



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

S.S.A.

AMALAC

CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA



TRATAMIENTO ANTIPSORIASICO CON ANTRALINA

ESTUDIO COMPARATIVO ABIERTO CON
103 PACIENTES

DR. JOSÉ ALVARO PENALOSA MTR. *Dr. Fernando La Tapia*
JEFE DE ENSEÑANZA

TESIS DE POSTGRADO

EN DERMATOLOGIA, LEPROLOGIA Y MICOLOGIA

Presenta:

Dr. Julio Enriquez Merino



S. S. A.
D. G. S. S. P. D. F.
CENTRO DERMATOLOGICO
"DR. LADISLAO DE LA PASCUA" Profesor: VIRGILIO SANTAMARIA GONZALEZ

DIRECCION

México,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1985 - 1988



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION

PRIMERA PARTE

I)	<u>DEFINICION</u>	2
II)	<u>HISTORIA</u>	2
III)	<u>EPIDEMIOLOGIA</u>	4
IV)	<u>CUADRO CLINICO</u>	5
	a) <u>EVOLUCION</u>	5
	b) <u>FORMAS CLINICAS</u>	8
	<u>PSORIASIS GUTTATA</u>	8
	<u>PSORIASIS ANULAR O CIRCINADA</u>	8
	<u>PSORIASIS GIRATA</u>	8
	<u>PSORIASIS OSTRACEA</u>	8
	<u>PSORIASIS FOLICULAR</u>	8
	<u>PSORIASIS RUPTIOIDE</u>	8
	<u>PSORIASIS FLEXURAL O INVERTIDA</u>	8
	<u>PSORIASIS VERRUCIFORME</u>	8
	1) <u>PSORIASIS ERUPTIVA</u>	8
	2) <u>PSORIASIS CRONICA ESTABLE</u>	8
	3) <u>PSORIASIS INESTABLE</u>	8
	c) <u>FORMAS ESPECIALES DE LA PSORIASIS</u>	12
	1. <u>PSORIASIS DE LAS MUCOSAS</u>	12
	2. <u>ERITRODERMIA PSORIASICA</u>	12
	3. <u>PSORIASIS DE LA PIEL CABELLUDA</u>	13
	4. <u>PSORIASIS DE LA CARA</u>	13
	5. <u>PSORIASIS DE LOS PLIEGUES</u>	13
	6. <u>PSORIASIS PALMO-PLANTAR</u>	13
	7. <u>PSORIASIS DE LAS UNAS</u>	13
	8. <u>PSORIASIS PUSTULOSA</u>	15

8.1)	P. PUSTULOSA GENERALIZADA DE VON ZUMBUSCH.....	16
8.2)	ACRODERMATITIS CONTINUA MALIGNA.....	16
8.3)	IMPETIGO HERPETIFORME.....	16
8.4)	P. PUSTULACION O P. PUSTULAR LOCALIZADA.....	16
8.5)	P. PUSTULAR INFANTIL.....	17
	PUSTULOSIS LOCALIZADAS.....	17
8.6)	P. PUSTULOSA DE PALMAS Y PLANTAS DE BARBER.....	17
8.7)	ACROPUSTULOSIS (ACRODERMATITIS PERSTANS).....	17
9.	ARTRITIS PSORIASICA.....	18
V)	<u>DIAGNOSTICO DIFERENCIAL</u>	21
VI)	<u>HISTOPATOLOGIA</u>	22
VII)	<u>ETIOLOGIA Y PATOGENESIS</u>	24
a)	HERENCIA Y ANTIGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD (HLA).....	24
b)	FENOMENO DE KOEBNER.....	26
c)	TEORIA DEL DEFECTO PRIMARIO.....	27
1.	EPIDERMIS.....	28
2.	CELULAS DE LANGERHANS.....	29
3.	DERMIS.....	30
4.	VASOS SANGUINEOS.....	31
5.	FACTORES HUMORALES.....	32
6.	FUNCION DE LAS CELULAS MONONUCLEARES.....	33
7.	NEUTROFILOS.....	34
8.	FACTORES HUMORALES NO CELULARES.....	35
9.	MEDIADORES MOLECULARES INTERCELULARES.....	36
9.1	POLIAMINAS.....	36
9.2	ACIDO ARAQUIDONICO-PROSTAGLANDINAS.....	37
10.	MEDIADORES IONICOS Y CATIONICOS.....	38
11.	AG ESTRATO CORNEO - AC ESTRATO CORNEO EN LA INTE-- RACCION Y MANTENIMIENTO DE LA PSORIASIS.....	38
12.	PROTEASAS Y ANTIPROTEASAS.....	39
13.	CALMODULIN.....	40

d)	<u>MECANISMOS DE ENCADENANTES</u>	40
VIII)	<u>TRATAMIENTO</u>	42
1.	MEDIDAS GENERALES.....	42
2.	TRATAMIENTO TOPICO.....	42
	EMOLIENTES INACTIVOS.....	42
	ACIDO SALICILICO.....	42
	ALQUITRANES.....	43
	ANTRALINA O DITRANOL.....	44
	PROSTAGLANDINA E ₂	47
	CORTICOESTEROIDES TOPICOS.....	47
	TRATAMIENTO TOPICO CON CITOSTATICOS.....	48
	MOSTAZA NITROGENADA.....	48
	FLUOROURACILO.....	48
3.	TRATAMIENTO SISTEMICO.....	48
	DIAMINO DIFENIL SULFONA.....	48
	MECLOFENAMATO DE SODIO.....	48
	BENOXAPROFEN.....	49
	RETINOIDES.....	49
	NISTATINA.....	52
	VITAMINA D.....	52
4.	CITOSTATICOS.....	52
	METOTREXATE.....	52
	HIDROXIUREA.....	53
	AZATIOPRINA.....	53
	AZAROBINA.....	54
	ACIDO MICOFENOLICO.....	54
	RAXOZANE.....	54
	L-ASPARTATO-N-FOSFOMACETIL (PALA).....	55
5.	FOTOTERAPIA.....	56
6.	FOTOQUIMIOTERAPIA.....	57
7.	LEUCOFERESIS.....	59

3.	TERMOTERAPIA.....	50
9.	CLIMATOTERAPIA.....	50

S E G U N D A P A R T E61

TRATAMIENTO ANTIPSORIASICO CON ANTRALINA

ESTUDIO COMPARATIVO ABIERTO CON 102 PACIENTES.

I)	INTRODUCCION.....	62
II)	OBJETIVOS.....	63
III)	MATERIAL Y METODOS.....	64
IV)	METODO DE INVESTIGACION.....	65
V)	MANEJO DE LOS MEDICAMENTOS.....	67
VI)	RESULTADOS.....	68
	GRUPO I	69
	EFFECTOS SECUNDARIOS.....	75
	GRUPO II	78
	EFFECTOS SECUNDARIOS.....	84
VII)	CONCLUSIONES Y COMENTARIOS.....	85
	<u>B I B L I O G R A F I A</u>	87

INTRODUCCION.

Dentro de la dermatología, así como en otras ramas de la medicina, existen numerosas enfermedades reconocidas desde hace muchos años, y de las cuales no se ha podido establecer, en forma concreta, cuál es su o sus causas y por consiguiente no se ha establecido un tratamiento definitivo y curativo.

La psoriasis es una enfermedad, de carácter principalmente dermatológico, -- que se ha estudiado en forma muy amplia en la época actual, la cantidad de información acumulada con respecto a ella es considerable, desde todos sus aspectos --- (bioquímicos, fisiológicos, terapéuticos, clínicos, etc.). Sin embargo, aún no se ha establecido con precisión cuál es su etiología y cuál sería el método con el -- cual se obtendría su curación.

Es bien conocido que en muchas ocasiones esta enfermedad no altera importantemente el estado general del paciente, en algunos casos las lesiones son tan extensas o su localización particular motiva condiciones que incluso incapacitan a la persona para el desarrollo de sus labores o de su vida cotidiana. Todo esto ha motivado que se hayan acuñado frases, que no dejan de ser un tanto irónicas, como el llamarla "la enfermedad de los sanos" o "los mártires de la terapéutica".

Los avances de la investigación de la psoriasis, así como de muchas otras -- enfermedades, han contribuido importantemente a conocer algunos aspectos de la --- misma, y en forma imperiosa se busca el tratamiento más adecuado, empleándose para ello medicamentos conocidos desde hace mucho tiempo, como fármacos de reciente investigación, y a pesar de todo no han podido dar una solución satisfactoria en el -- manejo de los enfermos de psoriasis.

El estudio que motivó la realización de esta tesis es la valoración de la aplicación de un fármaco ya conocido desde principios de siglo, la antralina o di-- tranol, y que en esta época nuevamente demuestra su utilidad en el manejo de la -- psoriasis. La antralina viene a aumentar el arsenal terapéutico del dermatólogo -- para el manejo de la psoriasis, una enfermedad ampliamente estudiada pero poco --- comprendida, siendo además un aliciente para continuar la investigación y descu-- brimiento de algún recurso que pueda curar esta enfermedad.

I. DEFINICION

La Psoriasis es una enfermedad crónica, que afecta principalmente la piel, es de causa desconocida, caracterizada por hiperplasia epidérmica y gran aceleración del recambio de la epidermis. Se caracteriza por placas eritematoescamosas que aparecen en diferentes etapas de la vida (261).

La enfermedad cutánea es un desorden que dura toda la vida y puede manifestarse únicamente por pocas lesiones en piel cabelluda, codos o rodillas, o bien puede diseminarse y afectar toda la piel.

Se sabe que factores específicos, sistémicos y ambientales, influyen en la enfermedad, sin embargo habitualmente sigue un curso impredecible, con mejoría o exacerbación de las lesiones sin causa aparente (88).

II. HISTORIA

La psoriasis es una enfermedad conocida desde hace muchos años. Los griegos utilizaron el término "psora" para designar una enfermedad pustulosa, y al referirla a enfermedades escamosas le agregaban un epíteto, como la "psoraleprosa" o Lepra solamente (194, 56).

Hipócrates utilizaba indistintamente las denominaciones de Psora, alfos, -- lepra o líquen para aquellas enfermedades caracterizadas por depósitos de productos patológicos en la piel.

La traducción latina de la palabra con que los árabes designaban a la psoriasis fue con la designación de impétigo o serpigo (194).

Celsus en su 6º. libro, dedicado principalmente a enfermedades de la piel, describió lo que llamó un 12do. tipo de impétigo, el cual concuerda con la psoriasis (56). Galeno describe a la psoriasis, como una enfermedad que topográficamente no concuerda con la psoriasis (67). Posteriormente el término psora fue utilizado por Theophrasto, Plinio, Descarides y Oríbaso, sin unificación,

Al principio del siglo XIX la psoriasis era designada como impétigo, lepra de los griegos, líquen escamoso, Herpes escamoso, etc. (194).

En 1808 Robert Willan, médico inglés, realizó la primer descripción acertada de la psoriasis, aceptándose se autonomía como dermatosis. La clasificó en -- II tipos en base a la forma, tamaño, topografía y evolución de las lesiones, sin embargo clasificó aparte las formas figuradas bajo el nombre de lepra vulgar --- (23 194).

Bateman redujo a 5 las variedades clínicas. Biett, Cazenave (1833), Gibert y Devergie (1857) consideraban aún como 2 entidades distintas la psoriasis y la llamada lepra vulgar; una caracterizada por placas uniformemente dispuestas y la otra por elementos figurados o anulares (67). Por el hecho de encontrar los dos tipos de lesiones en un mismo pacientes y mediante la influencia de Samuel, --- Plumbe, Duffin, Bazin, Hardy y Fuchs el término lepra vulgar es eliminado de la dermatología y se unifica el término de psoriasis (56).

Posteriormente algunos autores traten de incluir a la psoriasis junto con entidades ya existentes. Bazin (1862) la coloca dentro de las artritis. Unna -- estudia su similitud con el eccema seborrécico. Algunos otros autores la consideran como una entidad específica, Brocq la clasifica dentro de las reacciones cutáneas (56). En 1837 Alibert usaba el término de psoriasis para agrupar varias dermatosis eritematoescamosas. Ferdinand von Hebra (1816-1880) realiza una descripción completa de la psoriasis. Heinrich Köbner (1838-1940) describe la ---

reacción isomórfica, que lleva su nombre, fenómeno de Kœbner.

John Cuning Munro (1858-1910) junto con Raymond Sabouraud (1864-1937) describen los llamados microabscesos de Munro-Sabouraud, mediante estudios histológicos (23).

En México existen suficientes datos que indican que la psoriasis se conocía desde épocas precolombinas. En el códice Badiano se mencionan diversas dermatosis, dentro de ellas una tiene como característica principal, el aspecto -- particularmente escamoso y a la que se denomina como mentagra. Para su tratamiento se utilizaban diversas hierbas en forma tópica (56).

Sahagún en la "Historia General de la Nueva España" menciona varias dermatosis, sin describir a cada una, parece ser que dentro de los términos de sarna y lepra abarcaba otras dermatosis entre ellas la psoriasis.

III. EPIDEMIOLOGIA

La psoriasis es una enfermedad eminentemente cutánea frecuente, extendida - por casi todo el mundo y que a menudo dura toda la vida. Se ha calculado que afecta entre el 0.1 y 6% de la población mundial, de acuerdo con diversos estudios epidemiológicos. En Europa occidental y Estados Unidos afecta entre el 1--2% de la población en general (9, 32, 85). En México está dentro de la 15 dermatosis más frecuentes, pero aún así no pasa del 2% de todas las dermatopatías --- (261, 11).

Afecta a varones y mujeres por igual, puede presentarse desde la lactancia hasta la senectud. Suele comenzar entre los 5 y 40 años de edad, con una mayor incidencia entre los 10 y los 30 años (11, 31, 85, 149).

No parece haber influencias climáticas ni socio-económicas, aunque se dice que puede ser menos frecuente en países con mucho sol y mala alimentación, lo -- cual no ha sido demostrado.

Se considera que afecta a todos los grupos raciales, en Estados Unidos se - observa más en caucásicos que en negros, parece además que no afecta a los indios de Norte y Sudamérica. En Africa afecta más a los negros de Africa oriental -- que a los negros de Africa Occidental (9, 85).

Estudios familiares sugieren que la psoriasis es una enfermedad poligénica y multifactorial, en más del 33% de la pacientes hay antecedentes de familiares afectados. Estudios poblacionales y de gemelos sugieren herencia autosómica dominante (con penetrancia incompleta) o bien poligénica, como lo observó Brandrup (9, 62, 68, 69, 86, 208, 210, 309).

Estudios del complejo HLA apoyan una base genética de la psoriasis. Los -- antígenos HLA más frecuentemente encontrados fueron HLA-B13, B17, B27, B37, CW6, D11, DR7. AUNQUE la susceptibilidad para presentar la psoriasis parece no guardar relación con la edad de comienzo, la relación con los antígenos HLA es más frecuente en psoriásicos con cuadro clínico de comienzo temprano. La relación más frecuente es con HLA-CW6, que se advierte 7-10 veces más a menudo en psoriásicos que en testigos, 45-72% en comparación con 5-7%, respectivamente (9, 199, 208, 296).

IV. CUADRO CLINICO

La psoriasis es una dermatosis con topografía muy variada, afecta principalmente las salientes óseas: codos, rodillas, piel cabelluda, región sacrococcígea, etc. Sin embargo puede afectar cualquier sitio de la superficie cutánea, principalmente el tronco y superficies extensoras (88). En algunas ocasiones adopta una localización especial o poco frecuente constituyendo un gran número de variedades clínicas (psoriasis invertida, de ingles y axilas; de las manos y pies, del pene, etc.). Generalmente suele ser bilateral. El ataque a genitales externos es mencionado en 50% de los varones y en 33% de las mujeres. En 33% hay extensión de las lesiones de la piel cabelluda a la cara, pabellones auriculares y cuello. Aunque solo el 20% de los pacientes menciona ataque a palmas y plantas, cuando ocurre puede ser incapacitantes (88, 261).

La psoriasis se caracteriza por la aparición de eritema y escama, siempre combinadas y formando placas de diverso número, tamaño, forma, lo que ha dado también origen a gran número de variedades clínicas (261).

Por lo general las placas son bien limitadas, de bordes netos, no activos; están cubiertas de escama gruesa, blanco perlada o gris, de aspecto yesoso, sueltas o adherentes, como resultado de la gran aceleración de la proliferación epidérmica y de la queratinización incompleta. El raspado de la escama da la sensación de raspar una vela de parafina (signo de la parafina o la bujía), dando al final una laminilla que al desprenderse con la cucharilla, descubre un fino puntilleo sangrante (signo de Auspitz o del "noclo sangrante"), que se considera típico de la enfermedad. Esto, junto con el eritema de las lesiones, reflejan la acentuada vascularización y circulación sanguínea del tejido subepidérmico (71, 88, 261).

a) Evolución

La aparición de las lesiones se produce generalmente como lesiones aisladas y pequeñas, puntiformes, maculas o maculo-pápulas eritematosas. A menudo en codos y rodillas o en sitios de lesión cutánea previa. Las placas van aumentando de tamaño por extensión y por confluencia; la acumulación de escamas aumenta su espesor (71, 88).

Aunque el trauma es con frecuencia el factor local inductor de las lesiones, en la mayoría de los casos el trauma específico que precede a cada lesión no es recordado por el paciente. La psoriasis extendida puede seguir a una dermatitis o a otros factores precipitantes, como dermatitis alérgica por contacto, exantema alérgico por drogas, varicela, sarampión o lesión difusa por quemadura solar (85, 88, 165, 9).

El hecho típico de que posterior a un trauma cutáneo produzca lesiones psoridias, como que la piel está ya "acostumbrada" a responder con este patrón, a esta reacción isomórfica se le llama fenómeno de Koebner, descrita en 1877 (9, 165).

En diversos estudios, del 12-76% de los pacientes indicaron la participación traumática con la aparición de lesiones de psoriasis (9, 85).

Uno de los rasgos principales de la psoriasis es su tendencia a las recidivas. Es una enfermedad que transcurre por períodos de remisión y exacerbación. Raramente, sin embargo, los psoridias se mantienen por completo libres de la enfermedad durante años, y puede considerarseles como curados.

Las lesiones se irritan algunas veces con suma facilidad, aun las crónicas, y cuando sucede así son propensas a extenderse mediante la formación de lesiones satélites, o nuevas placas en otros sitios (71).



FOTO 1. Típicas placas eritematoescamosas de psoriasis en una de las localizaciones más frecuentes como son los codos.



FOTO 2. Típicas placas psoriásicas localizadas en rodillas. Las lesiones de psoriasis predominan en salientes óseas, como lo muestra esta fotografía.

b) Formas Clínicas

Las lesiones varían de tamaño y configuración de paciente a paciente, y en el mismo paciente de una época a otra. Como ya hemos mencionado, la gran variación que presentan las placas han dado origen a subclasificaciones clínicas, de acuerdo a la forma, número de las placas, tamaño, grosor de la escama, etc., con poca utilidad práctica (88).

En piel cabelluda predomina la escama fina que generalmente llega al límite de la implantación del pelo. Otras veces la escama no es tan abundante y descubre el eritema subyacente. Las lesiones en palmas y plantas son más escasas y difusas, casi sin bordes, de color amarillento y en estos sitios se pueden ver pústulas amicrobianas (psoriasis pustulosa) que en ocasiones se pueden extender a otros sitios. El pelo no se afecta, pero sí las uñas presentando orificios puntiformes, como los de un dedal (signo del "dedal") y en ocasiones perionixis y hasta destrucción de la uña (261).

Entre las formas clínicas que se han descrito están:

Psoriasis Guttata: caracterizada por numerosas placas pequeñas aisladas, diseminadas por todo el cuerpo, afecta a jóvenes, tras una infección por estreptococos B-hemolíticos (9, 66, 88).

Psoriasis Anular o Circinada: presenta lesiones en forma de anillo (71).

Psoriasis Girata: ocurre por fusión de lesiones anilladas (56, 71).

Psoriasis Ostrácea: son lesiones antiguas engrosadas, cubiertas de laminillas de escamas gruesas, dando aspecto exterior de una ostra (18, 71).

Psoriasis Follicular: lesiones localizadas en los orificios de los folículos pilosebáceos (71).

Psoriasis Rupioide: las lesiones costráceas que se producen recuerdan a la rupia sífilítica (71).

Psoriasis Flexural o Invertida: se manifiesta en grandes placas bien delimitadas y circunscritas a las áreas donde dos zonas cutáneas se hallan en contacto, como las axilas, ingles, región anogenital (56, 66, 71).

Psoriasis Verruciforme: es una forma muy poco frecuente, de evolución muy crónica, histopatológicamente muestra gruesa capa córnea, acantosis importante con hiperplasia pseudoepitelimatosa, además de los datos característicos de psoriasis (238).

Por otra parte, Farber propone una clasificación práctica de la enfermedad, tomando en cuenta la evolución:

1) **Psoriasis eruptiva:** generalmente de tipo guttata, más común en niños y que a menudo sigue a infecciones de vías respiratorias superiores, con estreptococos beta hemolíticos, o a una quemadura solar con respuesta isomórfica.

2) **Psoriasis crónica estable en placas:** en la cual grandes placas y muy infiltradas, localizadas en los asientos de predilección, se agrandan lentamente y en general permanecen relativamente inalteradas durante períodos prolongados.

3) **Psoriasis inestable:** caracterizada por fluctuaciones de la actividad patológica y por un curso inestable, cuando el cuadro de la

enfermedad previamente crónica cambia para hacerse eruptiva, o cuando se produce pustulación y exfoliación generalizada (88).

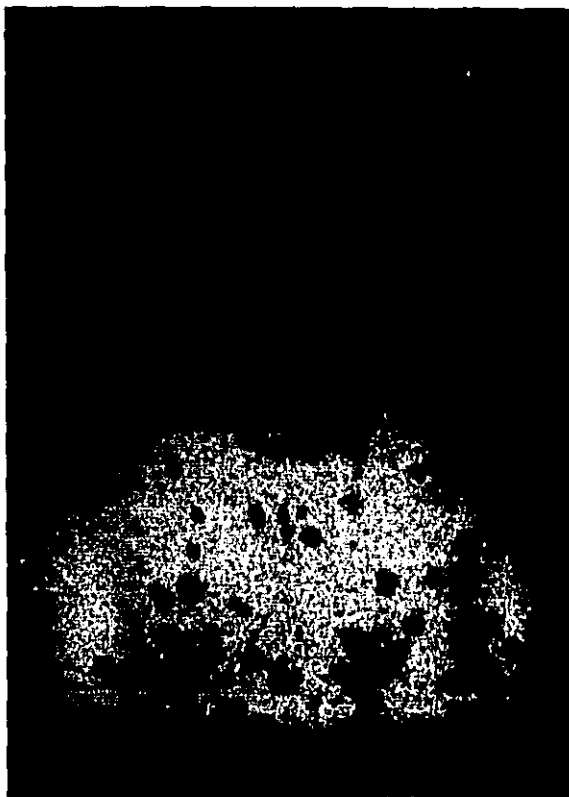


FOTO 3. *Numerosas placas eritematoescamosas, de pequeño tamaño, correspondiendo a la variedad denominada Psoriasis en gotas.*

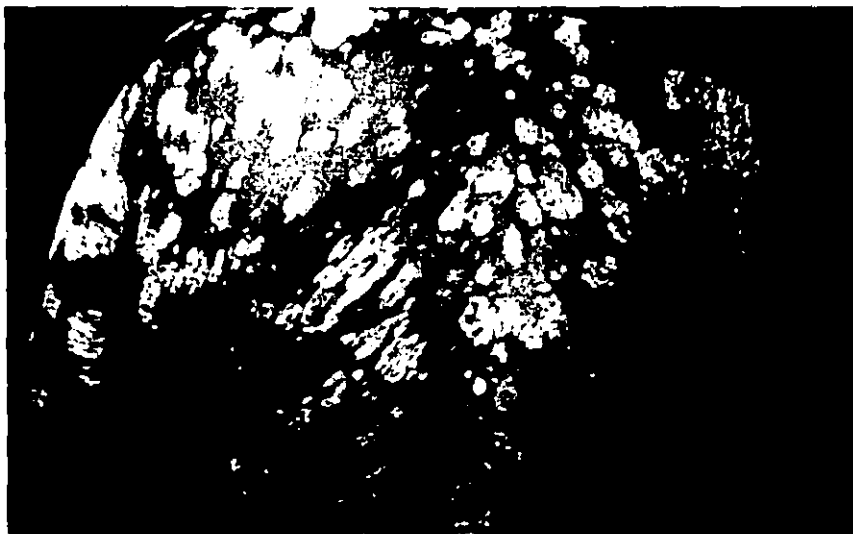


FOTO 4. Las lesiones de la psoriasis pueden ser escasas o muy numerosas, como el caso de la fotografía, y adoptar formas y tamaños muy variados. En este caso podrían encontrarse lesiones que correspondan a una Psoriasis Gyrata o una Psoriasis circinada.

c) Formas Especiales de la Psoriasis:

1 - Psoriasis de las mucosas:

Ha sido tema de controversia; las lesiones bucales son raras - (88) pero se ha observado en la psoriasis pustulosa generalizada aguda (18). --- Consiste en lesiones circinadas o anilladas, blanquecinas, en la lengua, el paladar y raras veces en la misma mucosa oral. Los tejidos mucosos, como cavidad oral y vaginal, tienen normalmente tiempos de recambio de algunos días; el estrato córneo normal es paraqueratósico y hay pocos o ningún gránulo de queratina hialina. Es así que, estas mucosas pueden ser normalmente "psoriasiformes". --- Los sitios mucosos que ocasionalmente muestran lesiones de psoriasis son normalmente ortoqueratósicos, es decir que tienen cinética de reemplazo y queratinización más próximas a la epidermis normal (88).

2 - Eritrodermia Psoriásica:

La psoriasis exfoliativa generalizada constituye un serio problema médico, generalmente se presenta como complicación de tratamientos inadecuados con cloroquinas, corticoesteroides sobre todo sistémicos, etc. Clínicamente, casi toda la piel se encuentra infiltrada, eritematosa y escamosa; las características de la psoriasis pueden estar conservadas o en casos graves dar paso a enrojecimiento uniforme y exfoliación total, acompañado de fiebre, prurito y leucocitosis. El paciente se siente enfermo, el curso es prolongado y existe una apreciable mortalidad (18, 71, 88).

Barkley y Wilckinson (18) consideran dos formas de psoriasis eritrodérmica. Una evoluciona de una psoriasis crónica, gradual o súbitamente hacia una fase exfoliativa, o bien dos, más raramente, como una manifestación inicial de la enfermedad, aun en niños. También podría seguir a una reacción de sensibilidad al tratamiento tópico.

La generalización puede ser "espontánea" pero suele asociarse o seguir a una enfermedad sistémica como una afección aguda bacteriana o vírica, reacciones secundarias a drogas, una dermatitis alérgica de contacto o eritema solar agudo (88).

La segunda forma es parte del espectro de psoriasis "inestables", presentándose súbita e inesperadamente o estableciéndose en un período de intolerancia incrementada a medicaciones locales, luz, etc. Es más frecuente en la psoriasis artropática; la psoriasis pustulosa generalizada puede revertir a un estado eritrodérmico. Puede ser precipitada por infecciones, hipocalcemia, antimaláricos y corticoesteroides. Se pierden las características de la enfermedad. En contraste con la forma estable el paciente se siente mal, el prurito es frecuentemente severo (18).

En la psoriasis eritrodérmica la vasodilatación generalizada y la proliferación capilar permiten excesiva pérdida de calor corporal, y los pacientes se agravan severamente con síntomas de frío. A veces puede precipitarse una insuficiencia cardíaca congestiva por exigencias de un gasto impuesto al corazón por el aumento de la circulación sanguínea cutánea (9, 98). Aumenta la pérdida percutánea de agua por daño de la barrera epidérmica, con aumento de su permeabilidad para otros materiales, lo que debe considerarse para tratamientos tópicos. En casos severos, con exfoliación de 50g de escamas o más, puede causar grandes pérdidas proteicas y llevar a una hipoproteïnemia, la pérdida de hierro con las escamas se asocia a anemia ferropénica (88).

3 Psoriasis de la piel cabelluda:

Es una de las formas más comunes de la enfermedad, frecuentemente asociada a lesiones diseminadas, a veces es aislada. Puede estar constituida por placas circunscritas de tamaño variable, o bien forma una verdadera caparazón que recubre toda la piel cabelluda. Los elementos están recubiertos por grandes escamas secas que no "revuelve" el pelo que las atraviesa. Algunas lesiones pueden ser húmedas, pruriginosas, irritantes, que rodean los límites de la piel cabelluda con una banda eritematosa cubierta de escamas gruesas. En ausencia de otras lesiones suele ser difícil de distinguir de la dermatosis seborrérica. Este tipo de psoriasis no causa en principio alopecia (18, 88).

4 Psoriasis de la cara:

La psoriasis de la cara es rara, generalmente discreta y poco característica. Harrison y Walker (129), sin embargo, encontraron una incidencia del 57%, afectando tanto a hombres como a mujeres, sin relación con el tipo de psoriasis. Toma el aspecto de eccematides seborréricas. La psoriasis de las orejas es clásica, afecta la concha y el conducto auditivo externo. La localización sobre y retroauricular puede deberse a traumatismo de los brazos de los anteojos (18, 71, 88).

5 Psoriasis de los pliegues:

También se le ha llamado psoriasis invertida, puede afectar el pliegue interglúteo, inguinal, región genital, ombligo, y más raramente el hueco poplíteo y axilares, así como zonas submamarias y los espacios interdigitales. Aparecen placas rojo brillante, lisa, poco o nada escamosas y de borde bien definido. Se maceran fácilmente y fisuran dolorosamente. Tiende a ser crónica y recidivamente (18, 66, 71, 88).

6 Psoriasis palmo-plantar:

En ausencia de otras lesiones puede ser de diagnóstico difícil, sobre todo cuando coexiste con dermatitis de contacto (6). Puede ser desencadenada por traumas físico o contacto con irritantes. Es frecuentemente bilateral.

El tipo habitual con placas, de contorno policíclico, neto, recubiertas de escamas amarillentas, secas y duras.

En las manos puede rebasar las muñecas donde el aspecto psoriásico es más característico.

La queratodermia psoriásica recubre las palmas y plantas de una caparazón queratósico difuso que puede ser duro y grueso. La limitación neta, el contorno circinado, la presencia de una base rosa, pueden sugerir la etiología psoriásica. Generalmente se complica con fisuras profundas, dolorosas, que dificultan los movimientos (18, 88).

7 Psoriasis de las uñas:

Es muy frecuente, 30-50% de los casos, y complica generalmente a una psoriasis de los dedos o generalizada. En casos de lesiones aisladas el diagnóstico es muy difícil y puede justificarse una biopsia ungueal (18).

Varios aspectos son reconocidos, los que correlacionan con la localización anatómica de la lesión psoriásica:

La afección de la matriz proximal conduce a lesiones de la superficie de la lámina ungueal: erosiones punteadas cupuliformes (uñas en dedal) o estrias transversales.

La afección de la matriz distal provoca las lesiones más profundas



FOTOS 5 Y 6. Lesiones psoriásicas que afectan manos, tanto en su cara palmar como en la dorsal.

de la lámina: pérdida de la transparencia de la uña, leuconiquia.

La afección de toda la matriz lleva a la desaparición de la uña, -- con reemplazo por un lecho ungueal escamo-queratósico.

La afección del lecho ungueal y del hiponiquio produce una anicosis, frecuentemente rodeada de una zona más o menos grande, de color amarillo-cobrizo. Produce también una hiperqueratosis subungueal con paquioniquia.

Frecuentemente estas alteraciones están acompañadas de una perionixis roja y escamosa. Las pústulas sub y periungueales son frecuentes en la -- psoriasis pustulosa (18, 88).

8 Psoriasis Pustulosa:

Es una forma relativamente rara, adopta cuadros clínicos variados, puede ser localizada o generalizada. La uniformidad de las variantes de psoriasis pustulosa es esencialmente histológica: en todos los casos se reconoce la pústula esponjiforme de Kogoj-Lapierre (123). Esta pústula asienta en las -- capas superficiales de la epidermis; es redondeada, contiene polimorfonucleares alterados, puede ser multilocular. Los límites laterales son a veces imprecisos y la epidermis cercana presenta los signos histológicos clásicos de la psoriasis. El contenido de la pústula es estéril (18).

La formación de pústulas es rara, excepto en palmas y plantas. Se pueden presentar tanto en las placas psoriásicas o en sitios no involucrados -- previamente, con desarrollo isidioso o representar una erupción explosiva y aguda con afección sistémica y mal pronóstico.

La pustulación puede desarrollarse en una psoriasis previa a aparecer como complicación, pero puede de modo excepcional, iniciar la enfermedad.

Los factores desencadenantes pueden ser: infecciones piógenas agregadas, mal manejo con corticosteroides tópicos oclusivos o sistémicos; administración de fármacos como: aspirina, iodo, tratamientos salicilados, sulfamidas, penicilinas, etc., también se ha descrito después de la vacunación y -- en el embarazo.

Algunos autores (18) distinguen tres tipos de psoriasis pustulosa:

A. Piococcica.

- Incidental: impétigo, foliculitis.
- Flexural.
- Terapia oclusiva con corticosteroides.

B. Esteriles: General o local ("psoriasis pustulosa").

- Psoriasis pustulosa generalizada (von Zumbusch).
- Acrodermatitis continua (forma generalizada).
- Impétigo herpetiforme.
- Formas localizadas ("psoriasis con pústulas").
- Psoriasis pustular eritematosa circinada.
- Psoriasis pustular infantil.
- Formas atípicas e indeterminadas.

C. Esteriles periféricas (las "acropustulosis").

- Psoriasis pustulosa de palmas y plantas.
- Acrodermatitis continua (forma localizada, de Hallopeau).
- "Dermatitis repens".
- "Bacterides pustulares" (algunas).

A continuación se describirán algunos de los tipos enumerados, considerados más importantes:

8.1) *Psoriasis pustulosa generalizada de von Zumbusch*: es una forma aguda, pustular generalizada, asociada a fiebre alta, ataque al estado general, leucocitosis y otros síntomas tóxicos. Inicia con sensación ardorosa y eritema de piel no afectada, aparición de placas grandes, algunas son debidas a transformación de placas antiguas. Hay brotes generalizados de pústulas, que coalescen en grandes y superficiales lagos de pus (18, 56).

Las lesiones pueden extenderse a todo el tegumento y dar aspecto eritrodermico, mientras tanto las palmas, las plantas y la cara son respetados.

La causa se desconoce, puede precipitarse por aplicación de pyrogallol, irritación de terapia local, embarazo, infecciones agregadas, salicilatos, yoduro de potasio, luz solar; se mencionan factores endócrinos y metabólicos, como la hipocalcemia, puede haber esteatorrea temporal. Se la asocia a supresión de corticoides.

Después de la fase pustulosa, sigue una fase descamativa, anunciada por la disminución de la fiebre. Es una descamación en grandes elementos laminares y finos. En las extremidades puede ser escarlatiniformes, en "dedos de guante".

Son comunes las lesiones circinadas en la mucosa oral y las uñas -- pueden estar engrosadas o separadas del lecho ungueal por lagos de pus (18).

Los tres estados evolutivos (eritematoso, pustuloso y descamativo) -- están frecuentemente mezclados en el mismo paciente, a causa del carácter subintrante de los brotes.

Durante toda la erupción existe prurito importante. La artropatía puede estar presente en algunos casos.

Si el paciente no muere de agotamiento, toxicidad o sobreinfección, la remisión ocurre dentro de días a semanas, la psoriasis retorna a su estado normal, o desarrolla eritrodermia; las recidivas son comunes.

8.2) *Acrodermatitis continua, forma maligna*: se le considera como una forma de la psoriasis pustulosa generalizada.

8.3) *Impétigo herpetiforme*: es una rara erupción que ocurre durante el embarazo, manifestado por grupos simétricos de pústulas sobre una base inflamatoria y acompañada de síntomas constitucionales severos. Se desconoce su causa, se asocia con el embarazo, así como con hipocalcemia e hipoparatiroidismo, lo que sugiere bases endócrinas para esta enfermedad. Como si fuera una forma "latente" de psoriasis en pacientes en quienes enfermedades metabólicas o el -- embarazo precipitan la fase aguda del proceso (18, 66).

Puede haber fiebre elevada, delirio, diarrea, vómito, tetania. En mujeres embarazadas puede provocar aborto, mortinatos o que el niño muera a los pocos días de nacido.

La muerte puede ocurrir por hipertermia, postración, falla renal o cardíaca. Se debe distinguir del Herpes gestacional, del pénfigo vegetante, de infecciones piógenas severas, candidiasis.

8.4) *Psoriasis con pustulación o Psoriasis pustular localizada*: las -- placas de psoriasis pueden desarrollar pústulas espontáneamente o posterior a -- tratamientos tópicos irritantes. Las pústulas, primero blancas y amarillentas, usualmente se inician en palmas y plantas; se ha observado generalización subsecuente en pacientes con infecciones de vías respiratorias agregadas y tratados con quimioterápicos, tales reacciones duran poco, no presentan síntomas -- sistémicos y ceden ante tratamientos conservadores.

8.5) *Psoriasis pustular infantil*: son raros los casos del tipo Zumbusch, otros tipos se han reportado muy poco. Se presenta por brotes con placas eritematosas flexurales rodeadas de un collarite pustuloso o en grupos confluentes de pústulas subcorneales. En pocos casos se han presentado signos de toxicidad general.

—Pustulosis localizadas:

8.6) *Psoriasis pustulosa de palmas y plantas de Barber*: es la forma más frecuente, afecta la mano en la eminencia tenar con frecuencia, o una planta del pie en la parte interna del arco plantar y más raramente en el talón; se origina rápidamente, bilateral y simétrica.

Las pústulas son de color blanco-amarillento, ligeramente salientes, pueden estar aisladas o reunirse formando verdaderas placas eritematopustulosas — incluidas en la epidermis.

Al secar se recubren de escamas adherentes, córneas, constituyendo — placas eritematoescamosas de tipo tricofitoide.

Evolucionan por brotes sucesivos, pudiéndose acompañar de prurito: — pueden extenderse e interesar la cara palmar y los bordes laterales de los dedos y los ortijos. En las fases de remisión parcial es difícil identificar algunas — pústulas bajo la capa escamosa. No ocurre afección del estado general, sin em— bargo causa gran incapacidad funcional, para el trabajo manual y la marcha.

8.7) *Acropustulosis (Acrodermatitis perstans)*: su etiología es muy discutida, se ha involucrado a los traumatismos e infecciones como precipitantes, sin embargo las pústulas son estériles y no responden a los antibióticos. Muchos pacientes muestran evidencia de psoriasis en algún otro sitio. La forma generalizada no difiere de otras formas de psoriasis pustulosa, en los niños es poco común.

Afecta particularmente las falanges distales de los dedos y ortijos, — iniciándose por un dedo y posteriormente afectando los otros. La piel adyacente a la falange distal y la uña generalmente se afectan. Las pústulas se originan — en una zona eccematosa, que eventualmente se hace costrosa o muestra descamación psoriasiforme o eccematosa, que al despegarse muestra erosiones o pústulas incom— pletas. Estas lesiones están rodeadas de una epidermis socabada, irregular, vesicular o pustulosa. Cura muy lentamente.

Generalmente la afección se limita a la mano, pero puede extenderse — hasta el codo. En los pies ocurren lesiones similares.

Las uñas muestran cambios secundarios, como separación y engrosamiento. Es frecuente el ardor y el prurito. La recurrencias ocurren en el mismo sitio, pero pueden aparecer en otros lugares del cuerpo. En ocasiones se han re— portado lesiones óseas en los dedos afectados.

La enfermedad es crónica o recurrente, la diseminación puede ocurrir — en cualquier momento, la generalización o la aparición de lesiones diseminadas — empeora el pronóstico.

9. ARTRITIS PSORIASICA.

La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria y erosiva, algunas veces severa, generalmente poliarticular con predilección de las pequeñas articulaciones de manos y pies incluyendo las interfalángicas distales, y caracterizada por asociación con psoriasis en ausencia de evidencia serológica de factores lápicos o reumatoides [18, 29].

En la mayoría de los casos, las lesiones cutáneas preceden a las articulares; en 20% se presentan a la vez y en otro 20% los síntomas articulares son los primeros en manifestarse. Gribble ha encontrado que 2.5 a 5.5% de pacientes con artritis reumatoide tienen psoriasis. Otros autores indican una incidencia de artritis entre los pacientes psoriásicos que varía de 1 a 32% [10, 18, 29].

Prevalece en el sexo masculino sobre el femenino de 5:1 o de 2:1 de acuerdo con Writh. No hay prevalencia en cuanto a raza. La máxima incidencia está entre los 30 y 50 años de edad, aunque puede ocurrir en cualquier edad. Parece existir cierta tendencia familiar [29].

Las bases de la asociación de la artritis y la psoriasis es desconocida, y no se considera que se trate tan solo de una complicación. El 5% de los pacientes desarrolla artritis mutilante, originando los llamados dedos en "anteojos" o "en telescopio". En el 10% existe afectación de las articulaciones sacroilíacas, y en el 5% de las vertebrales [18, 165].

Probablemente existan factores genéticos involucrados en la etiología de esta enfermedad. Es frecuente el hallazgo de los antígenos HLA-B27, B38 y Cw6 [165, 193].

Cuadro clínico: El inicio es frecuentemente monoarticular y subagudo, - algunas veces simulando gota. Las manifestaciones articulares tempranas son dolor al movimiento, sensibilidad e inflamación, muy frecuentemente en las pequeñas articulaciones de las manos o pies. Como en la artritis reumatoide, hay rigidez matutina de unos minutos a una hora más o menos y desaparece después del ejercicio. Ocasionalmente la primera manifestación articular aparece en rodillas o codos. La enfermedad es frecuentemente asimétrica y casi siempre las uñas están importantemente distroóficas.

En el estado agudo las articulaciones afectadas están dolorosas, hinchadas; la hinchazón incluye los tejidos yuxtarticulares, dando el aspecto de "dedos en salchicha" a los dedos u ontejas afectados. Puede haber derrame sinovial, aumento de la temperatura, eritema del tejido circundante. En muchos casos, la enfermedad progresa, las exacerbarciones de la piel y las articulaciones tienden a ocurrir simultáneamente [18].

Moll y Writh han reconocido 5 tipos clínicos de artritis psoriásica [165, 207]:

- 1) Enfermedad limitada a una o pocas articulaciones de manos o pies -- (70% de los casos).
- 2) Enfermedad semejante a Artritis reumatoide seronegativa (15% de los casos).
- 3) Afección de las articulaciones interfalángicas distales únicamente (5% de los casos), tiende a causar deformidades en flexión de la punta de los dedos.
- 4) Enfermedad con destrucción ósea severa, especialmente de las pequeñas articulaciones de las manos, resultando en acortamiento de la estructura esquelética, telescopaje del tejido blando y desarrollo de artritis mutilante, y mano en

"lentes de opera" (5% de los casos).

La disolución de los huesos y articulaciones simula artropatía neuropática y puede ser relativamente dolorosa. La disminución de la función puede ser seria, especialmente en manos, lo cual podría dejar anquilosis en extensión sin desviación ulnar. En algunos pacientes la enfermedad tiene relapsos o es crónica y progresiva asociándose a sintomatología constitucional severa, fiebre y anemia.

5) Enfermedad limitada a la espina vertebral (5% de los casos) es poco común, puede ocurrir a cualquier nivel, generalmente más en la espina cervical -- que en regiones torácica o lumbar. Algunos pacientes presentan dolor e inflamación sacroiliaca. Se ha observado que esta afección se asocia a la presencia de antígenos HLA-B27, BW38.

Cambios serológicos: se ha encontrado hipocalcemia en algunos pacientes con artritis y psoriasis pustular generalizada. Hay un moderado incremento de la alfa-2 y beta globulinas. El tipo reumatoide tiene un alto promedio de alfa-2 glicoproteínas. El incremento de la fracción gamma globulina, proteína C reactiva y hexosa-seromucoide está relacionada con la severidad del proceso. Los niveles de alfatoxina estafilocócica están elevados significativamente con más frecuencia que en la psoriasis ordinaria (29, 259).

Es importante señalar que el factor reumatoide es negativo en pacientes con los tipos distal y mutilante. En casi 20% del tipo reumatoide las pruebas de latex o de Rose Waaler son positivas. Algunos de estos pacientes tienen nódulos subcutáneos y el título de factor reumatoide puede ser muy alto. Es probable que tales pacientes presenten una coincidente asociación de psoriasis y artritis reumatoide (29).

Cambios radiográficos: los cambios pueden ser indistinguibles de aquellos de la artritis reumatoide; desmineralización local, estrechamiento del espacio articular, erosión articular de grado variable e hinchazón de los tejidos blandos, formación de lesiones quísticas cerca de la superficie articular en áreas subcorticales extendiéndose lejos de la articulación. Aun en presencia de considerable destrucción quística del hueso, el cartilago articular está frecuentemente respetado (29, 116).

Características atípicas incluyen cambios destructivos en las articulaciones interfalángicas distales, tendencia a cambios hipentróficos y ausencia de desmineralización generalizada.

En el tipo distal de la artropatía, los cambios primarios podrían solo consistir de mínimo "esponjamiento" y osteoporosis de la falange distal, pero eventualmente ocurre destrucción gruesa. Se han observado 4 signos característicos de artropatía psoriásica, en series controladas, siendo los siguientes (18):

- I) Artropatía destructiva interfalángica distal; anquilosis ósea de la articulación interfalángica.
- II) Destrucción de las articulaciones interfalángicas con espacios articulares anchos y afilamiento marcado de las superficies óseas adyacentes.
- III) Destrucción de la articulación interfalángica del 1er.ortejo con proliferación ósea de la falange distal.
- IV) Reabsorción del "penacho" de las falanges distales de manos y pies, - esto es poco común.

En la artritis mutilante los cambios articulares son ensanchamiento - extenso. La mano en "lentes de opera", resulta de la gran destrucción y absorción ósea. Las cabezas de los metacarpales y metatarsianos pueden desaparecer completamente, dando aspecto de "lápiz afilado" (signo del lápiz y la copa). La osteolisis puede seguirse de anquilosis.

Histopatología: Los cambios no son patognómicos, varían con la edad y extensión de la lesión; en las etapas tempranas un tejido granulomatoso y a-dematoso se extiende desde la articulación al tallo del hueso. La membrana sinovial está engrosada y congestiva. Los bordes de la superficie articular y el hueso adyacente están erosionados y hay un infiltrado celular alrededor del tejido afectado. En el último estadio ocurre una considerable destrucción de hueso y articulación, con tejido fibroso grueso reemplazando la membrana sinovial y el periostio.

Los cambios en las grandes articulaciones son semejantes a los de la artritis reumatoide.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con la Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Reiter, principalmente (9, 29).

V. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

El diagnóstico de psoriasis es generalmente fácil y el diagnóstico diferencial no ofrece dificultad en la forma habitual.

El diagnóstico de psoriasis no puede establecerse solo en bases histopatológicas, debe hacerse una correlación clínico-patológica. Varias entidades tales como dermatitis seborreica, erupción a drogas, dermatitis exfoliativas de diversa causa pueden tener un patrón "psoriasiforme" histopatológicamente y se diferencian por sus características clínicas o por historia clínica (9, 88).

Para un estudio completo sería necesario un análisis comparativo de las características clínicas de numerosas entidades, que sale de los propósitos de esta revisión, tan solo nos limitaremos a algunas consideraciones generales en cuanto a la semejanza de la psoriasis y diversas entidades patológicas:

PARAPSORIASIS EN GOTAS: Presenta un polimorfismo de lesiones con carácter más bien papuloso y la escama es poco adherente y se retira en bloque con la cureta.

PARAQUERATOSIS PSORIASIFORMES: Se diferencian por placas menos limitadas, de escama menos abundante, ausencia del signo de la "bujía" y del "roco sangrante". La topografía respeta los sitios habituales de la psoriasis y afecta los pliegues. La histología muestra paraqueratosis, excitosis, puede presentar aspecto de vesículas y eccema (9).

ECCEMA SEBORREICO: Afecta la cara (surco nasogeniano, raíz nasal, cejas), región mediotorácica y la piel cabelluda, a este nivel puede afectar la totalidad o más frecuentemente la región periférica dando la llamada "corona seborreica", es frecuente la afectación de la región retroauricular y el conducto auditivo externo.

PITIRIASIS ROSADA DE GIBERT: Tiende a desaparecer espontáneamente en 4-6 semanas, se manifiesta por placas rosadas y finamente escamosas, están precedidas por un "medallón" más grande, redondo y oval. La erupción se limita frecuentemente al tronco y raíz de miembros, respeta la cara y piel cabelluda.

PITIRIASIS RUBRA PILARIS: Se compone de placas psoriasiformes de codos y rodillas, frecuentemente con hiperqueratosis palmo-plantar. Las lesiones tienen un aspecto yesoso, con pápulas córneas foliculares en las placas o satélites. La histopatología evidencia de hiperqueratosis folicular.

SECUNDARISMO SIFILITICO PSORIASIFORME: Puede dar aspecto de una psoriasis en gotas. Las lesiones son pápulas cubiertas de escamas que forman un collarete (collarrete de Biet). La erupción se acompaña de placas en mucosas y las reacciones serológicas son positivas.

LIQUEN PLANO: Presenta generalmente pápulas características y afecta mucosa oral, raramente falta el prurito. La histología confirma el diagnóstico.

HENATODERMIAS: Sobre todo la micosis fungoide que en su inicio presenta lesiones eritemato-escamosas, frecuentemente policíclicas que rápidamente toman un carácter infiltrado. La asociación de adenopatía, la evolución y la histología no se prestan a confusión.

Otros diagnósticos diferenciales posibles pueden hacerse con: erupción con fármacos, tía de la cabeza, dermatitis de la zona del pañal, síndrome de Fissinger-Leroy-Reiter, eritroplasia de Queyrat, etc. (199).

VI. HISTOPATOLOGIA.

El cuadro histopatológico de la psoriasis activa es bastante característico y se manifiesta por:

1) Hiperqueratosis con paraqueratosis, con presencia de microabscesos de Munro en la capa córnea, compuestos de cúmulos de neutrófilos picnóticos, son más abundantes en lesiones recientes (179, 278).

2) Ausencia de células granulosas (59).

3) Acantosis con elongación regular de los procesos interpapilares, con ensanchamiento de su porción inferior, dando aspecto de "mazo o basto". En ocasiones coalescen por su base con los procesos vecinos. Puede observarse discreta exocitosis.

4) Adelgazamiento relativo de las porciones suprapapilares del estrato de Malpighi, con presencia ocasional de una "pústula espongiiforme" de Kogoj. Las células de estos sitios pueden tener edema intracelular (114).

5) En la capa basal e incluso en varias hileras celulares por encima de ella pueden verse mitosis (179, 59).

6) Hay papilomatosis, que en concordancia con la elongación de las redes de crestas las papilas están elongadas y con forma de "clavas". Muestran edema y los capilares de la porción más superior de las papilas están dilatados.

7) En dermis superior y en las papilas se encuentra un infiltrado inflamatorio moderadamente grave, constituido por células mononucleares; en lesiones recientes hay neutrófilos en la porción superior de las papilas (233, 137).

De todos los rasgos enumerados, solamente la pústula espongiiforme es diagnóstica de psoriasis y, en su ausencia, rara vez puede hacerse con certeza un diagnóstico de psoriasis con base histológica (179).

HISTOGENESIS: En las lesiones activas de psoriasis, la velocidad de replicación de las células epidérmicas está acelerada. Weinstein y van Scott, así como Rothberg et al, por medio de marcación con timidina tritiada midieron el tiempo de tránsito de las células desde la capa basal hasta la superficie cutánea, encontrando que en la piel normal es de aproximadamente 28 días y en la psoriasis de 3-4 días. Otros estudios demostraron una mayor actividad mitótica, indicándose un acortamiento del ciclo reproductivo, 457 horas células normales y de 37.5 horas en la psoriasis de acuerdo con Weinstein y Frost. Goodwin et al demostraron que aunque el aumento de las mitosis puede ser hasta 50 veces, el incremento de la síntesis de ADN era solo de 5 veces. Ellos piensan que se trate de un acortamiento del período de síntesis de ADN (fase S) en la epidermis psoriásica (113, 179, 244, 311, 313).

Los estudios de microscopía electrónica indican que los queratinocitos del estrato de Malpighi están poco desarrollados y son inmaduros. Muestran tonofilamentos delgados y poco numerosos, disminución de tamaño y número de los granulos de queratohialina y en ocasiones faltan. Las células córneas poseen organoides y núcleo, tonofilamentos delgados. La superficie celular es deficiente en su cubierta, permitiendo ensanchamiento de los espacios intercelulares. Orfanos piensan que esto tiene relación con la proliferación celular por el fenómeno de "inhibición de contacto" del crecimiento (179, 201, 225).

En la pústula espongiforme, se observa una estructura multilocular, los neutrófilos están entre los queratinocitos y existe una interacción entre ambos tipos celulares, así como fusión parcial de las células y presencia de granulos neutrofilicos en los queratinocitos (158).

Los capilares muestran luz amplia y endotelio delgado, con fenestraciones amplias. Aumento de la migración de los neutrófilos a través de las fenestraciones (35).

HISTOLOGIA DE LA PSORIASIS PUSTULOSA GENERALIZADA: Mientras que en la psoriasis común, la pústula espongiforme de Kogoj es una micropústula muy pequeña y se le ve en lesiones iniciales, en la variante pustulosa es una macropústula y representa la lesión histológica característica. Esta pústula se forma por la migración de PMN desde los capilares a la epidermis, donde se agregan dentro de los intersticios de una red espongiforme, formada por células epidérmicas degeneradas y adelgazadas. Con el aumento de tamaño de la pústula las células epidérmicas centrales sufren citolisis completa, formándose una cavidad única. En la periferia de la pústula, no obstante, la red de células persiste más tiempo. A medida que los neutrófilos de la pústula ascienden hacia la capa córnea, se vuelven picnóticos y adoptan la apariencia de un absceso de Munro grande (179, 275, 212).

El resto de los cambios epidérmicos es similar a los ya descritos de la psoriasis vulgar.

En la psoriasis pustulosa localizada de la pústula completamente desarrollada es grande, de ubicación intraepidérmica, unilocular y redondeada en los extremos. Se eleva ligeramente sobre la superficie cutánea, pero, en cambio, se extiende a la epidermis subyacente. En la cavidad hay numerosos PMN y en la periferia se muestra acantosis leve y por debajo de la pústula puede verse un infiltrado inflamatorio. Las pústulas maduras no guardan mucha semejanza con la psoriasis, las lesiones recientes muestran mayor semejanza con la pústula espongiforme típica (15, 77, 179).

VII. ETIOLOGIA Y PATOGENESIS.

La psoriasis es una enfermedad caprichosa; se exacerba y remite espontáneamente, puede desarrollarse después de procesos inflamatorios directamente (fenómeno de Kœbner) o indirectamente (farinitis estreptococcica) y responde a una variedad de tratamientos haciendo difícil reconocer un mecanismo patogénico común. Existen diversas hipótesis que tratan de explicarla, sin ser adecuadas, dándose últimamente mucha importancia al sistema inflamatorio-inmune (165).

Independientemente de si el fenómeno primario de la formación de una lesión psoriásica es una acumulación de sustancias leucotóxicas, un trastorno inmunitario o un defecto de los mecanismos que controlan el crecimiento epidérmico, la reacción que se desencadena parece ser la siguiente: la epidermis experimenta un flujo de polimorfonucleares, en forma arracimada (microabscesos de Munro), o es parecidos entre las células paraqueratóticas del estrato córneo. Como resultado de ello, se activan las células mononucleares y se altera profundamente la queratinización debido a la formación acelerada de la capa de células epidérmicas, lo que se refleja en el aspecto escamoso y denso de las lesiones.

Existen numerosos estudios que tratan de explicar la causa o causas de esta enfermedad, algunas se complementan entre sí, pero ninguna explica por sí sola la etiopatogenia de la psoriasis.

Mencionaremos algunos aspectos de las teorías que se han desarrollado en la investigación de esta enfermedad.

a) HERENCIA Y ANTIGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD (HLA)

Va desde 1808 Willan pensaba que la psoriasis podría tener un patrón familiar y hereditario en su desarrollo. En 1940 Lerner sugiere una herencia dominante irregular. En 1945 Romanus llega a la conclusión de que la psoriasis es una enfermedad hereditaria dominante con una probabilidad de manifestación del 18%. Steinberg y cols. en 1951 reportaron que la psoriasis presentaba un patrón de herencia basada en un solo gen de penetrancia incompleta (193). Posteriormente muchos autores investigaron la posibilidad de que se tratara de un doble gen no relacionado o de genes recesivos sin lograr demostrarlo. Watson en 1971 analizando numerosos estudios concluyó que la psoriasis es multifactorial; los genes son alelos en un número inespecificado de locus, cada uno contribuyendo en un pequeño efecto los cuales, en interacción con factores ambientales y otros hasta ahora no definidos, dan origen a la enfermedad (193, 309). Russell et al y White et al en 1972 asociaron el sistema HLA-B13 y HLA-B17 con la psoriasis, siendo confirmado por otros investigadores (63, 251, 315). En 1978 Brandrup y cols. publicaron la primer investigación en gemelos con psoriasis, llegando a la conclusión de que los factores genéticos son importantes en la presentación de la enfermedad, sin embargo no se descarta la participación de factores ambientales (32).

Algunos autores consideran que la psoriasis sea más que una enfermedad con una expresión fenotípica común, sea un grupo de enfermedades que tienen lesiones clínicas similares. Desde este punto de vista, estas enfermedades determinan en consecuencia una secuencia patogénica que culmina en una vía patológica común final (165).

Estudios del complejo de histocompatibilidad (HLA) apoyan una base genética de la psoriasis. Se han observado numerosos antígenos HLA relacionados con la psoriasis, entre los que están: HLA-B13, B17, B27, B37, BW16, Bw37, BW61, -- CW2, CW6, DH, DR7, DW7, DW11, etc. (9, 38, 63, 168, 193, 198, 295, 296).

Aunque la susceptibilidad para presentar psoriasis parece no guardar relación con la edad de comienzo (199), la relación con los antígenos HLA es más frecuente en psoriásicos con cuadro clínico de comienzo temprano (208). La relación más frecuente es con el HLA-CW6, que se advierte de 7-10 veces más frecuentemente que en testigos (9, 296).

Los HLA-B7, B8 y B12 ocurren menos en pacientes con psoriasis que en personas normales, aunque su significado e importancia es desconocida (63).

La asociación de los HLA-B13, B17 y B37 es frecuente, parece que cada uno de estos Ag del locus B está ligado con el gen causante de la expresión del HLA-CW6. Así, estos genes ocurren probablemente más cuando CW6 se expresa. Es probable que los genes que llevan a la psoriasis sean más del locus C que del locus B. Los resultados con el locus D y Dr no son claros, sin embargo hay una asociación con DW11, DRW6, DR7, y otros. El desequilibrio con DW11 podría ser secundario a coexpresión con CW6 (63, 165, 193, 198, 207, 226).

Estudios de mapeo de los locos A, B, C y D en familias con psoriasis, han ayudado a determinar una herencia dominante. Se ha demostrado que sujetos con igual haplotipo pueden tener cualquier manifestación cutánea o articular de psoriasis. Estos datos concuerdan con la teoría de que la psoriasis es una enfermedad con diferente expresión fenotípica del mismo genotipo (165, 193).

Algunos de los antígenos HLA se han observado asociados con algunas de las manifestaciones clínicas de la psoriasis.

Los antígenos HLA-B27, BW38 están más frecuentemente asociados con la psoriasis, artritis y espondilitis. Otros estados que guardan relación estadística con la psoriasis incluyen las enfermedades relacionadas con el HLA-B27, entre ellas la uveítis aguda, colitis ulcerosa y enfermedad de Reiter. La asociación de psoriasis, artritis y HLA-B27 es de un 40±27%, comparado con el 7±3% en la población general (99, 207).

Los Ag HLA-B17, B37 y CW6 manifiestan un inicio temprano de la enfermedad, el BW16 con aparición tardía. Tanto HLA-B16 y B17 se asocian con gran extensión de la enfermedad y pobre respuesta a tratamientos (38, 150, 168, 193, 199, 288, 296).

Morkhem y cols. (209) han observado un aumento de la expresión de antígenos HLA-DR en las placas de psoriasis, esta Ag se expresa en células mononucleares del infiltrado, se piensa que pudieran ser células de Langerhans agregadas o bien se trate de subpoblaciones de linfocitos T ayudadores. Se ha observado una importante interacción entre estas células y los queratinocitos, con la síntesis de una proteína que es transferida a los queratinocitos, desconociéndose su función (120, 209, 297).

Las formas pustulares no se asocian a HLA-B13, B17 y BW16, estos tampoco se asocian a la psoriasis palmo-plantar. El HLA-B27, B35 o B8 se asocian a las formas pustulosas. La psoriasis eritrodérmica se puede asociar a HLA-A2, A28, B13, y B17. La psoriasis guttata se asocia al CW6 y B17. La psoriasis invertida no está asociada a ningún HLA. El B13 y B17 se asocian a cuadros estreptocócicos precedentes (63, 117, 150, 151, 161, 165, 271, 308, 315, 324).

La relación de los HLA y la patogénesis de la psoriasis permanece oscura, pero es evidente su participación en ella.

b) FENOMENO DE KOEBNER.

En relación a la teoría de que si la psoriasis se trate de una enfermedad con diferente expresión fenotípica de un mismo gentipo, se ha estudiado el fenómeno de Kœbner (63).

Se ha observado y generalmente se piensa que en pacientes con enfermedad activa es más frecuente que presenten reacción de Kœbner positiva que aquellos en que se está resolviendo la enfermedad.

La incidencia de reacción de Kœbner es muy variable, va del 38-76% (85, 131). Pedace et al han observado que en determinados pacientes la presentación de psoriasis después de diversos daños cutáneos es un fenómeno de todo o nada. El tipo de daño no es importante, mientras que sea substancial; por ejemplo, la formación de petequias por succión no provoca psoriasis (75, 231, 280).

En algunos pacientes se presenta lo que se ha llamado "reacción de Kœbner de reversa", en donde el daño aun en piel afectada no origina nuevamente psoriasis, esta respuesta también se presenta como un todo o nada. Tal parece que una u otra respuesta es exclusiva (160).

Estas observaciones apoyan la evidencia de factores humorales que influyen en la expresión de la enfermedad.

Se ha pensado que pacientes que responden a terapias mínimas, están presentando un Kœbner de reversa. Stankler (279) observó que el suero de pacientes -- en recuperación puede inhibir la reacción de Kœbner, mientras que el suero de -- pacientes con enfermedad activa no.

Esto representa que la presencia o ausencia de reacción de Kœbner no es secundaria a la psoriasis, siendo una constelación de la enfermedad; más bien, la respuesta al trauma representa en un paciente en particular donde está en el espectro de la expresión de la enfermedad (82).

Se ha reportado que la reacción de Kœbner es más frecuente en los casos -- severos; sin embargo no hay estudios prospectivos donde se relacione el daño para aumentar la severidad de la enfermedad, dificulte el tratamiento, la presencia o la ausencia de artritis (84).

c) TEORIA DEL DEFECTO PRIMARIO.

Se ha pensado que existe un defecto primario de la psoriasis y que -- podría ubicarse en alguno de los componentes de la piel (epidermis, dermis), o -- factores humorales, componentes celulares (monocitos, linfocitos, neutrófilos, -- plaquetas), componentes no celulares (anticuerpos, proteínas reguladoras, media-- dores celulares) o combinaciones de algunos de ellos (165).

Es difícil entre el gran número de alteraciones celulares que se pre-- sentan en la psoriasis saber si estas son primarias o secundarias.

Se ha considerado que pueden ocurrir alteraciones en la piel aparenn-- temente normal y la piel afectada simultáneamente en una enfermedad genéticamen-- te transmitida. Los estudios de la proliferación epidérmica en la psoriasis de -- Weinstein y McCulloch, mostraron un recambio epidérmico incrementado y un decre-- mento en el tiempo del ciclo celular (312).

Grove concluye que:

- 1) Las células epidérmicas de la piel psoriásica tienen un ciclo -- acortado y hay un incremento del número de células de la zona -- proliferativa.
- 2) Estas alteraciones afectan todas las fases del ciclo celular -- (una posible excepción es la fase S o período de replicación -- del ADN).
- 3) No hay evidencia para un grupo de células en fase G2 o interva-- lo entre la replicación del ADN y el comienzo de la mitosis. -- Es decir una vez replicado el ADN la célula pasa directamente -- a la mitosis (119, 103, 282).

Diversos investigadores han encontrado grupos de proliferación epidérmica -- anormal en la piel no afectada en enfermos psoriásicos in vivo, siendo los valo-- res de la línea basal casi 1.5 veces lo normal (119, 245, 282, 317).

Estudios de marcación celular y trasplante permitieron saber que la síntesis de ADN por las células epidérmicas de la piel no afectada y afectada de psoriasis es significativamente más alta que lo normal, 1.7 y 3.8 veces respectivamente. Se determinó que por sí misma, la proliferación anormal epidérmica no resulta en una lesión clínica. Se ha concluido que la proliferación epidérmica aberrante existente en pacientes con psoriasis, y factores humorales del huésped parecen jugar un papel en la expresión o no de la enfermedad (128, 165).

Adicionalmente cuando la piel es removida del medio del huésped afectando, -- la piel involucrada y la no involucrada con psoriasis parecen estar "igualmente -- enfermas" (165).

CONCLUSION: En la psoriasis hay un defecto en "algún sitio" de la piel y -- este defecto permite o causa proliferación epidérmica excesiva. Si este es único para la piel de sujetos psoriásicos es, todavía, desconocido (165).

1. EPIDERMIS.

Se han observado alteraciones epidérmicas en la psoriasis. Los queratinocitos de la piel afectada y no afectada son de mayor tamaño que el normal. Hay alteraciones en el glicocaliz superficial de los queratinocitos, con incremento en el número de uniones de lecitinas. En la piel no afectada los queratinocitos tienen mayor cohesividad (112, 153, 189). Hay un incremento del ácido tricostóico en los queratinocitos de la piel no afectada (153). Disminución de la coles-terol-esterasa de los queratinocitos de pacientes con psoriasis (100). Existe ausencia o disminución importante de un componente principal de la proteína fibrosa (cadenas alfa de 67,000 daltons) del estrato córneo en las escamas psoriásicas (293, 294).

No se ha podido relacionar estas diferencias bioquímicas y estructurales en la patogénesis de la psoriasis, o bien, determinar si son primarias o secundarias.

2. CELULAS DE LANGERHANS.

Mier y cols. argumentan que las células de Langerhans podrían estar involucradas en la patogénesis de la psoriasis. De acuerdo a otros autores las células de Langerhans son células semejantes a macrófagos que se originan de la médula ósea y son probablemente transportadas como monocitos sanguíneos, y que los monocitos de pacientes con psoriasis parecen "activados" (164, 189, 203).

Los monocitos de pacientes con psoriasis exhiben incremento en la quimiotaxis, 1.4-2 veces comparada con el normal, ante una variedad de quimioatrayentes. Este aumento de la migración no se correlaciona con la extensión de la enfermedad y persiste en sujetos libres de ella (164).

Bar-Eli y cols. han demostrado que los monocitos de sujetos psoriásicos -- tienen una alta capacidad fagocítica y bactericida significativa en relación a -- sujetos normales (19, 206).

Los macrófagos secretan productos que son importantes en la proliferación celular, quimiotaxis de fibroblastos y maduración de proteínas estructurales, por ejemplo: síntesis de colágena y proliferación de fibroblastos después de una herida. Los macrófagos también inducen proliferación vascular. Junto con los linfocitos y estímulos apropiados, producen un factor que estimula la liberación de colagenasa y prostaglandinas por las células sinoviales de sujetos reumatoides. Además, secretan proteinasas que podrían degradar matrices de tejido conectivo. Es crítica su participación en la respuesta inmune del huésped y el control de -- tal respuesta. Los productos de los macrófagos (monoquinas) pueden activar y suprimir a los linfocitos. El papel de los monocitos "activados" en el status "alterado" en pacientes con psoriasis es desconocido (41, 65, 165, 176).

Se ha observado que existe una relación inversa entre la proliferación celular y el número de células de Langerhans. Lisi estudiando la densidad de células de Langerhans marcadas con ATPasa, concluyó que las enfermedades de proliferación aumentada, como la psoriasis, tenían decremento del número de células de Langerhans y que otras, tales como líquen plano, así como enfermedades caracterizadas por reducción del espesor dérmico, mostraban un incremento de ellas. Estos valores están basados en el número de células de Langerhans por mm^2 , esta diferencia podría ser más dramática al correlacionarla con el número de células germinativas (165, 185).

Schweizer y Marks observaron que en áreas de paraqueratosis hay un decremento en el número de células de Langerhans ATPasa positivas (269).

Una consideración adicional, y al parecer contradictoria a lo anterior, son las observaciones de varios grupos en los que terapias útiles en la psoriasis depletan las células de Langerhans de la piel, como la luz ultravioleta de onda corta (UVB) (25, 266), PUVA (165) y corticoides tópicos (220). Se ha sugerido -- que la luz ultravioleta solo disipa la actividad ATPasa (165, 220). No hay evidencia de que al disminuir los marcadores de las células de Langerhans signifique que estas se conviertan en un tipo de células no funcional, o bien hiperfuncional. Aunque estos tratamientos pueden ser útiles en la psoriasis, también pueden provocar proliferación epidérmica (165).

En cultivos, efectuados con suspensiones de células epidérmicas de piel neonatal, se observó que este se facilita con la presencia de células de Langerhans, en forma similar como en la piel del adulto, y se sabe que son más difíciles: las resiembras de células epidérmicas que de otras células al disminuir las células de Langerhans, también hacen suponer que las células de Langerhans juegan un papel en la regulación de la proliferación normal y diferenciación de la epidermis (165, 203, 236).

3. DERMIS.

La dermis es importante en la diferenciación de la epidermis, mediante un fenómeno llamado "dominancia dérmica". Al separar la dermis de una epidermis hiperqueratósica (planta del pie) y transplantada la epidermis a dermis de áreas normalmente no hiperqueratósicas resulta en una disminución de la hiperqueratosis; el caso contrario es igual (27).

En estudios mediante la recombinación de injertos, tomando capas delgadas de piel, separando la epidermis de la dermis, y entonces recombinando epidermis normal con dermis de piel afectada de psoriasis y viceversa, después transplantándolas a ratón desnudo, Brigham y Wheeler demostraron que cuando la piel --- psoriásica fue recombinada con dermis psoriásica, persistió el índice de proliferación igual que en controles no separados. La combinación de dermis psoriásica y epidermis normal no mostraron incremento en el índice de proliferación, y aquellos de dermis normal y epidermis psoriásica tampoco mostraron cambios (39).

Es posible que en los procedimientos de separación de las células de Langerhans fueran reemplazadas por precursores celulares en la dermis afectada. Sin embargo, es fácil aceptar esta posibilidad, ya que la epidermis no adquiere las características psoriasiformes, a menos que haya especificidad de monocitos en la dermis de pacientes con psoriasis para la epidermis de pacientes con psoriasis. A causa de que la separación de la epidermis psoriásica de la dermis es difícil, es posible que no todas las células que contribuyen en la proliferación anormal fueran transplantadas, por lo tanto, nunca se desarrolla la proliferación anormal en la combinación de epidermis psoriásica con dermis normal (39, 165).

4. VASOS SANGUINEOS.

Las alteraciones vasculares observadas en la psoriasis son los siguientes:

- 1 - Excesiva tortuosidad de los capilares en la dermis papilar; cambios similares pero menos marcados se observan en codos y rodillas, áreas de proliferación epidérmica aumentada (98, 153, 254).
- 2 - Las alteraciones vasculares comienzan antes de las manifestaciones histológicas evidentes (33, 34).
- 3 - Existe una correlación directa entre el brote, crecimiento y total desarrollo del lecho capilar tortuoso y cambios en la proliferación de la epidermis suprayacente (252).
- 4 - El componente de crecimiento de los capilares es venoso antes que arterial. Con el tratamiento o de Göeckerman ocurre una reversión a una configuración arteriolar (36).
- 5 - La membrana basal de la rama venosa del lecho capilar está multifenestrada, permitiendo extravasación de componentes (celulares y no celulares) (37, -- 254, 281).
- 6 - La oclusión vascular del lecho capilar por 24 horas después de lesión experimental de la piel parece prevenir el desarrollo de la psoriasis en áreas de compresión (253).

Se ha observado una disminución del flujo sanguíneo subcutáneo con el tratamiento con Alquitrán, sin embargo también se ha observado esto en piel no afectada, se piensa a la disminución del flujo sanguíneo, por una pérdida de calor aumentada (155, 156).

No se sabe si estos cambios en los capilares representan anomalías primarias o secundarias de la enfermedad (39, 165).

Rayan concluye que "los vasos sanguíneos no son la causa de la psoriasis, pero es una parte integral de ella" (254).

Otras observaciones indican que existe un estado de hipercoagulabilidad y tendencia a trombosis en los principales vasos sanguíneos en pacientes con psoriasis (197). Hay depósitos de fibrina o posiblemente fibronectina (96, 97, 257) en la membrana basal y alrededor de las células mononucleares (197, 255). La activación del sistema de coagulación puede generar factores proinflamatorios, como quininas y componentes del complemento. Aunque estas observaciones parecen ser un improbable defecto primario, una anomalía de inhibidores de este sistema, cualitativa o cuantitativamente, puede resultar en una generación anormal de mediadores proinflamatorios que podría dar origen a la expresión de la enfermedad, asociada a cambios vasculares y un infiltrado inflamatorio (17, 114, 165).

5. FACTORES HUMORALES.

Se ha observado que en los diversos fenómenos que ocurren en la piel psoriasis, implican que están involucrados en la expresión y no expresión de la enfermedad, la interacción de factores humorales celulares y no celulares (82, 128, 165).

En estudios de la proliferación epidérmica después de estímulos inflamatorios, demuestran que la inflamación regularmente lleva a la acantosis. No se ha demostrado que los estímulos inflamatorios en la piel no afectada causen un aumento de la síntesis de ADN en la epidermis (237).

Se sabe que se requiere de suero para un desarrollo óptimo del cultivo de células; la observación de inhibidores del desarrollo celular en el suero no ha recibido mucha atención (136, 165, 236). Similarmente las células mononucleares generan factores que inhiben y estimulan la proliferación celular (165, 167).

Se ha observado en la secuencia del proceso inflamatorio:

- 1) Agregación de neutrófilos en las primeras 6 horas, por factores quimiotácticos derivados de factores de la coagulación y el complemento (165, 176).
- 2) Los queratinocitos liberan una proteinasa activadora del complemento.
- 3) Las heridas por medio de las proteasas dejan descubiertos determinantes antigénicos del estrato córneo, con formación de anticuerpos contra ellos y activación del complemento (105, 192). Al cuarto día se agregan células mononucleares, que persisten después de la curación (176). La persistencia de estas células sugiere que de los factores humorales celulares, las células mononucleares adquieren un gran potencial como reguladoras en la proliferación y diferenciación de la epidermis. Una herida superficial en la piel normal puede presentar cambios psoriasiformes por 14-21 días (75, 231).

El infiltrado inflamatorio juega un papel importante en lesiones puntiformes con pocos cambios histológicos, el infiltrado es denso y compuesto principalmente de macrófagos (28, 227, 253). Parece que hay una correlación directa entre la cantidad de infiltrado inflamatorio y la cantidad de mitosis en la epidermis de las lesiones puntiformes, y por consiguiente con el grado de acantosis y paraqueratosis (58, 278).

La presencia de los típicos microabscesos de Munro y las pástulas espongiiformes, muy características de la psoriasis, es un argumento de gran peso que sugiere que los neutrófilos son importantes en la etiopatogénesis de esta enfermedad. Se ha observado que mientras más microabscesos existan, no hay aumento de la proliferación epidérmica. Los datos sugieren que en bases cuantitativas, el papel de los polimorfonucleares en el mantenimiento de las lesiones de psoriasis podrían haber sido sobrestimadas (165, 179).

6. FUNCION DE LAS CELULAS MONONUCLEARES.

Los pacientes con psoriasis tienen una respuesta inmune alterada, sobre todo ante sensibilizantes químicos que inducen dermatitis de contacto alérgica (81, 166, 221).

La respuesta ante diversas pruebas intradérmicas es normal, pero hay una --- disminución de la induración ante estreptodornasa/estreptoquinasa (166), sugiriendo una alteración para la amplificación de la respuesta inmune mediada por células.

La función normal de los linfocitos requiere de una función normal de los -- macrófagos; en los pacientes con psoriasis hay una transformación blastogénica de los linfocitos menor que en sujetos normales (166).

Las interleuquinas, factores liberados por los linfocitos, juegan un papel - importante en la respuesta inflamatoria. Esto, mas la presencia de un infil--- trado de mononucleares en la psoriasis, sugiere que las interleuquinas producidas por las células mononucleares podrían contribuir a una proliferación anormal en la psoriasis. La cuantificación de interleuquinas, factor quimiotáctico derivado de los linfocitos en pacientes con psoriasis mostró cantidades menores a las normales (164). Esto implicaría que el infiltrado en la psoriasis podría no estar perpetuándose por sí mismo, debido a una producción excesiva de quimiotácticos por dichas células.

En estudios de cultivos de líneas celulares Hela y sobrenadantes de cultivos de mononucleares, se observó que tales sobrenadantes poseían factores humorales que podían inhibir o estimular la proliferación celular Hela, con predominio de los estimulantes de la proliferación (167).

Guilhou y cols. (121) han observado que las células mononucleares de pacientes con psoriasis tienen una respuesta farmacológica anormal; hay inhibición de la mitogénesis con la histamina, ningún cambio con la isoprenalina y la teofilina paradójicamente incrementa la respuesta mitogénica. Estos fármacos normalmente actúan en el metabolismo de los nucleótidos cíclicos inhibiendo la --- respuesta a mitógenos por incremento del AMPc.

Otros estudios sugieren una alteración del número de linfocitos T, sin embargo no todos los investigadores lo confirman (166, 178, 184). Algunos investigadores han encontrado disminución de los linfocitos T supresores (121, 122), sin embargo Clot y cols. (52) encontraron un número normal de linfocitos T ayudadores y supresores mediante marcadores específicos. Por otro lado, Gliniski y cols. han demostrado la presencia de un factor sérico que inhibe la formación de rosetas E por linfocitos T en los pacientes psoriásicos, este factor parece estar relacionado con la extensión de la enfermedad (104).

También se ha descrito que existe una subpoblación de linfocitos T asociada a la epidermis en el paciente con psoriasis, a esto se ha designado como "tejido linfóide asociado a la piel", los cuales interactúan entre sí. Se ha demostrado una producción de factores humorales por los queratinocitos, que actúan sobre -- los linfocitos y viceversa (218).

7. NEUTROFILOS.

No está clara la participación de los neutrófilos en la patogénesis de la psoriasis, sin embargo es evidente su presencia en las lesiones pustulosas de la psoriasis (165).

Tagami y Ofugi (291, 292), así como Dahl y cols. (64), han demostrado que las escamas de la psoriasis contienen sustancias leocotácticas, algunas son derivados de la activación del complemento, y son similares a aquellos de la curación de las heridas.

Diversas proteinasas, activadoras del complemento, están contenidas intracelularmente, actúan al liberarse y son inactivadas localmente (136, 173), Lazarus et al (173, 174) sugieren que una de ellas es la Cathepsina I, que activa el complemento e induce agregación de neutrófilos, existe en gran cantidad en las placas psoriásicas (91, 174).

Beutner y Jablonska consideran que existe una interacción de anticuerpos del estrato córneo, fijados es del complemento, con un autoperpetuador descubierto de antígenos del estrato córneo por proteasas de las células inflamatorias (51, 165).

Se ha pensado que pudiera tener alguna relación un posible factor bacteriano, actuando como quimiotáctico, o bien algún metabolito anormal del ácido aráquidónico (3, 165).

Cormane et al (54) han observado anticuerpos contra los núcleos de las células basales, los cuales están unidos a la superficie de los linfocitos y neutrófilos en pacientes con psoriasis. Este anticuerpo tendría importancia en la inducción o en el control de la proliferación epidérmica.

Mientras que haya controversia sobre la eficacia de la diálisis peritoneal en el tratamiento de la psoriasis (7, 124), es de interés que las células primarias dializadas son los neutrófilos. Esto parece estar en correlación entre el número de neutrófilos removidos y la eficacia de la diálisis (106).

Otros estudios demuestran aumento de la adherencia de los neutrófilos, que se correlaciona con la existencia de la enfermedad (165), por otro lado, se ha visto una actividad bactericida anormal, sin embargo, se ha encontrado que en pacientes con psoriasis pustulosa generalizada tienen disminución de la actividad bactericida (183).

8. FACTORES HUMORALES NO CELULARES.

Para una adecuada proliferación y diferenciación de un tejido se requiere de diversos factores humorales no celulares. Se han extraído del sistema humoral factores que son reguladores del crecimiento, es posible que estos factores humorales pudieran jugar un papel en la etiología, mantenimiento y resolución de las lesiones de psoriasis.

Esto tiene cierta relevancia para la psoriasis en el llamado fenómeno de -- Kœbner, ya que el único momento en que la piel está expuesta al suero es después de un proceso lesionante, que activa el sistema de coagulación (165).

En pacientes con psoriasis existe un aumento de la velocidad de sedimentación, de la proteína C reactiva, alfa-2 macroglobulina, alfa-globulina, de IgA, -- los cuales están en relación con la extensión de la enfermedad (130, 152, 258, -- 267).

Junto con una alteración de poblaciones de linfocitos T supresores (163) se ha observado incremento en varias clases de Anti-IgG en pacientes con psoriasis, que al parecer son del tipo IgA e IgG, las cuales se han observado unidas a la -- piel (163) y a los linfocitos (242). Es posible que estas inmunoglobulinas interactúan con factores que regulan el crecimiento y diferenciación epidérmica.

Por otro lado, se ha observado que el suero de pacientes psoriásicos es poco quimioatrayente para monocitos a diferencia de sueros de personas normales, -- sin que sea secundario a un exceso de inhibidores de la quimiotaxis (165). Estos estudios contrastan con la demostración de que el suero de psoriásicos tiene una -- gran actividad quimiotáctica para neutrófilos (171, 306).

Sedgwick et al han reportado que la adición de suero de pacientes psoriásicos no tratados a neutrófilos normales fagocitando zimosan, resulta en la generación de un agente superóxido inestable por los neutrófilos, esto podría ser im-- portante en el daño tisular que resulta del acúmulo de neutrófilos. El suero de -- sujetos normales y de psoriásicos tratados no tiene esta capacidad (270).

Stankler ha demostrado que cuando el suero de pacientes convalescientes de psoriasis se les inyecta en la piel que había sido traumatizada, la reacción de -- Kœbner puede ser inhibida. El suero de estos paciente, colectado cuando la en-- fermedad estaba activa, previene esta reacción (279).

Todo lo anterior apoya la teoría de que factores humorales son importantes en el desarrollo y mantenimiento de la psoriasis, aunque no está bien esclarecido aún (165).

9. MEDIADORES MOLECULARES INTERCELULARES.

Se ha planteado una hipótesis basada en las observaciones de que la epidermis de la piel psoriásica tiene un excesivo depósito de glicógeno, la epinefrina inhibe la división celular, y que el "2do. mensajero" mediador de la epinefrina (AMPC) induce rompimiento de los depósitos de glicógeno (8, 192, 304).

Aunque con resultados variables, se ha encontrado disminución de los niveles de AMPC en la epidermis de lesiones psoriásicas (127, 323).

Sustancias como el litio, un inhibidor de la adenilato ciclasa, enzima formadora del AMPC, induce y exacerba la psoriasis, como se ha señalado antes (279, 299).

Algunos agentes que inhiben la nucleótido fosfodiesterasa ciclica, la cual rompe al AMPC han sido reportados que mejoran la psoriasis (247). Usando cultivos de queratinocitos de ratón neonatal, Marcelo (190) ha demostrado que el incremento de los niveles de AMPC induce proliferación y diferenciación de los queratinocitos. El GMPc parece tener una acción semejante pero menor. Adachi y cols. (2) han confirmado las observaciones de Marcelo et al (191), demostrando niveles altos de GMPc en las lesiones psoriásicas, aunque su papel parece ser antagonista al AMPC, sin embargo esto no está claro.

Debido a la importancia del sistema de "2do. mensajero" en muchas funciones biológicas, parece probable que la actividad de la enfermedad pudiera ser expresada a través de aberraciones de esta vía. Sin embargo, es difícil considerar a la psoriasis siendo totalmente secundaria a una anomalía de este sistema (122, 165).

9.1. Poliaminas.

Un grupo químico llamado "poliaminas" parece ser esencial en la proliferación celular (165). Estas aminas son policatiónicas, están elevadas en todas las células que se encuentran proliferando activamente, y unidas estrechamente a los ácidos nucleicos. Estas características sugieren una relación entre las poliaminas y la síntesis de ácidos nucleicos, por una parte, y las proteínas que acompañan la proliferación celular por otra parte (249).

Usando tiras epidérmicas, Russell y cols. (250) han demostrado niveles elevados de poliaminas en la piel afectada y no afectada con psoriasis, siendo las más elevadas la "putracine y la spermadine". También está elevada la "ornitindexcarboxilasa" (ODC) enzima importante en la biosíntesis de las poliaminas.

Va que la síntesis de poliaminas está asociada con todos los tipos de proliferación celular, es difícil apreciar si un defecto en este sistema pudiera ser un mecanismo primario el cual concuerde con otros procesos fisiopatológicos de la psoriasis (165, 235).

9.2. ACIDO ARAQUIDONICO-PROSTAGLANDINAS.

Las prostaglandinas son ácidos monocarboxílicos de 20 carbonos sintetizados a partir de ácidos grasos poli-insaturados por medio de la fosfolipasa -- A2. La lesión celular o la estimulación hormonal activa esta enzima. Así a partir del ácido araquidónico se forma el ácido 12 hidroxí-5, 8, 10, 14 eicosate--traenoico (HETE) (8, 165, 192). Los niveles de ácido araquidónico y HETE están elevados en las lesiones de psoriasis. Las prostaglandinas F2 y E2 están también incrementadas, como lo reporta Hammarström et al (125).

Algunos autores han encontrado aumento principalmente de prostaglan--dinas F2 y HETE (125), mientras que otros señalan aumento de las prostaglandinas E2 y F2 en lesiones de psoriasis.

El aislamiento de metabolitos del ácido araquidónico de las lesiones de psoriasis, su extraordinaria actividad biológica, y la eficiencia de la tera--péutica en psoriasis de inhibidores del metabolismo del ácido araquidónico, son argumentos en favor de que los leucotrienos y los ácidos grasos monocarboxílicos tengan un importante papel en el desarrollo de la psoriasis, sin embargo aún es--tos hallazgos están en discusión y no se ha establecido una conclusión definitiva (248).

Algunos autores reportan que en las placas psorídicas hay un aumento de la ciclo-oxigenasa y de la 5-lipoxigenasa, enzimas que participan en la forma--ción de diversos leucotrienos (LT). En forma particular el leucotrieno B4 (LTB4) y la 5-lipoxigenasa están principalmente aumentados en las placas psorídicas. - Se piensa que el LTB4 podría ser importante para el proceso inflamatorio y proli--ferativo de la psoriasis (305).

10. MEDIADORES TONICOS Y CATIONICOS.

Kurz et al realizaron estudios de algunos elementos químicos en las lesiones puntiformes, en placas antiguas y en piel no afectada de enfermos de psoriasis y en pacientes sanos por medio de análisis de Emisión de rayos X inducida por Protones (PIXE). Esta técnica sigue la detección simultánea de elementos con número atómico igual o mayor de 14, en la epidermis y dermis, de biopsias cortadas por congelación. Se encontraron niveles de P y K elevados en la epidermis psoriásica, en las lesiones puntiformes hubo aumento del K junto con el Zn. Los niveles de Fe estaban disminuidos y el Cu varió considerablemente, el Cl se encontraba disminuido en la dermis afectada y no afectada, mientras que en la epidermis no estaba alterado. Se sabe que los niveles altos de K previenen la diferenciación de los queratinocitos inducida por el Ca, los altos niveles de K podrían ser la causa de la alta proliferación celular en la piel psoriásica. La elevación de la polimerasa de ADN y ARN podría ser la causa de la elevación del Zn en las lesiones de psoriasis (169).

Estas alteraciones no explican completamente los cambios observados en la psoriasis, y como en otros mecanismos fisiopatológicos, aún no se ha determinado su total participación en el desarrollo de esta enfermedad (169).

11. ANTIGENOS DEL ESTRATO CORNEO-ANTICUERPO DEL ESTRATO CORNEO EN LA INDUCCION Y MANTENIMIENTO DE LA PSORIASIS.

Krogh y Tønder (163) en 1972 demostraron la presencia de IgG e IgM en la epidermis de lesiones psoriásicas; no encontrándose en piel no afectada y piel sana. Esta observación ha sido ampliada por Beutner y Jablonska, como mecanismo de la psoriasis (142, 165). Se han encontrado anticuerpos para el estrato córneo, Beutner et al (165) piensan que esto está relacionado con el proceso de curación.

La secuencia de este mecanismo es el siguiente: En el individuo predispuesto, el estrato córneo es más susceptible de desmascarar Ag por enzimas proteolíticas de los PMN, los que son activados por un traumatismo o infección en la zona afectada. La vasodilatación de la reacción condiciona un cúmulo de Ac contra el Ag expuesto del estrato córneo. Hay fijación de complemento, esto dispara una adición exocitosis y exocitosis de mediadores flogísticos. Esto lleva a una exposición adicional de Ag del estrato córneo (142, 165). Porque se altera este sistema y como esto causa la anormal proliferación y diferenciación originando la lesión clínica es desconocido.

Apoyando esta teoría son las observaciones de que: El estrato córneo es normal; los neutrófilos, de acuerdo con Jablonska y Beutner, participan importantemente y tienen una actividad quimiotáctica anormal; en la piel y las células inflamatorias la presencia de un Ag inherente al estrato córneo (105, 165). En la psoriasis se han demostrado un mayor número de Ag unidos al estrato córneo que en otras dermatosis. La observación de que los depósitos de Ac del estrato córneo disminuyen cuando una lesión mejora sugieren su relación con la patogénesis (165).

12. PROTEASAS Y ANTIPROTEASAS.

Las proteasas (activador del plasminógeno, Catepsin I, Catepsin D, etc.) y los inactivadores, las antiproteasas (alfa-antitripsina, alfa-2-macroglobulina, y otros menos bien definidos) parecen importantes en la proliferación y diferenciación celular (136, 165). Se ha demostrado que la escama de pacientes con psoriasis tienen proteasas activas (activador del plasminógeno) (92, 93). Lazarus et al (174) han demostrado la presencia de catepsin I en las placas psoriásicas, el cual es un gran activador del complemento y un gran quimiotáctico de PMN, Brown (165) encontró que el activador del plasminógeno se incrementa intracelularmente antes de iniciar la síntesis de ADN, posteriormente es secretado extracelularmente después de que la célula ha completado la síntesis de ADN y está comisionada para su diferenciación (49).

Se ha tratado de explicar la patogénesis de la psoriasis mediante un posible componente celular específico en la piel, que tiene un inhibidor defectuoso de una enzima que es crítica para la proliferación celular. En este sentido el sistema proteasa-antiproteasa parece explicarlo. Posiblemente una proteasa y un inhibidor específico, ambos siendo generados por las células de Langerhans, actúan y son inhibidos a nivel local para mantener la proliferación epidérmica (17) la deficiencia del inhibidor o su defecto permitiría o causaría la continua proliferación de la piel y la aparición de lesiones de psoriasis.

Por otra parte, se ha reportado que en las placas psoriásicas existe un defecto de diversas enzimas, que pueden tener alguna participación en la fisiopatogenia de la enfermedad. Una de ellas la protein-quinasa C se encuentra disminuida en las lesiones psoriásicas, como reporta Horn et al (134). La proteinquinasa C es una proteinquinasa dependiente de fosfolípido cálcico. Está funcionalmente ligado a señales hormonales de incremento del nivel de diacilglicerol en la membrana plasmática de las células blanco. Participa en diversas funciones celulares reguladas por hormonas, como diferenciación, proliferación y secreción. Se piensa que alteraciones de los procesos mediados por la proteinquinasa C debido a su disminución podrían jugar un papel significativo en la fisiopatogenia de la psoriasis. La proteinquinasa C puede ser un mediador de la condición hiperplásica inflamatoria característicamente observada en la psoriasis (134).

13. CALMODULIN.

Se ha observado que los iones de calcio están implicados en el control de un gran espectro de actividades celulares fundamentales, tales como la contracción muscular, acoplamiento de estímulos de secreción y control de movimientos celulares, incluyendo el deslizamiento cromosómico durante la mitosis. Recientes investigaciones sugieren que los iones de calcio regulan estos procesos celulares a través de su interacción con proteínas unidas al calcio de alta afinidad. Una de tales proteínas, el calmodulin, fue originalmente descrito como un activador dependiente de Ca^{++} -nucleótido cíclico-fosfodiesterasa. Se sugiere que regula los efectos del calcio en una gran variedad de enzimas, incluyendo la adenilato ciclasa, fosforilquinasa, fosfodiesterasa, ornitín descarboxilasa, etc. (170, 300)

Este regulador enzimático multifuncional, el calmodulin, una pequeña proteína ácida unida al calcio, termoestable, existe dentro de las células eucarióticas hasta ahora estudiadas, sugiriendo su significativa contribución a los eventos biológicos dentro de la célula.

No se ha encontrado que el calmodulin esté significativamente involucrado en la regulación de la ciclonucleótido fosfodiesterasa epidérmica, a causa de su relativa independencia de los iones de calcio. Aunque la función biológica del calmodulin epidérmico no está aún determinada, su naturaleza multifuncional sugiere la interacción de esta proteína con los procesos mediados por calcio en la epidermis (170).

Algunos estudios muestran aumento significativo de la concentración del calmodulin en las células epidérmicas de lesiones de psoriasis y en piel no afectada.

Tucker et al observaron una disminución significativa en los niveles de calmodulin en las lesiones de psoriasis, después de tratamiento, no tanto así en la piel no afectada (299). Sin embargo, las investigaciones más recientes del mismo autor (Tucker et al), reportan que el ditranol o antralina produce una substancial reducción de la actividad del calmodulin, en los pacientes tratados con dicha substancia, a diferencia de otros medicamentos tópicos o sistémicos (300).

Por otro lado, se han encontrado niveles altos de calmodulin en fibroblastos en crecimiento constante. Así también, hay un decremento del AMPc en estas células, esto podría deberse a estimulación de ciclonucleótido fosfodiesterasa por el incremento del calmodulin en los psoriásicos.

d) MECANISMOS DE ENCADENANTES.

La mayoría de los mecanismos señalados necesitan ser disparados para inducir la enfermedad. La mayoría de los pacientes relacionan el inicio de la enfermedad a algún episodio en particular.

Un factor desencadenante totalmente aceptado es una infección estreptococcica previa (117, 316).

El papel del stress en la inducción de la psoriasis también ha sido considerado (9, 272, 273), con la participación de neuropeptidos. Se ha involucrado a una substancia P, la cual puede ser una moduladora de la respuesta inflamatoria de la psoriasis, esta substancia aumenta con el stress, y la simetría de las lesiones pudiera tener relación con ello (87). En un estudio comparativo de -

stress se observaron mayores niveles de adrenalina junto con una mayor disminución de cortisol que en los controles (13). Esto también se ha relacionado en áreas de piel que son constantemente traumatizadas, como codos y rodillas, donde el índice de crecimiento epidérmico es más alto que en otros sitios, de acuerdo con los estudios de Galosi et al (98). Si en estas áreas se liberan cantidades excesivas de un agente que activa la psoriasis, y donde existe un defecto de inhibidor, parece probable que tales áreas tendrán altos niveles basales de proliferación epidérmica, y por consiguiente mayor propensión a la enfermedad. También se ha observado un proceso similar en la piel cabelluda de pacientes con psoriasis (274).

Se ha observado que los traumas físicos frecuentes o los irritantes -- por contacto pueden desencadenar el brote de psoriasis, como observaron Ancona et al (6), con la aparición de psoriasis en las manos de obreros.

Otros estudios proponen una acción hormonal, en la que se propone a la aldosterona, que desestabiliza el epitelio psoriásico lo cual induce por brotes la proliferación epidérmica, originando la enfermedad. Otra proposición son alteraciones en algunos receptores de membrana con anormalidades nucleares, lo que disminuye la utilización de energía y prolonga la síntesis de ADN, con el resultado clínico de la psoriasis (188). Sin embargo todos estos datos no están suficientemente estudiados.

VIII. TRATAMIENTO.

La psoriasis es una de tantas enfermedades en las cuales se han aplicado un sin número de medidas terapéuticas, cada una con resultados variados, siendo útiles en su momento. Todo ello debido, también a las numerosas teorías que tratan de explicar su etiopatogenia. Hasta el momento no se cuenta con un tratamiento que sea del todo eficaz para esta enfermedad en cualquiera de sus etapas. Algunos de los medicamentos utilizados a través del tiempo se siguen utilizando y algunos otros han sido abandonados o substituidos por otros. A continuación haremos una breve revisión de ellos.

Cabe mencionar que debido a la gran variedad de manifestaciones clínicas de la enfermedad, el tratamiento debe individualizarse e incluso adecuarse a la evolución de un enfermo.

1. Medidas Generales.

Dentro de este punto es importante señalar que el establecimiento de una adecuada relación Médico-Paciente juega un papel primordial en el manejo del enfermo. Se debe dar una explicación adecuada de la enfermedad para eliminar ideas de contagiosidad o malignidad del padecimiento. En algunas ocasiones será necesario el manejo psicológico del paciente cuando se detecten datos de compromiso a ese nivel, ya que se ha comprobado la participación de las alteraciones emocionales y del stress en la exacerbación de las lesiones.

También es de valor la corrección de situaciones agregadas: infecciones, -- alteraciones metabólicas (D.M., hipocalcemia), evitar aplicación de irritantes, -- remedios caseros y otros medicamentos, etc.

2. Tratamiento Tópico.

Se han utilizado diversas sustancias, las de mayor importancia han sido -- los queratolíticos y los reductores, también existen otros medicamentos que a --- continuación se comentarán:

Emolientes Inactivos: Algunos autores recomiendan su uso, refiriendo que -- mejoran los síntomas en muchos pacientes con afección benigna (9). Las substan-- cias oleaginosas (vaselina, aceite mineral) forman una cubierta "protectora" so-- bre el estrato córneo indemne, lo que quizá disminuya la posibilidad de fenómeno de Kóebner. Estos agentes forman una cubierta oclusiva sobre las placas de psor-- iasis, hidratando el estrato córneo externo, lo cual facilita la eliminación de las escamas, aumenta la flexibilidad dérmica y disminuye la psoribilidad de fisu-- ras dolorosas. El uso continuado disminuye el índice de mitosis en las placas -- psoriásicas y las lesiones pueden estabilizarse (9).

Acido Salicílico: Es un queratolítico ampliamente utilizado. En ocasiones se emplea en combinación con el alquitrán de hulla. Para superficies reducidas -- (palmas y plantas, por ejem.) puede usarse al 5-10%; en grandes superficies es -- necesario reducir la concentración al 3-5%, más aún en el caso de niños (0.5-1%. -- El ácido salicílico puede absorberse por la piel y causar efectos de intoxicación por salicilatos (12, 56).

Alquitranes: Son productos de destilación de sustancias orgánicas, entre estos tenemos:

a) Alquitranes vegetales: Alquitrán de algodón, cae, haya y pino. Por lo general se aplican en concentraciones de 1-10% en ungüento, pasta o alcohol de 96°.

b) Alquitrán de betán: Se obtiene de los depósitos de conchas que contienen pescados fosilizados; un ejemplo es el ictiol.

c) Alquitrán de hulla: Es un líquido viscoso de olor característico. Es un producto secundario del calentamiento del carbón mineral en una atmósfera sin oxígeno para producir el coque, que se emplea como combustible en hornos de fundición de acero (9, 239). Tanto el alquitrán de hulla crudo como el refinado tienen eficacia, pero el crudo tiene efectos más rápidos (56). Los alquitranes están constituidos en su mayoría por hidrocarburos, como el benceno, cresol, fenol, antraceno y naftaleno (56, 239). En su punto de ebullición se obtienen ácidos del tipo polihidroxifenoles (322), parece que estos fenoles son los responsables del efecto terapéutico del alquitrán (56, 322). Sin embargo, el mecanismo de acción exacto se desconoce. Se ha comprobado que el alquitrán de hulla no refinado, los extractos refinados de alquitrán y el antraceno inhiben la síntesis de ADN cuando se aplican en la piel del ratón (286, 307). Sin embargo, esto no se ha podido demostrar en la piel humana. Incluso añadiendo luz ultravioleta. Otros estudios indican que es antimetabólico, por un mecanismo relacionado con la fotosensibilidad que provoca (205). Las reacciones adversas al tratamiento con alquitranes incluyen sensibilidad alérgica, fotosensibilidad y foliculitis (9, 239). La dificultad para eliminar las manchas y olor característico del alquitrán de hulla originan problemas para el cumplimiento del tratamiento de los pacientes. Los productos de alquitrán de hulla poseen una amplia gama de carcinógenos y pueden producir tumores en animales. Sin embargo, en pacientes tratados con alquitrán no se ha encontrado aumento de la frecuencia de lesiones malignas dérmicas e internas (239). Posiblemente se deba a una disminución de la actividad de hidroxilasa de arilhidrocarburos en la psoriasis, enzima que metaboliza los precarcinógenos (234).

El alquitrán de hulla crudo se emplea frecuentemente en pomada del 3-8%, en aplicación nocturna. Otra de las formas más frecuentemente empleada es el régimen de Göeckerman. En éste se combina el alquitrán de hulla y la luz ultravioleta, se debe efectuar intrahospitalariamente. Consiste en la aplicación de una capa gruesa de alquitrán de hulla crudo al 1-5% varias veces al día, dejándose 24 horas; retirándolo con aceite mineral seguido de baño sin dejar residuos, posteriormente se expone la piel a la radiación ultravioleta a la dosis mínima/eritema, dosis que produce eritema leve a las 12 horas. Esto es equivalente a 20-30 minutos al sol. Esto se realiza diariamente durante 2-3 semanas (56, 18, 202).

Estudios de Menter y Cron (202) con 300 pacientes mostraron que para lograr una remisión de más del 90% de las lesiones se requirieron 18 días. Los efectos colaterales fueron mínimos y no hubo aumento de la carcinogénesis. El 90% de los pacientes estuvieron sin lesiones 8 meses y 73% durante un año o más.

Horwitz et al (135) utilizó el régimen de Gbueckerman más la aplicación tópica de valerato de betametasona en el tratamiento de la psoriasis, reportando una remisión de las lesiones después de 5.9 semanas en comparación con 17.9 semanas de su grupo control.

Antralina o Ditranol: Es una antrona de síntesis que ha substituido - la substancia natural aqñn, la crisarobina, en el tratamiento de la psoriasis (9). La antralina es un antipsoriásico potente, quizá más eficaz que el alquitrán de -- hulla (53). En 1878 Lieberman y Seidler demostraron que el componente antipsoriásico activo del polvo de Goa era una substancia conocida como crisarobina. Ga---- lewsky en 1915 introduce la crisarobina sintética en la terapia de la psoriasis. - En 1916 Unna realiza importantes investigaciones sobre el uso de las antronas en - la psoriasis; encontrando una tercer antrona con actividad antipsoriásica, el 1--- hidrox-9-antrona. Siendo estas 3 substancias los componentes más representativos de su clase hasta ahora. Entre 1964 y 1972 Krebs y Schaltegger realiza estudios - sobre la relación de la estructura/actividad. La 1-hidrox-9-antrona representa - la estructura común de las 3 substancias y fue llamada como 'estructura mínima de las antronas', esta estructura es necesaria para la actividad antipsoriásica (162). La substitución de los grupos hidroxilo de la antralina por otros radicales produce compuestos inactivos. La porción acil de la molécula es importante para la penetración y en interacciones oxidativas, generando radicales libres de antralina - altamente activos. Estos mecanismos tienen importancia en su interacción con el - ADN, sobre todo con el ADN mitocondrial y su acción antipsoriásica (216). En le-- vaduras causa mutaciones mitocondriales, dando origen a formas capaces de sobrevivir en anaerobiosis (326). En células animales y humanas inhibe la replicación -- del ADN, tanto en los mecanismos de tipo semiconservador y en el de reparación --- (21, 326). Esta inhibición no específica puede ser el resultado del efecto cito-- tóxico general de la antralina. Así al afectar el ADN mitocondrial, indispensable para la condición aerobia obligada de las células animales, interfiere con la formación de ATP deteniendo la síntesis de macromoléculas en toda la célula, retar--- dando el crecimiento de células que proliferan rápidamente en las lesiones (89, -- 289, 326, 327).

Se ha observado que los análogos 10-acil de la antralina tienen efec-- tos inflamatorios (Mustakallio), los que participan en la formación de prostaglan-- dinas e hidropéroxidos-ácidos grasos que son quimiotácticos. No solo en la irri-- tación, sino también en la coloración de la ropa y piel, dependen primariamente de la oxidación de la antralina (214, 215, 216).

Los estudios de Jacques y Reichert (144) demuestran que la antralina a bajas concentraciones inhibe la incorporación de timidina (H3) a fibroblastos hu-- manos, el mecanismo propuesto para ello es la inhibición de síntesis de ADN (48) - aunque no ha sido completamente demostrado.

Al inhibir la síntesis de ADN disminuye la concentración de GMPc y po-- liamina, que están aumentados en las placas de psoriasis (118, 256, 307).

Farmacología: Después de una aplicación tópica de antralina o di--- tranol, esta es oxidada en la piel a dantrona, parte de ella es eliminada con -- las escamas de queratina, la poca que se absorbe es eliminada en la orina. La in-- gestión oral, como catártico, la dantrona es reducida a antralina en el intestino grueso, después la antralina es excretada con las heces. En el tracto gastroin-- testinal superior la dantrona es parcialmente absorbida y eliminada posteriormente en la orina. Hasta ahora no se han encontrado efectos tóxicos renales de la an--- tralina y sus derivados, así tampoco no se ha visto aumento de la incidencia con - respecto a la carcinogénesis (230).

Se piensa que la antralina o ditranol puede inducir aumento de la síntesis de PGE_2 , seguida de un incremento de AMPc, los cuales pueden producir irritación de la piel normal, en las lesiones psoriásicas ambos se encuentran muy bajos y por lo tanto no llegan a los niveles irritantes (224, 230).

La antralina inhibe también la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (231) y varias enzimas glicolíticas (331), para reducir la actividad y la síntesis de ADN, y actúa como un desacoplante de la fosforilación oxidativa en la mitocondria. La habilidad para inhibir el calmodulin podría ser igualmente importante y también explicaría los efectos de la antralina o ditranol en la síntesis ADN, la cual se sabe que es inhibida por los antagonistas del calmodulin (331). El calmodulin es un activador enzimático de la fosfodiesterasa de los nucleótidos cíclicos, fosfolipasa A_2 , ornitindescarboxilasa, etc.

Aplicaciones: La antralina o ditranol ha sido un importante agente terapéutico desde hace más de 70 años. En los "30" Ingram la acopla con la luz ultravioleta. El régimen de Ingram incluye:

- 1) Baño con solución de alquitrán de hulla durante 10 minutos.
- 2) Exposición a la luz ultravioleta, en sesiones de exposición progresiva hasta la dosis de eritema.
- 3) Aplicación de antralina por 24 horas.
- 4) Cubriendo con talco al paciente.
- 5) Retiro de la antralina con aceite de oliva las 24 horas.

Tradicionalmente la antralina ha sido compuesta en pasta de óxido de zinc, petrolatum y almidón, a los que se les agrega ácido salicílico como antioxidante. El régimen de Ingram ha demostrado su eficacia, comparable al de Göckerman. En 1980 Schaefer y Farber idearon un método llamado "de contacto corto" (Terapia de minutos) (139, 263), con el propósito de minimizar los efectos secundarios de la antralina. Las bases de esta modificación son que la antralina penetra rápidamente a través del estrato córneo paraqueratósico y ortoqueratósico (115, 263). Después de un período (10-45 minutos), cuando el exceso de antralina es removido, una cantidad significativa ha penetrado en las áreas de piel involucradas (115, 204).

Los efectos biológicos ocurren dentro de los primeros minutos de exposición a la antralina o ditranol en las células, el compuesto ejerce otros efectos intracelulares después de un período de latencia de varias horas. Por ello la terapia de "contacto corto" con antralina ha sido incluso progresivamente disminuida a tiempos breves como 10 minutos o menos (115, 186, 264).

Actualmente se han modificado los vehículos para la antralina, en cremas o ungüentos más apropiados.

Se debe tener cuidado en aplicarla solo en las lesiones, no en los pliegues. El mejor rendimiento se obtiene cuando se usa en regímenes de "contacto corto" de 20-30 minutos de aplicación, seguido de remoción por lavado. Las concentraciones más adecuadas van de 0.1-2% en una pasta o crema (115, 262, 268), incluso hasta el 4%. El tratamiento oclusivo no parece tener ventaja (230, 262) y podría aumentar la absorción percutánea.

Efectos Secundarios: Se presentan con frecuencia pero generalmente -- son bien tolerados. Incluyen irritación, prurito, eritema localizado, dermatitis de contacto alérgica (la cual es infrecuente) (262, 268).

No se han observado alteraciones de las pruebas de laboratorio: Bio-- metría hemática, Examen general de orina, Pruebas de función hepática (TGO, TGP, - Bilirrubinas, etc.) etc. (102, 217, 262, 268).

La antralina o ditranol también se ha utilizado en combinaciones con -- otros métodos. Forr et al han obtenido buenos resultados con UVB y antralina (89), así también los estudios de Boer et al y de Cattaneo et al (30, 47). Lidbrink empleó la antralina y la luz ultravioleta B (UVB) más la aplicación de propionato de clobetasol 1-2 veces al día, reportando remisiones más rápidas y con menos efectos secundarios, que usando la antralina y la luz UVB solos (181).

Prostaglandina E2 Tópica: Recientemente se ha utilizado la Prostaglandina E2 en forma tópica para el tratamiento de la psoriasis en placas. Se ha utilizado la Prostaglandina E2 (PG E2) al 0.5% en gel, con aplicaciones 2 veces al día, durante 5-17 días, bajo técnica oclusiva, obteniendo buenos resultados y sin observar efectos secundarios (240).

La aplicación de este medicamento en la piel sana provoca enrojecimiento del área tratada, demostrando así la absorción percutánea de la droga.

Los resultados señalados anteriormente refuerzan la hipótesis de algunos autores, en relación a que la actividad de la ciclo-oxigenasa está inhibida endógenamente en la placa psoriásica, impidiendo la formación de productos de la vía de la ciclo-oxigenasa (prostaglandinas E2, F2, Alfa, D2, I2 y Tromboxanos). El reabastecer alguno de estas sustancias (PG E2) por medio de su aplicación tópica mejora las lesiones tratadas, aunque no aclarándolas completamente, demostrando así que un nivel disminuido de PG E2 podría ser un factor importante en las lesiones psoriásicas (240).

Corticoesteroides Tópicos: Son antiinflamatorios potentes, tienen efectos vasoconstrictores y antimicrobianos cuando se aplican en la psoriasis, se ha reportado que inducen al ADN nuclear para producir nuevos productos celulares. Uno de ellos parece inhibir la liberación de ácido araquidónico por el fosfolípido de la membrana celular. Ello impide la producción de metabolitos oxigenados del ácido araquidónico (quimiotácticos y vasodilatadores), por ejemplo: prostaglandinas, ácido hidroxieicotetraenoico (HETE) y leucotrienos (9, 55).

Se ha reportado que los esteroides tópicos dominan adecuadamente las erupciones benignas de la psoriasis, sin tratamiento adicional alguno. Su uso está muy limitado en la psoriasis extensa. Debe evitarse el tratamiento oclusivo, por el riesgo de gran absorción percutánea que lleve a la inhibición de las suprarrenales (9, 55, 60, 110).

Por desgracia los corticoesteroides de uso tópico producen efectos secundarios locales y generales, y a menudo pierden eficacia con el tiempo (55, 60, 110). La taquikilaxis es frecuente y a menudo se advierte fenómeno de "rebote" al suspender el tratamiento con corticoesteroides tópicos potentes (55, 157).

Sus efectos secundarios pueden ser desde estrias atroficas, telangiectasias, púrpura, erupciones acneliformes, glaucoma y cataratas (en uso cercano a ojos), pueden exacerbar la psoriasis pustulosa, infecciones agregadas, etc.

Algunos autores recomiendan el uso de corticoesteroides intralesionales como una variedad terapéutica útil, sin efectos secundarios generales (44). Se inyecta en las lesiones de psoriasis recalcitrante pequeñas dosis de formas muy insolubles de triamcinolona, hasta dar una dosis total de 20 mg, sin pruebas de efectos generales graves (55). Como efectos secundarios están celulitis (44) dolor, atrofia, hipopigmentación o hiperpigmentación, telangiectasias.

El gran número de efectos secundarios y complicaciones limita el uso de los corticoesteroides en la psoriasis, ya sea en forma única o en combinación con otros medicamentos.

Tratamiento t6pico con citost6ticos:

Mostaza nitrogenada: Se han visto buenos resultados con la mostaza -- nitrogenada t6pica, se usa del 0.01-0.05% en soluci6n acuosa. Se ba~an las -- placas, evitando pliegues, y se dejan secar en 10-15 min. para vestirse luego. Se aplica diariamente durante 2-3 semanas, Despu6s se espacian a un d~a de -- cada 2 y despu6s uno de cada 3. La soluci6n es inestable y debe prepararse -- cada d~a, el sobrante se desecha. El tratamiento es eficaz, manejable, ade-- cuado, puede producir sensibilizaci6n en el 80% de los pacientes (313, 287). -- Las manifestaciones de intolerancia son: prurito y sensaci6n de quemadura, -- es frecuente la aparici6n de eccema (147, 287, 313).

Fluorouracilo: Se emplea al 5% en crema, puede hacer remitir las le-- siones, pero puede producir necrosis de epidermis y dermis con frecuencia. Se -- reporta poca toxicidad sist6mica, sin embargo es un tratamiento dif~cil de -- llevar (56, 136).

Thiotepa: Bloquea la s~ntesis de ADN, es eficaz en ciertas formas lo-- calizadas y rebeldes. Grupper recomienda el empleo en soluci6n al 4%. El -- riesgo de leucopenia es alto (14, 123).

3. Tratamiento Sist6mico.

Diaminodifenilsulfona (DDS): Las sulfonas constituyen una serie de -- productos org6nicos cuyos radicales carboxilicos C_6H_4 est6n unidos a uno o -- m6s radicales sulfon6dicos. En el caso de la 4,4-diamino difenil sulfona est6 -- unida a 2 radicales sulfon6dicos. Tiene acci6n bacteriost6tica y antiin-- flamatoria (26), la substancia es un polvo blanco de sabor ligeramente amargo -- y es escasamente soluble en agua. La dosis utilizada generalmente es de 100 -- mg/diarios (56, 314).

Sus efectos colaterales m6s frecuentes son la anemia y la metahemo--- glbinemia. Pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa -- pueden presentar hemolisis grave aun con las dosis m6s bajas (56, 314).

La cianosis que frecuentemente se presenta es por metahemoglobinemia.

El empleo de las sulfonas en psoriasis es muy amplio, sobre todo en -- nuestro medio, se reporto buenos resultados con dosis que van de 100-300 mg/- d~a. En nuestro medio no se requieren de m6s de 100 mg/d~a de DDS, y se pue-- de combinar con tratamientos t6picos con 6cido salicilico y alquitr6n de hu-- lla (26- 56, 57).

Meclofenamato de Sodio: Es la sal s6dica del 6cido meclofen6mico, que -- es el tercero de una serie de substituciones del 6cido N-fenil-antranilico, -- siendo un agente antiinflamatorio no esteroideo. Es el m6s potente inhibidor -- de la s~ntesis de prostaglandinas (56), es antagonista de las substancias -- lentas de anafilaxis, las cuales son una mezcla de leucotrienos C_4 y D_4 .

Su acci6n antipsori6sica es debida a la inhibici6n de la 5-lipoxige--- nasa, reduciendo la formaci6n de leucotrienos en las lesiones (76).

El efecto colateral m6s frecuente del meclofenamato de sodio es la -- diarrea, la cual es de poca intensidad, tambi6n puede haber n6useas y dolor -- abdominal, pero son raros (56, 76).

Se presenta en cápsulas de 100 mg, la dosis puede variar de 200-300 mg/día - (57, 76). Wirthrop en 1982 publica los primeros resultados satisfactorios en la psoriasis, la ha usado en 2 pacientes con artritis psoriásica a dosis de 200 mg/día, notando la desaparición de las lesiones psoriásicas en 6 días (319). Diferentes reportes indican respuesta adecuada al tratamiento en un 60% de los casos. Los autores piensan que la psoriasis aguda tiene una mejor respuesta que la psoriasis en placas, y que el meclofenamato de sodio es el medicamento de elección en la artritis psoriásica ya que actúa en ambas afecciones (76).

Benoxaprofen: Es un débil inhibidor de la ciclo-oxigenasa, pero tiene mayor efecto inhibidor de la 5-lipoxigenasa, reduciendo así la síntesis de leucotrieno - B₄ (LTB₄). Sus efectos en la psoriasis pueden ser debidos a la inhibición de la 5-lipoxigenasa y de la síntesis de LTB₄, los cuales están aumentados en las lesiones de psoriasis y se cree que juegan un papel importante en la enfermedad (159, - 305). También actúa indirectamente en la psoriasis, al inhibir la quimiotaxis de leucocitos en las lesiones, al disminuir los niveles de LTB₄, que es un potente quimiotáctico (159). Kragballe y Herlin (159) utilizaron el bexaprofen a dosis de 600 mg/día durante 8 semanas en pacientes con psoriasis, obteniendo un 75% de mejoría, confirmando los estudios realizados por Kingston y Marks (154) y por Allen y Littlewood (5).

El benoxaprofen tiene una vida media de 30-35 horas, por lo que debe administrarse una vez al día, se excreta sin cambios en la orina en un 80% y por vías biliares un 20%.

Entre sus efectos secundarios están la fotosensibilidad, onicolisis, milium coloide, diarrea, edema, hipertrichosis, los que desaparecen al suspender la droga. La fotosensibilidad puede observarse hasta en un 50% de los casos, está relacionada a la dosis (4, 159).

Retinoides: En 1975 Ott y Hollang inician el uso de los retinoides aromáticos en el tratamiento de la psoriasis. Los retinoides derivados sintéticos del ácido retinoico, tienen efectos de regulación del crecimiento y diferenciación de las células epiteliales, también tiene efecto antitumoral y posiblemente influyen en el fenómeno inmunológico por estimulación de las respuestas humorales y celulares (2+6).

Los retinoides se han utilizado en muchas dermatosis caracterizadas por alteraciones de la queratinización normal, como es el caso de la psoriasis.

De los retinoides, el más empleado en la psoriasis está el etretinato (Ro 10-9359, Tigason); se ha observado que estimula la actividad mitótica en la piel sana, pero disminuye esta actividad en la piel psoriásica, este fenómeno parece ser dosis-dependiente (246).

Se ha observado que el etretinato en la psoriasis reduce la actividad de la ornitín descarboxilasa y reduce la síntesis de poliaminas (148, 187, 224).

Se ha observado un incremento de la cantidad de proteínaquinasa II dependiente de AMPc con el uso de retinoides. En las células psoriásicas este incremento del tipo II de quinasa, inducido por los retinoides podría entonces permitir a la célula responder al efecto del AMPc. Como se sabe, el AMPc inhibe el crecimiento de las células. Estos resultados, obtenidos en fibroblastos de piel psoriásica, podrían sugerir una disregulación de la proteínaquinasa tipo II en la psoriasis. Ello podría resultar de utilidad en el entendimiento del enfoque terapéu-

tico de esta enfermedad (40, 224).

Los retinoides parecen actuar como agentes inmunomoduladores (298) y de supresión de la inflamación. Parece que no afecta la actividad de la lipoxigenasa *in vitro*, aunque los niveles de ácido araquidónico y 12-HETE (305) fueron encontrados reducidos en las lesiones de psoriasis después de la terapia con etretinato (224, 320).

Por otro lado, los retinoides disminuyen la migración de los polimorfonucleares en la epidermis (46, 74).

Algunos de los fenómenos causados por los retinoides han sido atribuidos a rompimiento de membranas lisosomales, una acción de daño a las membranas celulares, y a inhibición de la producción de interferon, sin embargo esto aún no está bien esclarecido (246).

Ultraestructuralmente se ha observado que con el uso de los retinoides en los queratinocitos, una sustancia granular densa parcialmente en los espacios intercelulares, y vacuolización del citoplasma, relacionado en parte a una degeneración de mitocondrias y retículo endoplásmico agrandado. Algunas vacuolas contienen un material azul alcian-positivo, granular muy fino, como ha reportado Orfanos et al (143).

En estudios de inmunofluorescencia se ha observado disminución de los depósitos de C3. El estrato córneo, aunque desorganizado y hasta parcialmente destruido durante las primeras 2 semanas de tratamiento, conserva sus propiedades antiglicicas, como un sustrato para la reacción de Ac del estrato córneo. Esto favorece algunos mecanismos de acción de los retinoides en la psoriasis, de otra manera a través del cambio de la antigenicidad del estrato córneo, lo cual puede interferir con la unión de Ac del estrato córneo y la deposición de complejos inmunes, los cuales son un presumible mecanismo de autoperpetuación de las lesiones (143).

Dosis: La dosis habitual es de 1 mg/Kg/día, pero pueden ser útiles desde 0.5 mg/Kg/día (70, 110). Dosis mayores no son requeridas.

Los retinoides han sido empleados en combinación con otros medicamentos.

Rhee y Poland (241) han empleado los retinoides a dosis bajas en combinación con corticoesteroides tópicos, esta combinación da buenos resultados en la psoriasis vulgar, con efectos secundarios leves, se observó que en 18 semanas el 60% de los pacientes tenía un 80-100% de mejoramiento, estos resultados son semejantes a la terapia con retinoides a dosis altas (241).

Se ha observado que el etretinato es menos efectivo en psoriasis vulgar que en la eritrodermia y la psoriasis pustulosa. El aclaramiento se observa en 1-2 semanas de tratamiento, también es efectivo en la artropatía (143). Cattaneo et al (47) reportaron una efectividad del 67-70% con el uso del etretinato en cualquier forma de psoriasis (47).

La combinación de retinoides y PUVA puede ser muy útil para el control de la psoriasis severa, con este régimen las dosis de UVA se pueden reducir significativamente. Con este método, se ha observado que un pretratamiento con retinoides disminuye la descamación y en algunas zonas la infiltración. Al iniciar la PUVA terapia con un estado menos activo de la enfermedad resulta en un rápido mejoramiento de las lesiones psoriásicas con menos dosis de UVA (172).

El Ro 10-9359 (tretinato) tiende a normalizar la proliferación epidérmica; pero con una latencia de 3 semanas. Debido a esto es obvia la máxima eficacia con mínimas dosis de UVA, estas pueden ser dadas si la terapia con retinoides se inicia 3 semanas antes (172).

En un estudio a largo plazo en pacientes con psoriasis y artropatía tratados con retinoides durante 6-18 meses (promedio 9.2 meses), se observó mejoría de la psoriasis y de los datos de artropatía. La dosis de mantenimiento varió de 25-50 mg/día, en algunos casos aún más pequeña. Durante la evolución se observó, por controles radiográficos, detención de la artritis destructiva en un 75%. Algunos autores consideran que con este tratamiento se consigue de una mejoría moderada a muy buena en el 83.3% con una disminución significativa del dolor y la inflamación de las articulaciones, asimismo recuperación de la función. Esto permite disminuir el uso de antiirreumáticos (285).

Los retinoides muestran efectos antiinflamatorios y han mostrado que suprimen la proliferación de colagenasa en cultivos de células sinoviales.

Se ha ensayado el tretinoide (Ro 13-6298), un retinoide de tercera generación, que tiene un buen efecto antiinflamatorio. Disminuyendo significativamente la actividad de la enfermedad en 6 semanas. Parece actuar mejor en pacientes psoriásicos con lesiones inflamatorias severas. Aunque la recuperación de la función por disminución de la inflamación es notable permanece la deformidad de la articulación (94).

Como ya se mencionó anteriormente, el tretinato es el retinoide más empleado en la psoriasis. El tretinato es un éster-etil, que es hidrolizado en el organismo a la forma correspondiente de ácido libre (Ro 10-1670). Se ha demostrado que el Ro 10-1670 administrado oralmente es muy similar en cuanto a actividad antipsoriásica, y tienen una vida media aún a los 2 meses, siendo menor que el tretinato. Esta nueva droga tiene una gran eficacia en la psoriasis sobre todo en las 2-4 primeras semanas para completar la remisión de las lesiones. Se considera que por su cambio metabólico en el organismo, el tretinato es la "prodroga" del Ro 10-1670 (45).

Farmacocinética: El tretinato se absorbe desde el intestino. Es intensamente lipofílico, se acumula principalmente en la grasa. El tiempo medio de eliminación es muy largo, a los 140 días de haber interrumpido el tratamiento está todavía presente en el plasma (228).

Efectos secundarios: Son semejantes a los de una hipervitaminosis A, y se observan cuando la capacidad de almacenamiento del hígado y la unión a proteínas está saturada. La mayoría de los pacientes presenta queilitis, conjuntivitis, sequedad de mucosas, descamación palmo-plantar, epistaxis, xerosis, dermatitis facial, adelgazamiento del pelo; otros efectos son complicaciones articulares y óseas, prurito, paroniquia, fatiga, letargia y cefalea. Se ha reportado cierre prematuro de epléxis. Los retinoides causan alteraciones bioquímicas entre las cuales se mencionan: elevación de las transaminasas, ocasionalmente la fosfatasa alcalina y las bilirrubinas. El aumento de las transaminasas ocurre en el 15% de los casos. Muchos pacientes experimentan aumento de los triglicéridos y colesterol plasmáticos (109), esto es dosis dependiente. Es posible que esto ocurra en sujetos predispuestos, como sugiere Katz et al. Todos estos efectos son reversibles al suspender la terapia. Se desconoce la importancia de estos fenómenos, por lo que se debe tener precaución al prescribirlo en pacientes con antecedentes de hiperlipidemias, enfermedades cardiovasculares o diabetes. No debe administrarse tretinato a pacientes con enfermedades hepáticas.

Los retinoides son teratogénicos en las ratas; la administración de los retinoides en mujeres en edad fértil debe acompañarse con terapia anticonceptiva, hasta por un año después de haber suspendido los retinoides.

Los efectos secundarios, las alteraciones de las pruebas de función hepática, su teratogenicidad, alto costo, y el hecho de que su efecto es más bien paliativo -- que curativo, limita importantemente el uso de los retinoides en la terapia de la psoriasis, quedando como una alternativa de segunda línea para aquellos casos que no han respondido a otras terapias convencionales.

Nistatina: Es el tratamiento de elección de la candidiasis. Baker reportó -- mejora de los pacientes con psoriasis y enfermedad inflamatoria del intestino tratados con nistatina oral. La nistatina se absorbe muy poco por vía oral, por eso se considera que su efecto se lleva a cabo en la microflora intestinal. Crutcher et al administraron nistatina en 4 pacientes con psoriasis, a dosis iniciales de -- 500,000 U 4 veces al día, aumentando la dosis hasta un millón de unidades 4 veces al día, observando mejora en los 4 pacientes [61].

Vitamina D: Recientes estudios han demostrado un receptor específico para la 1-alfa 25-hidroxi vit. D3 en las células de la piel, y se demostró que esta vitamina es un potente estimulador de la diferenciación de las células epidérmicas [195].

Se ha observado mejora de la psoriasis en pacientes seniles con osteoporosis manejados con 1-alfa hidroxí vitamina D3 y análogos, como el 1,25 (OH)₂D3, el cual fue indicado para el tratamiento de la osteoporosis [195, 196].

También se ha demostrado la posible efectividad de la administración de 1,25 (OH)₂ vitamina D3 en forma tópica. La dosis empleada ha sido de 0.5 mcg/día durante 6 meses. No se han observado alteraciones del calcio, fósforo inorgánico, calcitonina, 25-OH D, paratohormona, ni en las pruebas de función hepática y de función renal, creatinina, etc. [195].

Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para determinar la eficacia de la 1,25 dihidroxí-vit. D3 en el tratamiento de la psoriasis y conocer su mecanismo de acción.

4. Citostáticos.

Metotrexate: Ress y Benet en 1955 utilizaron por primera vez los antagonistas del ácido fólico en la psoriasis. Inicialmente emplearon la aminopterina, que después fue sustituida por un análogo levemente modificado el Metotrexate. Este último puede ser administrado por vía oral, intramuscular o intravenoso. Por vía oral la absorción es rápida, se excreta en mayor parte por el riñón y en menor por el hígado [42]. El metotrexate inhibe la síntesis de ADN por competencia como sustrato con la dehidrofolato reductasa, sobre todo en las células hiperquinéticas. Se piensa que sólo ejerce esta acción en la fase "S" del ciclo celular al momento de la exposición [42, 56].

Actualmente el metotrexate se utiliza a dosis de 0.2-0.4 mg/Kg de peso, cada 7 días [9, 14]. Antes de iniciar el tratamiento se debe valorar la función renal -- hepática y la médula ósea, los cuales deben ser normales, se debe determinar la eliminación de creatinina, excreción de bromosulfaleína, albúmina sérica (ya que el metotrexate se une a la albúmina) [9, 243, 310].

La dosis inicial debe administrarse con precaución en pacientes debilitados, eritrodérmicos, con artropatía o psoriasis pustulosa generalizada. Sus efectos se pueden potenciar con el ácido acético salicílico, las sulfonamidas, tetraciclinas, -- difenihidantoina, etc., por desplazarlo de la proteína fijadora e interfiriendo en --

su eliminación renal (18, 243).

La mejoría puede observarse desde los días 7-14, en casos como el síndrome de von Zumbusch las pástulas pueden desaparecer desde el 2do. día de tratamiento. --- cuando empieza ha haber mejoría clínica se debe disminuir la dosis hasta encontrar la dosis de mantenimiento, que puede ser de 7.5-10 mg/semana, algunos autores recomiendan incluso 10-35 mg/semana (9, 243). El control de laboratorio periódicamente es indispensable.

Los efectos colaterales que pueden presentarse son: anorexia, náuseas, dolor epigástrico, cefalea, palidez, ardor a nivel de las lesiones, leucopenia, trombocitopenia, y anemia megaloblástica. En tratamientos prolongados puede haber daño hepático, desde fibrosis hasta una franca cirrosis en un 10% y 5% de los casos respectivamente (18). Otros efectos son necrolisis epidérmica (18, 193), candidiasis, foliculitis (303), queratoconjuntivitis (18), ataxia (18), depresión y otros síntomas de psicosis (18), reactivación de focos de tuberculosis pulmonar (270), sangrado gastrointestinal. Complicaciones graves son la insuficiencia renal progresiva y septicemia (243), insuficiencia hepática y de médula ósea. La insuficiencia renal puede ser causa de muerte (18), la mayoría de las defunciones reportadas por tratamiento con metotrexate han sido debidas a sobredosis relativa o absoluta (18).

A pesar de sus numerosos efectos tóxicos, el metotrexate es una de las opciones del manejo de la psoriasis severa que cause incapacidad física o social, re--- fractaria a tratamientos tópicos convencionales y/o a fotoquimioterapia. Está in--- dicado principalmente en eritrodermia crónica y psoriasis pustulosa generalizada -- (18). Es útil en psoriasis no pustulosa palmo-plantar, resistente a tratamiento -- tópico. No se recomienda en pacientes menores de 35 años. Es teratogénico y abortivo, por lo que su administración en mujeres en edad fértil debe acompañarse de -- anticonceptivos, hasta 3 meses después de suspendida la terapia (9, 243).

Hidroxiurea: Interfiere en la transformación de ribonucleótidos en desoxiribonucleótidos mediante la inhibición de la difosfo-ribonucleótido reductasa (9, -- 88). Se absorbe rápidamente y se excreta por riñón. Se reportan buenos resultados en la psoriasis, pero es más tóxica para la médula ósea que el metotrexate (211), -- sin que se haya reportado aplasia medular irreversible o muerte (56). Se concentra en los leucocitos maduros y los destruye, este efecto dosis-dependiente lo hace ú--- til en la psoriasis pustulosa, disminuyendo el número de leucocitos en sangre y le--- siones (175). La mejoría con este medicamento se observa después de varias sema--- nas, el tratamiento debe ser de un máximo de 2 meses. No es efectiva en la psoria--- sis pustulosa palmo-plantar (175, 211).

La hidroxiurea es un medicamento de 3a. línea, para casos que no ha respondi--- do al metotrexate o sean intolerantes a él. La dosis no debe exceder 0.5 g (T. D. - S.), y la dosis de mantenimiento 0.5 g (b. d.).

Por lo general la hemoglobina disminuye a 11 g, con macrocitosis, a dosis de --- mantenimiento (211). Se deben hacer controles hematológicos frecuentes.

Se ha reportado vasculitis cutánea debida a la droga (211).

Azatioprina: Este es un derivado de la 6-mercaptopurina, interfiere con la --- síntesis de las purinas mediante la inhibición competitiva de la enzima hidroxanti--- na-fosforibosiltransferasa, alterando la síntesis de ADN y ARN (42).

Tiene una acción antipsoriásica menor que el metotrexate. Se administra en --- dosis de 1.5-3 mg/Kg/día vfa oral.

Puede provocar fibrosis portal reversible, y miopatía. Puede ser muy útil en --- pacientes con psoriasis y poliartritis (18).

Azarobina: Es un derivado triacetilado de la azauridina, se absorbe bien por vía oral. La azarobina es desacetilada en la sangre a azauridina, y esta, a su vez, sufre la conversión intracelular en ácido 6-azauridílico 5-monofosfato que inhibe -- por competencia a la enzima ácido ortidílico descarboxilasa, esta enzima convierte el ácido ortidílico en ácido uridílico que es el precursor del ácido timidílico en vía de la síntesis de la pirimidina (42).

Calabresi y Turner reportan que la azarobina es muy eficaz en la psoriasis generalizada (43). La dosis varía de 125-200 mg/Kg/días, aunque se recomienda la dosis de 125 mg/Kg/días dividida en 3 tomas debido a la posibilidad de neurotoxicidad (42), se han reportado la producción de coma. La toxicidad a la médula ósea es baja, pero puede causar supresión importante, pero reversible, de la eritropoyesis (42). No se ha reportado hepatotoxicidad (320). Está contraindicada en casos de epilepsia y su asociación a drogas psicotrópicas y aspirina, esta última puede modificar el pH gástrico precipitando la formación de 6-azauracil, el cual es muy neurotóxico. -- Puede provocar problemas tromboembólicos, pero esto no está bien establecido (42). -- Con el alcohol presenta un efecto antabús (83).

La azarobina es una droga de 3a. línea en el tratamiento de la psoriasis debido a sus efectos colaterales.

Acido Micofenólico: Es un citotóxico que interfiere en la síntesis de guanosinmonofosfato. El ácido micofenólico es un inhibidor específico de la síntesis de guanina, se ha utilizado en la investigación del tratamiento de la psoriasis severa desde 1971. Inhibe específicamente a las enzimas inosin-monofosfato deshidrogenasa, la cual convierte el inosin-monofosfato a xantosin-monofosfato, y la guanosin monofosfato sintetasa, la cual convierte la xantosin-monofosfato a guanosin-monofosfato. La síntesis de AMP no es inhibida por esta droga (79).

También se ha encontrado que es un potente inhibidor de la lipoxigenasa del -- frijol de soya (Sircar y Schwender). Se especula que la eficacia clínica de la droga podría deberse a una inhibición del factor leucotáctico leucotrieno B₄ (LTB₄) y el ácido 12-hidroxicieosatetranoico (12-HETE) en la piel psoriásica.

In vitro es un potente inhibidor de la síntesis de ADN y de la proliferación celular, como con el metotrexate y la antralina (79).

Por vía oral o parenteral, la droga es rápidamente conjugada en el hígado a -- glucoronido del ácido micofenólico, el cual no tiene el efecto ácido libre. Teóricamente los tejidos con altos niveles de actividad de beta-glucoronidasa y que podrían hidrolizar el glucoronido hasta ácido micofenólico libre y activo, podría esperarse que mostraran un gran efecto antiproliferativo. La epidermis, y en particular la epidermis de lesiones psoriásicas, se sabe poseen altos niveles de beta-glucoronidasa (79).

La dosis es de 1.6-4.8 g/día en dosis fraccionadas (146), también se ha usado en dosis de 7.2 g (18).

Sus efectos colaterales son náuseas, dolor cólico, diarrea. Con su uso se -- han reportado una alta incidencia de herpes zoster, herpes simple y una enfermedad parecida a la gripe. La depresión medular es bastante rara y leve (18, 146).

Razoxane: Es un derivado del ácido etilendiaminotetracético (EDTA), tiene una acción antitumoral probablemente debido a disminución del ciclo celular en la fase -- premitótica tardía (62) o en la fase mitótica inicial, así como un posible efecto en la microvasculatura (16). A dosis elevadas produce aplasia medular y leucopenia, -- debido a esto se debe considerar su uso en la psoriasis (16).

L-Aspartato de N-Fosfomacetil (PALA): Es un inhibidor de novo de la biosíntesis de la pirimidina, bloqueando la proliferación celular (323). Es útil en el melanoma, cáncer pulmonar de Lewis y otros tumores sólidos (145). Sus efectos colaterales son diarrea pasajera; ocasionalmente produce aplasia medular y hepatotoxicidad leves. Doyle realizó un estudio utilizando el PALA a 625 mg/Kg/día durante 5 días, diluidos en 100 ml. de solución glucosada al 5% para 10 minutos, en 7 pacientes con psoriasis, posteriormente aumentó la dosis a 1,250 mg/Kg/día por 5 días, repitiéndose durante 4 semanas. De los 7 pacientes, 3 presentaron mejoría y tuvieron remisión de 3 meses después del tratamiento, 3 tuvieron respuesta muy limitada y un paciente empeoró. No hubo mejoría de la artritis psoriásica con este medicamento.

Aún está por establecerse los lineamientos para el adecuado uso de este medicamento en la psoriasis (72).

5. Fototerapia

Es muy conocido el efecto benéfico de la luz solar sobre las lesiones de psoriasis (9, 60). En 1925, un dermatólogo de la Clínica Mayo, William Goeckerman, informó el efecto benéfico de la luz ultravioleta (UV) artificial combinada con baños y pomadas de alquitrán de hulla refinado (9). En 1953, el dermatólogo inglés John Ingram, modificó el régimen de Goeckerman al añadirle una pasta de antralina (139).

Una característica importante de las técnicas de Goeckerman y de Ingram, es la exposición diaria de los pacientes a dosis de eritema máximo (232) o suberitematosas (95) de luz UV de longitud media. Esta clase de radiación electromagnética, que suele llamarse UVB, queda entre los 280 y 320 nanómetros.

La luz UV de gama media (UVB) es un tratamiento antipsoriásico eficaz, posiblemente por virtud de interacción directa con el ADN, produciendo fotoproductos de pirimidina que deben ser reparados antes de continuar la mitosis. Esta inhibición de la síntesis de ADN aumenta con la antralina y el alquitrán de hulla (9).

Otros de los efectos de la luz UVB que pudiera participar en el mecanismo de acción, incluyen alteraciones de la función inmunitaria y producción de prostaglandinas.

Existen varios tipos de fuentes artificiales para la producción de la luz UV, como las lámparas de vapor de mercurio, de "cuarzo caliente" a presión alta, y lámparas fluorescentes. Aunque estas lámparas producen más UVA que UVB. La luz UVA es menos eficaz para la psoriasis, requiriendo de 20-40 exposiciones para obtener resultados buenos.

Se ha determinado que con luz UVB se requieren de 30 segundos de exposición a 20 milijulios/cm² a 90 cm de distancia para alcanzar la dosis común de eritema mínimo (265). Diversos autores reportan efectividad de 70-90% con este método (47). Stern et al observaron que con el uso de luz UVB por 3 semanas después del mejoramiento inicial de las lesiones, contribuye a una duración mayor del control de la enfermedad y está justificada en muchos pacientes (283).

Los efectos secundarios observados con la luz UV incluyen eritema agudo "por quemadura solar", hinchazón, raras vez ampollas, queratitis aguda dolorosa. Puede haber exacerbación de la enfermedad cuando hay excesiva exposición a la luz UV. Debe evitarse su uso en personas con fotosensibilidad de cualquier causa. Los efectos crónicos de la fototerapia incluyen xerosis, prurito, envejecimiento prematuro de la piel, daño actínico de la piel, hiperpigmentación, pecas y edema de las piernas (9, 205).

Es recomendable la protección de la piel sana con filtros solares del tipo del ácido para-aminobenzoico.

Aunque el riesgo de cáncer cutáneo merece vigilancia cuidadosa de los pacientes, la experiencia sugiere que la frecuencia de cáncer en psoriásicos sometidos a la fototerapia no es mayor que en la población general (243, 265).

6. Fotoquimioterapia.

Entre 1970 y 1972 se comprobó que después de la activación por la luz UV de onda larga (UVA), los fotosensibilizadores de la clase del psoraleno, podían inhibir *in vitro* la síntesis de ADN. En 1973 Walter et al usan el psoraleno tópico y UVA (PUVA) (257) en psoriasis. En 1974, Parrish et al, usan la luz UVA y el psoraleno por vía oral obteniendo resultados impresionantes en la psoriasis grave (229), acuñando el término de "fotoquimioterapia".

Los psoralenos son un grupo de más de 30 compuestos furocumarínicos, los más utilizados son: el 8-metoxipsoraleno (metoxalen) y el 4,5,8-trimetoxipsoraleno (trisoraleno). Los psoralenos al ser expuestos a la luz UV forman un triplete altamente reactivo con la timidina, siendo fotoaductores en el ADN; los psoralenos también se intercalan con 2 pares de bases pirimídicas, formando ligaduras cruzadas, resultando en la inhibición de la síntesis de ADN epidérmico, además se ha comprobado que es mitógeno y carcinógeno, manifestándose preocupación por la inocuidad a largo plazo de este método (9, 290).

Se han encontrado cambios histológicos que demuestran distrofia epidérmica relacionándose con los efectos carcinógenos de la PUVAterapia (59). Cox describe la distrofia epidérmica como una alteración en el tamaño o disposición de las células, hasta un grado no observado en especímenes de control antes de tratamiento, de piel expuesta o no expuesta, clínicamente no afectada. Aunque nadie puede afirmar que este tipo de distrofia sea un precursor de cáncer cutáneo, o si representa el terreno de una posible lesión precancerosa.

En 1977 se demostró que la psoriasis grave podía tratarse con 0.6 mg/Kg de metoxaleno 2 veces por semana, 2 horas antes de exposiciones graduadas de UVA medidas (200). Casi 90% de los pacientes presentan desaparición de lesiones en un promedio de 20 sesiones. Un 3% no curó con 30 sesiones. Los efectos secundarios de quemadura solar, náusea, prurito, cefalea y vahidos han sido poco frecuentes y generalmente benignos. No se han descubierto anomalías de laboratorio importantes atribuibles al PUVA (132).

La fotoquimioterapia crónica se acompaña de efectos secundarios a largo plazo de la índole de envejecimiento, adelgazamiento y pecas de la piel. Son poco frecuentes hepatitis tóxica, neuritis cutánea y distrofia ungueal. La frecuencia de epiteloma epidérmico cutáneo parece aumentar con el tratamiento con PUVA (9, 284). Sobre todo en sujetos con antecedentes de exposición a carcinógenos (tratamientos previos con Rayos X y arsénico), y sujetos de tez pálida o con antecedentes de carcinoma cutáneo.

Este aumento de la carcinogénesis cutánea bien pudiera depender de que se estimulan cánceres dérmicos previamente inducidos, por virtud de la inmunosupresión cutánea relativa dependiente de PUVA, además de que disminuyen en número las células de Langerhans (165, 287).

Como los psoralenos se metabolizan y excretan durante más de 12 horas, los pacientes que reciben PUVA deben evitar la luz solar 12 a 24 horas después de ingerir el medicamento, para impedir reacciones graves por quemadura (80). En el cristalino es posible que provoque cataratas, por lo que es necesario la protección con anteojos UVA-opacos durante el tratamiento y después. El vidrio permite la transmisión de UVA, los lentes que son de plástico y los anteojos fotosensibles, que se oscurecen, pueden aumentar el riesgo de cataratas y deberán evitarse (80, 177).

La PUVA-terapia se reserva para la psoriasis incapacitante, de preferencia en mayores de 18 años, son contraindicaciones relativas: gestación, exposición a arsénico o radiación ionizante, antecedentes de fotosensibilidad, enfermedades ampollares o cáncer cutáneo, y cataratas o afaquia. Pacientes con inmunosupresión, o con enfermedad cardiovascular grave y sin tolerancia al calor concomitante con la PUVA-terapia deben descartarse.

En todos los pacientes debe efectuarse examen oftalmológico, biometría hemática, examen urinario, química sanguínea y anticuerpos antinucleares al inicio, a los 6 meses y con intervalos anuales.

La fotoquimioterapia con psoraleno suele reservarse para pacientes que no son candidatos para tratamiento convencional o en quienes éste ha fracasado (9).

La fotoquimioterapia con psoraleno tópico, valiéndose de metoxaleno al 0.1% en diversos vehículos, puede ser eficaz, pero parece ser mejor la PUVA-terapia sistémica (213). La psoriasis eritrodérmica y la pustulosa generalizada muestran reacciones variables al PUVA, y a veces se agravan en lugar de mejorar (9).

7. Leucofóresis.

Recientemente hay diversos reportes que indican el uso de métodos extracorpóreos como la hemodilísis, diálisis peritoneal, oxigenación cardiopulmonar mediante bypass y plasmaféresis. El uso de la leucofóresis al igual que los otros métodos fue por hallazgo incidental.

No se sabe con precisión cual es el mecanismo de acción de este tratamiento (9). Lied et al apoyan la hipótesis de la existencia de un "factor de psoriasis" que puede ser removido del plasma, así como un gran número de leucocitos, contribuyendo a la curación (182).

Gliniski et al observó que la leucofóresis induce una marcada degranulación de los PMN, leucofóresis repetidas generan variaciones significativas en las actividades de las enzimas de los gránulos de los PMN circulantes y en los niveles de las proteínas ácido-solubles (107). La remisión de los pacientes con psoriasis tratados con leucofóresis se observa en aquellos que, durante la terapia, muestran disminución de la actividad de la elastasa de los PMN y de la catepsin G, mientras que una pobre respuesta acompaña a altas actividades enzimáticas.

La diálisis peritoneal y leucofóresis parecen ser métodos de tratamiento útiles para pacientes especialmente resistentes y con psoriasis extensa, y en pacientes que tienen contraindicaciones para otros métodos, ejemplo: antralina, PUVa, Retinoides, etc. (108).

Twardowski et al han empleado la diálisis peritoneal en pacientes con psoriasis e insuficiencia renal, y en pacientes con psoriasis únicamente. Utilizaron el método denominado "diálisis peritoneal continua ambulatoria", realizando de 1 a 3 recambios por día (para pacientes sin falla y con falla renal respectivamente) hasta por 12 semanas. La diálisis peritoneal continua ambulatoria mostró ser útil como un último recurso en casos de psoriasis especiales (301)

8. Termoterapia.

Recientemente la hipertermia local (42°C/hora) se ha encontrado efectiva en el tratamiento de la psoriasis (291, 292). Para este fin se han empleado sistemas de ultrasonido, contacto con agua y sistemas de radiación infrarroja, en el tratamiento térmico de la psoriasis (293).

La acción de este mecanismo se desconoce. Se ha encontrado que este tipo de tratamiento aumenta la capacidad quimiotáctica para monocitos del suero de pacientes con psoriasis que en los controles normales (141).

9. Climatoterapia.

Consiste fundamentalmente en el tratamiento con rayos ultravioleta, es bastante eficaz en los casos no demasiado graves. El programa terapéutico, de unas 4 semanas, comprende baños de sol diarios durante 4 a 6 horas, con varias interrupciones de 20 minutos dedicados a nadar en el mar, la aplicación de emolientes, como la vaselina, así como reposo y relajación (1, 78).

II PARTE**TRATAMIENTO ANTIPSORIASICO CON ANTRALINA****ESTUDIO COMPARATIVO ABIERTO CON 103 PACIENTES**

INTRODUCCION

La psoriasis es un padecimiento dermatológico, de etiología desconocida y discutida hasta la fecha, característicamente crónica que evoluciona por brotes; asienta clásicamente en la piel cabelluda, codos, rodillas y cualquier otra región del cuerpo. Morfológicamente se caracteriza por placas eritematoescamosas de diverso tamaño y configuración, de bordes netos. Puede afectar a todos los grupos étnicos y ambos sexos por igual, principalmente entre la tercera y cuarta década de la vida. (9, 85, 88).

No existe un tratamiento específico aún, se han utilizado muy diversos medicamentos como queratolíticos, reductores, luz ultravioleta, psoralenos, corticoides tópicos y sistémicos, citostáticos etc. Todos con resultados muy diversos y en ocasiones con graves complicaciones (9, 56).

La antralina, también conocida como ácido crisofónico, crisarobina o ditranol, (9, 115) ha sido utilizada durante mucho tiempo en Europa, demostrando gran utilidad en el tratamiento de la psoriasis, con pocos efectos colaterales, sola o en combinación con otros medios terapéuticos como luz ultravioleta. (230, 262).

Es por ello que se ofrece como una alternativa más, en el arsenal terapéutico del dermatólogo, para el tratamiento tópico de la psoriasis.

OBJETIVOS.

- 1 - *Determinar la efectividad de la antralina en nuestro medio comparativamente con el alquitrán de hulla.*

- 2 - *Determinar los efectos colaterales e inconvenientes del tratamiento t6-pico con antralina.*

MATERIAL Y METODOS.

Se seleccionaron 103 pacientes de la consulta externa del Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de La Pascua" dependencia de la Secretaría de Salud, durante los meses de julio a diciembre de 1986, con diagnóstico clínico e histopatológico de psoriasis.

A todos los pacientes se les efectuó historia clínica al inicio del estudio, así también se les realizó biopsia de una lesión cutánea para el estudio histopatológico para la comprobación del diagnóstico. Se tomaron fotografías clínicas de control, las que se repitieron cada mes para seguir su evolución.

Por medio de tablas de randomización se dividieron a los pacientes en dos grupos de estudio. Uno de ellos, para ser tratado con antralina y el otro con alquitrán de hulla.

Para la selección de los pacientes se siguieron los criterios de inclusión y exclusión siguientes:

Criterios de inclusión.

- Diagnóstico clínico e histopatológico de psoriasis.
- Virgen de tratamiento o sin tratamiento tópico o sistémico activo específico durante el último mes de evolución.

Criterios de exclusión.

- Tratamiento previo con corticoides tanto tópicamente como sistémicamente.
- Patología general grave.
- Alteraciones mentales o idiocia.
- Embarazo o lactancia.
- Menores de 14 años.

Los criterios anteriormente señalados se observaron para la selección de los pacientes de ambos grupos.

METODO DE INVESTIGACION

Se propuso realizar un estudio prospectivo abierto y comparativo del tratamiento antipruriginoso con antralina y alquitrán de hulla en aplicación tópica.

Variables que se midieron:

- 1 - Grado de efectividad del tratamiento tópico con ambos medicamentos.
- 2 - Tiempo de remisión de las lesiones.
- 3 - Síntomas y signos de efectos colaterales.

La evolución de los pacientes se registró tomando en cuenta los siguientes signos y síntomas:

- + eritema
- + escama
- + infiltración
- ++ ardor
- ++ dolor
- ++ prurito
- ++ eczema
- ++ hiperpigmentación

+ = signos propios de la psoriasis

++ = signos y síntomas relacionados con los efectos colaterales.

La valoración numérica de la intensidad de los signos y síntomas fue:

0 = nulo

2 = moderado

1 = ligero

3 = severo

La valoración global de la acción de los medicamentos en cuanto a su acción antipsoriásica se midió a través de la remisión de las lesiones propias de la psoriasis de la siguiente manera:

Empeoramiento- aparición de más lesiones.

Sin cambio- las lesiones permanecen igual.

Ligera mejora- cuando los criterios numéricos de evaluación disminuyan un grado de intensidad.

Moderada mejora- cuando los criterios disminuyeron 2 grados o desaparición de algunas lesiones.

Remisión - cuando disminuyeron 2 a 3 grados con desaparición del 90% de las lesiones.

MANEJO DE LOS MEDICAMENTOS.

A los pacientes del primer grupo se les proporcionó tubos de ungüento de antralina al 2% indicando que su aplicación sería progresiva de la siguiente manera: durante los dos primeros días de aplicación del ungüento durante 10 minutos, seguido de lavado de la zona. Los siguientes dos días aplicarlo durante 20 minutos y los siguientes dos días aplicarse el medicamento 30 minutos. Si después de 30 minutos de aplicación no se presenta irritación se continuará la aplicación diaria de la misma forma y tiempo. Después de pasado el tiempo de aplicación se indica que se lave la piel y que se aplique linimento oleocalcáreo como lubricante.

A los pacientes del segundo grupo se les proporcionó tarros de alquitrán de hulla al 4% en vaselina, para aplicarse diariamente por la noche e indicando que al día siguiente lave con agua y jabón de tocador, posteriormente linimento oleocalcáreo.

No se permitió el uso de otros tratamientos antipsoriásicos en forma combinada. Cualquier otro tratamiento tópico o sistémico antipsoriásico debería descontinuar por lo menos un mes antes.

El control de los pacientes se realizó mediante citas periódicas de cada mes hasta la resolución de su dermatosis o hasta un periodo de 6 meses.

RESULTADOS.

Se seleccionaron un total de 103 pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de psoriasis. De los 103 pacientes 70 fueron de sexo masculino y 33 de sexo femenino. Las edades variaron de 14 a 77 años, con un promedio de 38.04 años de edad. La evolución de su enfermedad varió desde 15 días hasta 30 años, con un promedio de 4.9 años de tiempo de evolución. Las variedades clínicas fueron:

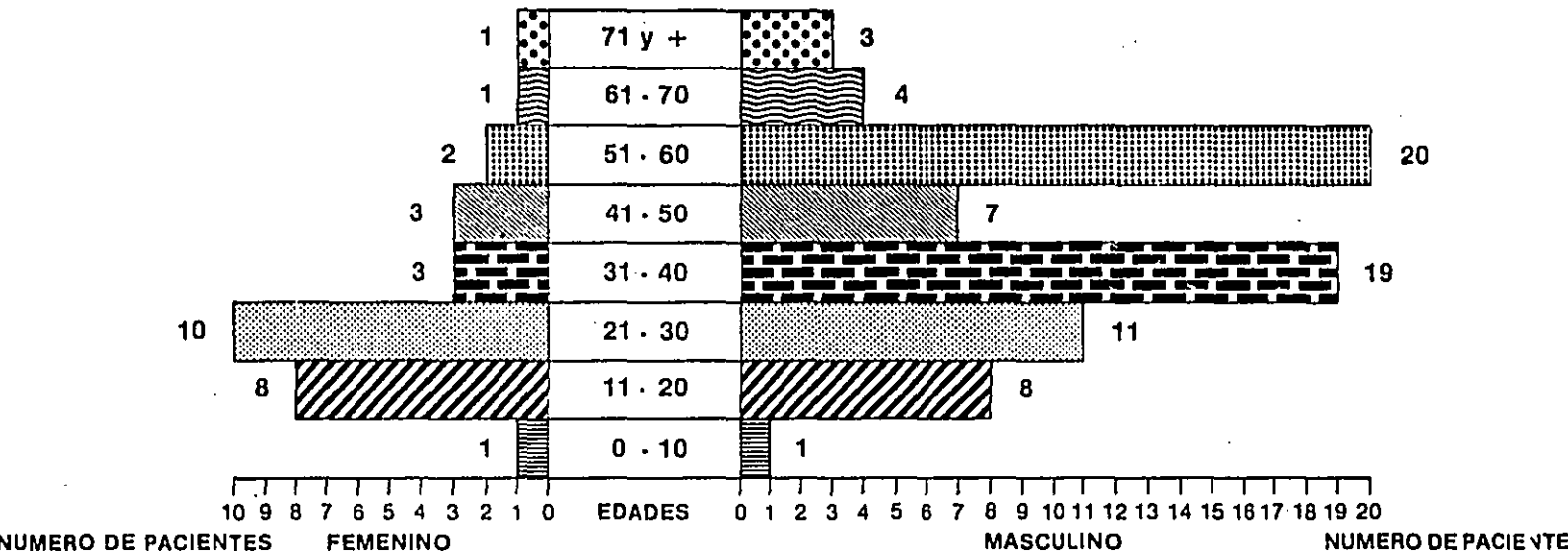
psoriasis en placas (68 pacientes), psoriasis en gotas (10 pacientes), psoriasis oestrúcea (3 pacientes), psoriasis palmoplantar (2 pacientes), y psoriasis invertida (1 paciente).

En cuanto a la topografía las zonas más afectadas en orden de frecuencia --- fueron:

Tronco (70 pacientes), codos (69 pacientes), piernas (68 pacientes), piel cabelluda (64 pacientes), muslos (64 pacientes), región lumbosacra (61 pacientes), rodillas (48 pacientes), antebrazos (42 pacientes), brazos (27 pacientes), palmas y plantas (2 pacientes) (figura 1 y 2).

De los 103 pacientes 53 fueron incluidos en el grupo de I para ser tratados con antralina y 50 pacientes en el grupo II para ser tratados con alquitrán de hulla.

FIG. 1

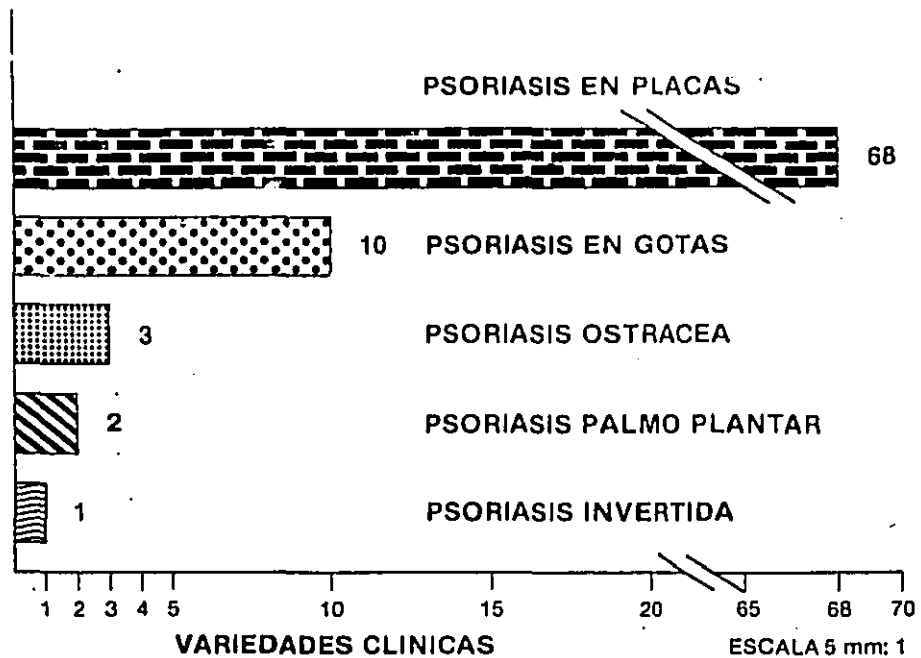


NUMERO DE PACIENTES POR GRUPO ETARIO

ESCALA 5 mm: 1

FIG. 2

VARIEDAD CLINICA



GRUPO I

Los pacientes del grupo I fueron tratados con ungüento de antralina al 2% - con aplicaciones tópicas progresivas de 10, 20 y 30 minutos cada dos días. En este grupo se incluyeron originalmente 53 pacientes, de los cuales desertaron en la primera semana del estudio 7 pacientes, por lo que quedaron solamente 46 pacientes.

Las variedades clínicas de psoriasis que se observaron en este primer grupo fueron las siguientes:

Psoriasis en placas	40 pacientes
Psoriasis en gotas	4 pacientes
Psoriasis palmo-plantar	1 paciente
Psoriasis ostraacea	1 paciente

Los pacientes de este grupo fueron seguidos durante 5 a 31 semanas.

Durante el primer mes de tratamiento 30.4% (14 pacientes) habían alcanzado una mejoría importante: en un mismo período el 24% (11 pacientes) presentó una mejoría moderada, un 30% mejoría leve y un 15.2% (7 pacientes) no se presentó cambios. En el segundo mes el porcentaje de pacientes con mejoría importante aumentó a 54.5% (25 pacientes), 19.5% (9 pacientes) presentó mejoría moderada y otro 19.5% mejoría leve. Un 6.5% (3 pacientes) permanecían aun sin cambios. Fig. 3.

Un 17.3% (8 pacientes) alcanzó la remisión hasta el tercer o cuarto mes de tratamiento y un 2% (1 paciente) remitió hasta el quinto mes de tratamiento.

Al final del seguimiento de estos pacientes el 74% (34 pacientes) alcanzaron una remisión completa o muy importante, 13% (6 pacientes) mejoría moderada, 6.5% (3 pacientes) mejoría leve y otro 6.5% persistieron sin cambios o habían empeorado. Fig. 4'

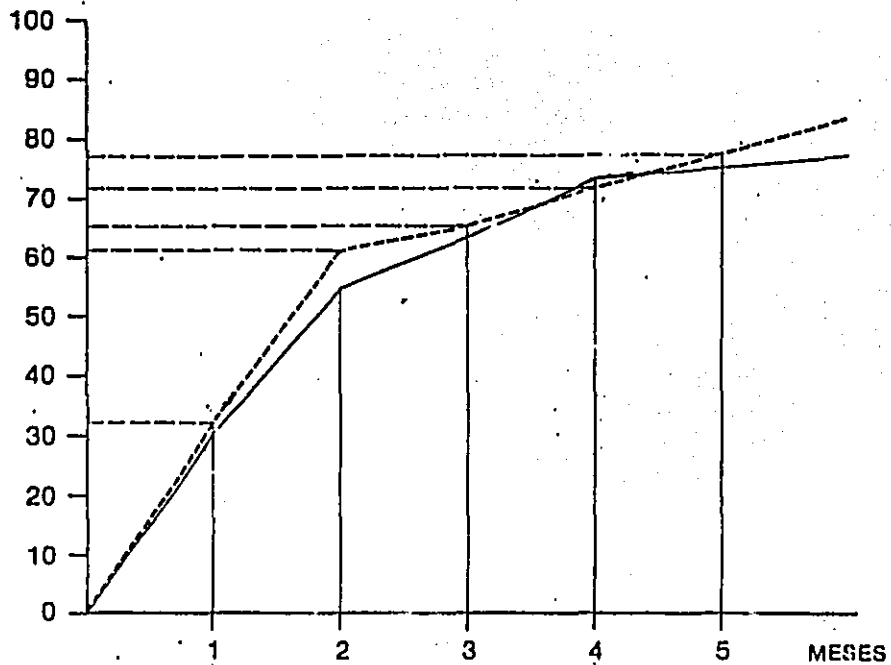
De todos estos pacientes 24% (11 pacientes) completó un mes de tratamiento, 15.2% (7 pacientes) completó 2 meses de tratamiento, 19.5% (9 pacientes) completaron 3 meses, 10.8% (5 pacientes) completaron 4 meses y 30.4% (14 pacientes) completaron de 5-7 meses de tratamiento.

Todos estos valores son considerando únicamente los 46 pacientes que continuaron en el estudio. Si tomamos en cuenta los 53 pacientes originales, obtenemos los siguientes valores al final del seguimiento: 64.15% con remisión, 11.23% con mejoría moderada, 5.6% con mejoría leve, 5.6% empeoraron y 13.2% desertaron. Fig. 5

FIG. 3

% DE PACIENTES
CON GRAN MEJORIA
O REMISION

ESCALA: 1 cm: 10%



ESCALA 2 cms: 1

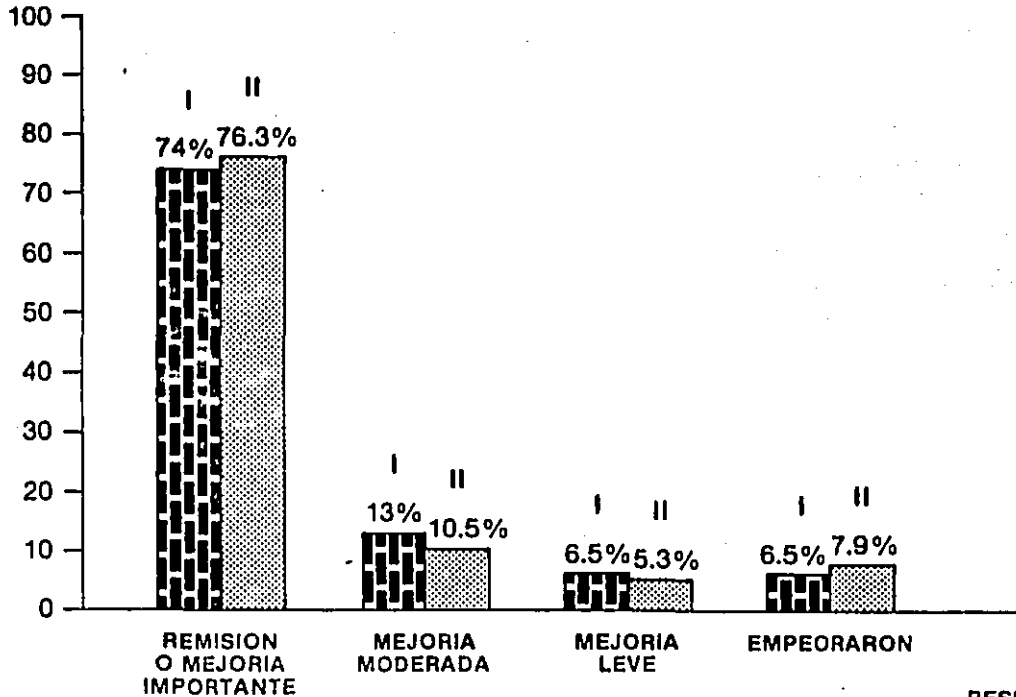
— GRUPO TRATADO CON ANTRALINA
- - - GRUPO TRATADO CON ALQUITRAN DE HULLA

FIG. 4

PACIENTES TRATADOS

% DE PACIENTES

ESCALA: 1 cm: 10%



RESULTADOS
AL FINAL DEL
SEGUIMIENTO

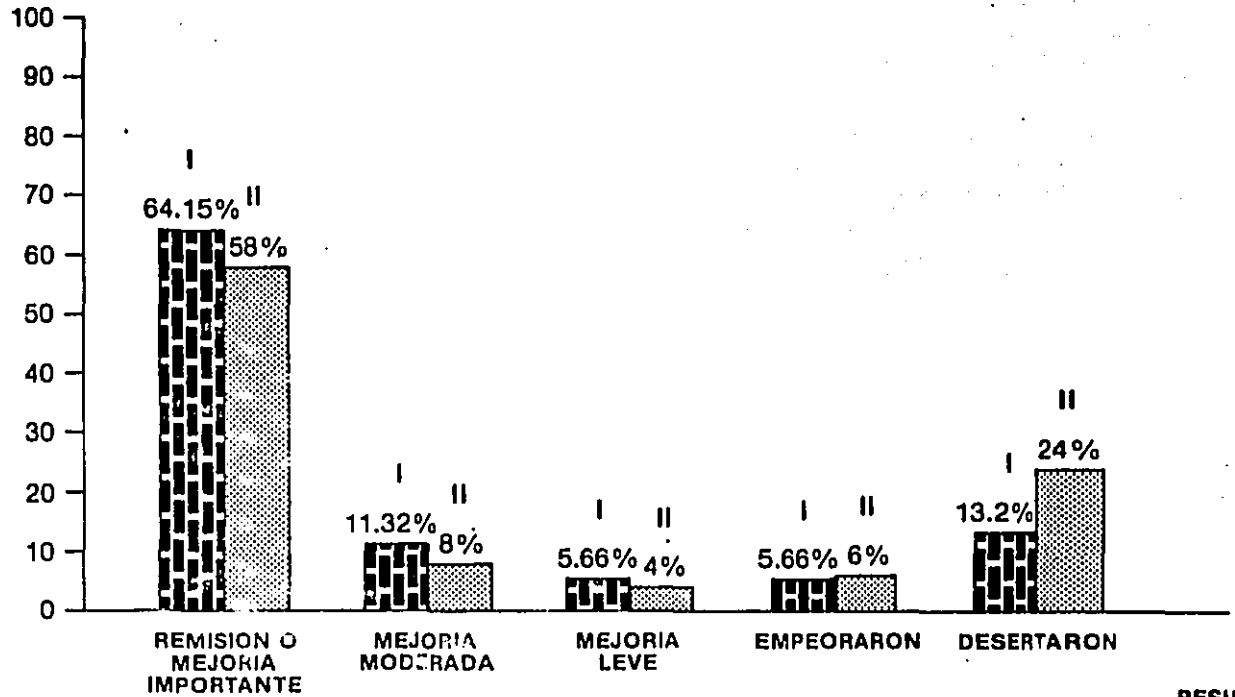
I: GRUPO ANTRALINA 46 PACIENTES
II: GRUPO ALQUITRAN DE HULLA 38 PACIENTES

FIG. 5

PACIENTES ESTUDIADOS

% DE PACIENTES

ESCALA: 1 cm: 10%



I: GRUPO ANTRALINA 53 PACIENTES
 II: GRUPO ALQUITRAN DE HULLA 50 PACIENTES

RESULTADO
 AL FIN. L DE
 SEGUIV 'ENT

Señalaremos que el seguimiento de algunos pacientes fue muy largo (5 a 7 meses) debido a que muchos de estos pacientes presentaban grandes y numerosas placas, cubiertas de escama muy gruesa por lo cual la respuesta clínica al tratamiento fue lenta, sin embargo la mayoría alcanzó importante mejoría al final del seguimiento.

Con respecto a los 3 pacientes que al final habían empeorado, señalaremos algunos aspectos de su evolución. Uno de ellos, femenino de 17 años de edad, había mejorado hasta el tercer mes, posteriormente presentó datos de irritación perilesional y aparición de nuevas lesiones en estos sitios (fenómeno de Köbner), después de dos meses más de tratamiento continuaba empeorando y se le cambió el medicamento. Otro paciente, masculino de 55 años de edad no mostró cambios importantes de su dermatosis desde el inicio del tratamiento, en el primer mes, aumentaron sus lesiones tanto en piel sana como en zonas de irritación. Refirió que se puso la antralina hasta una hora de duración por día sin notar cambios en las placas de psoriasis. Fue seguido durante 3 meses más sin encontrar mejoría de su dermatosis. El último paciente, masculino de 60 años, también presentó aumento de las placas en las zonas de irritación dentro del primer mes de tratamiento.



FOTO 7. Paciente masculino de 53 años, que presenta grandes placas psoríásicas en cara posterior de tronco antes de iniciar tratamiento.

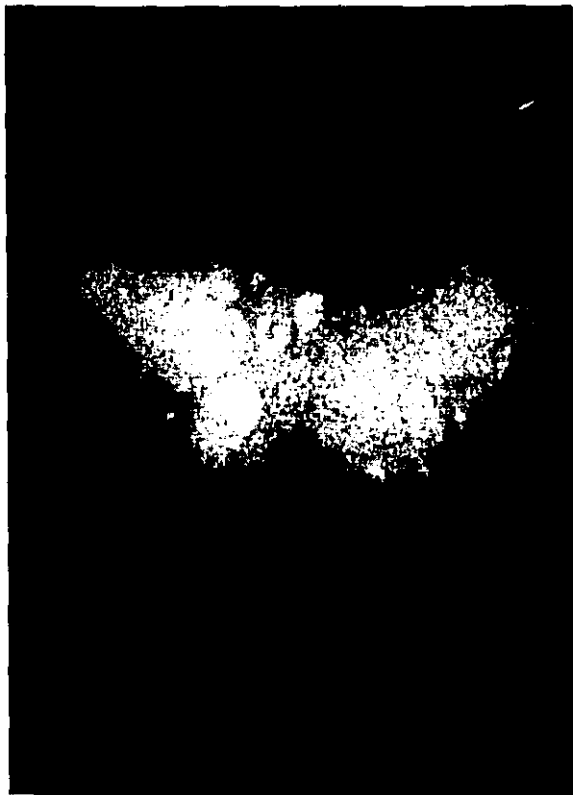


FOTO . El mismo paciente de la foto anterior después de 3 meses de tratamiento con antralina al 2% tópica. Han desaparecido la mayoría de las lesiones persistiendo tan solo manchas hipocrómicas residuales.



FOTO . *Paciente masculino de 46 años que presenta numerosas placas psoríásicas ovales en la cara anterior del tronco antes de iniciar el tratamiento.*

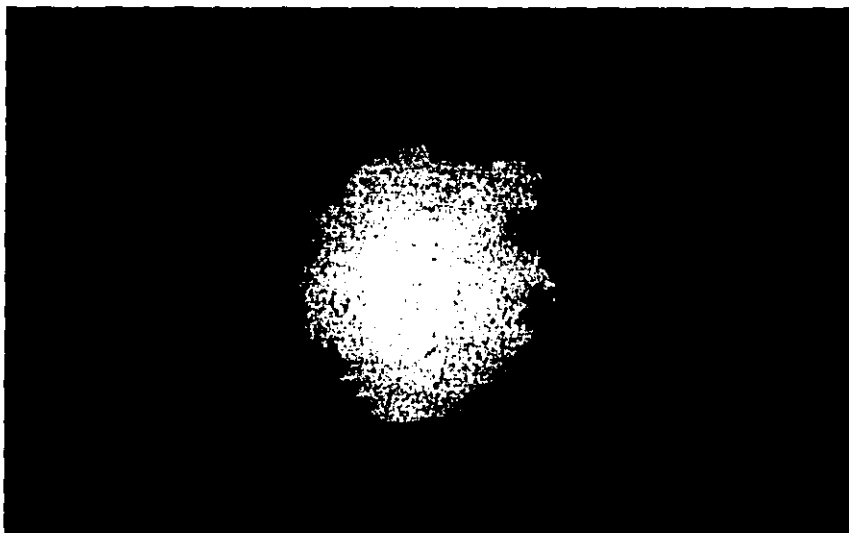


FOTO . El mismo paciente de la foto anterior después de 3 meses de tratamiento con antralina al 2% tópica. Se observa desaparición de la mayoría de las lesiones, quedando algunas placas puntiformes y numerosas manchas hipocrómicas residuales.

Efectos Secundarios.

Los efectos secundarios que se presentaron en el grupo de pacientes tratados con antralina fueron:

Hiperpigmentación en el 52.1% (24 pacientes)

Prurito en el 45.6% (21 pacientes)

Ardor en el 43.5% (20 pacientes)

Eritema perilesional en el 43% (20 pacientes)

Solamente un 6.5% (3 pacientes) permanecieron asintomáticos a lo largo del tratamiento. Fig. 6.

Todos los síntomas y signos colaterales se presentaron dentro de la primera a la quinta semana de tratamiento, al cabo del segundo mes de tratamiento la mayoría de los pacientes estaba asintomático. El primer síntoma en desaparecer fue el eritema perilesional, seguido del ardor y la hiperpigmentación. El prurito fue el síntoma colateral que más persistió en aquellos pacientes que lo presentaron.

Solo en 7 pacientes las molestias hicieron necesario el suspender por 2 a 3 días el tratamiento, pero una vez reanudado fue tolerado adecuadamente. Cabe señalar que cuatro de estos pacientes presentaron exacerbación moderada del cuadro psoriásico sobre todo en los sitios donde se observó eritema perilesional y ardor. Al reanudar el tratamiento se logró la remisión tanto de placas iniciales como de las nuevas. En otro paciente se observó empeoramiento en el 2º. mes de seguimiento, se continuó con el tratamiento y 1 mes después presentó mejoría del cuadro, posteriormente logró la remisión de las lesiones.

A todos estos pacientes se les realizaron pruebas de Función Hepática (TGO, TGP, Bilirrubinas), las cuales resultaron normales, antes y durante el tratamiento.



FOTO . Paciente masculino que presenta lesiones de psoriasis en involución, las cuales van dejando manchas hipocrómicas durante el primer mes de tratamiento, también manifiesta efectos secundarios caracterizados por eritema perilesional, provocado por la aplicación de la antralina más allá de las lesiones de psoriasis.



FOTO . Pacientes femenino tratada con antralina y que al final del tratamiento presentó como efecto secundario hiperpigmentación cutánea, lo que hace resaltar las manchas hipocrómicas residuales localizadas en los sitios donde hubo placas psoriásicas.

GRUPO 11.

Los pacientes de este grupo fueron tratados con pomada de alquitrón de hulla al 4% en vaselina, en aplicación tópica por la noche. Inicialmente se habían incluido 50 pacientes, de los cuales, 12 desertaron en la 1er. semana, quedando el grupo con 38 pacientes. Las variedades clínicas que se observaron fueron las siguientes:

PSORIASIS EN PLACAS:	28 PACIENTES.
PSORIASIS EN GOTAS:	6 PACIENTES.
PSORIASIS OSTRACLA:	2 PACIENTES.
PSORIASIS PALMOPLANTAR:	1 PACIENTE.
PSORIASIS INVERTIDA:	1 PACIENTE.

Los pacientes de este grupo fueron seguidos durante 5 a 27 semanas.

Durante el primer mes de tratamiento 31.5% (12 pacientes) obtuvo una mejora importante, 42.1% (16 pacientes) mejora moderada, 13.2% (5 pacientes) mejora leve y 13.2% sin cambios. En el 2º. mes los pacientes con gran mejora aumentaron al 60.5% (23 pacientes), 18.4% (7 pacientes) continuaban con mejora moderada, 7.9% (3 pacientes) con mejora leve y 10.5% (4 pacientes) empeoraron o estaba sin cambios. Un 10.5% (4 pacientes) alcanzó gran mejora entre el 3er. y 4º. mes, un 5.3% (2 pacientes) hasta el 5º. mes de tratamiento. (Fig. 3).

Al final del seguimiento el 76.3% (29 pacientes) había alcanzado remisión --- completa o gran mejora, 10.5% mejora moderada, 5.3% mejora leve y 7.9% (3 pa--- cientes) empeoraron. (Fig. 4).

De todos estos pacientes el 18.4% (7 pacientes) completaron un mes de tratamiento, un 18.4% completó 2 meses, 28.9% (11 pacientes) completó 3 meses, 13.1% (5 : pacientes) completó 4 meses y 21.2% (8 pacientes) completó de 5 a 6 meses de trata- miento.

Los valores anteriores se obtuvieron tomando en cuenta sólo los 38 pacientes que quedaron en este grupo. Considerando los 50 pacientes iniciales, obtenemos los siguientes valores al final del seguimiento: 58% con remisión, 8% con mejora mode- rada, 4% con mejora leve, 6% empeoraron y 24% desertaron. (Fig. 5).



FOTO . Paciente femenino de 65 años que presenta una gran placa eritematoescamosa localizada en el tercio inferior de la cara posterior del tronco, antes de iniciar el tratamiento.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



FOTO . Misma paciente de la foto anterior después de 3 meses de tratamiento con alquitrán de hulla al 4% tópico. La gran lesión que presentaba ha desaparecido casi completamente, quedando discreta hiperpigmentación en la región sacrococelgea.



FOTO . *Paciente masculino de 65 años que presenta una gran placa psorídica localizada en la cara externa del muslo derecho antes de iniciar el tratamiento.*

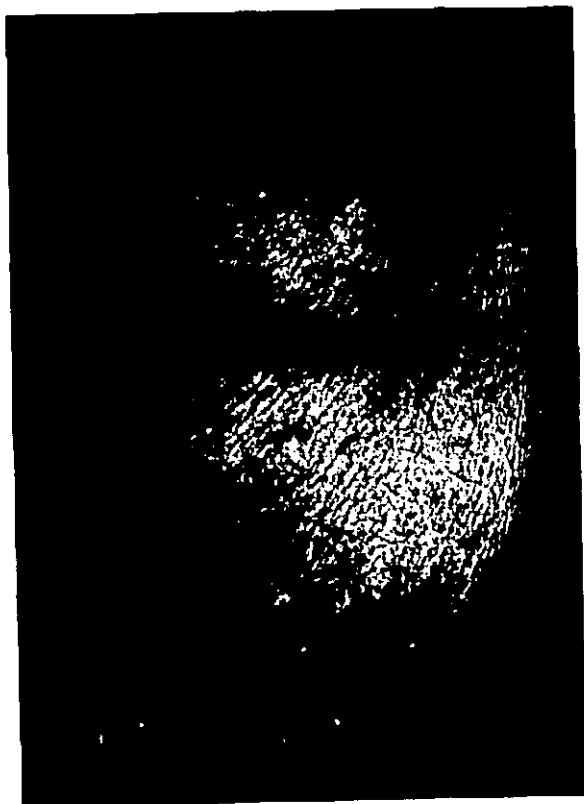


FOTO . Mismo paciente de la foto anterior, después de 3 meses de tratamiento con alquitrán de hulla al 4% tópico. Se observa la desaparición de la lesión quedando tan solo discreta hiperpigmentación.

En relación a los pacientes que empeoraron, estos mostraron el siguiente comportamiento:

Dos de estos pacientes empeoraron después del 1° - 2° mes de tratamiento, sin mejorar posteriormente a pesar de continuar con la aplicación del alquitrán de hulla. El otro paciente mostró empeoramiento desde el inicio de su tratamiento, continuó con la aplicación del alquitrán de hulla sin lograr cambios aparentes en su lesiones. Cabe mencionar que este paciente presentaba la variedad de psoriasis invertida y palmo-plantar.

Estos pacientes fueron seguidos durante 3-5 meses.

EFFECTOS SECUNDARIOS:

En este grupo se presentaron efectos secundarios semejantes a los presentados en el grupo 1. En este caso el síntoma más frecuente y persistente fue el prurito, en el 52.6% (20 pacientes), seguido de la hiperpigmentación en el 13.2% (5 pacientes) y ardor en el 2.7% (1 paciente). (Fig. 6).

El prurito persistió hasta el 2-3 meses de tratamiento, así también la hiperpigmentación provocada por el alquitrán de hulla.

En este grupo hubo un 42.1% (16 pacientes) que permanecieron asintomáticos de efectos colaterales, a lo largo de todo el tratamiento.

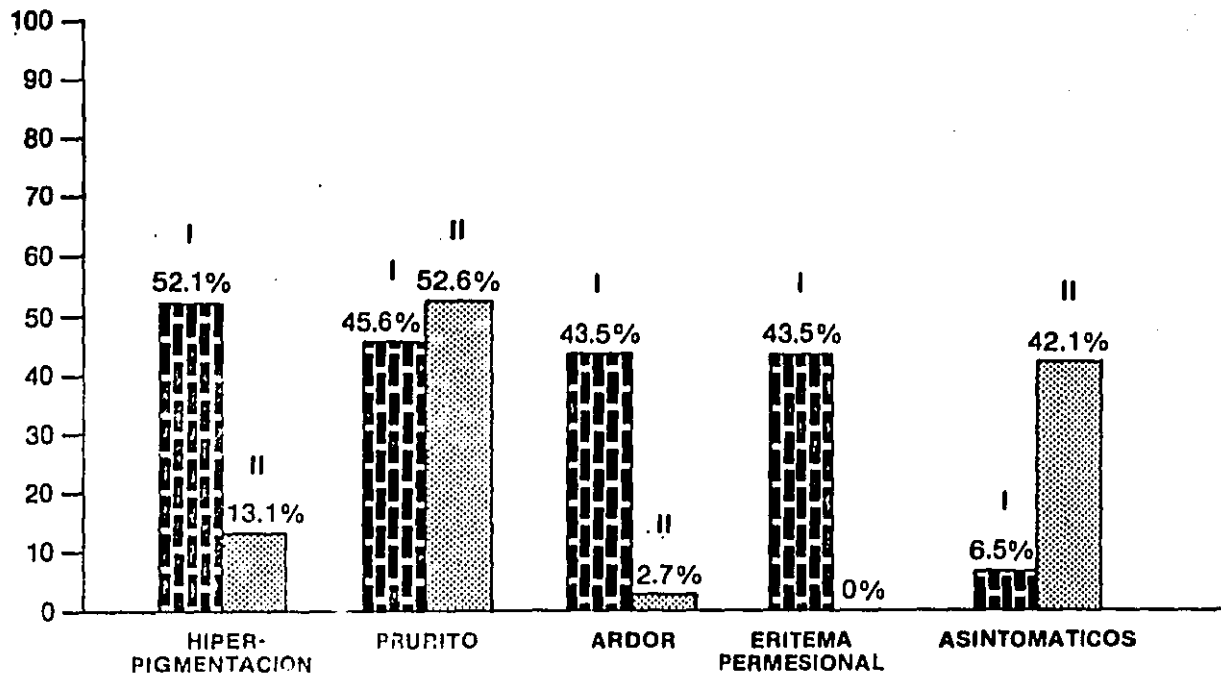
En ninguno de los casos que se presentaron efectos colaterales requirieron -- suspender el tratamiento.

FIG. 6

EFFECTOS COLATERALES

% DE PACIENTES
CON EFECTOS
COLATERALES

ESCALA: 1 cm: 10%



I: GRUPO TRATADO CON ANTRALINA
II: GRUPO TRATADO CON ALQUITRAN DE HULLA

EFECTOS
COLATERALES

CONCLUSIONES Y COMENTARIOS.

La psoriasis es una dermatosis frecuente que generalmente afecta por igual a ambos sexos, (9, 88) sin embargo en nuestra muestra predominó en el sexo masculino 2:1 sobre el sexo femenino. (Fig. 1).

En los grupos de edades se observó que hubo una predominancia entre los 31--40 años y los 51-60 años, así también entre los 21-30 años, con un promedio de --- 38.04 años. Como se puede observar afecta principalmente la 3a. y 4a. décadas de la vida, en esta muestra. (9, 85, 261). En cuanto a variedad clínica, como en otras series, predominó la Psoriasis en placas, con 68 pacientes. Por su topografía en los pacientes estudiados, afectó en orden de frecuencia: tronco, codos, --piel cabelluda, extremidades inferiores, brazos y antebrazos.

En relación a los efectos terapéuticos observados con los medicamentos empleados podemos considerar que la Antralina muestra una rápida mejoría de las lesiones, dentro del 1er. - 2º. mes de aplicación, la mayoría de nuestros pacientes requirió de 3-4 meses para completar la remisión con este medicamento. Sin embargo hubo algunos pacientes que requirieron de 5-7 meses para alcanzar la remisión completa. Consideramos que esto se debió a una respuesta propia del paciente, ya que la mayoría respondió a la medicación rápidamente, y otros aunque respondieron también en forma rápida al inicio del tratamiento, posteriormente presentaron algunas placas psoriásicas rebeldes al tratamiento, lo cual, hizo que se prolongara.

La Antralina por ser una sustancia activa, no está exenta de provocar efectos colaterales, (115, 140) y de acuerdo a los resultados que obtuvimos, estos efectos son similares a los provocados por un irritante primario, en este caso reportados como ardor, eritema y prurito principalmente. Aunque muchos pacientes presentaron efectos colaterales, podemos decir que estos fueron bien tolerados y desaparecieron pronto, sin discontinuar el tratamiento una vez que el paciente se habituó al medicamento. (262).

También en relación a los efectos colaterales, observamos que en algunos pacientes se exacerbó la dermatosis a expensas de las zonas que presentaron irritación (230). Tal parece que, a pesar de la acción antipsoriásica propia de la Antralina, en estos casos no impidió la presentación de un fenómeno isomórfico en la piel irritada, con aumento de las placas de psoriasis. Esta reacción contribuyó --incluso al empeoramiento de algunos casos, motivando la discontinuación del tratamiento. Cabe mencionar que en la mayoría de estos casos, una vez que disminuyeron los datos de irritación se logró la remisión de las nuevas placas psoriásicas, así como, de las lesiones originales, sin discontinuar el uso de la antralina (230, --262).

Todo lo anteriormente señalado nos hace suponer que en nuestros pacientes se presentó una respuesta individual de idiosincrasia ante el medicamento.

El alquitrán de hulla es un medicamento que ha probado su eficacia antipsoriásica a través del tiempo. También en los pacientes tratados con alquitrán de hulla se observó una rápida mejoría de los enfermos dentro del 1º. - 2º. mes de aplicación, de tal modo que se requirieron de períodos más breves de aplicación, --siendo el máximo de 5 meses aproximadamente para lograr la remisión de la dermatosis.

También en el grupo de alquitrán se observaron pacientes que presentaron resistencia al tratamiento, lo cual, se manifestó desde el inicio de la terapéutica. En 2 pacientes se presentó empeoramiento entre el 1er. 2º. mes de tratamiento y otro no presentó respuesta desde su inicio.

Los efectos colaterales observados en este grupo, fueron en mucho menor grado, siendo también tolerados en forma adecuada. Ninguno de los pacientes requirió discontinuar el tratamiento. Cabe mencionar que en este grupo hubo un número importante de pacientes asintomáticos de efectos colaterales a lo largo del tratamiento. Siendo la única queja lo antiestético de la pomada y el hecho de manchar severamente las ropas y la piel del paciente.

Podemos decir en términos generales que el alquitrán de hulla es un excelente tratamiento antipsoriásico, en comparación con muchos otros medicamentos, con pocos efectos colaterales y pronta remisión de las lesiones. (9, 204).

La antralina consideramos que es una buena alternativa para el tratamiento de la psoriasis. Tiene acción rápida y efectiva, casi a la par con el alquitrán de hulla; a pesar de que provoca algunos efectos colaterales, estos desaparecen rápidamente y es bien tolerada. (115, 206).

Por otra parte, podemos considerar ciertas ventajas de la antralina sobre el alquitrán de hulla. Su aplicación se efectúa en periodos de tiempo breves, siendo cómodo para el paciente ya que lo libera de aplicaciones prolongadas durante el día o la noche. Se presenta en un vehículo fácil de aplicar, causa menos manchas a la ropa y piel del paciente, siendo fácil de retirar; a diferencia del alquitrán de hulla que generalmente se formula en vaselina, que es un vehículo grasoso y adherente.

Todo esto hace que la aceptación del medicamento sea mayor, y rehuya menos su aplicación, continuando en forma más constante la terapéutica, esto va en correlación con el número de deserciones que observamos en cada grupo durante el estudio.

También podemos mencionar que la antralina causa cambios evidentes y más marcados desde las primeras aplicaciones que el alquitrán de hulla, el cual, aunque provoca rápida mejoría esta se observa al final del primer mes de tratamiento.

El alquitrán de hulla a largo plazo conserva un lugar preponderante en el tratamiento de la psoriasis, con pocos efectos colaterales y comprobada eficacia. La antralina viene a ser una excelente alternativa por su rápida acción y su eficacia en la mayoría de los casos, aumentando así el arsenal terapéutico del Dermatólogo para el manejo de los pacientes con esta enfermedad.

Desafortunadamente el estudio realizado estuvo limitado a la valoración de una sola concentración de la antralina, que fue del 2%, debido a que no se pudo contar con el material necesario para ello. Hubiera sido de gran interés el valorar los efectos clínicos de una o varias concentraciones más, (115, 262, 263) estableciendo la concentración o las concentraciones más efectivas. Sin embargo esto podría ser el motivo de nuevas investigaciones de este medicamento en nuestro medio.

Es importante señalar que las pruebas de Función Hepática (TGO, TGP, Bilirrubinas) realizadas a los pacientes tratados con antralina, todos los resultados fueron normales, lo que concuerda con los reportes de la literatura a este respecto, indicando que la antralina tópica no tiene efecto hepatotóxico (115, 230, 263).

B I B L I O G R A F I A

- 1 - ARLLS, D. J., KATTAN-GYRON, J: PSORIASIS TREATMENT AT THE DEAD SEA: A NATURAL SELECTIVE ULTRAVIOLET PHOTOTHERAPY; J AM ACAD DERMATOL., 12(4): 634-643, 1985.
- 2 - ADACHI, K. ET AL: EPIDERMAL CYCLIC GMP IS INCREASED IN PSORIASIS LESIONS. J. INVEST. DERMATOL., 76: 19-20, 1981.
- 3 - ALY, R., MATBACH, H. I., MANDEL, A: BACTERIAL FLORA IN PSORIASIS., BR. J. DERMATOL., 95:603-606, 1976.
- 4 - ALLEN, B. R., BENOXAPROFEN AND SKIN., BR. J. DERMATOL. 109:361-364, --- 1983.
- 5 - ALLEN, B. R., LITTLEWOOD, S.M: BENOXAPROFEN: EFFECT ON CUTANEOUS LESIONS IN PSORIASIS., BR. MED. J. 285:1241. 1982.
- 6 - ANCONA, A., FERNANDEZ-DIEZ, J., BELLAMY, C: OCUPATIONALLY INDUCED PSORIASIS., DERM BERUF UMWELT., 134(3): 71, 1986.
- 7 - ANDERSON, R. C: DIALYSIS TREATMENT OF PSORIASIS., ARCH. DERMATOL., 117: 67-68, 1981.
- 8 - ANDERSON, R. F; VOORHEES, J.J: METABOLIC ASPECTS OF PSORIASIS: THE BASIS OF SPECIFIC THERAPY., POSTGRAD MED., 67:135-149, 1980.
- 9 - ANDERSON, T. F: EN CALLEN, J. P: CLINICAS MEDICAS DE NORTEAMERICA: TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DERMATOLOGICAS., INTERAMERICANA, MEXICO., 1982, PP: 749-769.
- 10 - ANDERSON, T. F., VOORHEES, J. J: PSORIASIS AND ARTHRITIS., CUTIS., 21:- 709, 1978.
- 11 - ARENAS, R: DERMATOLOGIA: ATLAS, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO., MCGRAW-HILL, MEXICO., 1987. PP: 480-486.
- 12 - ARNDT, K. A: MANUEL DE TERAPEUTICA DERMATOLOGICA., ED MED. PANAMERICANA NA., MADRID, ESP., 1984. PP: 223-239.
- 13 - ARNETZ, G.B., FJELLNER, B., ENEROTH, P., KPLLNER, A: STRESS AND PSORIASIS: PSYCHOENDOCRINE AND METABOLIC REACTIONS IN PSORIATIC PATIENTS DURING STANDARDIZED STRESSOR EXPOSURE., PSYCHOSOM MED., 147(6): 528-541,-
- 14 - ARON-BRUNETTERE, R., ET AL: GUIA TERAPEUTICA DERMATOLOGICA., MASSON S. A., MEXICO., 1985. PP:328-332.
- 15 - ASHHURST, P. J. C: RELAPSING PUSTULAR ERUPTIONS OF THE HANDS AND FEET., BR. J. DERMATOL., 76: 169. 1964.
- 16 - ATHERTON, D., WELLS, R., LAURENT, M: RAZOXANE (ICRF 159) IN THE TREATMENT OF PSORIASIS., BR. J. DERMATOL. 102: 307-317. 1980.
- 17 - BADEN, H. P., KUBILUS, J., MacDONALD, M. D: NORMAL AND PSORIATIC KERA--

- TINOCYTES AND FIBROBLAST COMPARED IN CULTURE., J. INVEST.DERMATOL., 76: 53-55, 1981.
- 18 - BAKER, H. AND WILKINSON, D. S: IN ROOK, A: DERMATOLOGY TEXTBOOK., --- BLACKWELL SCIENTIFIC PUBLICATIONS., LONDON. 1979. PP: 1192-1234.
 - 19 - BAR-ELI, M. ET AL: MONOCYTE FUNCTION IN PSORIASIS. J. INVEST DERMATOL., 73:147-149, 1979.
 - 20 - BARRY, M. C., LEMONT, H., WITOKOWSKI, J. A: LESION PATTERN OF PSORIASIS OF THE FEET, ITS RELATIONSHIP TO THE NORMAL WEIGHT-BEARING FORCE CURVE., INTER. J. DERMATOL., 26:(2):115-116. 1987.
 - 21 - BAXTER, D. L. AND STOUGHTON, R. B: MITOTIC INDEX OF PSORIATIC LESIONS - TREATMENT WITH ANTHRALIN, GLUCOCORTICOSTEROID AND OCCLUSION ONLY., J. - INVEST.DERMATOL. 57:410, 1970.
 - 22 - BAUGHMAN R. D., SABEL, R: EMOTIONAL FACTORS IN PSORIASIS: RECENT FINDINGS: IN FARBER, E. M., COX, A. J. (EDS): PSORIASIS, PROCEEDINGS OF THE SECOND INTERNATIONAL SYMPOSIUM., 1971. CHAP. 24. PP: 180-188.
 - 23 - BECHET, E: PSORIASIS A BRIF HISTORICAL REVIEW., ARCH. DERM. SYPH., 33:-327, 1936.
 - 24 - BECKMAN, L. ET AL: GENETIC MARKERS IN PSORIASIS., ACTA DERM. VENEREOL - (STOCKH)., 57: 247-251. 1977.
 - 25 - BERGSTRESSER, P. R., FLETCHER, C. R., STREILEIN, J. W: SURFACE DENSITIES OF LANGERHANS CELLS IN RELATION TO RODENT EPIDERMAL SITES WITH SPECIAL IMMUNOLOGIC PROPIRTIES., J. INVEST.DERMATOL., 74:77-80. 1980.
 - 26 - BERNSTEIN, J. AND LORINCZ, A: SULFONAMIDES AND SULFONES IN DERMATOLOGY - THERAPY., INT. J. DERMATOL., 20(2): 81-88. 1981.
 - 27 - BILLINGHAM, R. E., SILVERS, W. K: TRANSPLANTION AND CUTANEOUS GENETICS., J. INVEST. DERMATOL., 60:509-515, 1973.
 - 28 - BJERKE, J. R., KROGH, H. K., MATRE, R: CHARACTERIZATION OF MONONUCLEAR CELL INFILTRATES IN PSORIATIC LESIONS, J. INVEST. DERMATOL., 71:340-343. 1979.
 - 29 - BLACK, R. L: ARTRITIS PSORIASICA; EN FITZPATRICK T. B. ET AL: DERMATOLOGIA EN MEDICINA GENERAL., ED. MED. PANAMERICANA, MEXICO., 1980. PP:--319-323.
 - 30 - BOER, J., SMEENK, G: EFFECT OF SHORT-CONTACT ANTHRALIN THERAPY ON ULTRAVIOLET B. IRRADIATION OF PSORIASIS., J. AM. ACAD. DERMATOL., 15(2) 198-204, 1986.
 - 31 - BRANDRUP, F. AND GREEN, A: THE PREVALENCE OF PSORIASIS IN DENMARK., ACTA. DER. VENEREOL., 61:344. 1981.
 - 32 - BRANDRUP, F., HAUGE, M., HENNINGSEN, K. AND ERIKSEN, B: PSORIASIS IN - AN UNSELECTED SERIES OF TWINS., ARCH. DERMATOL., 114: 874, 1978.
 - 33 - BRAUN-FALCO, O., CHRISTOPHERS, E: STRUCTURAL ASPECTS OF INITIAL PSORIATIC LESIONS., ARCH. DERMATOL. FORCH., 251: 95-110, 1974.

- 34 - BRAUN-FALCO, O., SCHOECKEL, C: THE DERMAL INFLAMMATORY REACTION IN INITIAL PSORIATIC LESIONS., ARCH. DERMATOL. RES., 258: 9-16, 1977.
- 35 - BRAVERMAN, J. M., COHEN, I. AND OKEEFE, E. O: METABOLIC AND STRUCTURAL STUDIES IN A PATIENT WITH PUSTULAR PSORIASIS (VON ZUMBUSCH) ., ARCH. DERMATOL. 105:189, 1972.
- 36 - BRAVERMAN, I. M., SIBLEY, J: ROLE OF THE MICROCIRCULATION IN THE TREATMENT AND PATHOGENESIS OF PSORIASIS, J. INVEST. DERMATOL., 74:251, 1980.
- 37 - BRAVERMAN, I. M., VEN, A: ULTRASTRUCTURE OF THE HUMAN DERMAL MICROCIRCULATION. II. THE CAPILARY LOOPS OF THE DERMAL PAPILLIAE., J. INVEST. DERMATOL., 68:44-52, 1977.
- 38 - BRENNER, W., GSCHNAIT, F. AND MAYR, W. R: HLA-B13, B17, B37 AND CW6 IN PSORIASIS VULGARIS: ASSOCIATION WITH THE AGE OF ONSET., ARCH. DERMATOL. RES., 262:337-339, 1978.
- 39 - BRIGGAMAN, R. A., WHEELER, C. E. JR.: NUDE MOUSE-HUMAN SKIN GRAFT MODEL. III. STUDIES ON GENERALIZED PSORIASIS., J. INVEST. DERMATOL., 74:262, - 1980.
- 40 - BRION, D. E., RAYNAUD, F., PLET, A., LAURENT, P. AND LEDUC, B: EFFECT OF RETINOIDS ON CAMP-MEDIATED EVENTS IN HUMAN PSORIATIC FIBROBLAS; IN SAURAT, J. H. ET AL: RETINOIDS: NEW TRENDS IN RESEARCH AND THERAPY., -- RETINOID SYMP., GENEVA. 1985. PP: 189-193.
- 41 - BROWN, R. A., WEIS, J. B., TOMLINSON, I. W: ANGIOGENIC FACTOR FROM SYNOVIAL FLUID RESEMBLING THAT FROM TUMORS., LANCET., 1:682, 1980.
- 42 - CALABRESI, P. AND PARKS, E. R: AGENTES DE ALQUILACION, ANTIMETABOLITOS, HORMONAS Y OTROS AGENTES ANTIPROLIFERANTES; EN GOODMAN S. L., GILMAN A: BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA., INTERAMERICANA, MEXICO ., 1978. PP: 1053-1098.
- 43 - CALABRESI, P., TURNER, R. W: BENEFICIAL EFFECTS OF TRIACETYL AZAURIDINE IN PSORIASIS AND MYCOSIS FUNGOIDES., ANN. INTERN. MED., 64:352-371, --- 1966.
- 44 - CALLEN, J. P: INTRALESIONAL CORTICOSTEROIDS., J. AM. ACAD. DERMATOL., - 4:149, 1981.
- 45 - CAMENSIHD, M., GEIGER, J. M., SAURAT, J. H: CLINICAL EFFECACY OF RO 10-1670, THE MAIN METABOLITE OF TIGASON. A PILOT STUDY IN PSORIASIS; IN SAURAT, J. H. (ED): RETINOIDS: NEW TRENDS IN RESEARCH AND THERAPY ., -- RETINOIDS SYMP. GENEVA, 1985. PP:305-308.
- 46 - CAMISA, C. H., EISENSTAT, B., ROGAZ, A., WEISSMAN, G: THE EFFECTS OF RETINOIDS ON NEUTROPHIL FUNCTION IN VITRO., J. AM. ACAD., 6:620-629, -- 1982..
- 47 - CATTANEO, M., DE THIERRY, G., BETTI, R., LODI, A., MARMINI, A; PSORIASIS AND DAY HOSPITAL. CLINICAL AND THERAPEUTIC CONSIDERATIONS CONCERNING 104 CASES., MINERVA MED., 23:77(26): 1271-1275, 1986.
- 48 - CAVEY, D., CARON, J. C. AND SHROOT, B: ANTHRALIN: CHEMICAL INSTABILITY AND GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE INHIBITION., BR. J. DERMATOL., -- 105(SUPP 20): 15-17, 1981.

- 49 - CHAMBERS, D. A., BROWN, J. M: MOLECULAR HETEROGENEITY OF PLASMINOGEN -- ACTIVATOR IN EPIDERMAL CELL CULTURES., CLIN. RES., 28: 565 A, 1980.
- 50 - TEN, D. T: HUMAN PREGNANCY EXPERIENCE WITH THE RETINOLDS; IN SAURAT J. H. ET AL. (EDS): RETINOLDS: NEW TRENDS IN RESEARCH AND THERAPY., RETI-- NOLDS SYMP., GENEVA., 1985. PP: 398-406.
- 51 - CHOVANIL, O., JABLONSKA, S: PRE-PIN-POINT PAPULES: CHANGES PRECEDING - PIN-POINT LESIONS OF PSORIASIS., ACTA DERM. VENEREOL (SUPPL. 85)., 59:- 39-45, 1979.
- 52 - CLOT, J., GUILLOU, J. J., ANDARY, M: T-LYMPHOCYTES SUBPOPULATIONS IN -- PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS WITH PSORIASIS., J. INVEST. DERMATOL., 74: 446, 1980.
- 53 - COMAISH, S: INGRAM METHOD OF TREATING PSORIASIS., ARCH. DERMATOL., 92:- 56, 1965.
- 54 - CORMANE, R. H., HUNYADI, J., HAMERLICK, F: THE ROLE OF LYMPHOID CELLS - AND POLYMORPHONUCLEAR LEUKOCYTES IN THE PATHOGENESIS OF PSORIASIS., J.- DERMATOL., 3:247-259, 1976.
- 55 - CORNELL, R. C., STOUGHTON, R. B: USE DE GLUCOCORTICOSTEROIDS IN PSORIA- SIS., PHARMACOL THER., 11: 497, 1980.
- 56 - CORRAL, G. M. E: ESTUDIO SEMICERRADO COMPARATIVO SIMULTANEO: D. D. S. - VS. MECLOFENAMATO DE SODIO EN PSORIASIS., TESIS. CENTRO DERMATOLOGICO - PASCUA, MEXICO., 1985.
- 57 - CORRALES, P. II: DIAMINO DIFENIL SULFONA EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIA- SIS., DERMATOLOGIA REV. MEX.
- 58 - COX, A. J: MAST CELLS IN PSORIASIS; IN FARBER E. M., COX, A. J. (EDS):- PSORIASIS, PROCEEDINGS OF THE SECOND INTERNATIONAL SYMPOSIUM., STANFORD, CALIF., 1971. PP: 36-43.
- 59 - COX, A. J. AND WILSON, W: HISTOLOGIC VARIATION IN LESION OF PSORIASIS., ARCH. DERMATOL., 106:503, 1972.
- 60 - CRAM, D. L: PSORIASIS: CURRENT ADVANCES IN ETIOLOGY AND TREATMENT., J.- AM. ACADE. DERMATOL., 4:1, 1981.
- 61 - CRITCHER, N., ROSENBERG, W., BELEN, P: ORAL NYSTATIN IN THE TREATMENT - OF PSORIASIS., ARCH. DERMATOL., 120(4): 435-436, 1984.
- 62 - CLUTER, L. E., BERNSTEIN, J. E. AND SOLTANI, K: TRIZYGOTIC TRIPLETS AND DIZYGOTIC TWINS IN A FAMILY WITH PSORIASIS., ARCH. DERMATOL., 116:718,- 1980.
- 63 - DAHL, M. V: HLA, IA AND THE SKIN: IN DOBSON-THIERS. (ED): THE YEAR BOOK OF DERMATOLOGY., YEAR BOOK MEDICAL PUBLISHERS, CHICAGO., 1980. PP: 13- 43.
- 64 - DAHL, V. M., LINDROOS, W. E., NELSON, R. D: CHEMOKINETIC AND CHEMOTAC-- TIC FACTORS IN PSORIASIS SCALE EXTRACTS., J. INVEST. DERMATOL., 71:402- 406, 1978.

- 65 - DAVER, J. M. ET AL: PARTICIPATION OF MONOCYTE-MACROPHAGES AND LYMPHOCYTES IN THE PRODUCTION OF A FACTOR THAT STIMULATES COLLAGENASE AND PROSTAGLANDIN RELEASE BY RHEUMATOID SYNOVIAL CELLS., J. CLIN. INVEST., 63: 1386-1392, 1979.
- 66 - DEGOS, R., CIVATTE, J., BELICH, S: DERMATOLOGIE., FLAMARION MEDICINE---SCIENCE., PARIS. 1981. PP: 145-164.
- 67 - DEVERGIE, J: TRAITE PRACTIQUE DES MALADIES DE LA PEAU., MASSON, PARIS.-1857.
- 68 - DOBSON, R. L: THE INHERITANCE IN PSORIASIS., ARCH., DERMATOL., 116:657, 1980.
- 69 - DOBSON, R. L: MODE OF INHERITANCE IN PSORIASIS., ARCH. DERMATOL., 117:-251, 1981.
- 70 - DOMINGUEZ-SOTO, L., HIJO, M. T. T., ARNAS, J. J: INTERMITTENT DOSE SCHEDULE OF RETINOIDS (NO 10-9359) FOR LONG-TERM FOLLOW-UP ON PSORIASIS --- (PRELIMINARY REPORT); IN ORFANOS C. E. ET AL (EDS): RETINOIDS, SPRINGER VERLAG., 1981. PP: 175-183.
- 71 - DOMONKOS, A. N: ANDREWS TRATADO DE DERMATOLOGIA., SALVAT, MEXICO. 1982. PP: 228-246.
- 72 - DOYLE, J., PERRY, H., RUBIN, J: TREATMENT OF PSORIASIS WITH N-PHOSPHO--MACETYL-2-ASPARTATE., J. AM. ACAD. DERMATOL., 10(1): 21-24. 1984.
- 73 - DUBERTRET, L., BENTAUX, B., FOSSE, M. AND TOURAINE, R: PSORIASIS: A DEFECT IN THE REGULATION OF EPIDERMAL PROTEASAS, AS SHOWN BY SERIAL BIOPSIES AFTER CANTHARIDIN APPLICATION., BR. J. DERMATOL., 110:405-410, --- 1984.
- 74 - DUBERTRET, L., DEGRUNTON, C., TOURAINE, R: INHIBITION OF NEUTROPHIL MIGRATION BY ETRETINATE AND ITS MAIN METABOLITE., BR. J. DERMATOL., 107:-681, 1982.
- 75 - EDDY, D. D., ASCHEIM, E., FARBER, E. M: EXPERIMENTAL ANALYSIS OF ISO--MORPHIC (KOEBSNER) RESPONSE IN PSORIASIS., ARCH. DERMATOL., 89:579-588,- 1984.
- 76 - ELLIS, C., VOORHEES, J: MECLOFENAMATE (MECLOMEN) THERAPY OF PSORIASIS., J. AM. ACAD. DERMATOL., 8(5):759-760, 1983.
- 77 - ENFORS, W. AND MOLIN. L: PUSTULOSIS PALMARIS ET PLANTARIS., ACTA DERMA--TOVEN., 51:289, 1971.
- 78 - ENGST, R., FRIES. P: CLIMATE THERAPY OF PSORIASIS: CRITICAL EVALUATION. HAUTARZT., 36(1):54-58, 1985.
- 79 - EPINETTE, W. W., PARKER, C. M., LINN-JONES, E. AND GREIST, M. C: MYCO--PHENOLIC ACID FOR PSORIASIS: A REVIEW OF PHARMACOLOGY, LONG-TERM EFFI--CACY, AND SAFETY ., J. AM. ACAD. DERMATOL., 17: 962-971, 1987.
- 80 - EPSTEIN, J. H., FARBER, E. M., NALL. L. ET AL: CURRENT STATUS OF ORAL -PUVA THERAPY FOR PSORIASIS., J. AM. ACAD. DERMATOL., 1:106, 1979.
- 81 - EPSTEIN, W. L: IMMUNOLOGIC FACTORS IN PSORIASIS; IN FARBER E. M., COX,-

- A. J. (EDS): PSORIASIS, PROCEEDING OF THE SECOND INTERNATIONAL SYMPOSIUM., STANFORD, CALIF., 1971, PP: 297-303.
- 82 - EYRE, R. W., KRUEGER, G. G: INTERRELATIONS OF SKIN INVOLVED AND UNINVOLVED WITH PSORIASIS TO INJURY AND DISEASE ACTIVITY: KOEBNER AND REVERSE -- KOEBNER REACTIONS., BR. J. DERMATOL., 106:153-159, 1982.
- 83 - FARBER, E. M., ABEL, E., CHARUWORN, A: RECENT ADVANCES IN THE TREATMENT - OF PSORIASIS., J. AM. ACAD. DERMATOL., 8:311-321, 1983.
- 84 - FARBER, E. M., JACOBS, P. H., NALL, M. L: RELATIONSHIP OF MILD TO SEVERE PSORIASIS., CUTIS., 13:774-777. 1974.
- 85 - FARBER, E. M. AND NALL, M. L: THE NATURAL HISTORY OF PSORIASIS IN 5,600 -- PATIENTS., DERMATOLOGICA., 148:1, 1974.
- 86 - FARBER, E. M., NALL, M. L. AND WATSON, W: NORMAL HISTORY OF PSORIASIS IN 61 TWINS PAIRS., ARCH. DERMATOL. 109:207, 1974.
- 87 - FARBER, E. M., NICKOLOFF, B. J., RECHT, B., FRANKI, J. E: STRESS, SIMETRY AND PSORIASIS: POSSIBLE ROLE OF NEUROPEPTIDES., J. AM. ACAD. DERMATOL., 14(2): 305-311, 1986.
- 88 - FARBER, E. M., VAN SCOTT, E. J: PSORIASIS; EN FITZPATRICK, T. B. ET AL: - DERMATOLOGIA EN MEDICINA GENERAL., ED. MED. PANAMERICANA, MEXICO., 1980.- CAP: 26. PP: 305-318.
- 89 - FARE, P. M., DIFFEY, B. L., MARKS, J. M: PHOTOTHERAPY AND DITHRANOL TREATMENT OF PSORIASIS; NEW LAMPS FOR OLD., BR. MED. J., 24:294(6566):205-207, 1987.
- 90 - FISHER, I. B. AND MAIBACH, H. I: TOPICALLY ACTIVE CHEMOTHERAPY AGENTS IN PSORIASIS: ANTIMOTIC EFFECTS IN HUMAN SKIN; IN FARBER E. M., COX, A. J. (EDS): PSORIASIS, PROCEEDINGS OF THE SECOND INTERNATIONAL SYMPOSIUM., ---- STANFORD, CALIF., 1971. PP: 335-345.
- 91 - FOX, R. H. ET AL: CARDIOVASCULAR, METABOLIC AND THERMONEGULATORY DISTURBANCES IN PATIENTS WITH ERYTHRODERMIC SKIN DISEASE, BR. MED. J., 1:619--1965.
- 92 - FRANKI, J. E., DJUPSUND, B. M., HOPSU-HAVU, V. K: PLASMINOGEN ACTIVATORS - OF PSORIATIC SCALE EXTRACTORS., ARCH. DERMATOL. RES., 261:259-266, 1978.
- 93 - FRANKI, J. E., DJUPSUND, B. M., HOPSU-HAVU, V. K: PLASMINOGEN ACTIVATORS - OF PSORIATIC SCALE EXTRACTS: SEPARATION OF TWO PLASMINOGEN ACTIVATORS BY ISOELECTRIC FOCUSING., ARCH. DERMATOL. RES., 261:259-266, 1978.
- 94 - FRANKI, J. E., HOPSU-HAVU, V. K: HUMAN SKIN PROTEASES., ARCH. DERMATOL. -- RES., 256:113-126, 1976.
- 95 - FRITSCH, P., RAUSCHMEIER, W., ZUSSNER, C: AROTINOID IN PSORIATIC ARTHRO--PATHY; IN SAURAT, J. ET AL (ED). RETINOIDS: NEW TRENDS IN RESEARCH AN -- THERAPY., RETINOIDS SYMPOSIUM, GENEVA., 1985. PP: 189-193.
- 96 - FROST, P., HORWITZ, S. N., CAPUTO, R. V., ET AL:TAR-GEL-PHOTOTHERAPY FOR PSORIASIS, ARCH. DERMATOL., 115: 840, 1979.
- 97 - FYRAND, O: STUDIES ON FIBRONECTIN IN THE SKIN. I. INDIRECT IMMUNOFLUORESCENCE STUDIES IN NORMAL HUMAN SKIN., BR. J. DERMATOL., 101: 263-270, 1979.

- 98 - FYRAND, O: STUDIES ON FIBRONECTIN ON THE SKIN, VI. INTRAEPIDERMAL DEPOSITIONS IN VULGAR PSORIASIS, LUPUS ERYTHEMATOSUS, BULLOUS PEMPHIGOID AND DERMATITIS HERPETIFORMIS., ACTA DERM., 60: 393-398, 1980.
- 99 - GALOSI, A., PULLMAN, H., STEIGLEDER, G. K: ABNORMAL EPIDERMAL CELL PROLIFERATION ON THE ELBOW IN PSORIATIC AND NORMAL SKIN., ARCH. DERMATOL. RES., 267: 105-107, 1980.
- 100 - GANOR, S: DISEASES ASSOCIATED WITH PSORIASIS., INT. J. DERMATOL., 17: 715, 1978.
- 101 - GARA, A. ET AL: DEFICIENT CHOLESTEROL ESTERIFYING ABILITY OF LESION-FREE SKIN SURFACE IN PSORIATIC INDIVIDUALS., J. INVEST. DERMATOL., 43: 559-564, 1964.
- 102 - GATTI, J. C., CARDAMA, J. E., GABRIELLI, M. AND CABRERA, H: TREATMENT OF SEVERE FORMS OF PSORIASIS WITH A RETINOIC ACID DERIVATE: RO 10-9359; IN ORFANOS C. E. ET AL (EDS): RETINOIDS, SPRINGER-VERLAG., 1981. PP: 185-191.
- 103 - GAY, M. W., MOORE, W. J., MORGAN, J. M. ET AL: ANTHRANILIN TOXICITY., ARCH. DERMATOL., 105:213, 1972.
- 104 - GELFANT, S: THE CELL CYCLE IN PSORIASIS: A REAPPRAISAL., BR. J. DERMATOL., 95:577-590, 1976.
- 105 - GLINSKI, W. ET AL: DEFECTIVE FUNCTION OF T-LYMPHOCYTES IN PSORIASIS., J. INVEST. DERMATOL., 70: 1-05-110, 1978.
- 106 - GLINSKI, W. ET AL: CONTINUOUS PERITONEAL DIALYSIS FOR TREATMENT OF PSORIASIS. II. DESTRUCTION OF STRATUM CORNEUM WITH PERITONEAL PANL SERINE PROTEINASE., ARCH. DERMATOL. RES., 266:83-86, 1979.
- 107 - GLINSKI, W. ET AL: CONTINUOUS PERITONEAL DIALYSIS FOR TREATMENT OF PSORIASIS. I. DEPLETION OF PANL AS A POSSIBLE FACTOR FOR CLEARING OF PSORIATIC LESIONS., ARCH. DERMATOL. RES., 265: 337, 1979.
- 108 - GLINSKI, W., BARSZCZ, D, ET AL: LEUKIPHERESIS FOR TREATMENT OF PSORIASIS: IS THE THERAPEUTICAL BENEFIT RELATED TO REDUCED ACTIVITIES OF NEUTRAL PROTEINASE OF POLYMORPHONUCLEAR LEUKOCYTES? ARCH. DERMATOL. RES., 278(1): 6-12, 1985.
- 109 - GLINSKI, E., JABLONSKA, S., ET AL: PERITONEAL DIALYSIS AND LEUKOPHERESIS - PSORIASIS: INDICATIONS AND CONTRAINDICATIONS., HAUTARZT., 36(1): 16-19, 1985.
- 110 - GOERZ, G., ORFANOS, C: SYSTEMIC TREATMENT OF PSORIASIS WITH A NEW AROMATIC RETINOID., DERMATOLOGICA., 157(SUPPL): 38-44, 1978.
- 111 - GOETTE, D. K. AND ODOM, R. B: ADVERSE EFFECTS OF CORTICOSTEROIDS., CUTIS., 23:477, 1979.
- 112 - GOLLNICK, H., SCHWARTZKOPFF, W., PRÖSCHLE, W. ET AL: RETINOIDS AND BLOOD LIPIDS: AN UPDATE AND REVIEW; IN SAURAT J. H. ET AL (EDS): RETINOIDS: NEW TRENDS IN RESEARCH AND THERAPY., RETINOIDS, SYMPOSIUM, GENEVA., 1985. PP: 445-460.
- 113 - GOMMANS, J. M. ET AL: STUDIES ON THE PLASMA MEMBRANE OF NORMAL AND PSORIA-

TIC KERATINOCYTES. I. PREPARATION OF MATERIAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERIZATION., BR. J. DERMATOL., 101:407-413, 1979.

- 114- GOODWIN, P., HAMILTON, S., FRY, L: A COMPARATION BETWEEN DNA SYNTHESIS AND MITOSIS IN UNINVOLVED AND INVOLVED PSORIASIS EPIDERMIS AND NORMAL EPIDERMIS., BR. J. DERMATOL., 89: 613, 1973.
- 115- GORDON, M., JOHNSON, W. C: HISTHOPATOLOGY AND HISTOCHEMISTRY OF PSORIASIS. - THE ACTIVE LESIONS AND CLINICALLY NORMAL SKIN., ARCH. DERMATOL., 95: 402-407, 1977.
- 116- GORSULOWSKY, C. D., VOOHEES, J. J., ELLIS, N. C: ANTHRALIN THERAPY FOR PSORIASIS. A NEW LOOK AT AN OLD COMPOUND., ARCH. DERMATOL., 121:1509-1511, 1985.
- 117- GRACIANSKY, P., LARREGUE, M., KATZ, L: SYMPTOMES RADIOLOGIQUES INITIAUX RE--TENTISSEMENT OSTEO-ARTICULAIRE DANS LE PSORIASIS., ANN. INTERNE. MED., 124:-377-378, 1973.
- 118- GROSSE, W. L. ET AL: LYMPHOCYTE ACTIVATION BY STREPTOCOCCAL ANTIGENS IN ---PSORIASIS., BR. J. DERMATOL., 97: 529-536, 1977.
- 119- GROSSHANS, E., HENRY, M., TELL, G. ET AL: LES POLYAMINES DANS LE PSORIASIS., ANN. DERMATOL. VENEREOL., 107: 377, 1980.
- 120- GROVE, G. L: EPIDERMAL CELL KINETICS IN PSORIASIS., INT. J. DERMATOL., 18: -111-122, 1979.
- 121- GSCHNAIT, F., BRENNER, W: KINETICS OF EPIDERMAL LANGERHANS CELLS., J. INVEST. DERMATOL., 79:566-569, 1979.
- 122- GUILHOU, J. J., ANDARY, M. AND CLOT, J: IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF PSORIASIS. VI. IMPAIRMENT OF ISOPRENALINE AND THEOPHYLINE-INDUCED INHIBITIONS OF MITOGEN RESPONSIVENESS., BR. J. DERMATOL., 110:117-422, 1984.
- 123- GUILHOU, J. J., CLOT, J., MEYNADIER, J: THE PATHOGENIC CHAIN OF PSORIASIS., ACTA DERMATOVENER (STOCKHOLM) SUPPL., 87:102-104, 1979.
- 124- GUILHOU, J. J. AND MEYNADIER, J: PSORIASIS; EN ENCYCL. MED. CHIR. DERMATO--LOGIE. 1984, 12310A(10), 11.
- 125- HALEVY, S. ET AL: DIALYSIS THERAPY FOR PSORIASIS., ARCH. DERMATOL., 117:69 -72, 1982,.
- 126- HAMMARSTROM, S. ET AL: ARACHIDONIC ACID TRANSFORMATION, IN NORMAL AND PSO---RIATIC SKIN., J. INVEST. DERMATOL., 73:180-183, 1979.
- 127- HAMMER, H: GLYCERALDEHYDEPHOSPHATE DEHYDROGENASE AND GLUCOSE-6PHOSPHATE DE--HYDROGENASE ACTIVITIES IN PSORIASIS AND NEURODERMATITIS AND THE EFFECT OF --DITHRANOL., J. INVEST. DERMATOL., 54:121-125, 1970.
- 128- HARKOVEN, M., HOPU-HAVU, V. K., RAJI, K: CYCLIC ADENOSINEMONOPHOSPHATE, A--DENYL CYCLASE AND CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASE IN PSORIATIC EPIDERMIS. ACTA DER. VENEREOL., 54: 135-149, 1980.
- 129- HARPER, R. A., RISPLER, J., URBANEK, R. W: DNA SYNTHESIS AMONG UNINVOLVED -- AND INVOLVED PSORIATIC EPIDERMAL CELLS AND NORMAL EPIDERMAL CELL IN VITRO. - J. INVEST. DERMATOL., 70:254-256, 1978.

- 130 - HARRISON, P. V. AND WALKER, G. A: FACIAL PSORIASIS., CLIN. EXP. DERMATOL., 10: 41-44, 1985.
- 131 - WEISKELL, C. L. ET AL: SERUM PROFILES IN PSORIASIS AND ARTHRITIS., ARCH. DERMATOL., 85: 64-71, 1962.
- 132 - HELLGREN, L: PSORIASIS: A STATISTICAL, CLINICAL AND LABORATORY INVESTIGATION OF 255 PSORIATICS AND MATCHED HEALTHY CONTROLS., ACTA DERM. VENEREOL., 44:191-207, 1964.
- 133 - HENSELER, T., HONIGSMAN, H., WOLFF, K. ET AL: ORAL 8 METHOXYPSORALEN PHOTOCHEMOTHERAPY OF PSORIASIS LANCET., 1; 853, 1981.
- 134 - HILTI, G: VASCULAR PHENOMENA DIAGNOSTIC OF LATENT PSORIASIS., BR. J. DERMATOL. 73:503-510, 1964.
- 135 - HORN, F., MARKS, F., FISHER, G. S., MARCELO, C. L. AND VOORHEES, J. J: DECREASED PROTEIN KINASE C ACTIVITY IN PSORIATIC VERSUS NORMAL EPIDERMIS., J. INVEST. DERMATOL., 88(2): 220-222, 1987.
- 136 - HORWITZ, S. N., JOHNSON, S. A., SEFTON, J., FROST, P: ADDITION OF A TOPICALLY APPLIED CORTICOSTEROID TO A MODIFIED GOECKERMAN REGIMEN FOR TREATMENT OF PSORIASIS. EFFECT ON DURATION AND REMISSION., J. AM. ACAD. DERMATOL., 13(5-1):784-791, 1985.
- 137 - HUBBARD, W. J: HYPOTHESIS: ALPHA-2 MACROGLOBULIN-ENZYM COMPLEXES AS SUPPRESSORS OF CELLULAR ACTIVITY., CELL IMMUNOL., 39:388-394, 1978.
- 138 - HUNDEIKER, M: MONOCYTES IN INFILTRATE OF PSORIATIC SKIN., DERMATOLOGICA., 140: 114, 1970.
- 139 - HUNYADI, J. ET AL: SUPPRESSOR FUNCTION OF PERIPHERAL BLOOD OF PATIENT WITH PSORIASIS., J. INVEST. DERMATOL., 74:446, 1980.
- 140 - INGRAM, J. T: THE APPROACH TO PSORIASIS., BR. MED. J. 2:591-594, 1953.
- 141 - IPPEN, H: BASIC QUESTIONS ON TOXICOLOGY AND PHARMACOLOGY OF ANTHRALIN., BR. J. DERMATOL. (SUPPL 25), 105: 72-75, 1981.
- 142 - ISODA, M., HIDAKA, K: ENHANCEMENT OF MONOCYTE CHEMOTACTIC ACTIVITY IN THE SERA OF PSORIATIC PATIENTS AFTER HEAT TREATMENT., J. DERMATOL., 14:29-32, 1987.
- 143 - JABLONSKA, S. ET AL: IMMUNOPATHOLOGY OF PSORIASIS., ARCH. DERMATOL. RES., 264: 65-71, 1979.
- 144 - JABLONSKA, S. ET AL: AROMATIC RETINOLDS IN PSORIASIS; CLINICAL, HISTOLOGICAL, HISTOCHEMICAL, ELECTRON MICROSCOPICAL AND IMMUNOLOGICAL INVESTIGATION; ENDRAS, C. E. ET AL (EDS): RETINOLDS, SPRINGER-VERLAG., 1981. PP: 175-183.
- 145 - JACKES, V. AND REICHERT, U: EFFECTS OF ANTHRALIN AND ANALOGUES ON GROWTH AND ³H THYMIDINE INCORPORATION IN HUMAN SKIN FIBROBLAST., BR. J. DERMATOL., (SUPPL 20), 105:45-47, 1981.
- 146 - JOHNSON, R., IOUVE, T., GALDIN, A: ANTITUMOR-ACTIVITY OF N-(PHOSPHOMACETYL-L-ASPARTIC ACID) TRANSITION-STATE INHIBITOR OF ASPARTATE CARBOXYLASE., CANCER RES., 36:2720-2725, 1976.
- 147 - JONES, E., EPINETTE, W., HACNEY, W: TREATMENT OF PSORIASIS WITH ORAL MYCOPHENOLIC ACID. J. INVEST. DERMATOL., 65: 537-541, 1975.

- 148 - JUHLIN, L., SHELLEY, W. S: ULTRAVIOLET LIGHT INHIBITION OF ORIENTED FIBRIN --- FORMATION IN PSORIASIS., BR. J. DERMATOL., 99:353-356, 1978.
- 149 - KAPLAN, R. P., RUSSELL, D. H., LOWE, N. J: ETRETINATE THERAPY FOR PSORIASIS; - CLINICAL RESPONSES, REMISSION TIMES, EPIDERMAL DNA AND POLYAMINE RESPONSES. J. AM. ACAD. DERMATOL., 8:95-102, 1983.
- 150 - KANWAR, A. J., BELHAJ, M. S., BHARIJA, S. C. AND MALHOTRA, V. K: PSORIASIS --- AMONG ARABS: A STUDY FROM LYBIA., J. DERMATOL., 11:378-382, 1984.
- 151 - KARVONEN, J: HLA ANTIGENS IN PSORIASIS WITH SPECIAL REFERENCE TO THE CLINICAL TYPE, AGE OF ONSET, EXACERBATIONS AFTER RESPIRATORY INFECTIONS AND OCCURRENCE OF ARTHRITIS., ANN. CLIN. RES., 7:301-311, 1975.
- 152 - KARBONEN, J., TIILIKAINEN, S. AND LASSUS, A: HLA ANTIGENS IN PATIENTS WITH --- PERSISTENT PALMOPLANTAR PUSTULOSIS AND PUSTULAR PSORIASIS., ANN. CLIN. RES., 7: 112-115, 1975.
- 153 - KIKINDJANIN, W., MILAKOV, J: SERUM IMMUNOGLOBULIN AND COMPLEMENT LEVELS IN PATIENTS WITH PSORIASIS VULGARIS., ALLERG., IMMUNOL., 22:143-146, 1976.
- 154 - KING, C. S. ET AL: IS THE STRATUM CORNULUM OF UNINVOLVED PSORIATIC SKIN ABNOR-- MAL? ACTA DERM. VENEREOL. (SUPPL 85)., 59:95-100, 1979.
- 155 - KINGSTON, T., MARKS, R: BENOXAPROFEN: EFFECT ON CUTANEOUS LESION IN PSORIASIS. BR. MED. J., 285:1741, 1982
- 156 - KLEMP, P: SUBCUTANEOUS BLOOD FLOW IN PSORIASIS, J. INVEST. DERMATOL. 84(3):187 -190, 1985
- 157 - KLEMP, P: REGULATION OF LOCAL SUBCUTANEOUS BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH PSORIA-- SIS AND EFFECTS OF ANTIPSORIATIC TREATMENT ON SUBCUTANEOUS BLOOD FLOW., J. IN-- VEST. DERMATOL., 85(2): 175-178, 1985.
- 158 - KNUDSEN, E. A: FLUCINOLONE-PLASTIC TREATMENT AND TRADITIONAL TREATMENT IN SE-- VERE PSORIASIS. A COMPARATIVE STUDY., ACTA DERM. VENEREOL., 45: 50, 1965.
- 159 - KOMURA, J., TAKIGAWA, H. AND OFUJI, S: EPIDERMAL CELL-LEUKOCYTE INTERACTION IN SPONGIFORM PUSTULES OF KOGOJ., ARCH. DERM. FORSCH., 249:321, 1974.
- 160 - KRAGBALLE, K., HERLIN, T: BENOXAPROFEN IMPROVES PSORIASIS: A DOUBLE-BLIND STU-- DY., ARCH. DERMATOL., 119:548-552, 1983.
- 161 - KRAGBALLE, K., TERNOWITZ, T. AND HERLIN, T: BENOXAPROFEN IMPROVES CUTANEOUS -- LESIONS IN PSORIASIS., ACTA DERM. VENEREOL. (STOCKH). (SUPPL)., 113:158-159, - 1984.
- 162 - KRAIN, L. S: HISTOCOMPATIBILITY ANTIGENS: A LABORATORY AND EPIDEMIOLOGY TOOL.- J. INVEST. DERMATOL., 62:67-73, 1974.
- 163 - KREBS, A., SCHALTEGGER, H. SR. AND SCHALTEGGER, A. JR: STRUCTURE SPECIFICITY - OF THE ANTIPSORIATIC ANTHRONES., BR. J. DERMATOL. (SUPPL 20)., 105:6-11, 1981.
- 164 - KROGH, H. K., TONDER, O: IMMUNOGLOBULINS AND ANTI-IMMUNOGLOBULINS FACTOR IN -- PSORIATIC LESIONS., CLIN. EXP. IMMUNOL., 10:623-634, 1972.

- 165 - KRUEGER, G. G., ET AL: INFLAMMATORY AND IMMUNE CELL FUNCTION IN PSORIASIS. II. MONOCYTE FUNCTION, LYMPHOKINE PRODUCTION., J. INVEST. DERMATOL., 71:195-201, 1978.
- 166 - KRUEGER, G. G: PSORIASIS: CURRENT CONCEPTS OF ITS ETIOLOGY AND PATHOGENESIS; - IN DOBSON R. L., THIERS, B. H. (EDS): THE YEAR BOOK OF DERMATOLOGY., THE YEAR BOOK PUBLISHERS, INC., 1981. PP: 13-70
- 167 - KRUEGER, G. G., HILL, H.R., JEDERBERG, W.W: INFLAMMATORY AN IMMUNE CELL FUNCTION IN PSORIASIS, A SUBTLE DISORDER. I. IN VIVO AND IN VITRO SURVEY., J. INVEST. DERMATOL., 71:189-194, 1978.
- 168 - KRUEGER, G. G., JEDERBERG, W. W: ALTERATION OF HLA CELL GROWTH EQUILIBRIUM BY SUPERNATANTS OF PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS FROM NORMAL AND PSORIATIC SUBJECTS., J. INVEST. DERMATOL., 74: 148-153, 1980.
- 169 - KRULIG, L., ET AL: HISTOCOMPATIBILITY (HL-A) ANTIGENS IN PSORIASIS., ARCH. -- DERMATOL., 11:857-860, 1975.
- 170 - KURZ, K., STEIGLEDER, G. K., BISCHOF, W., GANSTOR, B: PIXE ANALYSIS IN DIFFERENT STAGES OF PSORIATIC SKIN., J. INVEST. DERMATOL., 88(2): 223-226, 1987.
- 171 - KUSOKAB, Y. ET AL: CALMODULIN ACTIVITY IN THE PSORIATIC EPIDERMIS., J. DERMATOL., 11:111;116, 1984.
- 172 - LANGERHANS, A., ET AL: ROLE OF NEUTROPHIL CHEMOTAXIS IN PSORIASIS., CUTAN. IMMUNOPATHOL., 80:465-468, 1978.
- 173 - LAUHARANTA, L., JUVAKOSKI, T., KANERVA, L. AND LASSUS, A: AROMATIC RETINOID -- (RO 10-9359); REPUVA AND PUVA IN THE TREATMENT OF PSORIASIS; IN ORFANOS C. E. -- ET AL. (EDS): RETINOIDS, SPRINGER-VERLAG, 1981. PP: 201-204.
- 174 - LAZARUS, G. S., GILGOR, R. S: PSORIASIS, POLYMORPHONUCLEAR LEUKOCYTES AND LITHIUM CARBONATE., ARCH. DERMATOL., 115:1183-1184, 1979.
- 175 - LAZARUS, G. S., YOST, F. J., THOMAS, C. A: POLYMORPHONUCLEAR LEUKOCYTES: POSSIBLE MECHANISM OF ACCUMULATION IN PSORIASIS., SCIENCE., 198: 1162-1164, 1977.
- 176 - LEAVELL, U. W., MERSACK, I. P. AND SMITH, C: SURVEY OF THE TREATMENT OF PSORIASIS WITH HIDROXIUREA., ARCH. DERMATOL., 107:467, 1973.
- 177 - LEIBOVICH, S. J. AND ROSS, R: A MACROPHAGE-DEPENDENT FACTOR THAT STIMULATES -- THE PROLIFERATION OF FIBROBLAST IN VITRO., ANN. PATHOL., 84: 501-513, 1976.
- 178 - LERMAN, S., MEGAW, J. AND WILLIS, I: POTENTIAL OCULAR COMPLICATIONS FROM PUVA THERAPY AND THEIR PREVENTION., J. INVEST. DERMATOL., 74:197, 1980.
- 179 - LEVANTINE, A., BROSTOFF, J: IMMUNOLOGICAL RESPONSES OF PATIENTS WITH PSORIASIS AND THE EFFECT OF TREATMENT WITH METHOTREXATE., BR. J. DERMATOL., 93: 659-666, 1975.
- 180 - LEVER, W. F., SCHAUMBURG-LEVER, G: HISTOPATOLOGIA DE LA PIEL., INTERAMERICANA, BUENOS AIRES, ARG., 1979. PP:119-126.
- 181 - LEVINE, M. J., WHITE, H. A. D. AND PARRISH, J. A: COMPONENTS OF GOECKERMAN -- REGIMEN., J. INVEST. DERMATOL. 73:170, 1979.
- 182 - LIDBRINK, P., JOHANNESSON, A., HAMMAR, H: PSORIASIS TREATMENT: FASTER CLEARANCE WHEN UVB-DITHRANOL IS COMBINED WITH TOPICAL CLOBETASOL PROPIONATE., DERMATOLOGICAL., 172(3): 164-168, 1986

- 183 - LIEDEN, G., SKOGH, M: PLASMA EXCHANGE AND LEUKOCYPHERESIS IN PSORIASIS-NO EFFECT?, ARCH. DERMATOL. RES., 278(6):437-440, 1986.
- 184 - LINDGREN, S., STENDAHL, O: PHAGOCYTTIC ACTIVITY OFF POLYMORPHONUCLEAR LEUKOCYTES IN GENERALIZED PUSTULAR PSORIASIS., ACTA DERM. VENEREOL., 56:229-233, 1976.
- 185 - LISCHKA, G: T-LYMPHOCYTES AND PSORIASIS., ARCH. DERMATOL., RES., 557:107, - 1976.
- 186 - LIST, P: INVESTIGATION ON LANGERHANS CELL IN PATHOLOGICAL HUMAN EPIDERMIS., ACTA DERM. VENEREOL., 53:425-428, 1973.
- 187 - LOWE, N. J., ASHTON, R. E., KOVASI, H. ET AL: ANTHRALIN FOR PSORIASIS: SHORT-CONTACT ANTHRALIN THERAPY COMPARED WITH TOPICAL STEROID AND CONVENTIONAL -- ANTHRALIN., J. AM. ACAD. DERMATOL., 10:69-72, 1984.
- 188 - LOWE, N. J., KAPLAN, R., BREEDING, J: ETRETINATE TREATMENT FOR PSORIASIS INHIBITS EPIDERMAL ORNITHINE DESCARBOXYLASE., J. AM. ACAD. DERMATOL., 6:697-698, 1982.
- 189 - MAHRLE, G., ORFANOS, C. E: THE PLASMA UNIT MEMBRANE. BR. J. DERMATOL., 96: - 215-223, 1977.
- 190 - MALI, J. W. H: PSORIASIS: A DYNAMIC DISEASE., BR. J. DERMATOL., 101:725-730, 1979.
- 191 - MARCELO, C. L., DUELL, E. A: CYCLIC AMP STIMULATES AND INHIBITS ADULT HUMAN EPIDERMAL CELL GROWT., J. INVEST. DERMATOL., 72:279, 1979.
- 192 - MARCELO, C. L., ET AL: CYCLIC NUCLEOTIDE LEVELS IN PSORIATIC AND NORMAL KERATINIZED EPIDERMIS., J. INVEST. DERMATOL., 72:20-24, 1979.
- 193 - MARCELO, C. L., VOORHEES, J. J. : CYCLIC NUCLEOTIDES, PROSTAGLANDIS AND POLYAMINES IN PSORIASIS., PHARMACOL. THER. (B) 9:297-310, 1980.
- 194 - MARCUSSON, J: PSORIASIS AND ARTHRITIS LESION IN RELATION TO THE INHERITANCE OF HLA GENOTYPES., ACTA DERMOMENEREOL. (SUPPL 82)., 59:4-48, 1979.
- 195 - MARGAROT, J: LE PSORIASIS: DANS LE NOUVELLE PRACTIQUE DERMATOLOGIE., ED. MASSON, PARIS. 1936. PP: 565-676.
- 196 - MARIMOTO, S., ET AL: TREATMENT OF PSORIASIS VULGARIS WITH ORAL LA, 25-DIHY--- DROXY VITAMIN D3-REPORT OF TWO CASES-., J. DERMATOL., 14:59-62, 1987.
- 197 - MARIMOTO, S., KUMAHARA, Y: A PATIENT WITH PSORIASIS CURAD BY LA, HIDROXYVITAMIN D3., MED. J. OSAKA UNIV., 35:51-54, 1985.
- 198 - McDONAL, C. J., CALABRESI P: PSORIASIS AND OCLUSIVE VASCULAR DISEASE., BR. - J. DERMATOL., 95:469-476, 1978.
- 199 - McMICHAEL, A. J., ET AL: HLA-C AND D ANTIGENS ASSOCIATED WITH PSORIASIS., BR. J. DERMATOL., 98:287- 292, 1978.
- 200 - MELSKI, J. W. AND STERN, R. S: THE SEPARATION OF SUSCEPTIBILITY TO PSORIASIS FROM AGE ONSET., J. INVEST. DERMATOL., 77:474, 1981.

- 201 - MELSKI, J. W., TANENBAUM, L., PARRISH, J. A., ET AL: ORAL METOXALEN PHOTOCHEMOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS: A COMPARATIVE CLINICAL TRIAL., J. INVEST. DERMATOL., 68: 323, 1977.
- 202 - MERCER, E. H. AND MAIBACH, H. J: INTERCELLULAR ADHESION AND SURFACE COASTS OF EPIDERMAL CELL IN PSORIASIS., J. INVEST. DERMATOL., 51: 213, 1968.
- 203 - MENTER, A., CRAN, D: THE GOECKERMAN REGIMEN IN TWO PSORIASIS DAY CARE CENTER., J. AM. ACAD. DERMATOL. 9(1): 59-65, 1983.
- 204 - MIER, P. D., GOMMANS, J. M., ROELFZEMA, H: ON THE AETIOLOGY OF PSORIASIS., BR. J. DERMATOL., 103: 457-460, 1980.
- 205 - MILLER, A. C: ANTHRALIN CREAM AS SHORT CONTACT THERAPY FOR PSORIASIS., CUTIS., 4:578-582, 1985.
- 206 - MILLINS, J. L. AND MULLER, S. A: THE COEXISTENCE OF PSORIASIS AND LUPUS ERYTHEMATOSUS., ARCH. DERMATOL., 116:658. 1980.
- 207 - MOLIN, L., REIZENSTEIN, P: HEMATOLOGICAL CHANGES IN PSORIASIS., ACTA DERM. VENEREOL., 54:465-469, 1974.
- 208 - MOLL, J. M. H. AND WRIGHT, V: PSORIATIC ARTHRITIS., SEMIN. ARTHRITIS REUM., 3: 55-78, 1973.
- 209 - MORDOVITSEV, V. N., SERGEYEV, A. S. AND ALIEVA, P. M: GENETIC FACTORS IN PSORIASIS., INT. J. DERMATOL., 20:99, 1981.
- 210 - MORHENN, V. B., ABEL, E. A. AND MAERLE, G: EXPRESSION OF HLA-DR ANTIGEN IN SKIN FROM PATIENT WITH PSORIASIS., J. INVEST. DERMATOL., 78(2): 165-168, 1982.
- 211 - MORI, N., YOSHIKAWA, K. AND OHNO, M: PSORIASIS OCCURRING IN YOUNG MONOZYGOTIC TWINS., J. DERMATOL., 7:71, 1980.
- 212 - MOSCHELLA, S. L. AND GREENWALD, M. A: PSORIASIS WITH HYDROXYUREA., ARCH. DERMATOL., 107:363, 1973.
- 213 - MULLER, S. A. AND KITZMILLER, K. W: GENERALIZED PUSTULAR PSORIASIS., ACTA DERMATOVEN., 42:504, 1962.
- 214 - MURRAY, D., CORBELT, M. F. AND WARIN, A. P: A CONTROLLED TRIAL OF PHOTOCHEMOTHERAPY FOR PERSISTENT PALMOPLANTAR PUSTULOSIS., BR. J. DERMATOL., 102: 659, 1980.
- 215 - MUSTAKALLIO, K. K: IRRITATION AND STAINING BY DITHRANOL (ANTHRALIN) AND RELATED COMPOUNDS. I. ESTIMATION WITH CHAMBER TESTING AND CONTACT THERMOGRAPHY., ACTA DERM. VENEREOL (STOCKH), 60:169, 1980.
- 216 - MUSTAKALLIO, K. K: IRRITATION AND STAINING BY DITHRANOL (ANTHRALIN) AND RELATED COMPOUNDS. II. STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP AMONG 10-MESO-SUBSTITUTED ACYL - ANALOGUES., ACTA DERM. VENEREOL. (STOCKH). 60:169, 1980.

- 217 - MUSTAKALLIO, K. K: IRRITATION, STAINING AND ANTIPSORIATIC ACTIVITY OF 10-ACYL ANALOGUES OF ANTHRALIN. BR. J. DERMATOL. (SUPPL 20), 105: 23-27, 1981.
- 218 - NEILL, M. S., BUGREIN, A., COULSON, H. I., GREAVES, W. M: TOXICOLOGY STUDY OF ANTHRALIN IN AN AQUEOUS CREAM FORMULATION., CUTIS., 34:563-566. 1984.
- 219 - NICKOLOFF, B. J: LYMPHOCYTE-KERATINOCYTE INTERACTIONS MEDIATED THROUGH INTERFERON. NEW OBSERVATIONS RELEVANT TO PSORIASIS., CUTIS., 34:445-446, 1984.
- 220 - NIGRA, TH. P., KATZ, R. A. AND JORGENSEN, H: ELEVATION OF SERUM TRIGLYCERIDE LEVELS FROM ORAL 13CISRETINOIC-ACID; IN ORFANOS, C. E. ET AL (EDS): RETINOIDS, SPRINGER-VERLAG, BERLIN. 1981. PP: 363-369.
- 221 - NORDLUND, J. J., ACKLES, A. E., LERNER, A. B: THE EFFECTS OF ULTRAVIOLET --- LIGHT AND CERTAIN DRUGS ON I α -BEARING LANGERHANS CELLS IN MURINE EPIDERMIS., J. INVEST. DERMATOL., 74:248a, 1980.
- 222 - OBALEK, S., HAFTEK, M., GLINSKI, W: IMMUNOLOGICAL STUDIES IN PSORIASIS., DERMATOLOGICA ., 71:189-194, 1978.
- 223 - ORENBERG, E. K., ET AL: RESPONSE OF CHRONIC PSORIATIC PLAQUES TO LOCALIZED -- HEATING INDUCED BY ULTRASOUND., ARCH. DERMATOL., 116:893-897, 1980.
- 224 - ORENBERG, E. K., NOODLEMAN, F. R: COMPARATION OF HEAT DELIVERY SYSTEMS FOR -- HYPERTHERMIS TREATMENT OF PSORIASIS., INT. J. HYPERTHERMIA., 2(3):231-241, -- 1986.
- 225 - ORFANOS, C. E: RETINOIDS IN CLINICAL DERMATOLOGY: AN UPDATE; EN SAURAT, J. H. ET AL. (EDS): RETINOIDS: NEW TRENDS IN RESEARCH AND THERAPY., RETINOID SYMP., GENEVA. 1985. PP: 314-334.
- 226 - ORFANOS, C. E., SCHAUMBURG-LEVER, G., MARHLE, G., AND LEVER, W. F: ALTERATION OF CELLS SURFACE AS A PATHOGENIC FACTOR IN PSORIASIS., ARCH. DERMATOL., 107: 38, 1973.
- 227 - OSAW, A., ET AL: SOME RECENT ADVANCES IN HLA AND SKIN DISEASES., J. AM. ACAD. DERMATOL., 4:205-230, 1981.
- 228 - PANFILIS, G. DE., ALLEGRA, F: IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF DERMAL CELL POPULATION IN PSORIATIC SKIN. ACTA DERM. VENEREOL. (SUPPL)., 87:22-26. 1979.
- 229 - PARAVICINI, U; IN ORFANOS C. E. ET AL. (EDS): RETINOIDS. RETINOIDS SYMP., GENEVA, 1981. PP: 13-20.
- 230 - PARRISH, J. A. ET AL: PHOTOCHEMOTHERAPY OF PSORIASIS WITH ORAL METHOXALEN AND LONG WAVE ULTRAVIOLET LIGHT., N. ENG. J. MED., 291:1207, 1974.
- 231 - PEARLMAN, L., ET AL: PAPER-TAPE OCCLUSION OF ANTHRALIN PASTE, NEW OUTPATIENT THERAPY FOR PSORIASIS., ARCH. DERMATOL., 120:625-630, 1984.
- 232 - PEDACE, F. J., MULLER, S. A., WINKELMANN, R. K: THE BIOLOGY OF PSORIASIS., -- ARCH. DERMATOL., 91:246-251, 1965.
- 233 - PETROZZI, J. W., BARTON, J. O., KATDBEY, K., ET AL: UPDATING, THE GOECKERMAN REGIMEN FOR PSORIASIS., BR. J. DERMATOL., 98:178, 1968.

- 234 - PINKUS, H. AND MEHRLGAN, A: THE PRIMARY HISTOLOGIC LESIONS OF SEBORRHEIC DERMATITIS AND PSORIASIS., J. INVEST. DERMATOL., 46:109, 1966.
- 235 - TITTELKOW, M. R., PERRY, H. O., MULLER, S. A. ET AL: SKIN CANCER IN PATIENTS WITH PSORIASIS TREATED WITH COAL TAR., ARCH. DERMATOL., 117:465, 1981.
- 236 - PRACTOR, M. S. ET AL: LOWERED CUTANEOUS AND URINARY LEVELS OF POLYAMINES WITH CLINICAL IMPROVEMENT IN TREATED PSORIASIS., ARCH. DERMATOL., 115: 945-949, 1979.
- 237 - PRUNJERAS, M: RECENT ADVANCES IN EPIDERMAL CELL CULTURES., ARCH. DERMATOL. RES. 264:243-247, 1979.
- 238 - PULLMAN, H., LENNARTZ K. J., STEIGLEDER, G. K: DISTURBANCE OF DNA-SYNTHESIS IN EARLY PSORIASIS., ARCH. DERMATOL. RES., 259:211-218, 1977.
- 239 - RAJENDRAN, S. S., PREHALATHA, S., YESUDIAN, P., ZAHRA, A: PSORIASIS VERRUICIFORMIS., INT. J. DERMATOL., 8:552-553, 1986.
- 240 - RASSMUSSEN, J. E., BRIGGAMAN, R. A. AND GOLDSMITH, L. A. THE CRUDENESS OF COAL TAR., PROG. DERMATOL., 12:23, 1978.
- 241 - REMY, W., SIGL, I. AND LEIPOLD, B: PROSTAGLANDIN E2 GEL IMPROVEMENT OF PSORIATIC LESIONS., INT. J. DERMATOL., 25(4): 266-268, 1986.
- 242 - RHEE, H. J., VAN DER. AND POLAND, M. K: TREATMENT OF PSORIASIS VULGARIS WITH -- LOW-DOSAGE RO 10-9359 (TIGASON) ORALLY COMBINED WITH CORTICOSTEROIDS TOPICALLY; IN ORFANOS., C. E. ET AL (EDS): RETINOLDS, SPRINGER-VERLAG, 1981. PP: 193-199.
- 243 - RIMBAUD, P. ET AL: ANTI-IgG ACTIVITY ON PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES IN PSORIASIS., ARCH. DERMATOL., 108:371-373, 1973.
- 244 - ROENIGK, H. H. AUERBACK, R., MAIBACH, H.L., ET AL; METHOTREXATE GUIDELINES-REVISED., J. AM. ACAD. DERMATOL., 6:145, 1982.
- 245 - ROTHBERG, S., CRAUNSE, R. G. AND LEE, J. L: CLYCINE-C14 INCORPORATION INTO THE PROTEINS OF NORMAL STRATUM CORNEUM AND THE ABNORMAL STRATUM CORNEUM OF PSORIATIS., J. INVEST. DERMATOL., 37:497, 1961.
- 246 - ROWE, L., DIXON, W. J., FORSYTHE, A: MITOSES IN NORMAL AND PSORIATIC EPIDERMIS. BR. J. DERMATOL., 98:293-299, 1978.
- 247 - RUSCIANI, L. MASSARO, P. ET AL: ON THE EFFECTS INDUCED BY AROMATIC RETINOID RO 10-9359 ON EXPLANTS OF SKIN FROM PSORIATIC PATIENTS: IN ORFANOS C. E. ET AL --- (EDS): RETINOLDS, SPRINGER-VERLAG, 1981. PP: 139-143.
- 248 - RUSIN, L. J., DUELL, E. A., VOORHEES, J. J: PAPAVERINE AND RO 20-1724 INHIBIT - CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASE ACTIVITY AND INCREASE CYCLIC AMP LEVELS IN PSORIATIC EPIDERMIS IN VITRO., J. INVEST. DERMATOL., 71: 154-156, 1978.
- 249 - ROZICKA, T: LEUKOTRIENES AND MONOHYDROXY FATTY ACIDS: CONTROVERSIAL ROLE IN THE PATHOGENESIS OF PSORIASIS., HAUTARZT., 36(5): 255-258, 1985.
- 250 - RUSSELL, D. H: INCREASED POLYAMINE CONCENTRATIONS IN THE URINE OF HUMAN CANCER PATIENTS., NATURE., 233: 144-145, 1971.

251 - RUSSELL, D. H. ET AL: GLUCOCORTICOID INHIBITS ELEVATED POLYAMINE BIOSYNTHESIS IN PSORIASIS., J. INVEST. DERMATOL., 71:177-181, 1978.

252 - RUSSELL, T. J., SCHULTES, L. M. AND JUBAN, D. J: HYSTOCOMPATIBILITY (HL-A) ANTIGENS ASSOCIATED WITH PSORIASIS., N. ENGL. J. MED., 287:738-740; 1972.

253 - KYAN, T. J: THE BLOOD SUPPLY TO THE EPIDERMIS IN THE RETICULOSES., BR. J. DERMATOL., 80:298-306, 1968.

254 - RYAN, T. J: THE BLOOD VESSELS OF THE SKIN., J. INVEST. DERMATOL., 67:110-118, 1976.

255 - RYAN, T. J: MICROCIRCULATION IN PSORIASIS: BLOOD VESSELS, LYMPHATICS AND TISSUE FLUID., PHARMACOL THER. (B), 10:27-64, 1980.

256 - RYAN, T. J., NISHIOKA, K., DAWBER, R. P. R: EPITHELIAL ENDOTHELIAL INTERACTION IN THE CONTROL OF INFLAMMATION THROUGH FIBRINOLYSIS., BR. J. DERMATOL., 84: 501-515, 1971.

257 - SAIHAN, E. M., ALBANO, J. AND BURTON, J. L: THE EFFECT OF STEROID AND DITHRANOL THERAPY ON CYCLIC NUCLEOTIDES IN PSORIATIC EPIDERMIS., BR. J. DERMATOL., 102:--565, 1980.

258 - SALO, O. P., ET AL: DEMONSTRATION OF FIBRIN IN SKIN DISEASE. II. PSORIASIS., ACTA DERM. VENEREOL., 52:295-297, 1972.

259 - SAMITZ, M. H., POMERANTZ H: ELECTROPHORETIC PATERNS IN PSORIASIS EXFOLIATIVE ERYTHRODERMA., ARCH. DERMATOL., 79:641-643, 1959.

260 - SANV, J., CLOT, J: IMMUNOLOGICAL ABNORMALITIES IN PSORIATIC ARTHROPATHY., J. -- RHEUMATHOL., 7:438-444, 1980.

261 - SAUDER, D. N., ET AL: SUPPRESSOR CELL FUNCTION IN PSORIASIS., ARCH. DERMATOL --- 116:51-55, 1980.

262 - SAUL, A: LECCIONES DE DERMATOLOGIA., FRANCISCO MENDEZ CERVANTES EDS., MEXICO., 1979. PP:289-294.

263 - SCHAEFER. H: SHORT-CONTACT THERAPY., ARCH. DERMATOL. 121:1505-1508, 1985.

264 - SCHAEFER, J., FARGER, E. M., GOLBERG, L., ET AL: LIMITED APPLICATION PERIOD FOR DITHRANOL IN PSORIASIS., BR. J. DERMATOL., 102:571-572, 1980.

265 - SCHALLA, W., BAWER, L., I: SKIN PERMEABILITY OF ANTHRALIN., BR. J. DERMATOL., - 106(SUPPL 20): 104, 1981.

266 - SCHORHUTST, A. A., SLAPER, H., SCHOUTEN, R., SUURMOND, D: UVB DOSES IN MAINTENANCE PSORIASIS PHOTOTHERAPY VERSUS SOLAR UVB EXPOSURE., PHOTODERMATOL., 2(4):-- 213-220, 1985.

267 - SCHULLER, G. ET AL: EFFECTS OF UV-LIGHTS ON EPIDERMAL LANGERHANS CELLS., J. -- INVEST. DERMATOL., 74: 458, 1980.

268 - SCHUSTER, D. S., ET AL: ELECTROPHORETIC STUDIES IN PSORIASIS., ARCH. DERMATOL., 77:713-714, 1958.

269 - SCHWARZ, T., GSCHNAIT, F: ANTHRALIN MINUTE ENTIRE SKIN TRETAMENT., ARCH. DERMATOL 121:1512-1515, 1985.

- 270 - SCHEWEITZER, J., MARKS, F: A DEVELOPMENTAL STUDY OF THE DISTRIBUTION AND FREQUENCY OF LANGERHANS CELLS IN RELATION TO FORMATION OF PATTERNING IN MOUSE TRAIL EPIDERMIS., J. INVEST. DERMATOL., 69:198-204, 1977.
- 271 - SEDGWICK, J. B., BERGSTRESSER, P. R., HURD, E. D: INCREASED SUPEROXIDE GENERATION BY NORMAL GRANULOCYTES INCUBATED IN SERA FROM PATIENTS WITH PSORIASIS. J. INVEST. DERMATOL., 76:158-163, 1981.
- 272 - SEIGNOLET, J., SANY, J. AND SERRE, H: HL-A ANTIGENS AND ARTHROPATHIES IN PSORIASIS., LANCET., 1:1350, 1974.
- 273 - SEVILLE, R. H: PSORIASIS AND STRESS II., BR. J. DERMATOL., 98:151-153, 1978.
- 274 - SEVILLE, R. H: STRESS AND PSORIASIS., BR. J. DERMATOL., 100:614-616, 1979.
- 275 - SHAHRAD, P., MARKS, R: HAIR FOLLICLE KINETICS IN PSORIASIS., BR. J. DERMATOL. 94 : 7-12, 1976.
- 276 - SHELLEY, W. E. AND KIRSCHBAUM, J. O: GENERALIZED PUSTULAR PSORIASIS., ARCH.-DERMATOL., 84:73, 1961.
- 277 - SKOVEN, I. G. AND HJORTSHØJ, A: HLA ANTIGENS AND PSORIASIFORM NAPKIN DERMATITIS., DERMATOLOGICA., 157:225-228, 1978.
- 278 - SKOVEN, I., THORMANN, J: LITHIUM COMPOUND TREATMENT AND PSORIASIS., ARCH. -- DERMATOL., 115:1185-1187, 1978.
- 279 - SOLTANI, K., VAN SCOTT, E. J: PATTERNS AND SEQUENCE OF TISSUE CHANGES IN INCIPIENT AND INVOLVING LESIONS OF PSORIASIS., ARCH. DERMATOL., 106:484-490, -- 1972.
- 280 - STANKLER, L: BLOOD AND TISSUE FACTORS INFLUENCING THE KOEBNER REACTION IN -- PSORIASIS. BR. J. DERMATOL., 81:207-212, 1969.
- 281 - STANKLER, L: AN EXPERIMENTAL INVESTIGATION ON THE SITE OF SKIN DAMAGE INDUCING THE KOEBNER REACTION IN PSORIASIS., BR. J. DERMATOL., 81:534-535, 1969.
- 282 - STARICCO, R. G: ALTERED CAPILLARY RESPONSE TO TAPE STRIPPING AND SOME OTHER DERMATOSES: THE PETECHIAL THRESHOLD TEST., DERMATOLOGICA., 160:315-320, 1980.
- 283 - STEIGLEDER, G. K., PULLMAN, H: CELL PROLIFERATION IN PSORIASIS., ACTA DERM. -- VENEREOL. (SUPPL), 87:64-66, 1979.
- 284 - STERN, R. S., ARMSTRONG, R. B., ANDERSON, R. F., ET AL: EFFECT OF CONTINUED - ULTRAVIOLET B PHOTOTHERAPY ON THE DURATION OF REMISSION OF PSORIASIS: A RANDOMIZED STUDY., J. AM. ACAD. DERMATOL., 15(3): 546-552, 1986.
- 285 - STERN, R. S., THIBODEAU, L. A., KLEINERMAN, R. A., ET AL: RISK OF CUTANEOUS - CARCINOMA IN PATIENTS TRATED WITH ORAL METHOXSALEN PHOTOCHEMOTHERAPY FOR PSORIASIS., N. ENG. J. MED. 300:809, 1979.
- 286 .. STOLIENWERK, R., FISCHER-HAINKES, H., KOMEDA, K. AND SCHILLING, F: CLINICAL - OBSERVATIONS ON ORAL RETINOID THERAPY OF PSORIATIC ARTHROPATHY (RO 10-9359) - IN ORFANOS C. E. ET AL. (EDS): RETINOIDS, SPRINGER-VERLAG, 1981. PP: 205-209.

- 287 - STOUGHTON, R. B., DE QUOY, P. AND WALTER, J. F: CRUDE COAL TAR PLUS NEAR UL--
TRAVIOLET LIGHT SUPPRESSES DNA SYNTHESIS IN EPIDERMIS., ARCH. DERMATOL., 114:-
43, 1978.
- 288 - STRAUSS, G. H., GREAVES, M., PRICE, M., ET AL: INHIBITION OF DELAYED HYPER---
SENSITIVITY IN SKIN (DNCB TEST) BY 8-METHOXY PSORALEN PHOTOCHEMOTHERAPY., LAN-
CET., 2:556, 1980.
- 289 - SVEJGAARD, A., ET AL: HL-A IN PSORIASIS VULGARIS AND IN PUSTULAR PSORIASIS: -
POPULATION AND FAMILY STUDIES., BR. J. DERMATOL., 91:145-153, 1974.
- 290 - SWANBECK, G., ZETTERBERG, G: STUDIES ON DITHRANOL AND DITHRANOL-LIKE COMPO---
UNDS. I. BINDING TO NUCLEIC ACIDS., ACTA DERMATOVENEREOL. (STOCKH), 51:41, -
1971.
- 291 - SWINYARD, E. A: FARMACOS QUE ACTUAN EN LA SUPERFICIE; EN GOODMAN, L. S. Y --
GILMAN, A: BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA., INRERAMERICANA, MEXICO. -
1978, PP: 792-803.
- 292 - TAGAMI, H, OFUJI, S: A LEUKOTACTIC FACTOR IN THE STRATUM CORNEUM OF PUSTULO--
SIS PALMARIS ET PLANTARIS: A POSSIBLE MECHANISM FOR THE FORMATION OF INTRAE--
PIDERMAL STERILE PUSTULES., ACTA DERM. VENEREOL., 58:401-405, 1978.
- 293 - TAGAMI, H., OFUJI, S: LEUKOTACTICS PROPERTIES OF SOLUBLE SUBSTANCE IN PSO---
RIASIS SCALE., BR. J. DERMATOL., 95:1-8, 1976.
- 294 - THALER, M., ET AL: COMPARATIVE STUDIES OF KERATINS ISOLATED FROM PSORIASIS --
AND ATOPIC DERMATITIS., J. INVEST. DERMATOL., 75:156-158, 1980.
- 295 - THALER, M. P., ET AL: TWO TRIS UREA MERCAPTOETHANOL EXTRACTABLE POLYPEPTIDES
FOUND UNIQUELY IN SCALES OF PATIENTS WITH PSORIASIS., J. INVEST. DERMATOL., =
70:38-41, 1978.
- 296 - THOMSEN, M., ET AL: HLA AND DISEASE, TRANSPLANT. PROC., 11:633-637, 1979.
- 297 - TIILIKAINEN, A., LASSUS, A., KARVONEN, J., ET AL: PSORIASIS AND HLA-CW6., BR.
J. DERMATOL., 102:179-184, 1980.
- 298 - TJERNLUND, U. M: EPIDERMAL EXPRESION OF HLA-DR ANTIGENS IN MYCOSIS FUNGOIDES.
ARCH. DERMATOL. RES., 241:81-86, 1978.
- 299 - TSOBAOS, D., ORFANOS, C. E: ULTRASTRUCTURAL EVIDENCE SUGGESTION ON IMMUNOM-
DULATORY ACTIVITY OF ORAL RETINOIDS. ITS EFFECT ON DERMAL COMPONENTS IN PSO--
RIASIS., BR. J. DERMATOL., 104:37-45, 1981.
- 300 - TUCKER, W. F., MACNEIL, S., DAWSEN, R. A., ET AL: CALMODULIN LEVELS IN PSO---
RIASIS: THE EFFECTS OF TREATMENT., ACTA DERMATOVENEREOL. (STOCKH), 66(3):241-
244, 1986.
- 301 - TUCKER, W. F. G., MACNEIL, S., DAWSEN, R. A., ET AL: AN INVESTIGATION OF THE
ABILITY OF ANTIPSORIATIC DRUGS TO INHIBIT CALMODULIN ACTIVITY: A POSSIBLE MO-
DE OF ACTION OF DITHRANOL (ANTHRALIN), J. INVES. DERMATOL., 87:232-235, 1986.
- 302 - TWARDOWSKI, Z. J., LEMPERT, K. D., ET AL: CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL --
DIALYSIS FOR PSORIASIS. A REPORT OF FOUR CASES., ARCH. INTERN. MED., 146(6):-
1177-1179, 1986.

- 303 - URABE, H., NISHITANI, K., KOHDA, H: HYPERTERMIA IN THE TREATMENT OF PSORIASIS., ARCH. DERMATOL., 117:770-774, 1981.
- 304 - VAN SCOTT, E. J. AND EKEL, T. W: KINETICS OF HYPERPLASIA IN PSORIASIS., - ARCH. DERMATOL., 88:373, 1963.
- 305 - VOORHEES, J. J., ET AL: DECREASED CYCLIC AMP IN THE EPIDERMIS OF LESIONS OF PSORIASIS., ARCH. DERMATOL., 105:695-701, 1972.
- 306 - VOORHEES, J. J: LEUKOTRIENES AND OTHER LIPOXYGENASA PRODUCTS AND THE PATHOGENESIS AND THERAPY OF PSORIASIS AND OTHER DERMATOSIS., ARCH. DERMATOL., 119:541-547, 1983.
- 307 - WAHBA, A., ET AL: NEUTROPHIL CHEMOTAXIS IN PSORIASIS., ACTA DERM. VENEREOL., 59:441-445, 1979.
- 308 - WALTER, J. F., STOUGHTON, R. B. AND DE QUOV, P. R: SUPPRESSION OF EPIDERMAL PROLIFERATION BY ULTRAVIOLET LIGHT, COAL TAR AND ANTHRALIN., BR. J. DERMATOL., 99:89, 1978.
- 309 - WARD, J. M., BARNEI, R. M: HLA ANTIGENS IN PERSISTENT PALMOPLANTAR PUSTULOSIS AND ITS RELATIONSHIP TO PSORIASIS., BR. J. DERMATOL., 99:477-483, - 1978.
- 310 - WATSON, W., CANN, H. M., FARBER, E. M. AND NALL, L. M: THE GENETIC OF PSORIASIS., ARCH. DERMATOL., 105: 197, 1972.
- 311 - WEINSTEIN, G., ROEGNICK, H., MAIBACH, H., ET AL: PSORIASIS-LIVER METHOTREXATE INTERACTIONS., ARCH. DERMATOL., 108:36, 1973.
- 312 - WEINSTEIN, G. D. AND FROST, P: METHOTREXATE FOR PSORIASIS., ARCH. DERMATOL., 103:33, 1971.
- 313 - WEINSTEIN, G. D. McCULLOUGH, J. L: CYTOKINETICS IN DISEASES OF EPIDERMAL HYPERPLASIA., ANNU. REV. MED., 24:345-352, 1973.
- 314 - WEINSTEIN, G. D. AND VAN SCOTT, E. J: AUTORADIOGRAPHIC ANALYSIS OF TURNOVER TIMES OF NORMAL AND PSORIASIS EPIDERMIS., J. INVEST. DERMATOL., 45: - 257, 1965.
- 315 - WEINSTEIN, L: ANTIMICROBIANOS, DROGAS UTILIZADAS EN LA QUIMIOTERAPIA DE LA TUBERCULOSIS Y LA LEPROA; EN GOODMAN S. L. Y GILMAN, A: BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA., INTERAMERICANA, MEXICO., 1978, PP: 1020-1021.
- 316 - WHITE, S. H., ET AL: DISTURBANCE OF HLA-ANTIGEN FREQUENCY IN PSORIASIS., - N. ENGL. J. MED., 287:740-743, 1972.
- 317 - WHYTE, H. J., BAUGHMAN, R. D: ACUTE GUTTATE PSORIASIS AND STREPTOCOCCAL INFECTION., ARCH. DERMATOL., 97:529-536, 1964.
- 318 - WILEY, H. E., WEINSTEIN, G. D: ABNORMAL PROLIFERATION OF UNINVOLVED PSORIATIC EPIDERMIS: DIFFERENTIAL INDUCTION BY SALINE, PROPRANOLOL, AND TASTE STRIPPING IN VIVO., J. INVEST. DERMATOL., 73:454-547, 1979.
- 319 - WILLIAMS, R. C., ET AL: HLA ANTIGENS IN PATIENTS WITH GUTTATE PSORIASIS.- BR. J. DERMATOL., 95:163-167, 1976.

- 320 - WINTHROP, G: DOES MECLOFENAMATE HELP PSORIASIS AND ARTHRITIS?, N. ENGL.-- J. MED., 307(24):1528, 1982.
- 321 - WONG, E., BARR, R. M., ET AL: THE EFFECTS OF ETRETINATE ON CYCLO-OXYGENASA AND LIPOXYGENASA PRODUCTS OF ARACHIDONIC ACID IN PSORIATIC SKIN., BR.- J. DERMATOL., 109:703, 1983.
- 322 - WOODROW, J. C., ET AL: THE HL-A SYSTEM AND PSORIASIS. BR. J. DERMATOL., - 92:427-436, 1975.
- 323 - WRENCH, R., GRITLEN, A: EVALUATION OF COAL TAR FRACTIONS FOR USE IN PSORIASIFORM DISEASES USING THE MOUSE TAIL TEST., BR. J. DERMATOL., 92:575--579, 1975.
- 324 - YOSHIKAWA, K., ET AL: IS THE CICLIC AMP IN PSORIATIC EPIDERMIS LOW?. BR.- J. DERMATOL., 93:239-252, 1975.
- 325 - ZACHARIAE, H., ET AL: HL-A ANTIGENS IN PSORIATIC ARTHRITIS, ACTA DERMATOVENEREOL. (STOCKH), 54:443-447, 1974.
- 326 - ZACHARIAE, H., ET AL: HL-A ANTIGENS IN PUSTULAR PSORIASIS., DERMATOLOGI--CA., 154:73-77, 1977.
- 327 - ZETTERBERG, G: EFFECTS OF ANTHRALIN ON MITOCHODRIAL AND NUCLEAR FUNCTIONS IN YEAST CELLS., BR. J. DERMATOL. (SUPPL 20), 105:39-42, 1981.
- 328 - ZETTERBERG, G. AND SWANBECK, G: STUDIES ON DITHRANOL AND DITHRANOL-LIKE - COMPOUNDS. II. MUTAGENICITY., ACTA DERMATOVENEREOL. (STOCKH), 51:45, 1971.