la acción de la hormona antidiurética provocando la poliuria característica de este tratamiento, que se revierte con el uso de inositol fosfato[11].

La resolución del cuadro psoriásico de la paciente al cesar el tratamiento con litio y sustituirlo por ácido valproico y carbamacepina confirma parte de las hipótesis mencionadas, ya que los mecanismos de acción de estos dos fármacos son diferentes al litio (bloqueo de los canales de sodio e incremento de la activación de los receptores GABA-A).

Para concluir, este caso sirve de reflexión sobre cómo patologías muy dispares como el trastorno bipolar y la psoriasis, así como sus tratamientos, pueden compartir los mismos mecanismos celulares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chan HH, Wing Y, Su R, et al. A control study of the cutaneous side effects of chronic lithium therapy. J Affect Disord 2000;57(1-3):107-13.
2. Ockenfels HM, Wagner SN, Keim-Mass C, et al. Lithium and psoriasis: citokine modulation of cultured lymphocytes and psoriatic keratinocytes by lithium. Arch Dermatol Res 1996;288(4):173-8.
3. Bloomfield FJ, Young MM. Enhanced release of inflammatory mediators from lithium-stimulated neutrophils in psoriasis. Br J Dermatol 1983;109(1):9-13.
4. Karvonen SL, Korkiamaki T, Yla-Outinen H, Nissinen M, Teerikangas H, Pummi K, et al. Psoriasis and altered calcium metabolism: downregulated capacitative calcium influx and defective calcium-mediated cell signaling in cultured psoriatic keratinocytes. J Invest Dermatol 2000 Apr;114(4):693-700.

5. Bikle DD. 1,25$(OH)_2D_3$-modulated calcium induced keratinocyte differentiation. J Investig Dermatol Symp Proc 1996 Apr;1(1):22-7.
6. Nibbering PH, Thio B, Bezemer AC, Beijersbergen RL, Zomerdijk TP. Intracellular signalling by binding sites for the antipsoriatic agent monomethylfumarate on human granulocytes. Br J Dermatol 1997;137 (1):65-75.
7. El-Mallakh RS. Lithium and first messengers. En: El-Mallakh, editor. Lithium actions and mechanisms. Washington: American Psychiatric Press, Inc; 1996. p. 49-56.
8. Lubrich B, Patishi Y, Kofman O, et al. Lithium induced inositol depletion in rat brain after chronic treatment is restricted to the hypothalamus. Mol Psychiatry 1997;2:407-12.
9. Belmaker RH, Agam G, Calker D, et al. Behavioral reversal of lithium effects by four inositol isomers correlates perfectly with biochemical effects on the PI cycle: Depletion by chronic lithium of brain inositol is specific to hypothalamus and inositol levels may be abnormal in postmortem brain from bipolar patients. Neuropsychopharmacology 1998;47: 47-56.
10. Gupta AK, Knowles SR, Gupta MA, et al. Lithium therapy associated with hidradenitis suppurativa: Case report and a review of the dermatologic side effects of lithium. J Am Acad Dermatol 1995;32:382-6.
11. Bersudsky Y, Vinnitsky I, Grisaru N, Yaroslasky U, Gheorghiu S, Ivgi D, et al. The effect of inositol on lithium-induced polyuria-polydipsia in rats and humans. Human psychopharmacology 1992;7:403-7.