

Fotoquimioterapia de la Psoriasis con Psoralenes por vía oral y luz negra

Hernán Corrales Padilla ()*

Epstein y Fukuyama (1) demostraron inhibición de la síntesis del DNA en la epidermis del ratón usando 8-metoxipsoralen y luz ultravioleta de onda larga. Badén y Col. (2) demostraron inhibición de la síntesis del DNA en fibroblastos de piel normal y en piel de pacientes con xeroderma pigmentosum consecutiva al tratamiento con 8-metoxipsoralen y luz ultravioleta de onda larga.

Walter, Voorhees y Col. (3) mostraron que el 4, 5', 8 trimetoxipsoralen más luz negra inhibe fuertemente la síntesis del DNA de la epidermis y obtuvieron mejoría de lesiones de psoriasis en placas, en 8 de 11 pacientes usando 4, 5', 8 trimetoxipsoralen en aplicación tópica y luz negra. Se inhibe la fase S (síntesis del DNA del ciclo celular de la epidermis).

Tronnier y Schüle (4) y Weber (5) informaron sus resultados al fotosensibilizar la piel con 8-metoxipsoralen y aplicar luz ultravioleta de onda larga.

Parrish y Col. (6) obtuvieron una rápida desaparición de psoriasis generalizada en 21 pacientes tratados con 8-metoxipsoralen por vía oral seguida de la exposición a un sistema de luz ultravioleta de onda larga de gran intensidad.

En el presente estudio¹ se obtuvo desaparición de lesiones en 15 pacientes¹ de psoriasis ampliamente distribuida con 8-metoxipsoralen (Metoxsalen) y 4, 5', 8 trimetoxipsoralen (trioxsalen) por vía oral seguida de exposición a luz ultravioleta de onda larga.

MATERIAL Y MÉTODO

En este estudio se compara la efectividad de 8-metoxipsoralen (8-MOP) y de 4, 5', 8-trimetoxipsoralen (TMP) administrados por vía oral seguido de la exposición de luz ultravioleta de onda larga en el tratamiento de la psoriasis. Se estudiaron quince pacientes adultos de raza mestiza con psoriasis generalizada, de distribución simétrica e interesando del 40 al 90% de la superficie cutánea. Se excluyeron pacientes con psoriasis pustulosa, con psoriasis gutata aguda y con psoriasis eritrodérmica.

Siete pacientes han tenido hospitalizaciones anteriores para tratamiento de la psoriasis.

Se trataron con TMP oral ocho pacientes, Grupo A, (cinco hospitalizados y tres no hospitalizados) seguido de aplicación de luz ultravioleta de onda larga (320 a 400 nm) a la mitad del cuerpo y luz ultravioleta convencional a la otra mitad del cuerpo en tres pacientes y de luz ultravioleta de onda larga solamente

De la División de Dermatología, Departamento de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad Nacional de Honduras. Tegucigalpa, D. C, Honduras, C. A.

a los otros cinco. Es decir que en tres pacientes se hizo comparación pareada, determinándose los lados al azar. La exposición a luz ultravioleta convencional se realizó antes de administrar el trioxsalen y la exposición a luz ultravioleta de onda larga se realizó dos horas después de la ingestión del fármaco. Se protegió adecuadamente la mitad correspondiente del cuerpo. No se utilizó ningún tratamiento tópico durante el estudio. El tiempo de exposición fue el necesario para mantener un leve eritema.

Se trataron con 8-MOP oral siete pacientes, Grupo B, (cuatro hospitalizados y tres no hospitalizados) seguido de aplicación de luz ultravioleta de onda larga solamente.

LUZ ULTRAVIOLETA CONVENCIONAL

Se utilizó una batería de 6 tubos fluorescentes Sun Lamp colocados en un plano horizontal. Esta fuente de luz emite un espectro continuo con un punto máximo a 313 nm.

LUZ ULTRAVIOLETA DE ONDA LARGA

Se utilizó una batería de 8 tubos fluorescentes General Electric F 20 T12 BL (Black Light Lamp) colocados en un plano horizontal. Esta fuente de luz emite un espectro continuo de radiación entre 320 y 450 nm con un punto máximo a 360 nm. Se usó un filtro de vidrio de ventana de 3 mm para eliminar longitudes de onda por debajo de 320 nm. Se practicó examen de hemoglobina, recuento globular y diferencial, nitrógeno ureico, bilirrubina, transaminazas sérica glutámico oxalacética y glutámico pirúvica, fosfatasa alcalina, hematocrito, VDRL y glicemia antes y después del tratamiento.

El grado de pigmentación de la piel de las pacientes permitió determinar el tiempo inicial de exposición con cierta amplitud sin recurrir siempre a la determinación de la dosis eritema mínima, aunque en algunos casos ésta se determinó previamente. A medida que la pigmentación aumentó se prolongó el tiempo de exposición a ambas fuentes de luz. Con el Metoxsalen la pigmentación es mucho más aparente que con trioxsalen. Se mantuvo un grado moderado de eritema con los dos tipos de luz.

El tiempo de exposición inicial a la luz ultravioleta de onda larga fue de 10 minutos y se aumentó gradualmente de 5 en 5 minutos hasta llegar a 20 o 25 minutos.

El tiempo de exposición inicial a la luz ultravioleta convencional varió de 1 a 2 minutos y se aumentó en 1/2 minuto gradualmente.

TRIOXSALEN Y METOXSALEN

Se administraron 30 mg. de trioxsalen o metoxsalen oral a pacientes de 66 a 80 kg.

Se realizó observación diaria de los pacientes. Se tomó fotografías de cada uno antes y a intervalos de 2 semanas.

del DNA incluyen disminución de la viscosidad y de la densidad flotante, caída de la temperatura de desnaturalización del DNA aislado, rotura de las ligaduras de hidrógeno, hipercromicidad del DNA, i) enlace cruzado de las cadenas complementarias, rotura simple y doble de las cadenas de enlace posterior del fosfato de azúcar en el DNA, d) enlace cruzado de proteínas al DNA, e) formación de productos de hidratación de pirimidinas (7).

La radiación ultravioleta en la piel humana conlleva también la producción de radicales libres, es decir especies químicas que tienen un número impar de electrones, esto es uno o más electrones impares, se trata de un estado químico muy reactivo por medio del cual la radiación puede producir daño biológico. Se pueden formar varios tipos de radicales, por ejemplo, semiquinona en la melanina, en coenzima Q, peroxi-radicales, de peróxidos en la oxidación de lípidos que causan la destrucción de la membrana lipoproteínica. Hay varios más. Algunas de estas radicales causan mucho daño a los constituyentes celulares incluyendo la membrana. Pues bien, cuando se irradia la piel con longitudes de onda menores de 320 nm. se observa un amplio, más que asimétrico giro electrónico. Se pueden detectar los radicales libres a concentraciones muy bajas con la técnica de la espectroscopia de resonancia electromagnética. Se cree que estos radicales libres están involucrados en los cambios fotolíticos relacionados con el daño de las células epidérmicas.

El significado biológico de la entidad reactiva "oxígeno singlete excitado" que constituye el más bajo estado de excitación del oxígeno aún está por establecerse en sistemas biológicos como la piel; aparentemente, sin embargo, O_2 puede estar involucrado en varias reacciones de fotooxidación en sistemas biológicos.

La luz ultravioleta puede además causar destrucción de ciertos aminoácidos tales como histidina, triptofano, metionina, cistina y tirosina. La modificación de estos o la disrupción generalizada de ciertas ligaduras responsables de la configuración de enzimas y actividad biológica, pueden producir la pérdida de la actividad enzimática.

El espectro de absorción de 8-MOP y TMP, va de 210 a 330 nm. El espectro de acción no se encuentra en la región de máxima absorción, sino que está situada entre 320 y 380 nm, con máxima efectividad cerca de los 360 nm.

La reactividad es debida aparentemente al cambio de la molécula fotoexcitada de psoralen al estado "tripleto" que es altamente reactivo y metaestable, así como desempeña importante papel en la transferencia de energía ultravioleta absorbida al DNA iniciándose la fotosensibilización biológica. El mecanismo de fotosensibilización de la piel se ha aclarado un tanto por estudios *in vitro* que muestran fotoreactividad de los psoralenes con pirimidinas del ácido nucleico y no con las purinas, adenina y guanina. Los productos de fotoadición de los psoralenes con las pirimidinas uracilo, timina y citosina y con DNA han sido caracterizados como C4-ciclobutano, productos de adición de ambos la doble ligadura de pirona y furano a la doble ligadura 5, 6 de pirimidina (8), (9), (10). Dicho de otra manera se forman productos C-4-cicloaddición entre la doble ligadura 5, 6 de la pirimidina timina y la doble ligadura 4', 5', o 3, 4 de la molécula del psoralen.

La formación de este C4-ciclobutano producto de fotoadición de psoralen y pirimidina produciría inhibición de la síntesis del DNA. Esta inhibición de la síntesis del DNA en la epidermis constituye el fundamento de este tratamiento. Las furocumarinas no fotosensibilizantes no se unen al DNA.

RESUMEN

La administración oral de 4, 5', 8 trimetoxipsoralen (TMP) y 8-Metoxipsoralen (8 MP) seguida de la exposición de luz ultravioleta de onda larga dio por resultado la desaparición de lesiones de psoriasis en 6 de 8 pacientes tratados con el primero y en 6 de 7 pacientes tratados con el segundo. En 3 de los pacientes tratados con Trioxsalen una comparación pareada mostró que la ingestión de la droga, cuando es seguida de la aplicación de luz ultravioleta de onda larga, es más efectiva que la aplicación de luz ultravioleta convencional. Parris y Col. han probado este extremo para el 8 Metoxipsoralen.

La ingestión de TMP y 8-MP seguida de la exposición a luz ultravioleta de onda larga, inhibe la síntesis del DNA epidérmico lo cual ha constituido la base científica de las experiencias realizadas por los autores citados en este trabajo ya que en la psoriasis se ha postulado la existencia de un ciclo celular acelerado y de síntesis del DNA.

SUMMARY

Oral 4, 5, 8 trimethoxypsoralen (TMP) or 8-M-methoxypsoralen (8 MP) plus black light therapy of psoriasis produced disappearing of lesions in 6 out of 8 patients treated with TMP and in 6 out of 7 treated with 8 MP.

In three patients treated with the first drug, a paired comparison demonstrated that the ingestion of it, when followed of black light exposure, is more effective than the exposure to conventional ultraviolet light.

Combined TMP or 8-MP and black light therapy inhibits epidermal DNA synthesis and this is the scientific base of its application in the therapy of psoriasis, disease in which an accelerated cellular cycle and DNA synthesis has been postulated.

RESUME

L'administration par voie bucale de 4, 5', 8 TRIMETOXIPSORALEN (TMP) et 8-METOXIPSORALEN (MP) suivie de l'exposition à la lumière ultraviolette de grandes ondes a ou pour résultat la disparition des lésions de PSORIASIS chez 6 des 8 patients traités par le 1^{er} et chez 6 des 7 patients traités par le 2^o. Chez 3 ds patients traités avec du TRIOXSALEN une étude comparée a montré que l'ingestion du médicament quand elle est suivie de l'application de lumière ultra-violette de grandes ondes, est plus efficace que l'application de lumière ultraviolette conventionnelle. PARISH et COL. ont prouvé ceci par le 8 METOXIPSORALEN.

L'ingestion de TMP et 8-MP suivie de l'exposition à la lumière ultra-violette de grandes ondes, inhibe la synthèse du DNA épidermique ce qui a constitué la base scientifique des expériences réalisées par les auteurs cités dans ce travail étant donné que l'on a supposé l'existence d'un cycle cellulaire accéléré et de synthèse du DNA dans la PSORIASIS.



Fig. 1 (a)
Antes del tratamiento

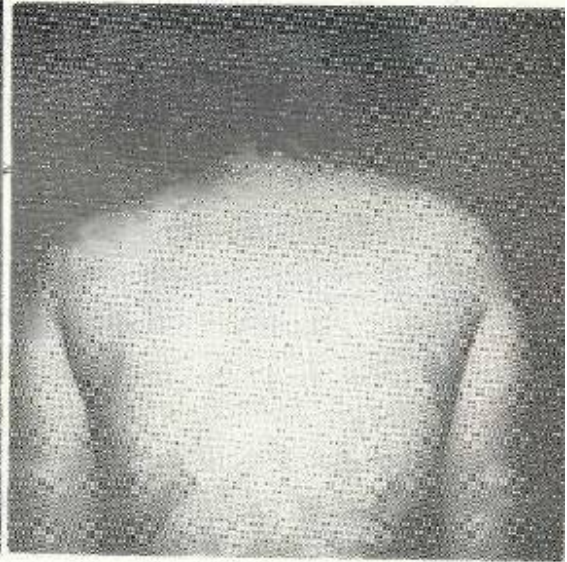


Fig. 1 (b)
Después de 15 tratamientos se observa
modificación de las placas.

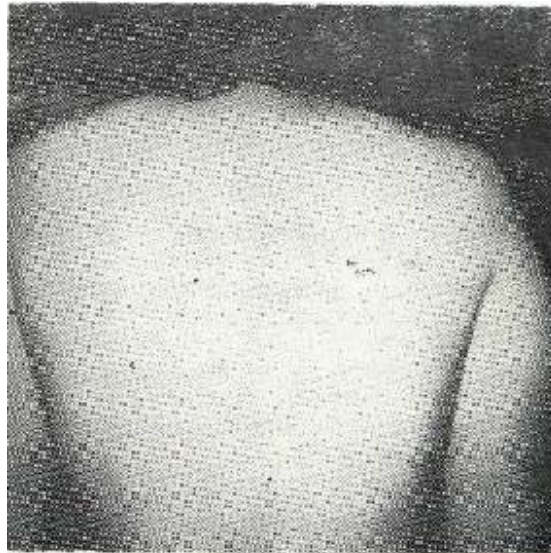


Fig. 1 (c)
Después de 28 tratamientos con TMP.



Fig. 2 (a)
Antes del tratamiento



Fig. 2 (b)
Después de 18 tratamientos.

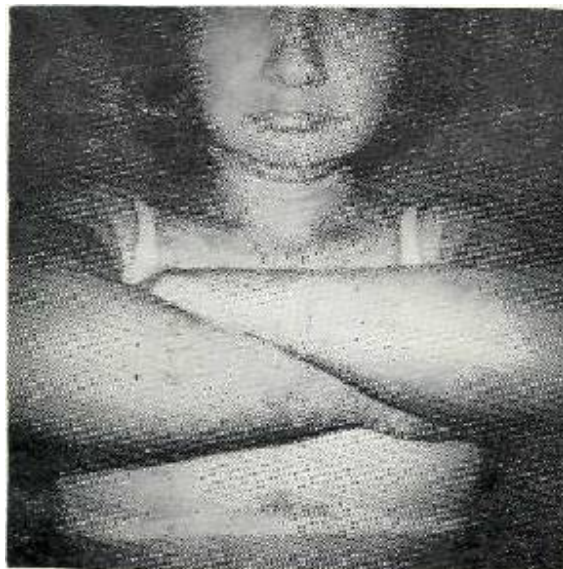


Fig. 2 (c)
Después de 25 tratamientos.

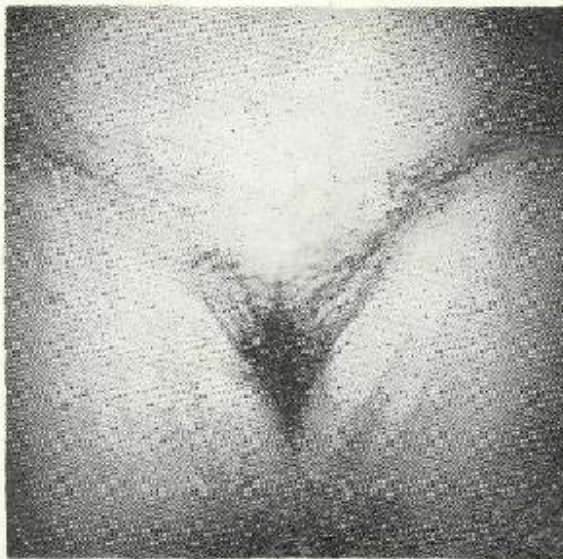


Fig. 3 (a)
Psoriasis de región genito-cruural.
Antes del tratamiento.

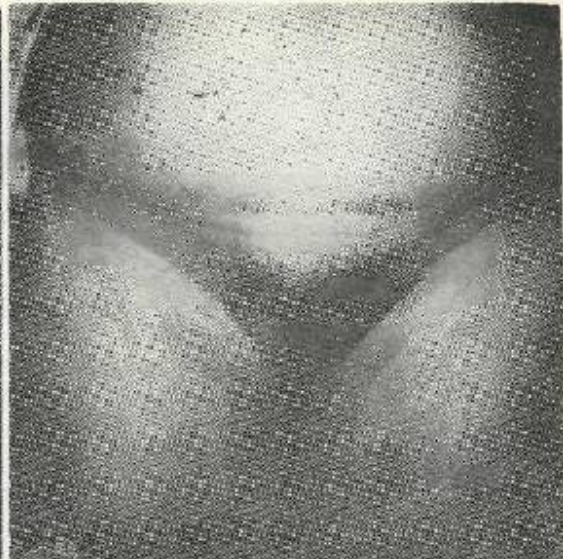


Fig. 3 (b)
Después de 23 tratamientos.

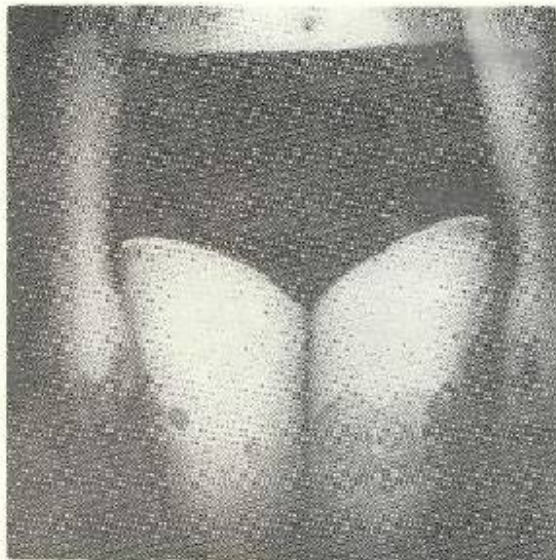


Fig. 4 (a)
Psoriasis de muslos. Antes del tratamiento.

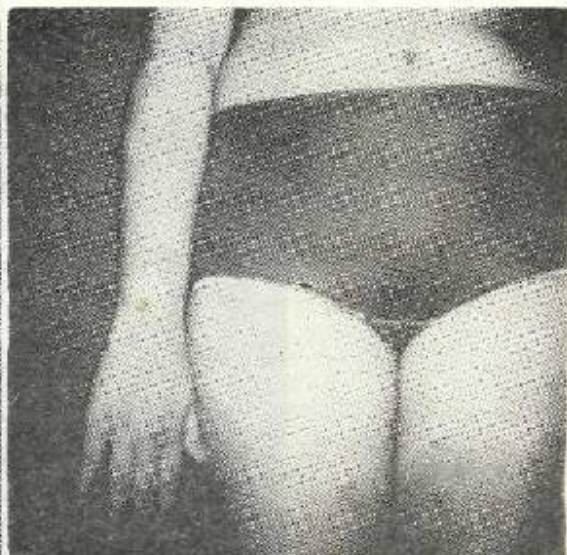


Fig. 4 (b)
Después de 24 tratamientos,
solamente hay eritema

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.—EPSTEIN, J. H.; FUKUYAMA, K.: A study of 8-Methoxypsoralen (8-MOP) induced phototoxic effects on mammalian epidermal mononuclear synthesis in vivo. *J. Invest. Dermatol.* 54: 350-351, 1970.
- 2.—BADEN, H. P.; FARRINGTON, J. M.; DELHANTY, J. D. et al: DNA synthesis in normal and xeroderma pigmentosum fibroblast following treatment with 8-Methoxypsoralen and long wave ultraviolet light. *Biochem Biophys Acta.* 262: 247-255, 1972.
- 3.—WALTER, J. F.; VOORHEES, J. J.; KELSEY, W. H. et al: Psoralen Plus black light inhibits epidermal DNA synthesis. *Arch. Dermatol.* 107: 861-865, 1973.
- 4.—TRONNIER, H., SCHULE, D.: First results of Therapy with longwave UV after photosensitization of skin, Book of Abstracts, Symposia, and Contributed Papers, Sixth International Congress of Photobiology. Bochum, Germany. GOSschenck, August 21-25, 1972, p. 340.
- 5.—WEBER, G.: Combined 8 Methoxypsoralen and black light therapy of Psoriasis: technique and results. *Br. J. Dermatol.* 90: 317-323, 1974.
- 6.—PARRISH, J. A.; FITZPATRICK, T. B.; TANENBAUM, L.; PATHAK, M. A.: Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N. Engl. J. Med.* 291: 1207-1211, 1974.
- 7.—PATHAK, M. A.: Physical and biochemical events in skin following UVL exposure. *Photobiology: Science and Clinical practice (course)*. American Academy of Dermatology. December, 1974.
- 8.—PATHAK, M. A.; TODA, K.; FITZPATRICK, T. B.: Psoralen and cutaneous photosensitization. Exhibition at The XIV Congress of Dermatology.
- 9.—PANEL 1. Introductions: Psoralens and radiant energy; proceedings of a symposium published as a supplement to the *J. Invest. Derm.* 32: 132-391, 1959.
- 10.—PANEL 4. PATHAK, M. A. et al: Structures and photosensitizing potency of furocoumarins. *J. Invest. Derm.* 32: 255, 1959; 35: 165, 1960; 48: 103, 1967.
- 11.—PATHAK, M. A.; KRÄMER, D. M.; FITZPATRICK, T. B.: Photobiology and photochemistry of furocoumarins (psoralens). *Sunlight and Man: Normal and abnormal photobiologic responses*. Edited by M. A. Pathak, L. C. Harber, M. Seigi, et al. Tokyo, University of Tokyo Press, 1974, pp. 335-368.
- 12.—O'NEAL, M. A.; GRIFFIN, A. C.: The effect of oxypsoralen upon ultraviolet carcinogenesis in albino mice. *Cancer Res.* 17: 911-916, 1957.
- 13.—BLUM, H. F.: *Carcinogenesis by ultraviolet light*. Princeton, New Jersey, Princeton University Press, 1959.
- 14.—HAKIM, R. E.; GRIFFIN, A. C.; KNOX, J. M.: Erythema and tumor formation in methoxsalen treated mice exposed to fluorescent light. *Arch. Dermatol.* 82: 572-577, 1960.