

11212

9
23



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

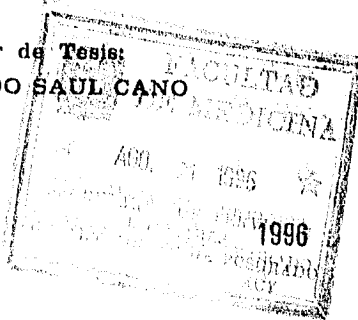
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

**Antígenos de Reacción Cruzada entre Piel y
Streptococcus Pyogenes como Mecanismo
Desencadenante de Autoinmunidad en
la Psoriasis Guttata**

SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
BIOMÉDICAS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA
P R E S E N T A
Dra. Araceli Reta Sánchez

Tutor de Tesis:
DR. AMADO SAUL CANO



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

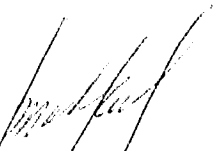
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

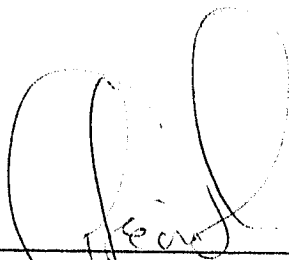
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

Este trabajo de tesis para obtener el título de postgrado en Dermatología fue aprobado por la Unidad de Epidemiología Clínica con el registro DIC/95/109/03/012.
Fue revisado y aceptado para su impresión por la Unidad de Epidemiología por parte de la Dra. Gladys León R.

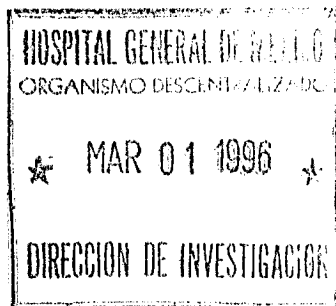
Unidad de Epidemiología Clínica
FACULTAD DE MEDICINA, U. N. A. M.
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.



Dr. Amado Saúl Cano
Jefe de Enseñanza e Investigación
Tutor de Tesis



Dra. Gladys León Dorantes
Jefe del Servicio de Dermatología



**El mundo está hecho para aquellos
que tienen por convicción...
el amor y la honestidad.**

C.V.F.

DEDICATORIA

A Dios , quien me enseñó que las cosas valiosas se llevan en el corazón.

A Carlos, por ser parte de mi realidad, por hacerme tan feliz, por amarme tanto.

A la memoria de mis padres, quienes siempre creyeron en mí.

A mis hermanos, María Elena, David, María Teresa y Raúl, porque siempre estemos unidos.

A mis compañeros residentes, especialmente a Claudia, Laura y Flor, por su amistad y cariño.

A quienes me quieren y también quiero profundamente...

A todos Ustedes a quienes dedico los pequeños o grandes triunfos que Dios me permita lograr.

AGRADECIMIENTOS

Al Maestro Dr. Amado Saúl por la oportunidad brindada, por su apoyo, confianza y ejemplo.

De la misma manera quisiera manifestar mi admiración y respeto a los Doctores:

Dra. Gladys León
Dr. Jorge Peniche
Dr. Rafael Andrade
Dra. Patricia Mercadillo
Dr. Eugenio Carrasco
QFB Alejandro Bonifaz
Dra. Olga Isunza
Dr. Enrique Peyro
Dr. Antonio Sanabria

A todo el personal médico del Servicio de Dermatología

A la Dra. Ethel García Latorre, Dra. Elba Reyes M. y al M. en C. Rolando Pérez Lorenzo, del Laboratorio de Inmunoquímica del Departamento de Inmunología de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del I.P.N. por su valiosa colaboración.

CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
JUSTIFICACION	15
OBJETIVOS	16
MATERIAL Y METODOS	18
RESULTADOS	22
DISCUSION	30
CONCLUSIONES	37
REFERENCIAS	39

RESUMEN

ANTIGENOS DE REACCION CRUZADA ENTRE PIEL Y *Streptococcus pyogenes*, COMO MECANISMO DESENCADENANTE DE AUTOINMUNIDAD EN LA PSORIASIS GUTTATA.

La Psoriasis es una enfermedad crónica de la piel que se caracteriza por la presencia de placas eritematoescamosas, secas y cubiertas por escamas adherentes, plateadas y por un crecimiento descontrolado no maligno de la epidermis. Es considerada por algunos autores como de naturaleza autoinmune.

En estudios previos, se ha encontrado asociación entre la forma guttata y el *S. pyogenes*. Con base en lo anterior, el presente trabajo está encaminado a estudiar la relación en el desencadenamiento del proceso autoinmune de la enfermedad.

Se estudiaron 15 pacientes con diagnóstico de Psoriasis guttata, 5 pacientes con Psoriasis en placa y 5 sujetos sanos.

Se buscaron autoanticuerpos en el suero de los pacientes con Psoriasis guttata y Psoriasis en placa contra su propia piel lesionada, por la técnica de inmunoperoxidasa. Se observaron reacciones positivas de intensidad variable en todos los pacientes, sin embargo, la reacción fue negativa en el caso de los sujetos sanos.

Cuando se trato de definir la localización de los antígenos reconocidos por los autoanticuerpos, se emplearon biopsias de piel de una zona no lesionada del mismo paciente encontrándose reacciones negativas cuando la piel presentaba características histológicas normales.

Para establecer la relación entre el *S. pyogenes* y la enfermedad, las biopsias de la piel se trataron con suero de ratón dirigido contra un extracto de la bacteria y contra la proteína de 65kDa de la misma, que es fuertemente reconocida por el suero de los pacientes con psoriasis. En ambos casos, se encontró que solo la piel de los pacientes es reconocida por estos sueros. Para confirmar la reactividad cruzada con el *S. pyogenes* los sueros de los

pacientes se inmuoadsorbieron con un extracto soluble total de *S. pyogenes*, lo cual abatió por completo la reacción entre los sueros y la piel de los pacientes.

Los resultados obtenidos confirman la participación de antígenos de reacción cruzada entre la piel psoriásica y *S. pyogenes* como posible mecanismo desencadenante del proceso autoinmune en la enfermedad.

I. INTRODUCCION

ANTIGENOS DE REACCION CRUZADA ENTRE PIEL Y Streptococcus pyogenes, COMO MECANISMO DESENCADENANTE DE AUTOINMUNIDAD EN LA PSORIASIS GUTTATA.

ANTECEDENTES.

La Psoriasis es una enfermedad crónica, hiperplásica de la epidermis que se manifiesta por la presencia de placas eritematoescamosas, secas y cubiertas por escamas plateadas adherentes. Esta se presenta con acúmulos de células inflamatorias, particularmente linfocitos T, monocitos y neutrófilos, e incremento en el tamaño y la tortuosidad de los vasos sanguíneos presentes en las papilas dérmicas, lo cual se manifiesta clínicamente con la producción excesiva de escamas adherentes (1,2,3,4).

Incidencia y Prevalencia

La psoriasis es una enfermedad muy común que afecta todas las razas. Es igualmente frecuente en hombres y mujeres. La incidencia es muy variable, puede influir la raza, el ambiente y la geografía.

La prevalencia más alta se encuentra en el norte de Europa, especialmente en los países escandinavos, donde se presenta en aproximadamente en el 3% de la población. En el norte de América la prevalencia es del 2%. En México representa no más del 2% de todas las dermatopatías, mientras que en América del Sur, su frecuencia es del 0.01% (2,3,6).

Las primeras manifestaciones se pueden presentar desde el nacimiento hasta edades muy adultas. En la mayoría de los pacientes, se presenta por primera vez en la segunda o tercera décadas de la vida (2,3,6).

Se ha visto que entre más temprano aparece la enfermedad es más probable la historia familiar de psoriasis.

FALTA PAGINA

No.

5

Etiología

La etiología parece ser multifactorial sin que se haya dilucidado aún. Se involucran factores genéticos, metabólicos, nutricionales y psicosomáticos (3,7,8).

Algunos factores se consideran desencadenantes de psoriasis, entre éstos se encuentran infecciones bacterianas, algunas drogas como bloqueadores beta adrenérgicos, agentes antiinflamatorios no esteroideos; los fármacos antipalúdicos exacerbaban este padecimiento, desencadenando la forma exfoliativa generalizada. Traumas físicos (fenómeno de Koebner), así como otros mecanismos que puedan activar queratinocitos por vías celulares dependientes de proteína cinasa C:PKC (1). Factores endócrinos se han involucrado, se ha visto una incidencia mayor en la pubertad y la menopausia, mejoría durante el embarazo, mayor resistencia al tratamiento postparto.

La luz solar es benéfica, aunque se ha visto que si es demasiado intensa favorece exacerbación del padecimiento.

Las hepatopatías, principalmente de naturaleza etilica desencadenan la enfermedad. Niveles sanguíneos elevados de neuropéptidos y hormonas de estrés, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, se consideran factores desencadenantes también (1,3,8).

A pesar de que estos factores se han implicado en el desencadenamiento de la enfermedad, sólo las infecciones respiratorias por estreptococo beta hemolítico del grupo A se consideran, de forma convincente, asociadas con la aparición y/o exacerbación de la psoriasis (1,4, 5,9,10,11,12,13)

Modo de Herencia

Se tienen bases para concluir que la psoriasis es una enfermedad con predisposición genética. Aproximadamente un tercio de los pacientes tienen familiares con la misma enfermedad. La enfermedad se asocia fuertemente a los antígenos de histocompatibilidad (HLA) A1, B13, B17, B37, Bw57 e importantemente al Cw6, especialmente en el grupo de aparición temprana de la enfermedad, aunque en el 15% de los sujetos con la forma tardía se ha demostrado HLA-Cw6.

La psoriasis guttata presenta asociación con el HLA-Cw6 y la HLA-B17. Recientemente se le relaciona con HLA-B13 por su relación con infecciones estreptocócicas.

En términos generales, la forma de aparición temprana se puede clasificar como hereditaria, de carácter autosómico recesivo, y la de aparición tardía como no hereditaria (1,3).

Aspectos clínicos

La psoriasis es una enfermedad crónica, recidivante que se caracteriza por la presencia de placas escamosas secas de varios tamaños, ovaladas, circunscritas, eritematosas, cubiertas de escamas gruesas de color blanco grisáceo o blanco plateado que al desprenderse muestran un puntillero rojizo (Signo de Auspitz), lo que se ha considerado típico de la enfermedad.

La topografía de las lesiones es muy variada pero tiene sitios de predilección como son: codos, rodillas, piel cabelluda, región sacrococcígea, periumbilical. Sitios especiales no comúnmente afectados son axilas, ingles (psoriasis invertida), las plantas de los pies, palmas de manos y el pene (3,7,8).

La presión o irritación de la piel aparentemente sana, y los traumatismos, producen lesiones psoriásicas, reacción isomórfica conocida como Fenómeno de Koebner.

Las lesiones varían de una a incontables placas eritematoescamosas de diferentes tamaños y formas de lo que derivan las diferentes imágenes clínicas de este padecimiento: Psoriasis vulgar, P. pustulosa, P. seborreica, P. invertida, P. anular, P. numular, P. circinada, P. girata, P. ostrácea, P. guttata o en gotas, etc. (3,7,8).

PSORIASIS GUTTATA

Es una forma aguda o subaguda de la psoriasis caracterizada por lesiones pequeñas de 1 mm. a 1.5 cms. de diámetro, que aparecen principalmente en el tronco y parte proximal de las extremidades.

Esta es una de las formas características de la psoriasis de aparición temprana, aparece alrededor de los 30 años.

Se asocia a infecciones estreptocócicas previas (generalmente 2 semanas antes de la aparición de la enfermedad aproximadamente). La psoriasis guttata tiende a ser autolimitada, las lesiones desaparecen 12 semanas aproximadamente después de su aparición.

Esta forma de psoriasis se ha observado en pacientes con psoriasis en placas como una exacerbación de la misma. Aproximadamente un 70% de los pacientes con psoriasis guttata desarrolla la forma en placas, en el transcurso de un año. (5,6,3).

Histopatología

Las lesiones presentan acúmulos de paraqueratosis dispersos en el estrato córneo ortoqueratósico. Las redes de crestas exhiben elongación considerable y se extienden hacia abajo hasta un nivel uniforme, determinando acantosis regular. A menudo son más delgadas en la porción superior y más anchas en la inferior. Existe un incremento en el número de mitosis por unidad de superficie en la epidermis. Se calcula que esta cifra es 27 veces mayor a la de piel sana (2). Las papilas dérmicas revelan edema, y sus capilares se encuentran dilatados y tortuosos.

El estrato de Malpighi se adelgaza, con presencia ocasional de una pústula espongiforme de Kogoj que muestra agregados de neutrófilos en los intersticios de la trama formada por las células epidérmicas adelgazadas y degeneradas. El estrato granuloso desaparece. Los microabscesos de Munro localizados en áreas paraqueratóticas de la capa córnea representan grumos de núcleos picnóticos de neutrófilos que migraron desde los capilares papilares a través de la epidermis suprapapilar.

De los hallazgos anteriores, los propios de la psoriasis son la pústula espongiforme y los microabscesos de Munro. (2,3,7,8).

Patogénesis

Varios estudios en la patogénesis de la psoriasis han identificado un importante número de factores: proliferación de queratinocitos, alteraciones vasculares, influencia dérmica en el desarrollo de queratinocitos, atracción de neutrófilos y activación de macrófagos dérmicos.

Permanece controversial si un defecto epidérmico primario produce citoquinas que resultan en una elevación de la actividad vascular y la infiltración de células de T activadas, o si la hiperproliferación epidérmica ocurre secundariamente a efectos mediados por citoquinas derivadas de infiltrados celulares (4). La psoriasis se caracteriza por una acumulación de células inflamatorias. Algunas anomalías inmunológicas, así como la presencia de antígenos de reacción cruzada con el *Streptococcus pyogenes* son considerados factores importantes en la patogénesis de este padecimiento (1,3).

La proliferación de queratinocitos ha sido explicada de la siguiente manera: en las células epidérmicas presentes en lesiones psoriásicas se presenta actividad reducida de la cascada del AMPc, niveles elevados de GMPc, así como de Calmodulina, actividad de fosfolipasa C (PLC), tirosina cinasa y unión de factor de crecimiento epidérmico (EGF) en las capas superiores de la epidermis lesionada, lo que lleva a un incremento en los niveles de segundos mensajeros de la actividad y replicación celular y por lo tanto, a un incremento en la proliferación de queratinocitos (17).

Así mismo en piel lesionada se encuentre aumentado el nivel de ácido araquidónico y de sus productos de degradación de la lipooxigenasa y la ciclooxigenasa, con el consiguiente incremento en los niveles de prostaglandinas (PGE2 y PGF2), que pueden ser responsables de la vasodilatación y probablemente de la hiperproliferación de los queratinocitos (1,3,4,17).

La naturaleza autoinmune de la psoriasis este apoyada por la asociación de este padecimiento con ciertos genes del HLA; la acumulación temprana de linfocitos T en la evolución de la placas psoriásicas, la presencia de anticuerpos antiestrato córneo y de depósitos de complemento (C3 y C4), en la parte alta de la piel psoriásica y no en piel no lesionada del paciente con psoriasis (1,3). Además de autoanticuerpos contra el estrato córneo se han encontrado autoanticuerpos contra núcleos de los queratinocitos basales y algunas ribonucleoproteínas.

Desde el punto de vista inmunológico, la enfermedad probablemente sea producida por la respuesta a antígenos de reacción cruzada. Se propone que las proteínas no histonas, antígenos del estrato córneo, antígenos estreptocócicos, micobacterianos y proteínas de retrovirus sean los inmunógenos responsables de la autorrespuesta (3,4).

Es casi exclusiva la presencia de linfocitos T en los infiltrados de la piel psoriásica y generalmente estos se encuentran activados. Además expresan en su receptor de antígeno (TCR) ciertas regiones V β 1, que parecen ser necesarias para la activación por el tipo de superantígeno expresado durante la infección (3,4,5,11), lo que sugiere que la constante activación observada en estos linfocitos T, sea debida a superantígenos microbianos en especial de *Streptococcus pyogenes* (4,5).

La erupción de lesiones psoriásicas coincide con incremento en el número y activación de células T CD4+, mientras que la resolución de la enfermedad se asocia con reclutamiento de células T CD8+. Se propone que la disminución de células T en estos pacientes es por ausencia o reducción de células con actividad supresora.

El número de linfocitos B en sangre periférica es igual en sujetos sanos y en psoriásicos, mientras que el número de linfocitos T está muy disminuido en la fase activa de la enfermedad (3,4).

Así es posible considerar que las lesiones pueden ser mediadas por la activación de células T. Sin embargo, aún cuando éste sea el caso, se desconoce que eventos son los que disparan esta respuesta celular y cuales son las condiciones que un individuo debe cubrir para desarrollar la enfermedad.

Por otro lado existen mecanismos neurogénicos o psicógenos relacionados con aparición o exacerbación de la psoriasis ya que se ha visto correlación entre la presencia o ausencia de eventos adversos y la severidad de la enfermedad (3,7,8).

Streptococcus pyogenes

Los estreptococos son bacterias esféricas, gram positivas que forman de modo característico pares o cadenas durante el crecimiento.

Son no esporulados, aerobios y anaerobios facultativos con metabolismo fermentativo, producen ácido fórmico, etanol y CO₂ y crecen óptimamente a 37°C. Están ampliamente distribuidos en la naturaleza, algunas especies forman parte de la flora normal, otras se relacionan con importantes enfermedades humanas.

Los estreptococos son un grupo heterogéneo de bacterias. *Streptococcus* es el género de mayor interés médico, incluye 20 especies, entre otras, al *Streptococcus pyogenes* del grupo A de Lancefield.

Streptococcus pyogenes es un patógeno humano relacionado con cuadros clínicos de amigdalitis, celulitis, erisipela, faringitis, rinitis, piodermias, escarlatina, sepsis puerperal, neumonía, endocarditis bacteriana, caries, meningitis, infección de vías urinarias y de heridas. Además secuelas no supurativas de naturaleza autoinmune, como fiebre reumática y glomerulonefritis. Recientemente se ha asociado a choque tóxico y psoriasis.

La identificación de esta especie es importante ya que se ha encontrado relacionada en el 90% de los casos de infección estreptocócica. Se caracteriza

por ser beta hemolítico y formar colonias mucoides, mate o lustrosas. Su citoplasma (Fig. 1) está limitado por una membrana citoplasmática, por encima de la cual se ubica la pared celular, cuyos componentes específicos son el mucopéptido, los carbohidratos y las proteínas. El mucopéptido está compuesto por filamentos de disacáridos, la glicana, unidos a péptidos (peptidoglicana) formando una red que proporciona rigidez a la célula.

El carbohidrato C que permite la clasificación de los estreptococos en diferentes grupo, es un dímero de ramnosa (60%) y N-acetil glucosamina (30%). Es débilmente antigénico pero induce la producción de anticuerpos específicos en pacientes con una infección estreptocócica previa.

Las proteínas se localizan en la capa más externa y se denominan M,T y R. La proteína M es termoestable y sensible a la tripsina; está asociada con la virulencia del estreptococo ya que inhibe la fagocitosis.

Con base a diferencias en la proteína M, los estreptococos se han clasificado en 80 tipos; sólo los anticuerpos anti-M protegen al huésped contra el microorganismo.

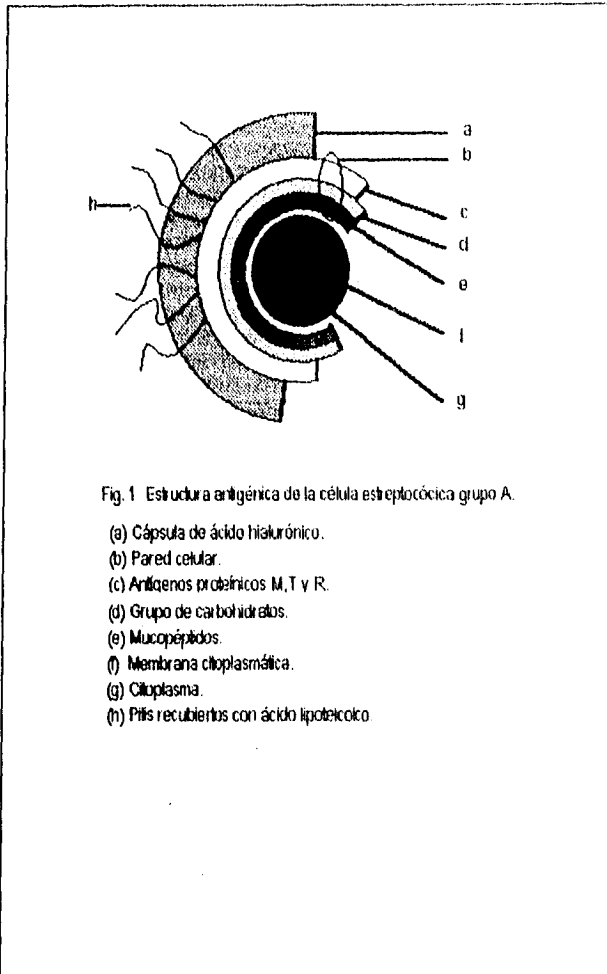
La proteína T resiste la digestión por enzimas proteolíticas y se identifica por aglutinación en placa.

Se han identificado 2 formas distintas de la proteína R: la 3R es destruida por tripsina y pepsina y la 2R degradada sólo por pepsina.

La bacteria está cubierta por una cápsula de ácido hialurónico que no es inmunogénica y que además impide la fagocitosis del microorganismo. Esta cápsula es a su vez degradada por la hialuronidasa, producto extracelular del estreptococo.

Los pills, semejantes a vellos, sobresalen a través de la cápsula, están cubiertos con ácido lipoteicoico y contienen proteína M.

De la gran variedad de enfermedades que causa el estreptococo beta hemolítico muchas de ellas se deben al gran número de productos extracelulares que sintetiza y libera. Actualmente se han caracterizado mas de 32 entre los que se encuentran la estreptolisina O, la estreptolisina S, toxinas y varias enzimas como la hialuronidasa, estreptocinasa o fibrinolisisina, difosfopiridin-nucleotidasa, desoxirribunucleasa y amilasa.



RELACION ENTRE LA PSORIASIS Y EL STREPTOCOCCUS PYOGENES

La asociación entre el *S. pyogenes* y la psoriasis, especialmente la forma guttata, se ha observado desde hace más de 50 años. Más del 80% de los pacientes psoriásicos, tiene evidencia de infecciones estreptocócicas recientes.

La asociación entre infecciones de vías respiratorias por *S. pyogenes* y la psoriasis guttata está bien establecida. La erupción de lesiones se correlaciona con títulos elevados de anticuerpos contra antígenos estreptocócicos. Este es un factor precipitante para la psoriasis, particularmente en los niños y adultos jóvenes, quienes presentan generalmente una infección aguda por estreptococos dos semanas antes de la erupción de lesiones psoriásicas especialmente en la forma guttata. (1,5,6,9,10,12,13,14).

Al determinar la presencia de *S. pyogenes* en exudados faríngeos de pacientes psoriásicos, se encontró que el 80% de los enfermos presentaba cultivos positivos. La determinación de los títulos de antiestreptolisinas se reportan superiores a 250 U Todd en éstos pacientes, los cuales se ven disminuidos al desaparecer las lesiones (5).

Existe evidencia experimental que apoya el factor etiológico de que el *S. pyogenes* exacerba la psoriasis. La administración tópica e intradérmica de estreptococo y sus productos puede producir nuevas lesiones psoriásicas.

Además de estas observaciones no está claro como la infección estreptocócica influencia la psoriasis. El hecho de que mecanismos inmunológicos actúen en ello se comprueba con estudios de inmunofluorescencia de la epidermis psoriásica que muestra la presencia de productos estreptocócicos en una reacción cruzada. El antígeno M es muy importante para demostrar la virulencia del *S. pyogenes* y recientemente se reporta su similitud con la queratina humana llamándose proteína M6.

Con el empleo de inmunoelectrotransferencia (IET), se encontró que pacientes con psoriasis tienen anticuerpos séricos dirigidos contra queratinas de 48 y 50 KDa y anticuerpos que reconocen muy intensamente una proteína

de 65kDa del *S. pyogenes*. Por inmunofluorescencia indirecta, el suero de pacientes con psoriasis, y un suero anti *S. pyogenes*, reconocen la piel psoriásica y no la de sujetos sanos, lo que apoya la presencia de autoanticuerpos en el suero de los pacientes con psoriasis. Esto apoya fuertemente la relación entre esta enfermedad y las infecciones por el microorganismo (1,5,6,12).

JUSTIFICACION

La hoy casi aceptada relación entre las infecciones por *S. pyogenes* y la aparición o exacerbación de la psoriasis guttata, reviste una gran importancia, pues del estudio de esta relación, se pueden obtener datos valiosos para el conocimiento de los mecanismos involucrados en las enfermedades autoinmunes, así como, información de inestimable valor para la prevención y control de la propia enfermedad.

Es por lo anterior, que se propone el estudio de tal relación y de los aspectos inmunohistológicos de esta entidad, por lo que el trabajo experimental que se llevó a cabo, está encaminado a la obtención de datos que aclaren tal relación.

II. OBJETIVOS

A). OBJETIVO GENERAL.

Estudiar la relación entre la psoriasis guttata y el *Streptococcus pyogenes* y la posible participación de esta relación en el desencadenamiento del proceso autoinmune.

B). OBJETIVOS PARTICULARES.

a) Corroborar la presencia de anticuerpos contra antígenos de piel en pacientes psoriásicos en sueros autólogos mediante la técnica de inmunoperoxidasa.

b) Determinar la distribución de los antígenos que son reconocidos por los autoanticuerpos sobre la piel de los pacientes psoriásicos.

c) Identificar la presencia de antígenos de reacción cruzada entre la piel psoriásica y el *S. pyogenes*, en particular con la proteína de 65 kDa, empleando sueros policlonales de ratón.

III. MATERIAL Y METODOS

A) PACIENTES.

Se estudiaron 15 pacientes con diagnóstico clínico de Psoriasis guttata, 5 sujetos con Psoriasis en placas y 5 sujetos sanos. A todos los pacientes con las dos formas de psoriasis se les tomaron dos biopsias de piel, una de piel lesionada y otra de una zona sin lesión, mientras que a los sujetos sanos se les tomó una sola biopsia de piel. A todos se les tomó una muestra de sangre por punción venosa. Todos los pacientes fueron captados en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México.

B) ANIMALES.

Para la obtención de los antisueros necesarios (anti-extracto soluble total de *S. pyogenes* y antiproteína de 65 KDa de la misma bacteria), se emplearon ratones Balb/c hembra de 8 semanas de edad.

C) STREPTOCOCCUS PYOGENES.

Se empleó la cepa de *S. pyogenes* M-5 donada por el CDC de Atlanta.

D) INMUNIZACIÓN.**1. Obtención de antígenos.**

Se obtuvieron dos antisueros, uno contra el *S. pyogenes* completo (el inmunógeno empleado fue un extracto soluble total de la bacteria al cual se denominó EST) y otro contra la proteína de 65 kDa de la misma bacteria (el inmunógeno empleado fue la propia proteína) p65Sp.

2. Protocolo de inmunización.

Para la inmunización de ratones se emplearon 4 dosis, las cuales en el caso de EST eran equivalentes a 100 mg. de proteínas y de 10 mg. para la p65Sp con un intervalo entre dosis de 5 días. Los sueros así obtenidos de los ratones se mezclaron y titularon en un sistema homólogo empleando el método de ELISA en mancha.

E) INMUNOADSORCIÓN.

Para demostrar la reactividad cruzada entre los antígenos de la piel y los del *S. pyogenes*, los sueros de los pacientes psoriásicos fueron inmunoadsorbidos en una columna de sepharose 4B activada con bromuro de cianógeno, a la cual se acopló el EST. El suero y las fracciones obtenidas se probaron contra el EST de *S. pyogenes* por el método de ELISA, obteniéndose los valores de adsorbencia a 492 nm.

F) MÉTODOS HISTOLÓGICOS.

Todas las biopsias de piel fueron fijadas en formol neutro al 10% hasta su procesamiento. Posteriormente fueron incluidas en parafina. De la inclusión se obtuvieron 10 cortes con un microtomo rotatorio.

Una parte de las biopsias además fue incluida en O.C.T. medio de inclusión, congeladas rápidamente en hielo seco y cortadas en un plazo no mayor de 3 horas en un criostato, obteniéndose 10 cortes de cada biopsia, se fijaron con acetona fría y se guardaron en congelación.

Para la observación de las alteraciones histopatológicas, los cortes de piel de todos los pacientes y sujetos sanos, fueron sometidos a la tinción de hematoxilina-eosina, la cual, sirvió para la confirmación del diagnóstico clínico de psoriasis.

G) MÉTODOS INMUNOHISTOQUÍMICOS.**1. Técnica de inmunoperoxidasa para la búsqueda de autoanticuerpos.**

Los cortes incluidos en parafina se desparafinaron y los cortes congelados se hidrataron con PBS (fosfatos 0.01M pH 7.4-gelatina 0.25%).

Al inicio de la técnica se eliminó la peroxidasa endógena por incubación durante un minuto con ácido peryódico al 0.228%. A continuación, se bloqueó con suero normal de cabra diluido 1:20 durante 20 minutos y posteriormente, se incubó en cámara húmeda a 37°C durante 40 minutos con el suero autólogo diluido 1:10. Enseguida se lavaron con PBS, se agregó IgG de cabra anti IgG humana (molécula completa), conjugada a peroxidasa, diluido 1:500, el cual se incubó durante 30 minutos a 37°C en cámara húmeda, para después repetir el lavado. Para revelar la reacción, se empleó peróxido de hidrógeno 3,3'-

diaminobencidina (0.03%-0.5 mg/mL), en regulador de Tris-HCl 0.05M, pH 7.5 sustrato que se incubó durante 5 minutos y se lavó con agua destilada. Los cortes se tiñeron con Hematoxilina de Harris durante 10 segundos y se lavaron con agua corriente hasta obtener una coloración azul. Finalmente se deshidrataron en alcoholes y se montaron con resina sintética para su posterior observación.

Como testigo se emplearon biopsias de piel de sujetos sanos, los cuales fueron probados con su suero autólogo, pero a su vez, se establecieron sistemas cruzados, en los cuales las biopsias de los enfermos se probaron con sueros de los pacientes con psoriasis.

2) Técnica de inmunoperoxidasa para la determinación de la distribución de los antígenos reconocidos en la piel.

La técnica es la misma que la anterior con la diferencia de que en este caso, se emplearon los cortes de piel no lesionada de los pacientes con psoriasis guttata y psoriasis en placas.

3) Técnica de inmunoperoxidasa para la búsqueda de Antígenos de reacción cruzada entre la piel psoriásica y el S pyogenes.

Se empleó la técnica de inmunoperoxidasa antes descrita. En este caso se usó suero de ratón contra el *S. pyogenes* diluido 1:20 y contra la P65Sp en dilución 1:10. En ambos casos se utilizó un anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón conjugado a peroxidasa en dilución 1:500. Además, para confirmar la reactividad cruzada, se probaron los sueros autólogos inmuoadsorbidos en dilución 1:10. En éste último caso, se empleó nuevamente la IgG de cabra anti-IgG humana conjugada a peroxidasa diluido a 1:500.

VI. RESULTADOS

A) CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA (TABLA I).

Numero	Diagnóstico	Sexo	Edad	EVOLUCIÓN	IRA
1	PG	M	39	< 1 año	-
2	PG	F	28	< 1 año	-
3	PG	F	32	4 años	-
4	PG	F	41	6 años	-
6	PP	F	40	7 años	+
7	PG	M	28	< 1 año	+
8	PP	F	40	2 años	+
9	PG	F	59	20 años	-
10	PP	F	35	16 años	-
11	PP	M	70	12 años	-
12	PP	M	25	7 años	+
13	PG	M	27	< 1 año	+
14	PG	M	40	< 1 año	+
15	PG	M	37	< 1 año	+
16	PG	M	54	2 años	+
17	PG	M	17	2 años	+
22	PG	M	20	< 1 año	+
23	PG	F	58	20 años	+
24	PG	M	40	5 años	+
25	PG	F	21	5 años	+

PP (Psoriasis en placas)

PG (Psoriasis guttata)

IRA (Infección Respiratoria Alta)

a) **Tabla II.** Distribución por sexo respecto a la Tabla I.

Sexo	Psoriasis guttata	Psoriasis en placa	Sujetos sanos	TOTAL
F	6 (40%)	3 (60%)	2 (40%)	11
M	9 (60%)	2 (40%)	3 (60%)	14
n	15 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	25

Como puede observarse en la Tabla II en la distribución por sexo en el grupo de la psoriasis guttata correspondió al sexo masculino el mayor porcentaje con un 60%, en tanto el femenino es del 40% (Fig.2).

En los sujetos control con psoriasis en placas el sexo femenino representa el 60% y el masculino 40%. En tanto que los sujetos sanos el 60% fueron hombres y el 40% mujeres.

b). La edad promedio de los pacientes con psoriasis guttata es: x36 con una D.E de 13.25, con un rango de R42. Por otro lado la edad promedio de los pacientes con psoriasis en placa es x42 con una D.E. 16.81 con un rango de R45 (Tabla I).

c). El tiempo de evolución de la psoriasis hasta el momento del diagnóstico es de 6 años en promedio pero puede variar entre 1 año y 11 años, en tanto que en la psoriasis guttata puede variar desde 5 meses a 11 años (Tabla I).

d). Antecedente de infección de vías respiratorias (Tabla I). De los pacientes con psoriasis guttata 10 tuvieron antecedente de infección de vías respiratorias 2 semanas previas al estudio, lo que representó un 66.67% y en un 33.33% este antecedente fue negativo. Al analizar el riesgo entre estos factores se encontró una Razón de Momios (RM) de 2 (Fig.3).

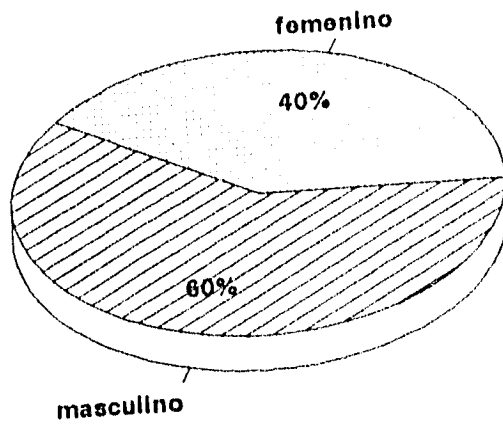


Fig. 2) Distribución por sexo

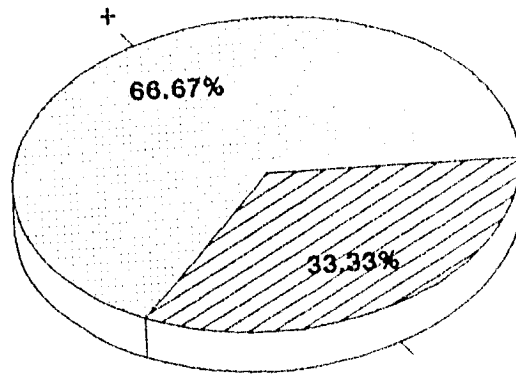


Fig 3) Antecedente de infección de vías respiratorias

B) ANÁLISIS HISTOLÓGICO DE LAS BIOPSIAS DE PIEL.

Empleando la técnica de hematoxilina-eosina se confirmó el diagnóstico de psoriasis en todos los casos. Las características histológicas de estas pieles son la hiperqueratosis con paraqueratosis focal, epidermis con ensanchamiento de los clavos interpapilares (imagen en peine). Se presenta perivasculitis linfocítica de vasos interpapilares, telangiectasias aparentes en dermis superficial, media y profunda con edema moderado y anexos normales.

En el caso de los cortes de piel de pacientes con psoriasis, provenientes de zonas sin lesión aparente, en la mayoría de los casos, se encontró que se trataba efectivamente de pieles delgadas con arquitectura normal. Algunas pieles de esta categoría presentaron hiperqueratosis moderada con degeneración vacuolar de queratinocitos más o menos extensa y sin cambios inflamatorios inespecíficos a nivel epidérmico.

Todos los sujetos sanos presentaron imágenes de piel delgada con arquitectura completamente normal.

C) BÚSQUEDA DE AUTOANTICUERPOS EN SUEROS AUTÓLOGOS MEDIANTE LA TÉCNICA DE INMUNOPEROXIDASA (TABLA III)

Paciente	Suero paciente		Suero sano			Suero control		
	Autoantígeno	Autoantígeno	Autoantígeno	Autoantígeno	Autoantígeno	Autoantígeno	Autoantígeno	
1	POS	NEG	5	POS	NEG	5	NEG	NEG
2	POS	NEG	6	NEG	NEG	18	NEG	NEG
3	POS	NEG	10	POS	NEG	19	NEG	NEG
4	POS	NEG	11	POS	NEG	20	NEG	NEG
7	POS	NEG	12	POS	NEG	21	NEG	NEG
8	POS	NEG						
10	POS	NEG						
14	NEG	NEG						
16	POS	NEG						
18	NEG	NEG						
17	POS	NEG						
22	POS	NEG						
23	POS	NEG						
24	POS	NEG						
26	POS	NEG						

* Mezcla de sueros de donadores sanos

** Mezcla de sueros de pacientes con psoriasis guttata

La técnica de inmunoperoxidasa dió resultados semejantes tanto con los cortes congelados como con los incluidos en parafina, por lo que los datos de inmunohistoquímica que se presentan a continuación se obtuvieron con los cortes en parafina.

En la Tabla III se puede observar que en términos generales, la reacción de inmunoperoxidasa en busca de autoanticuerpos en sueros autólogos es positiva en un 86.67% en pacientes con psoriasis guttata, y en un 80% en psoriasis en placas, mientras que los sujetos sanos, no muestran reactividad. En la misma tabla se puede apreciar como el suero de los pacientes con psoriasis no es capaz de reconocer la piel de los sujetos sanos. Del mismo modo, la piel de los pacientes con las dos formas de psoriasis estudiadas, no es reconocida por el suero de los sujetos sanos.

La reacción de inmunoperoxidasa fue evidente a nivel de la epidermis lesionada, importantemente a nivel de los estratos córneo y espinoso, este último con mayor reactividad.

D) DISTRIBUCIÓN DE LOS ANTÍGENOS RECONOCIDOS POR AUTOANTICUERPOS (TABLA IV).

Biopsias de piel de pacientes con psoriasis guttata			Biopsias de piel de pacientes con psoriasis en placas		
Paciente	Piel lesionada*	Piel no lesionada	Paciente	Piel lesionada	Piel no lesionada
1	POS	NEG	8	POS	NEG
2	POS	POS**	8	NEG	NEG
3	POS	POS**	10	POS	NEG
4	POS	NEG	11	POS	NEG
7	POS	NEG	12	POS	NEG
9	POS	NEG			
13	POS	NEG			
14	NEG	NEG			
15	POS	NEG			
16	NEG	NEG			
17	POS	NEG			
22	POS	NEG			
23	POS	NEG			
24	POS	NEG			
25	POS	NEG			

* Se utilizaron sueros autólogos diluidos 1:10

** Píeles de zonas sin lesión aparente pero con lesión histológica

Para determinar si los antígenos epidérmicos que son reconocidos por los sueros autólogos se presentan sólo en las zonas lesionadas o eran de distribución general en el paciente psoriásico, se utilizó la técnica de inmunoperoxidasa con suero autólogo sobre biopsias de piel no lesionada de los pacientes con psoriasis.

Como puede verse en la Tabla IV la reacción fue negativa en todos los casos en que la piel presentaba características de piel completamente normal, representando un 86.67%. Sin embargo cuando la piel de la zona sin lesión aparente presentó cierta alteración histológica, se obtuvieron reacciones positivas en un 13.33%.

E) REACCIÓN DE INMUNOPEROXIDASA PARA LA BÚSQUEDA DE ANTÍGENOS DE REACCIÓN CRUZADA ENTRE LA PIEL PSORIÁSICA Y EL S. PYOGENES (TABLA V).

BIOPSIAS DE PIEL PROVENIENTES DEL PACIENTE CON										
Psoriasis guttata				Psoriasis en placa				Sujetos sanos		
Paciente	αEST	αp65**	β.Iod***	Paciente	αEST	αp65**	β.Iod	Sujeto	αEST	αp65**
1	POS	POS	NEG	6	POS	POS	NEG	5	NEG	NEG
2	POS	POS	POS	8	POS	POS	NEG	18	NEG	NEG
3	POS	POS	POS	10	POS	POS	NEG	19	NEG	NEG
4	POS	POS	NEG	11	POS	POS	NEG	20	NEG	NEG
7	POS	POS	NEG	12	POS	POS	NEG	21	NEG	NEG
9	POS	POS	NEG							
13	POS	POS	NEG							
14	POS	POS	NEG							
15	POS	POS	NEG							
16	POS	POS	NEG							
17	POS	POS	NEG							
22	POS	POS	NEG							
23	POS	POS	NEG							
24	POS	POS	NEG							
25	POS	POS	NEG							

* Suero de ratón anti-EST del *S. pyogenes* diluido 1:20

** Suero de ratón anti p65Sp diluido 1:10

*** Suero autólogo inmunoadsorbido con EST de *S. pyogenes* diluidos 1:10

a). Reacción de inmunoperoxidasa empleando suero de ratón anti-*S. pyogenes*.

Cuando se probó por inmunoperoxidasa el suero anti-EST de *S. pyogenes* se encontró que la piel de los pacientes con psoriasis guttata, así como, la de los que tienen psoriasis en placas, mostraron reacción positiva, la cual se encuentra delimitada a la epidermis y de manera especial al estrato espinoso, en el cual puede verse queratinocitos perfectamente bien delimitados por la reacción.

Cuando se probó este suero sobre la piel de los sujetos sanos, se obtuvieron reacciones negativas.

b). Reacción de inmunoperoxidasa empleando suero de ratón anti-p65Sp.

Después de observar que los anticuerpos contra EST de *S. pyogenes*, reconocen la piel de los pacientes psoriásicos y no la de los sujetos sanos, se buscó la reactividad de anticuerpos anti p65Sp sobre la piel psoriásica. En este caso se obtuvieron reacciones positivas en todos los casos de pieles psoriásicas. Los sujetos sanos y los testigos con suero preinmune mostraron reacciones negativas, es importante observar que las características de distribución de la reactividad se conservan en todas las pruebas realizadas, es decir, la reacción se delimita a la epidermis y de manera importante a los queratinocitos del estrato espinoso.

c). Reacción de inmunoperoxidasa con suero autólogo inmuoadsorbido.

En la Tabla V se puede observar que 2 sueros autólogos, dieron reactividad positiva con la piel por el método de inmunoperoxidasa, sin embargo perdieron esta capacidad después de la inmuoadsorción con el EST de *S. pyogenes*, es decir después del procedimiento la reacción se negativizó, además pudo observarse que éstos 2 sueros no alcanzaron la inmuoadsorción completa.

V. DISCUSION

El único factor desencadenante de la psoriasis que se acepta de manera convincente es la infección de las vías respiratorias altas por *S. pyogenes* (5,20). Por lo anterior, se estudiaron las relaciones inmunológicas entre ambos, con la finalidad de aportar datos encaminados a apoyar esta relación. Otro de los objetivos fue establecer la posible participación que la relación entre el microorganismo y la piel pueda tener en el desencadenamiento del proceso autoinmune.

Aunque se ha reportado a la psoriasis guttata como la forma más fuertemente asociada con la infección de vías aéreas por *S. pyogenes* (19), no se encontraron diferencias en el comportamiento inmunohistoquímico entre las dos formas estudiadas (Psoriasis guttata y psoriasis en placas), que se ve apoyado por el hecho de que la primera es la forma aguda de la segunda. En términos generales, el 70% de los pacientes con la forma guttata desarrolla la forma crónica en placas en el lapso de un año después de la aparición de la enfermedad. Por otro lado, los pacientes que han tenido psoriasis en placas, pueden volver a padecer la forma aguda (5).

También, se encontró que, a pesar de que se ha reportado que la psoriasis aparece después de un cuadro estreptocócico en la garganta, algunos pacientes con cualquiera de las dos formas estudiadas, reportan haber tenido infección de vías respiratorias previa a la aparición de la enfermedad (2 semanas) y otros no (Tabla I). Dado que la información procede de interrogatorio, se puede pensar que el paciente tuvo una infección subclínica o que no lo recuerda por falta de asociación entre un evento y otro.

En el estudio histológico de la piel de los pacientes con psoriasis, se encontró, en todos los casos, imágenes similares, con cierta variabilidad en el patrón psoriasiforme.

Un hallazgo importante fue que en las zonas de piel clínicamente sanas no siempre lo fueron histológicamente, debido a que, probablemente, la biopsia fue tomada de una zona muy cercana a piel lesionada y la piel comienza a presentar las características de piel psoriásica, dato que podría indicar que en esa zona se desarrollará una lesión clínicamente detectable.

En la búsqueda de autoanticuerpos por la reacción de inmunoperoxidasa con suero autólogo, se encontraron siempre reacciones

positivas en el caso de los pacientes con cualquiera de las dos formas de psoriasis, excepto en tres casos, en los cuales, probablemente, el título de anticuerpos es muy bajo. Esta situación no se aclaró debido a que si se utilizan diluciones del suero menores a la empleada, la reacción de inmunoperoxidasa presenta alta inespecificidad. Así mismo los sueros de los sujetos sanos no reconocen su propia piel, ni la de los sujetos con psoriasis, de la misma forma que tampoco los sueros de sujetos con psoriasis reconocen la piel de los sujetos sanos.

Al probar los sueros de los sujetos sanos sobre la piel de los sujetos psoriásicos, encontramos que todas las reacciones fueron negativas, en discrepancia con algunos reportes que señalan un incremento en la densidad celular de receptores para Fc gama, particularmente en histiocitos y en el estrato córneo, pero también en queratinocitos. Esto indica de manera importante, que las imágenes observadas, es decir, las reacciones positivas, se deben inequívocamente a la reactividad de anticuerpos contra antígenos presentes en los queratinocitos del estrato espinoso de la piel psoriásica y, además, de manera indirecta nos sugiere que aparentemente no se presenta tal incremento de receptores. Sin embargo, en este trabajo no se buscó de manera intencional estos receptores y por tanto no se puede ser concluyente en este sentido.

Los resultados permiten sugerir que los anticuerpos presentes en el suero de los pacientes con psoriasis, son autoanticuerpos que están dirigidos contra antígenos presentes en los queratinocitos de la piel de los individuos psoriásicos y no en los de la piel de los sujetos sanos.

Sin embargo, cuando se buscó la distribución de los antígenos epidérmicos, se encontró que la piel no lesionada de los sujetos con psoriasis, no es reconocida por los sueros autólogos, aunque en tres casos, la reacción fue positiva. Esta reacción positiva en la piel clínicamente sana, sea probablemente porque, como se mencionó anteriormente, las características histológicas de estas pieles no son las de piel completamente sana, es decir, presentan lesión inicial de tipo psoriasiforme. Así, se puede suponer que no son diferencias entre individuos, sino entre células, las que están siendo detectadas por los autoanticuerpos.

De esta manera, los autoanticuerpos encontrados en el suero de los pacientes con psoriasis, probablemente están dirigidos contra estructuras presentes en los queratinocitos transformados de la piel psoriásica lesionada. Esto puede significar que aún cuando la susceptibilidad genética sea importante en el desarrollo de la enfermedad (20), no es el único factor involucrado, sino que es necesaria la presencia de algún factor desencadenante, como lo podría ser la infección por estreptococos.

Con estos resultados, se corroboró la respuesta de autoanticuerpos en los pacientes con las dos formas de psoriasis estudiadas, además, con ellos se plantea la necesidad de la convergencia entre dos fenómenos: la exposición de antígenos transformados u ocultos y la presencia de autoanticuerpos en el suero. Sin embargo con estos datos no se puede predecir que ocurre primero, ni cual puede ser el factor adicional que dispare uno de los dos eventos, para así desencadenar la enfermedad.

En este trabajo también se buscó la presencia de antígenos de reacción cruzada entre la piel y el estreptococo beta hemolítico del grupo A.

En este sentido se encontró que con el empleo de la reacción de inmunoperoxidasa, el suero de ratón anti-extracto soluble total de *S. pyogenes* reconoce la piel de todos los pacientes estudiados (con ambas formas de psoriasis), y no lo hace con la de los sujetos sanos. Por otro lado al inmuoadsorber el suero autólogo con antígenos bacterianos, se elimina completamente la reactividad por el método de inmunoperoxidasa, lo que apoya fuertemente el hecho de que en la epidermis de los sujetos con psoriasis existen antígenos que presentan reacción cruzada con el microorganismo. Se puede observar que hay dos sueros que después de la inmuoadsorción continúan teniendo reactividad con la piel, lo que se puede explicar porque la inmuoadsorción fue insuficiente. En una segunda inmuoadsorción la reactividad del suero autólogo se eliminó completamente. Con estos resultados, podemos asegurar inequívocamente, que existen antígenos de reacción cruzada entre la bacteria y la piel lesionada de los pacientes con psoriasis, aún cuando, no se puede decir específicamente, cual o cuales de los antígenos bacterianos, están involucrados en este cruce antigénico.

Estos resultados están en discrepancia con los de Swerlick y et al (21), que encuentran, por inmunofluorescencia indirecta y empleando anticuerpos monoclonales contra el estreptococo beta hemolítico del grupo A, reactividad cruzada entre la piel humana, sea ésta sana o psoriásica, y la bacteria. Esta discordancia podría ser explicada por que la inmunofluorescencia es un método con mayor sensibilidad que la inmunoperoxidasa, sin embargo, empleando el mismo método, se han reportado datos que concuerdan con los nuestros (22). Dado que los anticuerpos monoclonales, en términos generales, son capaces de reconocer epitopes no relacionados en dos antígenos diferentes, se puede pensar que la reactividad con la piel sana puede no deberse a un cruce real entre ésta y la bacteria, sino a las características del anticuerpo monoclonal empleado. Sin embargo, si consideramos importante el cruce antigénico en el desencadenamiento del proceso autoinmune de la enfermedad, nuestros resultados concuerdan con los obtenidos en la búsqueda de autoanticuerpos y su localización, pues podemos considerar que son los neoantígenos de los queratinocitos transformados en la piel lesionada de los pacientes con psoriasis, los que están siendo reconocidos por los autoanticuerpos y además, los que presentan reactividad cruzada con la bacteria. De esta manera, se apoya fuertemente la relación inmunológica entre las infecciones por estreptococo y la enfermedad de la piel.

Considerando que se había descrito anteriormente que los sueros de los pacientes con psoriasis reconocen fuertemente algunas proteínas del *S. pyogenes* (23) y con la finalidad de encontrar un antígeno estreptocócico específico asociado a la enfermedad, se buscó la presencia de antígenos epidérmicos que cruzaran antigenicamente con esta proteína, para lo cual, como se describe en el capítulo de material y métodos, se empleó el método de inmunoperoxidasa empleando un antisuero de ratón dirigido contra la misma. En este caso, se encontró reacciones positivas en todos los pacientes con psoriasis y no en los sujetos sanos (Tabla V).

Lo anterior sugiere que la proteína de 65 kDa del *S. pyogenes* está fuertemente asociada con la enfermedad, pues no sólo hay anticuerpos séricos contra ella en los pacientes con psoriasis (22,23), sino que hay antígenos

epidérmicos con los cuales cruza antígenicamente. Aunque no podemos decir que sea la única proteína involucrada con la patogénesis de la enfermedad, podemos pensar que es de gran importancia y creemos que posiblemente se trate de una proteína de choque térmico. Lo anterior es muy importante pues no sería la única patología de carácter autoinmune asociada a proteínas de choque térmico de estreptococos.

A pesar de que se acepta que la patología de la enfermedad está dada por una respuesta inmune mediada por células T, algunos autores han estudiado la presencia de depósitos de Inmunoglobulinas en las lesiones (22). En este caso se ha obtenido resultados discordantes, es decir, algunos los encuentran y otros no. Aunque en este trabajo no se buscaron, en los testigos con PBS no se encontraron reacciones positivas, lo que de manera indirecta parece indicar que no existen, sin embargo, dado que no se realizó búsqueda intencional, no se puede descartar la participación de los anticuerpos en la lesión.

Considerando las características de los infiltrados en las lesiones, se cree que efectivamente el mecanismo de lesión está mediado por células T, sin embargo, la presencia de autoanticuerpos y de antígenos de reacción cruzada, parece ser un epifenómeno que puede funcionar como indicador de la enfermedad e inclusive estar involucrado sólo en el desencadenamiento de la misma, pero no como un mecanismo de daño.

En la patogénesis de la psoriasis se ha sugerido que la activación de los linfocitos T en las lesiones cutáneas puede ser causada por superantígenos (5). Nuestros resultados no indican que se tenga una respuesta inespecífica como la que se observa en las activaciones por superantígenos. En realidad, se observó una respuesta de anticuerpos dirigidos de manera específica contra el *S. pyogenes*, los cuales reaccionan además con la epidermis.

Considerando nuestros resultados, además del hecho de que la activación por superantígeno no tiene restricción genética y que la psoriasis se asocia con un grupo reducido de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad, se puede pensar en la posibilidad de que la lesión obedezca a una combinación de mecanismos, es decir, que la inducción sea dada por una respuesta específica contra la bacteria y que la enfermedad se

mantenga por la activación por un superantígeno. Si se toma en cuenta que no hay bacterias, aunque si puede haber antígenos del estreptococo, este mantenimiento dependiente de activación por antígeno, podría explicar la remisión espontánea de las lesiones agudas, lo cual ocurriría al desaparecer el antígeno responsable.

Con los datos obtenidos en este trabajo y los reportados se puede sugerir que para el desencadenamiento de la enfermedad es necesaria la convergencia de al menos 3 eventos:

1. Susceptibilidad genética, dada principalmente por la expresión de HLA-Cw6 y otros antígenos de histocompatibilidad,
2. Infección de las vías respiratorias altas por *S. pyogenes* y;
3. Algún factor externo, especialmente de naturaleza mecánica (fenómeno de Koebner).

De esta manera, un posible modelo de inducción del proceso inmunopatológico en la psoriasis es el siguiente:

En un individuo susceptible, portador de HLA-Cw6, por ejemplo, debe de ocurrir una infección por *S. pyogenes*, lo cual es, desde el punto de vista epidemiológico, inevitable, así, se desencadena una respuesta inmune contra la bacteria. Por las características genéticas del individuo, la presentación de los antígenos bacterianos se lleva a cabo de tal manera que los péptidos presentados inducen la respuesta inmune con síntesis de anticuerpos y proliferación de células T que no sólo reconocen al estreptococo, sino que además son capaces de reconocer antígenos que puedan expresarse en los queratinocitos si estos sufren ciertos cambios inducidos por algún trauma de naturaleza mecánica, tales como un rasguño o inclusive el rascado. Después del trauma, hay infiltrado inflamatorio, en el cual van células autorreactoras, con lo que comienza a desarrollarse la lesión.

VI. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con psoriasis tienen autoanticuerpos contra antígenos en la piel lesionada por psoriasis.
2. Los antígenos reconocidos por los autoanticuerpos se localizan sólo en las zonas de piel lesionada en los pacientes psoriásicos.
3. Hay antígenos de reacción cruzada entre la piel psoriásica y el *S. pyogenes*, especialmente, la proteína de 65 kDa de la bacteria.
4. El comportamiento inmunohistoquímico para autoanticuerpos y antígenos de reacción cruzada entre la piel y el *S. pyogenes*, es el mismo en el caso de la psoriasis guttata y de la psoriasis en placas.

REFERENCIAS

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

1. Baker BS, Powles AV, Malkani AK y cols. Altered cell-mediated immunity to group A haemolytic streptococcal antigens in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1991; 125: 38-42.
2. Lever WF, Schaumburg-Lever G. *Histopatología de la piel*. Buenos Aires: Inter-Médica S.A.I.C.I., 1991: 148-154.
3. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K y cols. *Dermatology in General Medicine*. United States of America: Mc Graw-Hill Inc, 1993:489-514.
4. Leung DY, Walsh P, Giorno R. A potential role for superantigens in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 225-228.
5. Valdimarsson H, Baker BS, Jónsdóttir Y, Powles A. Psoriasis: a T-cell-mediated autoimmune disease induced by streptococcal superantigens?. *Immunol Today* 1995; 163: 145-149.
6. Toppare MF, Senses DA y cols. Picture of the Month. Acute Guttate psoriasis. *AJDC* 1993; 147: 1013-1014.
7. Saúl A. *Lecciones de Dermatología*. México DF: Méndez Editores SA de CV, 1993: 345-355.
8. Rook AJ, Wilkinson DS, Ebling FJG. *Textbook of Dermatology*. Oxford : Blackwell Scientific Publications, 1992: 1391-1457.
9. Wilson AG, Clark Y, Heard SR y cols. Immunoblotting of streptococcal antigens in guttate psoriasis. *Br J Dermatol* 1993; 128: 151-158.
10. Baker BS, Bokth S, Powles A y cols. Group A streptococcal antigens specific T lymphocytes in guttate psoriatic lesions. *Br J Dermatol* 1993; 128: 493-499.
11. Schlievert PM. Role of superantigens in Human Disease. *JID* 1993; 167: 997-1002.
12. Telfer NR, Chalmers JR, Whale K y cols. The Role of streptococcal infection in the initiation of Guttate Psoriasis. *Arch Dermatol* 1992; 128: 39-42.
13. Orville J, Store M. Streptococcal infection effect in psoriasis and glycosaminoglycans. A hypothesis. *Int J Dermatol* 1985; 24: 35-36.
14. Swerbak. Monoclonal antibodies cross-reactive with group A streptococci and normal and psoriatic human skin. *J Inv Dermatol* 1987; 87:367-371.
15. Lewis HM, Baker BS, Bokth S y cols. Restricted T-cell receptor $v\beta$ gene usage in the skin of patients with guttate and chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1993; 129: 514-520.

16. Aoki S, Yaoita H. An elevated level of autoantibodies against 48-to 50 Kd keratins in the serum of patients with psoriasis. *J Inv Dermatol* 1989; 92: 179-181.
17. Bos JD, The pathomechanisms of psoriasis; the skin immune system and cyclosporin. *Br J Dermatol* 1988; 118:141.
18. Gottlieb AB. Immunologic mechanism in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1376-1378.
19. Gross WL, Packhäuser U, Hahn G y cols. Lymphocyte activation by streptococcal antigens in psoriasis. *Br J Dermat* 1977; 97: 529.
20. Henderson CA. Acute psoriasis associated with Lancefield group C and group G cutaneous streptococcal infections. *Br J Dermatol* 1988; 118:559.
21. Swerlick RA, Cunningham MW. Monoclonal antibodies crossreactive with group A streptococci and normal and psoriatic human skin. *J Invest Dermatol* 1986; 87:367-369.
22. Santamaría-Cogollos LC. Estudio inmunológico e inmunohistoquímico de la respuesta inmune a estreptococo beta hemolítico en pacientes con psoriasis. Tesis de Maestría en Ciencias con Especialidad en Inmunología. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. I.P.N. 1993.
23. Villeda-Gabriel G. Respuesta de anticuerpos anti-*Streptococcus pyogenes* M-5 en psoriasis. Tesis de Licenciatura de Químico Bacteriólogo y Parasitólogo. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. I.P.N. 1993.