



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



CIUDAD DE MÉXICO

11212

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSGRADO
CENTRO DERMATOLÓGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

37

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA

ASOCIACIÓN DE PSORIASIS Y ANTÍGENOS DE
HISTOCOMPATIBILIDAD CLASE II (HLA-DR)
EN NIÑOS

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
INMUNOGENÉTICO Y CLÍNICO.

PRESENTADO POR: DRA. ANA PATRICIA SAUCEDO RANGEL
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRIGUEZ R.

DIRECTORES DE TESIS: DRA. ANGÉLICA BEIRANA PALENCIA
DR. JULIO GRANADOS ARRIOLA

MÉXICO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



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.

**Asociación de psoriasis y antígenos de
histocompatibilidad clase II (HLA-DR) en niños**

Dra. Ana Patricia Saucedo Rangel

Vo. Bo.

**Dra. Obdulia Rodríguez R.
Profesora Titular del Curso de Especialización
en Dermatología**



Vo. Bo.

**DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**

**Dr. Roberto Sánchez Ramírez
Director de Enseñanza e Investigación**

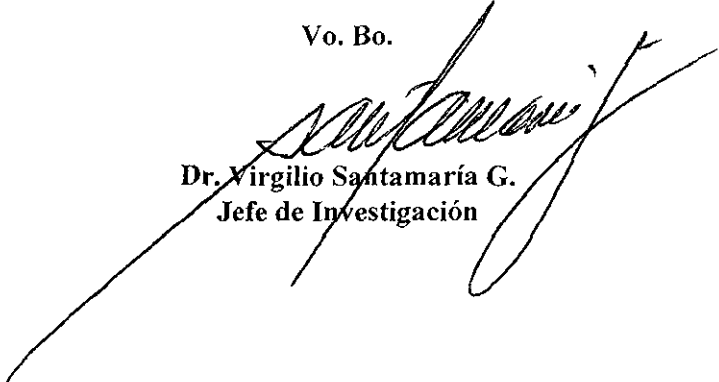
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Vo. Bo.




Dra. Angélica Beirana Palencia
Jefe del Servicio de Pediatría

Vo. Bo.



Dr. Virgilio Santamaría G.
Jefe de Investigación

Vo. Bo.



Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIAS



*Principalmente al único y sabio Dios
por la bendición de conocerle y por ser
el principal autor y colaborador de este
trabajo.*



A mis padres con todo mi amor

Por instruir mi camino y por su gran
apoyo incondicional

A mis queridos hermanos Ericka, Sergio y Adriana;

Por los buenos y malos momentos compartidos y su
valiosa colaboración en oración

A la Dra. Obdulia Rodríguez

por sus invaluable enseñanzas
no sólo académicas sino éticas y
su apoyo y comprensión



Al Dr. Jorge Peniche por transmitirme

su gran pasión por esta bella especialidad y los conocimientos impartidos

Al Dr. Carlos Avila por su amistad

y las enseñanzas brindadas

A mis grandes amigos Adriana, Alma, Renato, Miriam, Charo, Javier, Chava, Carmen y Tony;

por confiar en mí y ser parte esencial de mi vida

A la Dra. Beirana

por la paciencia, tiempo, comprensión y apoyo invertidos no sólo en este trabajo sino durante mi estancia en el Pascua

Al Dr. Julio Granados

por creer en mí y otorgarme el privilegio de trabajar con él

A todos mis maestros, amigos, compañeros y personal del Centro Dermatológico Pascua por el placer de convivir tres años juntos y por contribuir en alguna forma a la realización de esta tesis

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

AGRADECIMIENTOS

A Dios

por Su gran amor y por la oportunidad
de ingresar a este maravilloso centro
dermatológico

A mis queridos padres y hermanos

por comprenderme y "aguantarme"

A la Dra. Obdulia Rodríguez

por sus sabias enseñanzas y comprensión

A la Dra. Beirana

por su disposición y el valioso tiempo
invertido, así como por las fotografías
clínicas

Al Dr. Julio Granados y al Dr. Jorge Ruíz

por la asesoría y enorme contribución en
este trabajo

Al Dr. Fermín Jurado

por su paciencia, comprensión y
enseñanzas



**A el Dr. Alberto Ramos Garibay y
a la Dra. Elizabeth Rodríguez**
por las fotografías histológicas

Al Ingeniero José Luis Angeles
por las ideas y desvelos invertidos

A la Dra. Mariana Loyola
por su amistad y la bibliografía aportada

A la Dra. Tony Domínguez
por estar siempre ahí y ser una excelente
"jefe" y gran amiga

A la Dra. De Peña
por su comprensión, amistad y confianza

A las Dras. Morales, Díaz y Franco
por su especial apoyo al enviarme a los
pacientes

A Marco Ramírez
por su inmensa ayuda en la revisión
de los expedientes y hojas diarias



A Raymundo Rangel

por su continua, amable e incansable ayuda
a todos los médicos que lo requerimos

A mis amigos

Karla, Araceli, Alejandra, Angélica Elizabeht, Marta, Leticia
Daniel, Hugo, Andrés y Jesús por los momentos tan especiales
que pasamos juntos durante estos tres maravillosos años

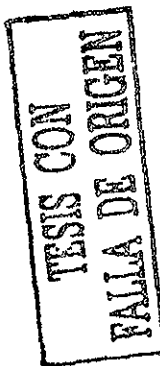
A todos mis amigos, maestros y compañeros del
Centro Dermatológico Pascua que de alguna
manera contribuyeron en la elaboración de esta
tesis

***A todos los pacientes del Centro Pascua
por su disposición, ya que sin ellos este trabajo no sería posible.***



INDICE

I - INTRODUCCIÓN	4
1 1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS	5
1 2 DEFINICIÓN	7
1 3 EPIDEMIOLOGÍA	7
1 4 ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA	8
A) Predisposición genética	8
B) Factores precipitantes	9
b 1- Infecciones	9
b 2- Stress	10
b 3- Traumatismos	10
b 4- Medicamentos	10
b.5- Alcohol, tabaco	10
b 6- V I H y psoriasis	10
C) Teorías de la patogénesis de la psoriasis	12
D) Características del infiltrado dérmico	15
d 1- Subpoblaciones linfocitarias	15
d 2- Circulación intraepidérmica de linfocitos e interacción con el queratinocito	16
d 3- Características inmunes del queratinocito psoriásico	17
d 4- Células de Langerhans	19
d 5- Dendrocito-Macrófago dérmico.	19
d.6- Vascularización en la psoriasis	20
d 7- Captación de leucocitos hacia el foco inflamatorio	17
d 8- Citocinas	22



1 5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	25
A) - Clasificación	26
B) - Psoriasis en gotas	28
C) - Psoriasis en placas	29
D) - Psoriasis anular	30
E) - Psoriasis girata	31
F) - Psoriasis folicular	31
G) - Psoriasis rupioide	31
H) - Psoriasis ostrácea	31
I) - Psoriasis verruciforme	31
J) - Psoriasis pustulosa	32
K) - Psoriasis de la piel cabelluda	33
L) - Psoriasis de la cara	35
M) - Psoriasis palmo-plantar	39
N) - Afección ungueal	41
O) - Psoriasis eritrodérmica	43
P) - Artritis psoriásica	46
Q) - Psoriasis de las mucosas.	47
R) - Psoriasis invertida	47
1 6 HISTOPATOLOGÍA	51
1 7 TRATAMIENTO	56
A) Tratamiento tópico	57
1 - Excipientes o vehículos	57
2 - Hidratantes y queratolíticos	57
3 - Alquitrans.	58
4- Antralina	59
5. - Derivados de la vitamina D	60
6 - Retinoides tópicos	62
7 - Corticoesteroides	63

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

B) -Tratamiento con radiación ultravioleta	65
1 - Luz solar	65
2 - Fototerapia UVB	65
3 - Fotoquimioterapia (PUVA)	66
C) - Tratamiento sistémico	68
1- Ciclosporina	68
2- Metotrexate	74
3- Retinoides	77
4- Corticosteroides	80
II PROTOCOLO DE ESTUDIO	91
2 1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	91
2 2 HIPÓTESIS	91
2 3 OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS	91
2 4 METODOLOGIA	92
2 5 VARIABLES	98
2 6 TECNICA DE ANÁLISIS	98
2 7 RESULTADOS	99
2 8 CONCLUSIONES	120
2 9 DISCUSION	121
BIBLIOGRAFÍA	123
ANEXOS	136

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

La transmisión genética de la psoriasis está bien documentada ¹, el tipo I de psoriasis se encuentra relacionado con antígenos de histocompatibilidad específicos predominantemente con HLA-Cw6, B13, B57 y DR7². En base a lo anterior y a la edad de inicio se ha clasificado a la psoriasis en tipo I y tipo II, siendo la tipo I de inicio a edad temprana y la tipo II la del adulto ^{2,3}.

Hasta este momento en México no se han realizado estudios que demuestren la relación clínico-genética de dicha enfermedad entre familiares o entre los pacientes clasificados genéticamente dentro del tipo I para la psoriasis, por lo que consideramos importante realizar en el Centro Dermatológico Pascua este estudio para conocer si los antígenos de histocompatibilidad relacionados con psoriasis en otros países varían con los de la población infantil mexicana.

TESIS CON
TALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

Es difícil fijar la época de aparición de la psoriasis como entidad patológica que afecta al hombre, probablemente los primeros que presentaron la enfermedad hayan sido animales inferiores en la escala biológica, esta comprobado que los primates padecieron ésta enfermedad ^{4,5}

Del papiro encontrado por Ebers y Edwin Smith y que fue redactado en el periodo de la llegada de los hebreos a Egipto (1320 años a C) y su éxodo (1150 a C) procede gran parte de los conocimientos médicos relacionados con los padecimientos de la piel que hablan sobre todo de dermatosis eritemato-escamosas. Estos conocimientos se remontan al reino antiguo cuando se erigieron las pirámides de Keops, Kefren y Mikerinos ^{4 5}

En la Biblia se dio el término "Zaarath" para denominar a la lepra y en la actualidad se conoce que éste término se refiere más a la psoriasis y a la ictiosis

En Babilonia se uso el término de "Qulipui" para designar costra y escamas en la piel. El uso de "Alphos" (blanco) provocó nuevas confusiones ya que aparentemente se trataba de lepra inicial u otras dermatosis como vitiligo y morfea ^{4,5,6,7}

Celsus en su 6º libro dedicado principalmente a enfermedades de la piel, describió lo que llamó un 12º tipo de impétigo, el cual concuerda con la psoriasis. Galeno describe como psoriasis a una enfermedad que topográficamente no corresponde a ella ⁴

En 1808 el médico inglés Robert William realizó la primera descripción acertada de la psoriasis, aceptándose su autonomía como dermatosis. La clasificó en 11 tipos en base a la forma, tamaño, topografía y evolución de las lesiones, sin embargo a las formas figuradas las llamó lepra vulgar⁸

Bateman redujo a 5 las variedades clínicas, Bielt, Cazenave (1833), Gibert y Devergie (1857) consideraban como 2 entidades distintas a la psoriasis y a la llamada lepra vulgar, una caracterizada por placas uniformemente dispuestas y la otra por elementos figurados o anulares. Por el hecho de encontrar los dos tipos de lesiones en un mismo paciente y mediante la influencia de Samuel Plumbe, Duffin, Bazin, Ardí y Fuchs el término lepra vulgar fue eliminado de la dermatología y se unificó el término de psoriasis⁹

Posteriormente algunos autores trataron de incluir a la psoriasis junto con entidades ya existentes. Bazin (1862) la colocó dentro de las artritis, Unna estudió su similitud con el eccema seborreico, algunos otros autores la consideraron como una entidad específica, Brocq la clasificó dentro de las reacciones cutáneas⁹

En 1837 Alibert, el padre de la dermatología francesa usaba el término psoriasis para agrupar varias dermatosis eritemato-escamosas. Ferdinand Von Hebra (1816-1880) famoso dermatólogo vienés, dió una completa descripción de la psoriasis y eliminó en definitiva el término de lepra vulgar.

Heinrich Koebner (1838-1940) dermatólogo alemán hizo la descripción de la reacción isomórfica que lleva su nombre. Fenómeno de Koebner.

John Cunnig Munro (1858-1910) junto con Raymond Sabouraud (1864-1937) describen mediante estudios histopatológicos los llamados microabscesos de Munro-Sabouraud, que no son patognomónicos, pero sí muy sugestivos de psoriasis⁸

En México existen datos suficientes para hacernos pensar que la psoriasis existió desde antes de la Conquista. En el *códice Badiano* se mencionan diversas dermatosis, dentro de ellas una tiene como característica principal el aspecto particularmente escamoso y se le denominó como "Mentagra", para cuyo tratamiento se utilizaban hierbas en forma tópica⁹

Sahagún en su libro "Historia General de las cosas de la Nueva España" menciona varias dermatosis sin describirlas, y al parecer dentro de los términos de sarna y lepra abarca otras dermatosis, entre ellas a la psoriasis^{7,8}

DEFINICIÓN.

La psoriasis es una enfermedad que se caracteriza por eritema y escama que confluyen formando placas con predilección por la piel cabelluda, codos, rodillas, superficies extensoras de las extremidades y área lumbosacra, usualmente sigue un curso crónico e irregular marcado por remisiones y exacerbaciones de inicio y duración impredecibles

EPIDEMIOLOGÍA.

La psoriasis es una enfermedad muy frecuente que afecta de 1 a 3% de la población mundial, es poco común en japoneses, indios americanos y negros, su etiología es multifactorial y el factor genético parece ser preponderante. Su presentación en niños no es rara, hay estudios que incluyen 245 pacientes menores de 16 años¹⁰ en Estados Unidos, sesenta y cuatro por ciento fueron femeninos y treinta y seis por ciento masculinos; la edad de inicio fue de 7.8 años en niñas y 8.5 en niños. Otras series también tuvieron una relación femenino masculino de 2:1¹¹. En México no hay estudios que reporten la incidencia de esta enfermedad

ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA.

A pesar de la continua investigación, la etiología de la psoriasis permanece desconocida. La causa básica de la psoriasis parece estar relacionada con defectos inhibitorios de la proliferación epidérmica con acortamiento del ciclo celular epidérmico, con la consecuente excesiva proliferación celular y un marcado incremento en la reorganización celular epidérmica. Aunque los factores que inician el proceso permanecen desconocidos, este incremento en la producción y proliferación de la epidermis psoriásica parece ser responsable de la descamación y engrosamiento característico de las lesiones.

En años recientes se ha acumulado mucha información nueva relativa a aspectos bioquímicos, inmunológicos y cinéticos de esta enfermedad. A continuación describiremos algunos de los factores relacionados con la presentación de la enfermedad tales como predisposición genética, factores precipitantes, la inmunología y bioquímica de la psoriasis y el fenómeno de Koebner.

A) Predisposición Genética

Estudios recientes sugieren una transmisión genética autosómica dominante con penetrancia incompleta¹², esta transmisión es más complicada de lo que se creía anteriormente y probablemente refleja la presencia de subpoblaciones que involucran diferentes loci genéticos. Son de interés los estudios que vinculan a los antígenos HLA-B13, HLA-B17, HLA-Bw16, HLA-B37, HLA-Cw6 y HLA-DR7 con la psoriasis y el hecho de que aproximadamente un tercio de los pacientes tienen un miembro de la familia con la enfermedad (el riesgo de un niño de desarrollar psoriasis es 17% si un hermano tiene el problema, 25% si un padre tiene psoriasis, 31% si un padre y un hermano padecen la enfermedad y 60 a 75% si ambos padres tienen psoriasis)¹². Además se ha reconocido que pacientes con HLA-B17 desarrollan psoriasis a una edad más temprana que aquellos que tienen

HLA-B16, los individuos con HLA-B17 parecen tener una incidencia familiar más alta y más extensa afección de piel comparados con los que son HLA-B13 quienes tienden a formas más leves y reversibles y con mayor frecuencia tienen antecedente de infección estreptocócica y los pacientes con HLA-B27, HLA-B38, HLA-A26, HLA-Cw6 y HLA-DR7 parecen ser mejores candidatos para desarrollar artritis psoriásica.^{12,13}

Por años se ha establecido que la psoriasis es rara en la niñez y muy rara en niños menores de 3 años. Sin embargo, estudios recientes revelan que 37% de los pacientes desarrollan la enfermedad antes de los 20 años, 27% de los individuos afectados desarrollan el padecimiento antes de los 15, 10% tienen el inicio de las lesiones antes de los 10 años de edad y 6.5% antes de los 5 años, 2% tienen lesiones antes de los 2 años. También existen pacientes con lesiones activas desde el nacimiento (psoriasis congénita)^{14,15}. En adultos la enfermedad ocurre con igual frecuencia en ambos sexos, en niños, la relación femenino/masculino es 2:1, de éstos un tercio tienen al menos un familiar con la misma enfermedad. Hay evidencia de que hay un gen en el cromosoma 17q que está relacionado con la enfermedad.¹⁶

B) Factores precipitantes

B.1 Infecciones

Además del antecedente de psoriasis en la familia, el siguiente factor más importante para desarrollar psoriasis parece ser la infección estreptocócica del tracto respiratorio superior, hecho que ha sido reportado por numerosos autores.^{10,11, 17}

Aunque la primera observación publicada de la asociación entre la psoriasis en gotas y la infección estreptocócica faríngea precedente fué hecha en 1916 por Winfield, no fué sino 65 años más tarde que se realizó una explicación bioquímica

probable En 1981 Rasmussen y Wuepper, describieron los efectos bioquímicos del factor estreptocócico proliferativo, este es una proteína con un peso molecular de 29,000 kd que tiene un efecto proliferativo sobre los queratinocitos epidérmicos y las células T circulantes, el cual produce una explosión de mitosis. Los autores sugieren que la infección estreptocócica produce suficientes factores que son absorbidos por las membranas mucosas, su efecto biológico podría notarse entre 1 y 2 semanas en aquellos pacientes genéticamente susceptibles para la forma de psoriasis en gotas ¹⁸. Aunque el mecanismo exacto se desconoce, parece ser que es mediado por exotoxinas que actuarían como superantígenos induciendo la expansión clonal de linfocitos T con regiones beta variables con antígenos específicos.

B 2 Estrés

Otro factor importante en la etiología de la psoriasis en los niños difícil de cuantificar es el estrés ^{8,16,19,20,21} sugiriéndose la participación de neuropéptidos y hormonas ^{8,16}. Se ha involucrado a la sustancia P, la cual puede ser moduladora de la respuesta inflamatoria de la psoriasis, esta sustancia aumenta con el stress y puede tener relación con la simetría de las lesiones ²².

B 3 Traumatismos

El traumatismo físico es otro factor desencadenante para la aparición de las lesiones de psoriasis en pacientes predispuestos, el trauma del pañal probablemente determina la psoriasis del área del pañal en los lactantes. Es bien conocida la presentación de la psoriasis en sitios de incisión quirúrgica ¹⁹ y también se ha observado en manos de obreros que tienen contacto con sustancias irritantes ⁸ este evento se conoce como fenómeno de Koebner.

B 4 Medicamentos

Varios medicamentos como el litio, los bloqueadores beta adrenérgicos como el propanolol, los antimaláricos, derivados de la fenilbutazona, antiinflamatorios no esteroideos, tetraciclinas y esteroides han sido incriminadas alguna vez como

factor desencadenante ^{16,19,23,24} El mecanismo preciso por el cual ejercen esta respuesta, sin embargo, requiere más estudios

B 5 Alcohol, tabaco.

El alcohol y el tabaco también han sido implicados como factores desencadenantes para el desarrollo de psoriasis, algunos estudios han asociado la psoriasis severa con el consumo de alcohol, desconociéndose el mecanismo exacto por lo que esto ocurre Respecto al tabaco Naldiet y cols y Mills y cols concluyen en sus estudios que las personas que fuman tienen riesgo más alto para presentar la enfermedad que personas no fumadoras ^{25 26}

B 6 VIH y Psoriasis

También se ha visto mayor incidencia de psoriasis en personas infectadas con VIH e incluso puede ser la primera manifestación de la infección por VIH ^{27,28} el virus actuaría como un superantígeno induciendo o exacerbando la psoriasis. Estos pacientes tienen más brotes de psoriasis por año (12 veces más que sujetos control VIH negativos) y no parece haber relación entre la aparición de psoriasis en estos pacientes y el pronóstico del SIDA ^{28,29}

C) Teorías de la patogénesis de la psoriasis

A pesar de las múltiples investigaciones realizadas sigue sin conocerse con exactitud la etiopatogenia de la psoriasis. Ya se mencionó la influencia de los factores genéticos y el importante papel que juegan los factores desencadenantes previamente descritos.

Los hallazgos principales en el examen microscópico de la psoriasis son la hiperproliferación epidérmica y un infiltrado linfomononuclear dérmico, lo que ha llevado a postular dos hipótesis de la patogenia de la enfermedad.

Teoría Celular

1. En la psoriasis el defecto básico consiste en una *alteración intrínseca de los queratinocitos* determinada genéticamente. Los cambios dérmicos son secundarios a la liberación de mediadores del queratinocito y el tratamiento actúa frenando la actividad mitótica de las células epidérmicas.^{30,31}

Teoría Inmunológica

2. La psoriasis se produce por una alteración de los mecanismos inmunes. La *hiperproliferación epidérmica es secundaria al efecto de linfocinas* secretadas por los linfocitos T y los tratamientos actúan como inmunomoduladores.^{32,33,34}

Para tratar de esclarecer si se produce en primer lugar la activación y proliferación epidérmica o la de las células del infiltrado, se han estudiado las lesiones incipientes y los bordes de lesiones en crecimiento. Los defensores de la primera hipótesis, han observado que los cambios más precoces se detectan en la epidermis, mientras que los que defienden el papel de las células inmunes han detectado estos cambios en la dermis.^{35,36,37,38}

Fue a principios de la década de 1970 cuando se realizaron los primeros trabajos sobre inmunidad en psoriasis, los cuales estuvieron centrados en la inmunidad humoral. Se detectaron autoanticuerpos antiestrato córneo³⁹, antinúcleo de los queratinocitos basales y antirribonucleoproteínas U1 y U2⁴⁰. También se detectaron alteraciones en la inmunidad celular con disminución de los linfocitos T circulantes, disminución de las reacciones de hipersensibilidad retardada *in vivo* y disminución de la función de las células asesinas naturales *natural killer* (NK)⁴¹.

A finales de la década de 1970 se introdujeron los anticuerpos monoclonales y con ellos se estudió la composición del infiltrado dérmico en las lesiones de psoriasis, se comprobó el predominio de linfocitos T activados, monocitos y macrófagos^{36,42}.

En 1971 Epstein ya apuntó el posible papel del sistema inmune en la patogénesis de la psoriasis, Cormane⁴³ detecta un defecto en los linfocitos T y Beutner⁴⁴, defiende que un antígeno oculto en el estrato córneo origina la activación del complemento y la infiltración neutrofílica.

Se han propuesto dos mecanismos por los que los queratinocitos y las células de Langerhans HLA-DR+ en las placas de psoriasis podrían activar las células T dérmicas^{32,33}. Esta activación podría producirse directamente, mediante una reacción autóloga mixta leucocito-epidérmica o bien a través de la presentación de un antígeno a los linfocitos T. Se ha comprobado que los queratinocitos HLA-DR+ pueden presentar antígenos y que sirven como estímulo en las reacciones mixtas leucocito epidérmicas^{45,46}. La activación de los linfocitos T conduciría a la liberación de mediadores de la inflamación y factores de crecimiento epidérmicos.

La teoría inmune se fundamenta en los siguientes hallazgos¹⁶

- 1) La detección en las placas de psoriasis de linfocitos T activados, linfocinas y factores de crecimiento

- 2) La yuxtaposición de los queratinocitos proliferantes a las células inmunes (linfocitos T, monocitos-macrófagos y dendrocitos dérmicos), lo que sugiere la existencia de un intercambio de citocinas entre los queratinocitos que expresan moléculas de adhesión como la intercelular 1 (ICAM-1) e inmunocitos que expresan la molécula de adhesión linfocitaria 1 (LFA-1)
- 3) La aparición de psoriasis en gotas tras una infección estreptocócica (como la fiebre reumática o la glomerulonefritis de probable origen autoinmune)
- 4) El aumento de frecuencia de los HLA anteriormente citados y,
- 5) El efecto inmunomodulador de la mayoría de antipsorásicos en especial la ciclosporina A

En resumen, la teoría inmune defiende que los linfocitos T que infiltran la dermis penetran en la epidermis y se unen a los queratinocitos ICAM-1 positivos por medio de su LFA-1. Una vez en contacto, se produce un intercambio de citocinas que conduce a la hiperproliferación epidérmica y al mismo tiempo convierte a los linfocitos T en autorreactivos. El secuestro dérmico de linfocitos T circulantes se consigue gracias a las moléculas de adhesión específicas que hay en las células endoteliales.

A continuación describiremos en forma sucesiva los hechos que apoyan esta teoría, empezando por las características inmunológicas de las células implicadas en la patogénesis de la psoriasis (linfocitos T, queratinocitos, células dendríticas, células de Langerhans y células endoteliales) y los mediadores intercelulares que intervienen (citocinas)

CARACTERÍSTICAS DEL INFILTRADO DÉRMICO

A) Subpoblaciones linfocitarias

En el infiltrado dérmico de la psoriasis predominan los linfocitos T y las células dendríticas, aunque en lesiones establecidas también pueden detectarse neutrófilos, que se acumulan formando las pústulas de Kogoj y los microabscesos de Munro ⁴² En las placas activas, en fase de crecimiento, hay un aumento de la proporción linfocitos T CD4+/CD8+, variable según el tipo de psoriasis ⁴⁷ Cuando las lesiones de psoriasis en gotas involucionan, ya sea espontáneamente o por efecto del tratamiento, predominan los linfocitos T supresores, mientras que se observa una reducción de éstos en las placas crónicas, por lo tanto, parece que la erupción y cronicidad de las lesiones de psoriasis está relacionada con el influjo y activación intraepidérmica de linfocitos T cooperadores (CD4+ y HLA-DR+), mientras que la resolución espontánea coincide con la penetración y activación epidérmica de linfocitos T supresores (CD8+) ¹⁶

En lesiones puntiformes de dos días de evolución se detectaron linfocitos T cooperadores suprabasales HLA-DR+ en estrecho contacto con las células de Langerhans HLA-DR+, lo que indicaba una interacción entre ambas células e inicio de la respuesta inmune en la psoriasis En las placas en fase de crecimiento predominan los linfocitos T cooperadores HLA-DR+ y receptor de interleucina 2+ (rIL-2+) ³³, mientras que en las placas crónicas, tanto los linfocitos T cooperadores como los supresores expresaban HLA-DR ⁴⁸

Recientemente se ha comprobado que los linfocitos T dérmicos de la psoriasis no se encuentran activados ya que esta activación se produce al penetrar en la epidermis Mediante estudio inmunohistoquímico con Ki-67, un anticuerpo monoclonal que marca las células en fase G1, G2 y M (del ciclo celular) y no las células en reposo, ⁴⁹ se ha comprobado que los linfocitos T dérmicos en la psoriasis están en fase G0 o de descanso (son Ki67-) ⁵⁰ Esto indica que los

linfocitos T proliferan en los ganglios linfáticos, pasan a la circulación general y por último llegan a la piel donde se activan. En la psoriasis sólo se marcan con Ki-67 los linfocitos intraepidérmicos y no los dermicos ni las células endoteliales, lo mismo sucede en la micosis fungoide. La presencia de linfocitos T intraepidérmicos activados en la psoriasis ha sido corroborada por la detección mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR), del ARNm de interferón gamma (IF- γ) en piel afectada ⁵¹

No se conoce con exactitud el mecanismo de activación del linfocito psoriásico. Puede ocurrir por estímulos antigénicos o no antigénicos. El primero se produce por interacción del receptor CD3 del linfocito T con un antígeno peptídico situado sobre el HLA-DR de una célula presentadora de antígenos.

La activación independiente de antígeno se consigue por interacción con alguna de las siguientes moléculas de superficie: CD2, CD28 o UM4D4 ³⁴. En algunos estudios se ha comprobado que la mayoría de las células dérmicas y epidérmicas en las biopsias de psoriasis muestran UM4D4, lo que sugiere que predomina la vía independiente del antígeno. Por otra parte, se ha comprobado que la interacción de la LFA-1 con anticuerpos anti-LFA-1 origina la activación *in vitro* de linfocitos T ¹⁶, por lo que se ha sugerido que, *in vivo*, otro modo de activación podría consistir en la interacción de dicha LFA-1 con la ICAM-1.

B) Circulación intraepidérmica de linfocitos e interacción con el queratinocito

Tras la proliferación en el ganglio linfático, el linfocito T alcanza las zonas de inflamación al ser atraído por moléculas de adhesión del endotelio vascular. La acumulación intraepidérmica de éstos se debe a la atracción que ejerce sobre ellos la ICAM-1. Esta molécula se expresa en la superficie del queratinocito bajo el estímulo del IF-gamma o del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) liberado por los linfocitos T activados ⁵² y es el ligando específico de LFA-1 ^{53,54}.

Una vez unidas ambas células se produce la presentación del antígeno, situado sobre la molécula HLA-DR del queratinocito. Esto mantiene al linfocito activado de forma permanente y a su vez le permite secretar linfocinas que estimulan la proliferación de los queratinocitos ¹⁶. Una de las linfocinas más importantes es el interferón gamma, la cual, al actuar sobre los queratinocitos, induce la expresión de ICAM-1 y la liberación de factores quimiotácticos, estos son los iniciadores de los fenómenos inmunológicos en las papilas dérmicas. Los linfocitos también secretan otras linfocinas y factores de crecimiento autócrino como el factor de crecimiento transformador alfa (TGF- α), que se ha comprobado que es capaz de inducir la proliferación de los queratinocitos ¹⁶.

C) Características inmunes del queratinocito psoriásico

Moléculas de superficie

El inmunofenotipo del queratinocito psoriásico se caracteriza por la expresión en superficie de HLA-DR, ICAM-1, gamma-IP10 y UM4D4. Las moléculas HLA-DR son glucoproteínas de membrana pertenecientes al complejo mayor de histocompatibilidad que actúan como antígenos en las reacciones leucocitarias mixtas. En la respuesta inmune normal, la activación de los linfocitos T se consigue tras el reconocimiento del antígeno, situado sobre las moléculas HLA-DR de las células presentadoras de antígeno. En la epidermis normal, la única célula HLA-DR+ es la célula de Langerhans CD1+ ⁵⁵. Sin embargo, en varias dermatosis inflamatorias caracterizadas por un infiltrado dérmico mononuclear, incluida la psoriasis ⁵⁶, el HLA-DR también es sintetizado y expresado por los queratinocitos. Estos queratinocitos HLA-DR+ podrían presentar antígenos, bajo determinadas condiciones e inducirían de ésta forma la activación de los linfocitos T ^{57,58}.

El responsable de la expresión de dicho HLA-DR sería el IF- γ secretado a su vez por los linfocitos T activados. Esto ha sido comprobado *in vitro* (al incubar biopsias cutáneas con IF- γ) ^{52,59}, y también *in vivo* (la inyección subcutánea de IF-gamma origina dicha inducción en los queratinocitos epidérmicos).

Otra de las moléculas expresadas por el queratinocito psoriásico es la ICAM 1, responsable de la atracción de los linfocitos T a la epidermis y perteneciente a la familia de las moléculas de adhesión o integrinas. Al comprobarse que los queratinocitos expuestos a IF- γ o a FNT- α se unían a los linfocitos T, se dedujo que debían participar activamente en la migración epidérmica de dichos linfocitos.⁶⁰

Se ha comprobado usando cultivos de piel incubados con IF- γ , que la expresión de ICAM-1 por los queratinocitos se producía a las 24 horas y la de HLA-DR a las 48 horas y que la presencia de linfocitos T intraepidérmicos se producía en las zonas de expresión de ICAM-1 y no en las de expresión de HLA-DR. Con ello se concluyó que el IF- γ , una vez liberado por los linfocitos T activados, podía ser importante en la circulación cutánea de éstos al inducir la ICAM-1 en los queratinocitos. La interacción entre la ICAM-1 de los queratinocitos y la LFA-1 de los linfocitos T, proporciona el anclaje estable entre las 2 células, lo que permite al antígeno asociado al HLA-DR estimular el receptor CD3 del linfocito T. La ICAM-1 es un importante iniciador de la interacción, mientras que la molécula HLA-DR interviene en la presentación y/o reconocimiento del antígeno a los linfocitos T activados tras la adherencia.⁵²

Los queratinocitos psoriásicos también expresan en su superficie gamma-IP10, característica en las reacciones de inmunidad celular que cursan con hiperplasia de queratinocitos, como la prueba de la tuberculina, que da lugar a acantosis y presencia de queratinocitos HLA-DR+ y gamma-IP10+. La gamma-IP10 es inducida exclusivamente por el IF- γ y por lo tanto es un producto indirecto de la activación de los linfocitos T, se ha detectado en las placas activas de psoriasis y no en la piel sana de los mismos enfermos.⁶¹

Otra de las moléculas expresadas es UM4D4, que se ha detectado en los queratinocitos basales adyacentes a las células T activadas.⁶² La UM4D4 actúa como un receptor de factor de crecimiento y es inducida por acción de las linfocinas.

D) Células de Langerhans

Existen también estudios que destacan la importancia de la célula de Langerhans en la etiopatogenia de la psoriasis. Los cambios detectados en dicha célula son similares a las modificaciones que se observan en las reacciones de inmunidad celular, lo que sugiere que pueden desempeñar un importante papel en las fases iniciales de la psoriasis. Algunos autores han detectado un incremento de ellas como sucede en otras dermatosis (dermatitis de contacto alérgica y micosis fungoide), aunque recientemente se ha comprobado que el número depende del momento de evolución de la lesión psoriásica,³⁶ observándose un aumento inicial y reducción posterior, lo que coincide con la disminución del infiltrado intraepidérmico.

E) Dendrocito-Macrófago Dérmico

Algunos autores proponen que la célula central en la etiopatogenia de la psoriasis es el macrófago³¹, ya que tiene la capacidad para procesar una gran variedad de antígenos (bacterias, virus, inmunocomplejos) y sintetiza más de un centenar de potentes mediadores de la inflamación incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa (FNT α)^{63,64}. Además se sitúan estratégicamente alrededor de los vasos de la dermis superior, entre los estímulos que llegan de la epidermis y los que llegan por vía hemática⁵¹. En la dermis psoriásica se ha comprobado la presencia de células dendríticas capaces de presentar antígenos, portadoras de inmunofenotipo de célula de Langerhans y de interdigitada, que se sabe corresponden al dendrocito-macrófago dérmico¹⁶.



Deposito de autoanticuerpos y complemento en las células del estrato corneo

Incremento en el número de células de Langerhans que se encuentran principalmente en agregados suprabasales

Linfocitos T en contacto estrecho con las células de Langerhans (presentación del antígeno)

Migración de neutrófilos desde la dermis hacia la epidermis (exocitosis)

Posible liberación de factor activador epidérmico de linfocitos T por queratinocitos

Figura 1 Características inmunológicas de la piel con psoriasis, el dibujo ilustra algunas de las características inmunológicas tempranas en el desarrollo de la lesión

F) Vascularización en la psoriasis

En la psoriasis también se produce una alteración de las células endoteliales de la dermis papilar superior. Los vasos son tortuosos, hiperproliferantes y muestran un aumento de la permeabilidad.⁶⁵ Uno de los primeros cambios detectados es un aumento en el flujo sanguíneo en el borde de la placa psorásica, el cual precede al infiltrado de linfocitos en la piel,⁶⁶ tanto los queratinocitos como las células mononucleares circulantes contienen factores angiogénicos.⁶⁷

G) Captación de leucocitos hacia el foco inflamatorio

La migración de linfocitos hacia los diferentes órganos linfoides y hacia las lesiones inflamatorias crónicas es un proceso cuidadosamente regulado por medio de moléculas de adhesión. Éstas se expresan en la superficie de los linfocitos circulantes, con elevada afinidad órgano específica por ligandos expresados en la cara vascular de las células endoteliales. También las células endoteliales poseen moléculas de adhesión leucocitaria (ICAM-1, molécula de adhesión endotelial 1 [ELAM-1], molécula de adhesión vascular 1 [VCAM-1]), responsables de la captación de linfocitos hacia la dermis inflamada⁵¹ y expresadas bajo la influencia de citocinas derivadas de queratinocitos. Ello hace que el queratinocito se convierta en la célula que inicia y dirige el movimiento de las células inflamatorias que infiltran la dermis. Las señales enviadas por el queratinocito se dirigen hacia el vértice de las papilas dérmicas donde entran en contacto con los dendrocitos y las células endoteliales. Una vez captados por el endotelio los linfocitos T CD4+ LFA-1+ son atraídos hacia la epidermis gracias al efecto que ejerce sobre ellos la ICAM-1 expresada por los queratinocitos. La transformación del endotelio dérmico en uno con fenotipo receptor de linfocitos podría ser el mecanismo que promueve la migración de linfocitos T a los lugares enfermos^{68,69}, mientras que la selectividad de las moléculas de adhesión del endotelio dérmico para las células CD4+ explicaría el predominio de linfocitos T cooperadores en la mayoría de procesos inflamatorios dérmicos.

En la captación de neutrófilos hacia el foco inflamatorio en la psoriasis y otras dermatosis parece desempeñar un papel fundamental la ELAM-1, que no parece verse influida por el efecto del IF-gamma. En la psoriasis los neutrófilos se localizan alrededor de las células endoteliales ELAM-1+. Recientemente se ha comprobado que la ELAM-1 interviene también como mediadora de la adhesión de las células mononucleares al endotelio vascular actuando mediante un mecanismo diferente de la vía ICAM-1/LFA-1, como parece suceder en la psoriasis¹⁶.

H) Citocinas

Las citocinas (interleucinas, interferones y factores de crecimiento) son pequeños polipéptidos que sirven como mensajeros entre células e intervienen en procesos inmunológicos e inflamatorios. Actúan sobre la célula diana al unirse a receptores específicos de membrana en concentraciones picomolares. Son sintetizadas por los linfocitos y por otras células cutáneas como los queratinocitos, los fibroblastos y las células endoteliales, que además tienen receptores específicos para ellas. Las linfocinas de los linfocitos T son secretadas hacia la célula que le ha presentado el antígeno y que la ha activado a través de su receptor CD3. La contiguidad entre ambas células (facilitada por la interacción entre sus moléculas de adhesión) hace que la concentración de linfocina que recibe, sea extraordinariamente elevada, mientras que es baja en las células vecinas.

La importancia de las citocinas en la psoriasis se empezó a sospechar al comprobar que los sobrenadantes de células mononucleares tenían efectos tanto inhibitorios como estimulantes sobre cultivos de células HeLa, mientras que los obtenidos de enfermos con psoriasis, tenían un menor efecto inhibitorio y un mayor efecto estimulador⁷⁰, de ello se dedujo que la hiperplasia epidérmica resultaría en un desequilibrio entre estos mediadores. Korszun inyectó en la piel linfocinas obtenidas de un sobrenadante de linfocitos estimulados de cobayo, observando un aumento de la actividad mitótica epidérmica y paraqueratosis, estas linfocinas se denominaron factores de proliferación epidérmicos (EPF)³²

Los primeros estudios sobre el papel de las linfocinas en la patogénesis de la psoriasis, se orientaron hacia la IL-1, debido a que es pro inflamatoria y se observó que la inyección subcutánea originaba migración de neutrófilos, la mayoría de células la sintetizan, incluidos los queratinocitos y las células de Langerhans, al parecer en respuesta al estímulo del IF-gamma. Podría ser la responsable de la captación de neutrófilos y de signos inflamatorios como eritema y edema,⁷¹ también se comprobó que puede estimular el crecimiento de los queratinocitos, inducir la activación de linfocitos en la epidermis, y que existe una acumulación de ésta en placas y escamas de psoriasis⁷², especialmente el

subtipo IL-1 alfa. Se sabe que en la epidermis humana existen enormes cantidades de interleucina 1, que los queratinocitos pueden expresar un mayor número de receptores de IL-1 (rIL-1) que cualquiera de las células estudiadas hasta ahora y que la sensibilidad de una célula para la IL-1 es proporcional al número de receptores que expresa para sí misma⁷³. En la epidermis sana dichos receptores están presentes en escasa cantidad, en la psoriasis, la activación de los linfocitos T da lugar a la liberación de IF-gamma que induce la expresión de rIL-1 por el queratinocito, facilitando con ello su activación. Es característico de la psoriasis un aumento de queratinocitos activados, ya sea por una mayor sensibilidad a la IL-1 o porque expresan un mayor número de receptores en superficie. Recientemente se ha encontrado que en la psoriasis, existe una reducción de la actividad de IL-1 en las placas⁷⁴, por lo que se ha puesto en duda la importancia de ésta en la patogénesis de la enfermedad.

Otra de las linfocinas que puede relacionar la hiperplasia epidérmica y el infiltrado inflamatorio dérmico es la IL-6. Esta citocina es sintetizada por varias células (fibroblastos, macrófagos, células endoteliales, linfocitos T y queratinocitos) está aumentada en las placas de psoriasis así como en el suero de los pacientes. Esta interleucina estimula la proliferación de los queratinocitos en cultivo y aumenta la proliferación y activación de linfocitos T y B y activa los macrófagos, es inductora de la proteína C reactiva y un potente pirógeno, lo que podría explicar la fiebre y el aumento de esta proteína en las formas graves de psoriasis como son el síndrome de Von Zumbush o la eritrodermia³¹.

Se ha comprobado un incremento de FNT- α en las lesiones psoriásicas y en el suero de los pacientes⁷⁵ es capaz de incrementar la IL-6 y la IL-8 en la epidermis y en las escamas de psoriasis así como la expresión de ICAM-1. Los vasos dérmicos rodeados de dendrocitos expresan de forma simultánea ICAM-1, ELAM-1 y VCAM-1, lo cual únicamente se produce por acción de FNT- α .

Otra de las linfocinas básicas parece ser el IF-gamma (IF- γ) Bjerke detectó IF- γ y pequeñas cantidades de IF-alfa en el líquido de ampollas de las lesiones de psoriasis ⁷⁶ El IF- γ puede inducir la expresión de HLA-DR en varias células, incluidos los queratinocitos, las células de Langerhans y las células endoteliales y puede estimular la producción de IL-1, también induce la expresión del rIL-1, lo que origina la activación de los queratinocitos y de ICAM-1 ⁴⁹ La presencia de queratinocitos HLA-DR+, ICAM-1+ y gamma-IP10+ en las placas es una prueba indirecta de la presencia del IF- γ Su administración intradérmica puede inducir lesiones en la piel sana de pacientes con psoriasis y lesiones psoriasiformes en pacientes con lepra o con cicatrices queloides ¹⁶

El TGF-alfa es un factor de crecimiento autócrino producido por los propios queratinocitos que está aumentado en las placas de psoriasis El 40% de los queratinocitos psoriásicos en cultivo se tiñe con anticuerpo anti-TGF-alfa, la tinción aumenta en intensidad si se añade al cultivo IL-6, sin aumentar el número de queratinocitos teñidos Si añadimos IF-gamma, el 80-90% de los queratinocitos se hacen TGF-alfa + ⁷⁷, por lo que es posible que en las placas de psoriasis, el aumento de producción de IL-6 o IF-gamma conduzca a una hiperplasia epidérmica al causar un aumento de expresión de TGF-alfa

De lo anteriormente expuesto podemos resumir que en una reacción inflamatoria como la psoriasis, se produce la síntesis y liberación de citocinas queratinocíticas en cascada (IL-1, IL-6 e IL-8, FNT- α y TGF- α), esto conduce a la migración de células inflamatorias y linfocitos T a la piel y a la activación de éstas Los linfocitos T activados liberan IF- γ que induce la expresión de ICAM-1 y rIL-1 por los queratinocitos, lo que facilita su proliferación y la captación de linfocitos T en la epidermis Los linfocitos T LFA-L1+ se unen a los queratinocitos por vía de la ICAM-1, aunque no se conoce bien el estímulo inicial podría ser cualquiera de los inmunógenos mencionados previamente

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las lesiones clásicas de psoriasis consisten en placas de forma redonda, eritematosas, bien delimitadas, cubiertas por una característica escama pardusca, plateada o blanquecina. Las lesiones casi invariablemente inician como pequeñas placas rojizas y puntiformes cubiertas por fina escama que coalescen y forman placas que miden uno o más centímetros de diametro.

La enfermedad puede presentarse como lesiones únicas y solitarias o con incontables placas distribuidas sobre extensas áreas del cuerpo. Aunque existen excepciones, las lesiones son vistas generalmente con un patron simétrico y bilateral con predilección por la piel cabelluda, codos, rodillas y regiones anogenital y lumbosacra. Las porciones centrales de las placas pueden curar o imbricarse semejando figuras anulares, numulares, giratas o circinadas.

Aunque la distribución clásica de la psoriasis ocurre sobre superficies extensoras (los codos, rodillas y regiones lumbosacras), las lesiones pueden también encontrarse en distribución flexural involucrando axilas, periné, ingles, tórax central y región umbilical, esta variante llamada psoriasis invertida, puede ser vista sin involucrar superficies extensoras en 2.8 a 6% de los pacientes, o en asociación con otras regiones afectadas (en 30% de los pacientes).

La lesión que hace resaltar la psoriasis es la escama micácea, plateada que cubre más el centro que la periferia de las lesiones. Al remover esta escama ocurre un fino sangrado puntiforme, el fenómeno (llamado signo de Auspitz) es altamente característico pero no exclusivo de ésta patología y está relacionado con ruptura de capilares en la dermis papilar de las lesiones. Aunque generalmente se

atribuye y algunos investigadores lo consideran una manifestación patognomónica de psoriasis, esta manifestación clínica puede también ocurrir en la enfermedad de Darier, queratosis actínica, acantoma de células claras y enfermedad de Flegel (dermatosis psoriasiforme autosómica-dominante vista principalmente en brazos y pies de hombres entre 30 y 40 años)⁷⁸

El fenómeno de Koebner, una característica especial observada en la psoriasis también como otras patologías de la piel (verrugas, liquen plano, liquen nítido, enfermedad de Darier y pitiriasis rubra pilaris) presenta placas de psoriasis en la piel en sitios de lesión o roce local. El mecanismo preciso del fenómeno de Koebner es desconocido, parece representar una reacción al traumatismo (una respuesta isomórfica) que sigue una simple irritación tal como una quemadura solar, cicatriz quirúrgica o una enfermedad preexistente tal como dermatitis seborreica o atópica.

CLASIFICACIÓN.

Dependiendo de la edad de presentación, la evolución clínica y los antecedentes genéticos, se clasifica en dos tipos

Tipo I ó Juvenil Hay antecedentes familiares de la enfermedad, la edad de presentación es alrededor de la segunda década de la vida y está asociada frecuentemente a los HLA Cw6, B13 y B57. El riesgo de presentarla es de 6.1¹²

Tabla 1 Variedades tipo I

a) En gotas	e) De la piel cabelluda
b) Folicular	f) De las uñas
c) Eritrodérmica	g) De la zona del pañal
d) Pustulosa	h) Universal

Tipo II o del Adulto No existen antecedentes familiares de la enfermedad, edad de presentación en la quinta década de la vida y está asociada con frecuencia a los HLA Cw2 y B27 El riesgo de padecerla es de 3 a 1 ^{1,2}

Tabla 2 Variedades tipo II

Por la localización:	Por la morfología ^{6,8,19}
a) De la piel cabelluda	a) Gotas
b) Facial	b) Placas (o vulgar)
c) Pálmico-plantar	c) Anular o circinada
d) Ungueal	d) Girata
e) De los pliegues (invertida)	e) Folicular
f) De glánde y prepucio	f) Rupioide
g) Bucolingual	g) Numular
h) Universal (eritrodérmica)	h) Ostrácea
i) Generalizada aguda de Von-Zumbusch	i) Verruciforme
j) Articular (artritis psoriásica)	j) Pustulosa
k) Psoriasis de las mucosas	

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

A continuación se revisarán las formas clínicas observadas en niños

A) PSORIASIS EN GOTAS El fenómeno de Koebner es particularmente significativo en niños con psoriasis cuando las lesiones son en gotas y aparecen repentinamente sobre grandes áreas de la superficie corporal. Esta variante llamada psoriasis en gotas, es generalmente, pero no necesariamente de origen estreptocócico. Dos tercios de los pacientes tienen antecedente de una infección del tracto respiratorio superior 1 a 3 semanas antes del comienzo de la enfermedad. Se ha visto que en 14 a 17% de la población la forma en gotas generalmente ocurre en niños y adultos jóvenes. Las lesiones son redondas u ovals miden de 2 a 3 mm o hasta 1 cm de diámetro y generalmente ocurren en forma simétrica sobre el tronco y áreas proximales de las extremidades. Aunque la relación precisa entre la infección estreptocócica y psoriasis gutata no está completamente entendida, se ha sugerido que un factor específico de proliferación estreptocócica con un efecto sobre los queratinocitos epidérmicos y linfocitos T circulantes, produce un fenómeno de Koebner y puede ser responsable del subsecuente brote de la psoriasis.⁷⁹ En esta variedad es importante hacer diagnóstico diferencial con parapsoriasis en gotas y con pitiriasis liquenoide crónica.



Foto 1 Placas eritematoescamosas circulares menores a un cm de diámetro

B) PSORIASIS EN PLACAS Algunos niños desarrollan la forma típica de los adultos con grandes placas en codos, rodillas y piel cabelluda, extendiéndose lentamente a grandes áreas del tronco, extremidades y uñas ¹⁸ Generalmente en los estadios iniciales las placas son poco descamativas y con frecuencia menos eritematosas que en el adulto, pudiendo confundirse con facilidad con otros procesos, particularmente con eccemátides psoriasiformes, pitiriasis rosada de Gibert y tiña del cuerpo, aunque la evolución y la respuesta al tratamiento suelen clarificar el diagnóstico

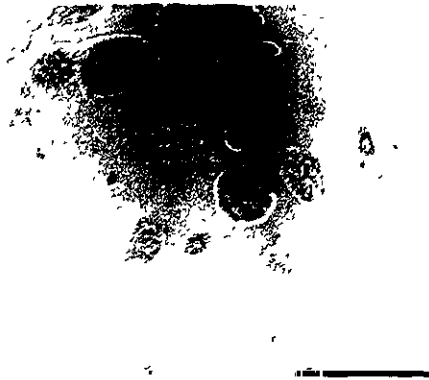


Foto 2 Se puede observar eritema y escama en placas circulares de 2 a 15 cm de diámetro (Cortesía Dra Angélica Beirana)



Foto 3 Acercamiento de lesiones donde apreciamos la característica escama blanca, gruesa de aspecto amiantáceo (Cortesía Dra Angélica Beirana)



Foto 4 Lesiones circulares semielevadas constituidas por eritema y escama



Foto 5 Paciente con placas eritematoescamosas en una de las topografías más frecuente

C) PSORIASIS ANULAR Presenta las lesiones en forma de anillo ^{8,80}



Foto 6 Paciente en el que observamos las lesiones típicas dispuestas en forma de anillo (Cortesía Dra Angélica Beirana)

D) PSORIASIS GIRATA Ocorre por fusión de lesiones anilladas ^{8,80}

E) PSORIASIS FOLICULAR Son lesiones localizadas en los orificios de los folículos pilo sebáceos ^{8,21,80} Se observan principalmente en codos, son placas confluentes y se pueden confundir con pitiriasis rubra pilaris Si forman placas localizadas en codos y rodillas se les conoce como psoriasis espinulosa ^{21,80}

F) PSORIASIS RUPIOIDE Las lesiones costrosas que se producen recuerdan a la rupia sifilítica ^{8,80} Hay hiperqueratosis en forma de cono y se ve especialmente en los pies

G) PSORIASIS OSTRACEA Son las lesiones antiguas, cubiertas de laminillas de escama gruesa, dando el aspecto exterior de una ostra ^{8,80}

H) PSORIASIS VERRUCIFORME Es una forma muy poco frecuente de evolución crónica. Histológicamente además de los datos característicos de la enfermedad presenta acantosis importante con hiperplasia pseudoepiteliomatosa ⁸



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Foto 7 Podemos apreciar grandes placas con escama gruesa y firmemente adherida en extensas áreas del cuerpo (variedad verruciforme)

I) PSORIASIS PUSTULOSA La psoriasis pustulosa en cualquiera de sus variedades es poco frecuente en la infancia ^{81,82, 83,84}

Psoriasis pustulosa generalizada Se han descrito menos de 100 casos en la infancia, menos de 50 casos han ocurrido en la primera década de la vida ⁸⁵ La enfermedad puede comenzar en las primeras semanas de vida e incluso se han descrito 2 casos de psoriasis pustulosa generalizada congénita ⁸⁶ Afecta con mayor frecuencia a varones en una proporción de 3 2 ⁸⁷ Habitualmente no va precedida de lesiones de psoriasis vulgar a diferencia de los adultos en quienes la psoriasis vulgar precede a la pustulosa ⁸¹ La psoriasis pustulosa generalizada en la infancia puede presentar distintas formas clínicas, las cuáles mencionamos a continuación

*Psoriasis pustulosa generalizada tipo Von Zumbusch Consiste en brotes intermitentes de fiebre y toxicidad asociados a brotes generalizados de pústulas estériles que se resuelven con descamación en 3-4 días Se produce con mayor frecuencia en niños de 2 a 10 años ^{84,88} que tienden posteriormente a desarrollar una psoriasis vulgar.

*Psoriasis pustulosa generalizada anular Es menos sintomática, con un curso subagudo o crónico, con lesiones anulares de margen pustuloso, eritematoso y descamativo Este tipo de psoriasis suele comenzar en niños mayores ^{89, 90}, con un promedio de edad alrededor de los 11 años. Aunque los brotes pueden acompañarse de sintomatología general, éstos suelen ser menos intensos que en el tipo Von Zumbusch ⁹¹

*Psoriasis generalizada pustulosa tipo mixto. Se presenta generalmente en niños menores de un año y tras un brote inicial agudo del tipo Von Zumbusch aparecen lesiones pustulosas de distribución anular ^{84, 92}

Psoriasis pustulosa localizada. Es una acrodermatitis pustulosa indolente, a veces afecta a un solo dedo ⁹²

Dentro de la clasificación topográfica, existen también formas clínicas especiales de psoriasis, las cuales enunciamos a continuación.

A) PSORIASIS DE LA PIEL CABELLUDA Es frecuentemente el sitio inicial de aparición de la psoriasis. Las lesiones de la piel cabelluda, párpados y oídos (regiones superior, retroauricular y meato auditivo externo) pueden presentarse como placas entematosas bien demarcadas con escama grisácea gruesa y adherente similar en apariencia a aquellas de otras partes del cuerpo, pueden ser grasosas, suaves y de color salmón, sugiriendo el diagnóstico de seborrea. En esta variante a menudo llamada seborreasis (sebopsoriasis), las lesiones pueden presentarse con características tanto de seborrea como de psoriasis. Mientras que las lesiones de seborrea generalmente permanecen dentro de la línea de implantación del cabello, las lesiones de psoriasis frecuentemente se extienden más allá de los límites de la línea de implantación del pelo sobre la frente, regiones preauricular, retroauricular y la nuca. Cuando existe duda diagnóstica, puede ayudar el hecho de que las lesiones sean particularmente resistentes al tratamiento apropiado para la seborrea.⁹³



En niños debe hacerse diagnóstico diferencial entre la psoriasis de piel cabelluda y la tiña amiantacea (como asbestos), esta variedad clínica no se relaciona con infección por hongos y se refiere a formas de seborrea de la piel cabelluda generalmente ocurre en niños o adolescentes en quienes la escama está firmemente adherida.

Foto 8 Paciente femenino de año y medio con dermatosis localizada a cabeza de la que afecta la zona de implantación del pelo

(Cortesía Dra. Angélica Beirana)



Foto 9 Acercamiento de las lesiones donde se aprecia la escama de aspecto micáceo (Cortesía Dra Angélica Beirana)



Foto 10 Afección de la región temporal en la zona de implantación del pelo, así como del lóbulo de la oreja

B) PSORIASIS DE LA CARA

La psoriasis de la cara es una de las localizaciones más frecuente en niños después de la piel cabelluda²¹, sin embargo en adultos es rara^{8,19}. Se cree que el cambio en la composición de la grasa en la pubertad podría contribuir a la disminución de la prevalencia de la psoriasis facial en adultos. Bernhard le atribuye cierta actividad antipsoriásica²¹.

Afecta por igual a hombres y mujeres, siendo usualmente una extensión de la psoriasis de piel cabelluda. Toma el aspecto de eccemátides seborreicas⁸, siendo las localizaciones más frecuentes: cejas, pliegues nasogenianos, parte alta de la frente, pabellones auriculares, conductos auditivos externos, concha y párpados^{8,21} (pudiendo confundirse en éste caso con blefaritis seborreica crónica)²¹.

La afectación de los pabellones y regiones retroauriculares puede deberse a traumatismo por los brazos de anteojos^{8,80}. También puede afectar (aunque con menos frecuencia) la región perioral y las comisuras, haciendo confundir con "boqueras"²¹.

En la eritrodermia psoriásica puede estar afectada toda la cara; en la psoriasis aguda se ven lesiones en gotas y en la forma crónica puede haber pequeñas placas encima de las cejas. Cuando es indistinguible de la dermatitis seborreica se puede aplicar el término de "sebopsoriasis"²³.



Foto 11, 12 Paciente masculino de 9 años con afección exclusivamente en cara, observándose disposición en "antifaz" (Cortesía Dra Angélica Beirana)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

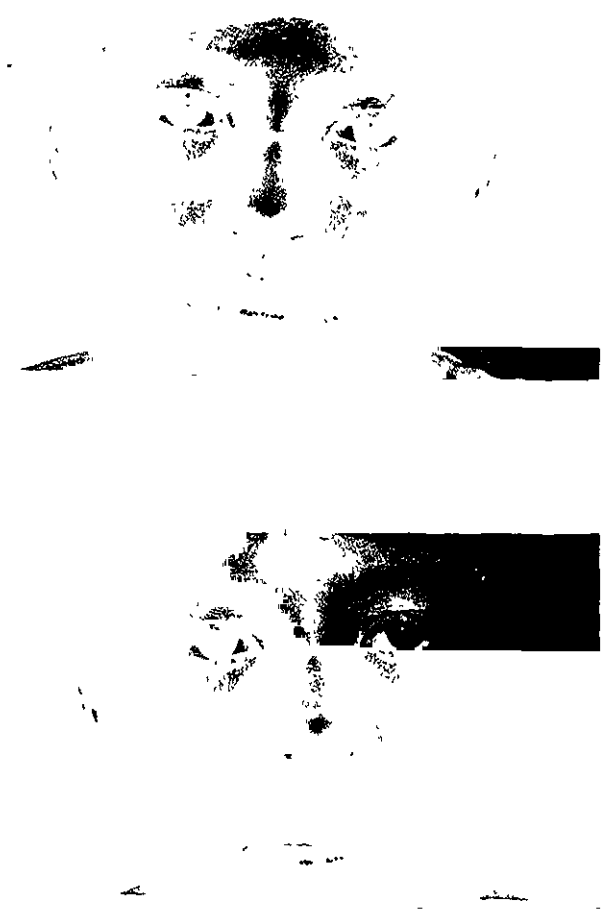


Foto 13 y 14 Mismo paciente dos meses después de iniciar tratamiento con ácido salicílico al 2% y shampoo con piritionato de zinc, apreciando disminución del grosor de las lesiones (Cortesía Dra Angélica Berrana)

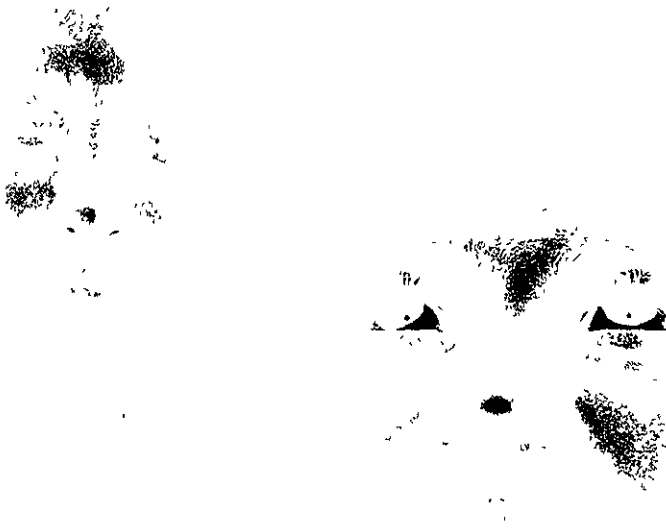


Foto 15,16,17 Pacientes con afección en los párpados, que es poco frecuente en adultos pero que en los niños es más común (Cortesía Dra Angélica Beirana)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

C) PSORIASIS PALMO-PLANTAR

En las palmas y plantas la psoriasis puede presentarse en forma de placas descamativas típicas, no tan bien definidas parecidas al liquen simple, eccema hiperqueratósico o como una pustulosis ¹⁹

En ausencia de otras lesiones puede ser difícil el diagnóstico, sobre todo cuando coexiste con dermatitis por contacto ⁸, puede existir relación con traumatismos o irritantes ocupacionales ^{8,19}, es frecuente que sea bilateral ^{8,19,94}, aunque puede observarse solamente en la mano o pie dominante

Son placas de contornos netos, secas y duras que asientan sobre una base eritematosa y están recubiertas por escama amarillenta, hay fisuras profundas y dolorosas que dificultan el movimiento ^{8,19,94}, en las manos puede rebasar las muñecas donde el aspecto psoriásico es más característico ⁸



Foto 18 y 19 Afección en palmas y plantas en paciente de 8 años de forma bilateral y simétrica, apreciando además fisuras y exulceraciones

(Cortesía Dra Angélica Beirana)



Foto 20 Se puede observar eritema y escama fina en placas con bordes irregulares en ambas palmas (Cortesía Dra Angélica Beirana)

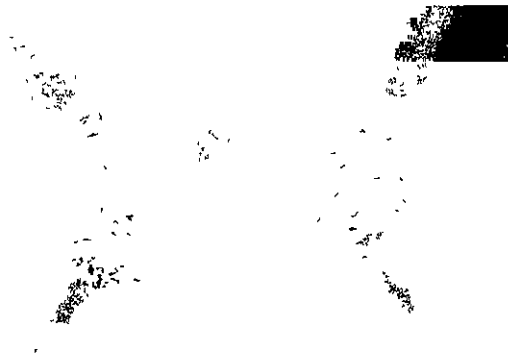


Foto 21 Paciente con afección en plantas y cara interna de pies, destacando lo simétrico de las lesiones (Cortesía Dra Angélica Beirana)

D) AFECCIÓN UNGUEAL Aunque las estadísticas varían, las uñas se encuentran afectadas en 25 a 50% de los pacientes con psoriasis, en los menores de 18 años de edad se ha reportado la afección ungueal en 7 a 40%^{95, 96} La onicólisis es probablemente el cambio más característico en la psoriasis. Generalmente se ven pequeñas depresiones irregularmente espaciadas que miden menos de 1 mm de diámetro, también pueden existir grandes depresiones o agujeros del plato ungueal. Esos hoyuelos, formados durante el proceso de queratinización de la uña, probablemente representan pequeñas lesiones intermitentes en la matriz que forman las capas superficiales del plato ungueal.

Aunque la onicólisis de la psoriasis cuando se presenta es altamente característica, debe ser diferenciada de la alopecia areata y la dermatitis atópica. En esta última se observa una apariencia irregular y frecuentemente está asociada con distrofia ungueal, la uña se torna áspera, se decolora la superficie ungueal y existe el antecedente de paroniquia reciente. Aunque la afección ungueal se consideraba una manifestación infrecuente de la psoriasis infantil en la actualidad se sabe que es muy común. Esta afirmación está respaldada por un estudio en 14 infantes y niños menores de 2 años con psoriasis en el que el 79% manifestó hoyuelos en las uñas.⁹⁷

Otros cambios ungueales incluyen: decoloración, hiperqueratosis subungueal, hundimiento y muescas del plato ungueal y onicólisis (separación del plato ungueal del lecho ungueal), la cual ocurre en otras enfermedades tales como onicomycosis, defectos ectodérmicos congénitos, hipotiroidismo, fotoonicólisis debida a tetraciclina, pueden ser diferenciadas por una banda amarilla-café que separa el borde blanco libre del color rosado normal de la porción afectada de la uña. Esta banda amarilla cuando está presente es una manifestación clínica particularmente valiosa en la diferenciación entre psoriasis y la onicomycosis y parece estar relacionada con la acumulación de grandes cantidades de glucoproteína asociada con afección de la psoriasis al hiponiquio y el lecho ungueal. La queratosis subungueal es una fuente común de infección bacteriana o fúngica las cuales son frecuentemente observadas en asociación con la psoriasis de las uñas.

Foto 22 Hoyuelos característicos ("Pits")



(Cortesía Dra Angélica Beirana)

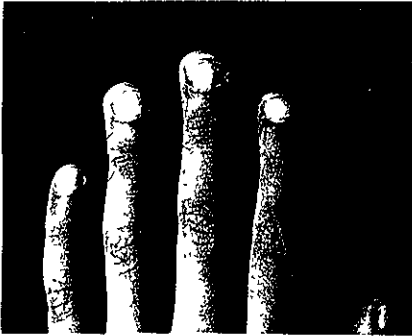


Foto 23 Paciente con afección del dedo medio por onicodistrofia y lesiones características de psoriasis en el resto del cuerpo

(Cortesía Dra Angélica Beirana)

Foto 24 Múltiples lesiones ungueales sugestivas de la enfermedad tales como onicodistrofia, coloniquia, estrías transversales (líneas de Beau) y hoyuelos



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

H) PSORIASIS ERITRODÉRMICA Esta forma clínica es muy poco frecuente en los niños y habitualmente ocurre como generalización de una psoriasis preexistente o acompañando a psoriasis pustulosas ^{81, 92} Puede aparecer desde el nacimiento aunque ésto es excepcional y a juicio de algunos autores ⁸² es probable que la mayoría de las eritrodermias presentes al nacimiento y etiquetadas como psoriásicas correspondan a eritrodermias ictiosiformes congénitas no bulosas. Al igual que en los adultos pueden tener un desarrollo evolutivo muy resistente a terapéuticas convencionales

La psoriasis eritrodérmica a menudo afecta 75% o más de la superficie corporal, representa el 16-25% de todas las eritrodermias, generalmente afecta a hombres entre 48-55 años, puede confundirse por su aspecto clínico con eritrodermia secundaria a otras etiologías como la pitiriasis rubra pilaris, síndrome de Sézary, dermatitis seborreica o dermatitis medicamentosas. Existen dos formas de eritrodermia psoriásica la forma exfoliativa y la que se incluye dentro del espectro de "psoriasis inestable" ^{8, 19, 98}.

La forma exfoliativa de la eritrodermia psoriásica es la más común, representa 1-2% de todos los casos de eritrodermia. Aparece generalmente durante el curso de la psoriasis crónica; aunque puede ser la primera manifestación de la misma, inclusive en niños ^{19, 98}. Constituye un serio problema médico, generalmente se presenta como complicación de tratamientos inadecuados (cloroquinas, esteroides tópicos potentes, esteroides sistémicos, etc.) ^{8, 19, 98} también son importantes como factores predisponentes el estrés emocional y el alcoholismo ⁹⁸

La segunda forma es parte del espectro de "psoriasis inestable", se presenta súbitamente o puede estar precedida por un período de intolerancia creciente a medicamentos locales, RUV, etc y de pérdida de control sobre la enfermedad. Es frecuente en la artropatía psoriásica, la psoriasis pustulosa generalizada puede revertir a un estado eritrodérmico desencadenado por infecciones, hipocalcemia, antimaláricos y corticoesteroides ^{8, 19}

Los pacientes presentan síntomas como fiebre, escalofríos, dificultad respiratoria, fatiga, mialgias y a menudo un estado de ánimo deprimido. No es infrecuente la bacteremia por *Staphylococcus aureus*, puede haber osteomielitis, endocarditis o neumonía, también hay leucocitosis con desviación a la izquierda, desequilibrios electrolíticos y a veces pruebas de función hepática y deshidrogenasa láctica alteradas ⁹⁸

La afectación de toda la piel en la eritrodermia puede tener importantes consecuencias en la termorregulación, la hemodinamia, la absorción intestinal, el metabolismo de las proteínas, del agua, etc ¹⁹

El principal efecto por la pérdida de la barrera de la piel es el aumento de la pérdida de agua por vía transepidérmica y de calor por difusión llegando en ocasiones a situaciones extremas de hipotermia y deshidratación; asimismo la vasodilatación generalizada y la proliferación capilar contribuyen a la pérdida de calor corporal y los pacientes se agravan con el frío. A veces puede precipitarse una insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes predispuestos, por aumento del gasto cardíaco desencadenado por la mayor circulación sanguínea cutánea, ^{8,19,98} también se pierden cantidades excesivas de proteínas y hierro en menor proporción junto con la escama.



Fotos 25, 26 y 27 Paciente masculino de 12 años con afección generalizada

(Cortesía Dra Angélica Berana)



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

J) ARTRITIS PSORIASICA Es una artritis inflamatoria asociada a psoriasis, usualmente seronegativa. Es poco común en niños ⁹⁹, se presenta como una poliartritis asimétrica con afección de miembros superiores e inferiores asociada comúnmente con dactilitis. El comienzo es predominantemente oligoarticular haciéndose poliartricular en el 82% de los casos, un 20% de los niños tiene inflamación de la vaina tendinosa de un solo dedo de la mano o del pie asociada con sinovitis de las otras tres articulaciones de dedos de manos y pies. La iridociclitis crónica en la artritis psoriásica juvenil se asocia a anticuerpos antinucleares positivos y se ha sugerido que éstos implican un peor pronóstico funcional de la artropatía ¹⁰⁰, la artritis frecuentemente es precedida por lesiones cutáneas. La mayoría de los pacientes mantienen una buena funcionalidad articular, aunque el cuadro puede prolongarse en la edad adulta después de períodos de remisión ¹⁰¹. Sólo algunos casos presentan afección articular grave con formas mutilantes o incapacitantes. En niños con psoriasis artropática se encuentra una prevalencia elevada de HLA-B13, B17, B27, B38, B39, Cw6, DR4 y DR7. El HLA B27 se ha asociado con la espondilitis psoriásica. El HLA DR4 se cree que modula la expresión clínica de la enfermedad, aumentando su intensidad, pero no parece que predisponga a la aparición de la artritis psoriásica ^{102,103}

Recientemente Tomfohrde y cols ¹⁰⁴ tras estudios realizados en familias afectadas con artropatía psoriásica en varias generaciones, relacionan la enfermedad con un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 17

En general el proceso se inicia de forma insidiosa, pero en un tercio de los casos puede hacerlo bruscamente con la presencia de fiebre, malestar general, aumento de la velocidad de eritrosedimentación, calor, dolor y cierta impotencia funcional de la articulación afectada

A continuación se enuncia la clasificación propuesta por Moll y Wright ¹⁰³

- 1 *Oligoartritis asimétrica* Es la forma mas frecuente, afectando a un 50-70% de los pacientes, consiste en la afección de pequeñas articulaciones de manos y pies dando a veces el aspecto de "dedo en salchicha"
- 2 *Poliartritis simétrica* Afecta a un 15% de los pacientes, adoptando un patrón similar al de la artritis reumatoide, pero con serología negativa y tendencia a remisiones frecuentes y completas, con lo que el pronóstico y la evolución suelen ser más benignos
- 3 *Artropatía limitada a articulaciones interfalángicas distales* Es quizás la menos frecuente, con un 5% de incidencia, en ella, la artritis afecta únicamente a las articulaciones interfalángicas distales, acompañándose casi siempre de afectación ungueal
- 4 *Espondiloartropatía* Afecta al 10% de pacientes y en el 2% hay presencia de sacroileítis Presenta signos muy similares a la espondilitis anquilosante clásica con presencia de sindesmofitos por calcificación de los ligamentos espinales adyacentes
- 5 *Artropatía mutilante* Con tan solo un 5% de incidencia se caracteriza por la presencia de fenómenos de osteólisis con predominio en falanges distales, así como anquilosis Puede aparecer como consecuencia de la evolución de cualquiera de las cuatro formas anteriores y puede dar lugar a severas deformidades y limitación importante de la función ¹⁰³

K) PSORIASIS DE LAS MUCOSAS La afección mucosa en la psoriasis es sumamente rara ^{8,19} y se ve en las formas graves de la enfermedad Se presenta como placas anulares o circinadas y afecta mucosa oral, en lengua y paladar ^{8,19}

Las lesiones oculares incluyen blefaritis, conjuntivitis o queratitis ¹⁹

L) PSORIASIS INVERTIDA Se pueden encontrar placas de psoriasis en pliegues en niños de cualquier edad, con características clínicas peculiares Puede ser la topografía primaria o presentarse como un fenómeno de Koebner sobre una

dermatosis intertriginosa o seborreica preexistente. La ubicación de la psoriasis en pliegues le confiere características clínicas propias, con placas no descamativas, de color característico y límites definidos. Aunque las lesiones son anhidróticas por sí mismas, la hiperhidrosis de la piel circundante, la maceración y la fricción alteran el aspecto de las lesiones, en el fondo del pliegue con facilidad se forman fisuras sobre todo en la zona perianal²¹



Foto 28 y 29 Niña de 8 meses con placas entematoescamosas localizadas en axilas (Cortesía Dra. Angélica Beirana)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Foto 30 niño de 7 meses con placa en forma de huso constituida por eritema y escama localizada a ingle derecha



Foto 31 paciente femenino de 8 años que presenta dermatosis localizada a pliegue axilar derecho constituida por eritema y escama formando una placa con mayor eritema en el borde sugiriendo diagnóstico diferencial con dermatofitosis



Foto 32,33,34 y 35 Lactante de 5 meses con afección en area del pañal, tórax posterior y abdomen con eritema y escama que confluyen en grandes placas sin forma definida, cuyo diagnóstico diferencial es la dermatitis por pañal la cual fue descartada por biopsia (Cortesía Dra Angélica Beirana)

DIAGNOSTICO.

HISTOPATOLOGIA

Los rasgos histológicos característicos de psoriasis son la hiperplasia epidérmica de "tipo psoriasiforme" que consiste en acantosis regular con procesos interpapilares anchos en su base, que llegan a confluir con los contiguos y estrechos en la porción alta, acompañados de un adelgazamiento del grosor de la epidermis suprapapilar. En la epidermis existe hiperqueratosis con paraqueratosis que tiende a ser confluyente y suele coincidir con focos de hipogranulosis. También se observa un infiltrado linfocítico perivascular superficial y en dermis papilar, alrededor de vasos capilares dilatados hay infiltración epidérmica por leucocitos polimorfonucleares que dan lugar a pústulas espongiformes de Kogoj y microabscesos de Munro, considerados como uno de los rasgos más típicos de la psoriasis. La pústula espongiforme de Kogoj está formada por un pequeño número de neutrófilos (generalmente 2-5) en un foco de espongirosis y el microabsceso de Munro es una pústula córnea de pequeño tamaño ^{105,106,107}

Todas las alteraciones histológicas mencionadas se observan en la psoriasis pero no siempre pueden apreciarse simultáneamente; su intensidad puede ser variable o incluso pueden estar ausentes. Es conveniente recordar que la apariencia histológica es una consecuencia directa de las alteraciones de la dinámica celular y en la psoriasis, al igual que en muchas otras enfermedades cutáneas, se producen variaciones cronológicas que implican diferencias en su morfología ¹⁰⁸

El primer cambio histológico es la aparición de linfocitos, habitualmente de tipo CD8, migrando hasta la porción inferior de la epidermis, donde pueden verse ocupando el intersticio celular, acompañados de focos de espongirosis. Es muy raro que los linfocitos accedan a estratos más altos de la epidermis ^{106,109}

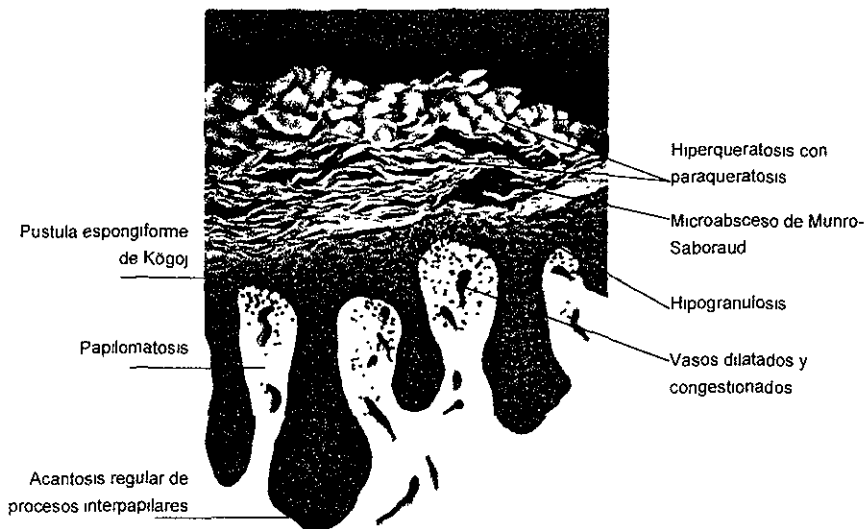


Figura 2 Histopatología de la psoriasis

Fuente Geras A Dermatology . A Medical Artist's Interpretation

Antes de que los leucocitos polimorfonucleares hagan su aparición, se inicia la respuesta proliferativa epidérmica que se traduce por un incremento del número de células en estadio premitótico y en mitosis (G2 y M), en la porción basal de la epidermis. Son las células "amplificadoras transitorias" en las que, además, varios factores, entre los que recientemente se ha demostrado la existencia de un antioncogen p53 mutante, hacen que se acelere hasta la mitad el tiempo necesario para que se complete un ciclo germinativo celular. Durante años se consideró que la capa basal de la epidermis era la principal responsable de la lesión, existiendo una maduración epidérmica normal pero incompleta, debido al acelerado recambio celular, sin embargo, resulta en la actualidad evidente que la maduración epidérmica en la psoriasis es anómala ^{105,106, 110}



Foto 36 Se aprecia el ensanchamiento de los procesos interpapilares "en pata de elefante" H-E 4x *

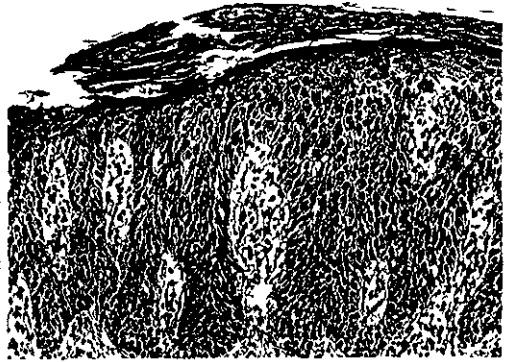


Foto 37 La capa córnea tiene paraqueratosis focal y en la dermis hay papilomatosis H-E 10x

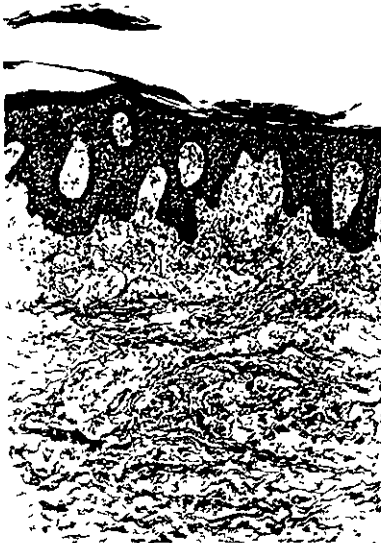


Foto 38 Los cambios típicos corresponden a paraqueratosis focal, hipogranulosis, acantosis regular que alterna con papilomatosis H-E 4x *

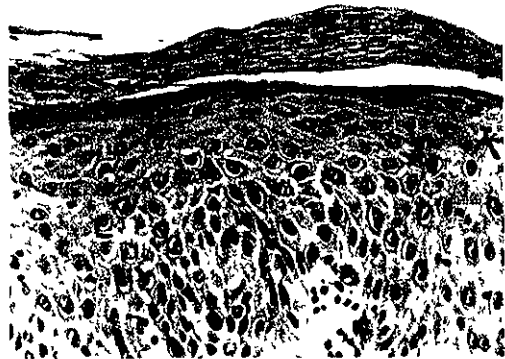


Foto 39 Un dato constante es la hipogranulosis H-E 25x *



Foto 40 Se observa un microabsceso de Munro en capa córnea H-E 25x *

* Cortesía Dr. Alberto Ramos G.

Los filamentos intermedios de queratina son fundamentales en el proceso de cornificación, que es la base de la maduración epidérmica. A medida que el queratinocito se desplaza desde la capa basal hasta la córnea, va aumentando su contenido en filamentos de queratina y éstos incrementan progresivamente su peso molecular. La agregación de los filamentos de queratina en la córnea se produce por efecto de la filagrina, procedente de los gránulos de queratohialina. En la epidermis psoriásica, el contenido de filamentos de queratinas está alterado.

Las citoqueratinas ácidas, que son las de menor peso molecular y habitualmente sólo se expresan en el estrato basal de la epidermis, aparecen en los estratos suprabasales, mientras que éstos pueden llegar a perder las citoqueratinas de alto peso molecular, que les son características y podría decirse que hay un retraso en la diferenciación. Fundamentalmente se pierden citoqueratinas de 68-70 kD y se incrementa el contenido en queratinas de 50,54 y 44 kD. Al producirse la regresión de la placa psoriásica, tras el tratamiento, se recuperan las queratinas de 68-70 kD y se pierden las de 50 y 54 kD, pero permanece la queratina de 44 kD, que podría ser un marcador de la piel predispuesta a padecer esta patología ^{106,110,111}

En la dermis papilar los capilares comienzan a proliferar en respuesta a un mecanismo angiogénico, tal vez con algunas similitudes al del sarcoma de Kaposi ¹⁰⁸. Son capilares anómalos, de tipo arterial y con pronunciadas fenestraciones en su pared, que siguen trayectos tortuosos o elongados, perpendiculares a la epidermis, en su interior, los hematíes forman hileras a modo de "pilas de monedas" y puede verse extravasación hemática ^{106,112}. El endotelio vascular llega a contactarse directamente con la epidermis, este evento y el adelgazamiento de la epidermis suprapapilar característico de la psoriasis explican la fragilidad cutánea que ocasiona el signo de Auspitz.



Formación de microabscesos de Munro-Saboraud en la capa córnea

Formación de pequeñas pústulas espongiiformes de Kógoj en la capa espinosa

Ciclos de descarga durante los cuales los fluidos y células inflamatorias están dentro de la dermis e infiltran la epidermis

Vasos dilatados rígidos y tortuosos con incremento de la permeabilidad

Figura 3 Ilustración de los fenómenos inflamatorios de la piel con psoriasis

Fuente. Geras A. *Dermatology: A Medical Artist's Interpretation*

En este momento aparece un fenómeno típico de la psoriasis, la "exudación cíclica papilar". Los neutrófilos son atraídos desde los capilares hasta la epidermis, probablemente por la influencia de la interleucina 8¹⁰⁸.

En resumen, el diagnóstico de psoriasis puede hacerse con base a los hallazgos clínicos únicamente o combinándolos con los histológicos. Las características incluyen engrosamiento epidérmico (acantosis con aumento de los procesos interpapilares); aumento y edema en las papilas dérmicas, adelgazamiento de las porciones suprapapilares de la epidermis; mitosis aumentadas en la capa basal y menor estrato espinoso de la epidermis (en contraste con la presencia de mitosis solo en la capa basal de la piel normal); la presencia de células nucleadas inmaduras (paraqueratosis) en el estrato córneo con estrato granuloso disminuido o ausente, infiltrado inflamatorio (usualmente linfocitos o monocitos) en la dermis superficial y colección focal de neutrófilos en el estrato córneo o subcórneo (microabscesos de Munro).

TRATAMIENTO.

Debido al curso crónico de la enfermedad, el diagnóstico de psoriasis suele asociarse con una actitud negativa frente al tratamiento tanto por el paciente como por el médico. Es importante que el médico reconozca y así lo explique a su paciente, que la psoriasis es una enfermedad crónica que puede persistir durante años, pero que hay tratamientos, que sin aportar una curación definitiva pueden controlar la enfermedad en la mayoría de los casos.

Las modalidades terapéuticas útiles en el tratamiento de la psoriasis pueden dividirse en tres amplios grupos: 1) tratamientos tópicos, 2) tratamientos con radiación ultravioleta y 3) tratamientos sistémicos. Esta secuencia define también la relación beneficio / riesgo, los agentes tópicos son, en general, más seguros y de beneficios limitados, mientras que las terapias sistémicas conllevan mayor riesgo y deben ser empleadas en casos de enfermedad extensa o resistencia a tratamientos tópicos¹¹³.

Si tenemos en cuenta las dos teorías patogénicas de la enfermedad: la clásica, que defiende que la hiperproliferación de los queratinocitos es consecuencia de una alteración genética de los mismos y la teoría inmunológica, que afirma que dicha hiperproliferación es secundaria a la acción de factores humorales liberados por linfocitos por mecanismos inmunes; entonces el fármaco ideal deberá inhibir la proliferación de los queratinocitos y al mismo tiempo, bloquear la acción de los linfocitos y otras células inflamatorias de la dermis y de las citocinas por ellas producidas¹¹⁴.

Algunos estudios sugieren que la psoriasis en los niños tiene un curso más grave que en los adultos, sin embargo, existen remisiones espontáneas después de un período variable hasta en 38% de los casos y la mayoría de los pacientes generalmente responden a las medidas terapéuticas disponibles¹¹⁵.

TRATAMIENTO TÓPICO.

Excipientes o Vehículos.

En la terapéutica tópica, la elección del excipiente es tan importante como el principio activo. En la cara y en los pliegues son preferibles las cremas, las pomadas son el vehículo de elección en las zonas de piel gruesa como palmas y plantas, codos y rodillas, ya que garantizan una mayor penetración del fármaco. Las lociones y geles son el vehículo ideal para el tratamiento de la psoriasis de piel cabelluda, aunque al contener alcoholes pueden ser irritantes si hay excoriaciones o fisuras y pueden reseca demasiado la piel. El conocimiento y uso correcto de los excipientes es muy importante en la terapéutica tópica de la psoriasis y más aún cuando utilizamos la formulación magistral.

Hidratantes y queratolíticos.

Las cremas hidratantes siempre deben incluirse como complemento de cualquier tratamiento ya que forman una capa grasa que evita la pérdida de agua, reblandecen el estrato córneo, reducen significativamente la hiperqueratosis y mejoran la elasticidad de la piel, ello facilita la movilidad del paciente y evita la fisuración de las placas. Cuánto más graso sea el vehículo más hidratante es, por lo tanto, la vaselina es el más hidratante y además se ha comprobado que tiene cierto efecto antiproliferativo ¹¹⁴. Si existe una marcada hiperqueratosis puede añadirse un queratolítico como el ácido salicílico, que se usa en concentraciones del 3 al 6% en la piel lampiña y a concentraciones más elevadas en palmas y plantas (10-15%), o la urea al 20-40%.

Alquitranes.

Los alquitranes obtenidos de la destilación de la madera y de la hulla y sus derivados purificados siguen siendo una de las mejores alternativas de tratamiento en la psoriasis. Su uso se limita debido a que son mal aceptados por los pacientes porque manchan y huelen mal. Hoy día, los derivados de la madera (pino, enebro) se usan muy poco porque son poco efectivos y producen con frecuencia dermatitis por contacto alérgica.

Los derivados de la hulla son una mezcla heterogénea de más de 10,000 componentes entre los que destacan los hidrocarburos aromáticos policíclicos (bencenos, naftalenos, cresoles y fenoles) ¹¹⁶, la composición varía según su procedencia y por ello es muy difícil la estandarización, este es uno de los motivos por lo que los resultados de los ensayos clínicos suelen ser discordantes. Se considera que cuanto más crudo o menos destilado es el alquitrán más efectivo es. Todavía existe controversia sobre su mecanismo de acción, aunque parece que actúan como antimitóticos sobre el ADN de los queratinocitos, con lo que reducen la hiperplasia epidérmica ¹¹⁴.

Pueden usarse solos ó combinados con UVB o bien como coadyuvantes de tratamientos sistémicos (retinoides, ciclosporina o metotrexate). Se formulan a concentraciones entre el 1 y el 5% en diferentes vehículos según el área a tratar. Su principal indicación en régimen de monoterapia es la psoriasis en placas no muy extensa ¹¹⁷, en las lesiones de la piel cabelluda se emplean en forma de líquidos, geles o shampoos. Si los utilizamos para tratar lesiones muy hiperqueratóticas pueden formularse con ácido salicílico al 2-10% y aplicados en forma oclusiva son muy efectivos en la psoriasis palmo-plantar ¹¹⁸. Sin embargo, los alquitranes son irritantes y no deben usarse en el tratamiento de una psoriasis inestable o muy activa como la eritrodérmica o la pustulosa, son también muy fototóxicos, por lo que el paciente no debe exponerse al sol a lo largo de las 24 hrs siguientes a la aplicación de los mismos o bien aplicarse un filtro solar con un factor de protección adecuado (mínimo 30), pueden también causar folliculitis.

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que la exposición al alquitrán en el trabajo origina un mayor riesgo de cáncer de pulmón, de escroto o de piel y existen estudios en roedores que demuestran la carcinogenicidad del alquitrán tópico debido a su contenido en hidrocarburos aromáticos policíclicos. Sin embargo, no se ha comprobado un aumento en la incidencia de cáncer cutáneo en pacientes con psoriasis expuestos al tratamiento con alquitrán de hulla ¹¹⁴

Antralina.

También denominada ditranol, es un derivado sintético de la crisarobina que se obtenía del polvo de la Goa extraído del árbol *Vouacopoua Araboba*. Se sintetizó en Alemania a principios de siglo y su nombre químico es 1,8-dihidroxi-9-antrona ¹¹⁹, su mecanismo de acción no se conoce con exactitud, parece que actúa reduciendo la síntesis del ADN mitocondrial y con ello el recambio celular y la actividad de sistemas enzimáticos como los de la síntesis de poliaminas y de leucotrienos y las funciones respiratorias celulares ^{116,119}. Inhibe la síntesis del ADN y la proliferación epidérmica y alarga el tiempo de diferenciación de los queratinocitos ¹²⁰, su efectividad clínica parece basada en la producción de radicales superóxido, responsables al mismo tiempo de la irritación cutánea, por lo que ambos efectos no pueden separarse. Dicha irritación que se manifiesta como eritema y edema, aparece a las pocas horas de la aplicación de la pomada, es mayor en los pacientes de piel clara y no se evita con la aplicación de corticoides ni con los antiinflamatorios no esteroideos orales ¹²¹, además de la irritación, la antralina mancha la piel de forma transitoria y la ropa y otros objetos de manera permanente, todo ello hace que tenga una baja aceptación por parte del paciente.

En 1930 Ingram modificó el método de Goeckerman incorporando la pasta de antralina. El paciente se daba un baño con alquitrán por la mañana, luego se exponía a una lámpara de vapor de mercurio y, posteriormente, se aplicaba la pasta de antralina hasta que se bañaba nuevamente por la mañana. La

concentración inicial era del 0.1% y se incrementaba progresivamente cada 2-3 días hasta llegar al 1-2%¹²², con ello se conseguía la mejoría de la mayoría de los enfermos a los 15-20 días, desde entonces el método de Ingram se ha ido modificando, primero se suprimió la irradiación UVB¹²³ y posteriormente el baño de alquitrán¹²⁴, al comprobarse que aportaban poco beneficio. Más adelante se redujo el tiempo de aplicación de la pomada dejándola aplicada sólo por la noche, la modificación más reciente ha sido la instauración del tratamiento corto de contacto que consiste en aplicar la pomada de antralina únicamente unos minutos, a altas concentraciones, ya que se ha comprobado en estudios farmacocinéticos que la mayor absorción de la misma se produce durante la primera hora. Para el tratamiento corto, algunos autores proponen concentraciones iniciales bajas, del 0.1%, con incrementos semanales al 0.3, 0.5 y 1%^{125,126}, reduciendo o aumentando el tiempo de aplicación según la tolerancia de la piel y la resistencia de las placas, mientras que otros^{127,128} recomiendan concentraciones iniciales altas, del 1-2% y un tiempo de aplicación corto, de aproximadamente 10 minutos. El tratamiento se realiza diariamente hasta la mejoría y luego 1 o 2 veces por semana como mantenimiento. La ventaja del tratamiento corto es que es más aceptable por el paciente, ya que es más cómodo y al parecer, igualmente efectivo.

Al igual que los alquitranes, la antralina está contraindicada en la psoriasis eritrodérmica y pustulosa y nunca debe aplicarse en forma oclusiva^{116,119}

Derivados de la vitamina D.

Hace aproximadamente 50 años se trataron enfermos de psoriasis con vitamina D oral, partiendo de la observación de que la psoriasis mejoraba con la exposición solar y según la suposición de que la mejoría obtenida tuviese relación con el incremento en la síntesis de vitamina D₃ en la piel¹²⁹. Los resultados no fueron buenos y dado que se produjeron algunos casos de hipercalcemia, este tratamiento cayó en desuso hasta que en 1985 se observó que un paciente que

sufría osteoporosis, al ser tratado con 1 alfa-hidroxi-vitamina D₃ oral, mejoró simultáneamente de su psoriasis. Ello llevó a investigar su mecanismo de acción, detectándose la existencia de un receptor específico en la piel ¹³⁰, que los queratinocitos epidérmicos producían vitamina D₃ y la metabolizaban a su forma más activa, la 1,25-dihidroxi-vitamina D₃ (1,25(OH)₂D₃), y que respondían a su estímulo con una reducción en la proliferación y un incremento en la diferenciación ¹³¹. Desde entonces se han ido ensayando diferentes análogos de la vitamina D que mantuvieran la actividad antiproliferativa de la molécula original pero sin sus efectos hipercalcemiantes.

La primera molécula de estas características que se comercializó fue el calcipotriol. Se ha comprobado que *in vitro* reduce la proliferación e induce la diferenciación de los queratinocitos y que tras su absorción se transforma rápidamente en metabolitos inactivos, lo que hace que tenga una capacidad hipercalcemiante unas 200 veces menor que la 1,25(OH)₂D₃, mientras que es equipotente a la misma en su efecto antipsoriásico. La mejoría inicia al cabo de una semana de tratamiento, aunque el máximo efecto se observa a las 6 semanas. Aplicando la pomada 2 veces al día durante 6 meses se obtiene resolución del 20% de los pacientes y una mejoría moderada en el 60%, aunque alrededor del 20% de los casos no responden ¹³².

El calcipotriol suele ser bien tolerado a largo plazo, la dermatitis por contacto irritativa es prácticamente el único efecto secundario local y se presenta en el 15% de los pacientes al inicio del tratamiento, pero obliga a suspenderlo únicamente en 1-2% ¹²⁹. También se han reportado pocos casos de hipercalcemia y/o hipercalcúria, siempre tras la aplicación de grandes cantidades de pomada, por lo que se aconseja no sobrepasar los 100 g semanales ¹³³. Se ha comprobado también su eficacia y seguridad en niños con psoriasis ^{134,135} con resultados satisfactorios.

Recientemente se está utilizando el tacalcitol ($1,24[\text{OH}]_2\text{D}_3$), otro análogo de la vitamina D que, aunque algo menos efectivo que el calcipotriol es menos irritante, por lo que puede aplicarse en la cara y en los pliegues cada 24 hrs ^{136 137} Los efectos sistémicos son los mismos que los del calcipotriol, por lo que debe respetarse la norma de no superar el 100 gr a la semana Actúa sobre el receptor de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ que desempeña un papel muy importante en la regulación de la proliferación y diferenciación de los queratinocitos ¹³⁷

Retinoides tópicos.

El tazaroteno es el primero de una nueva generación de retinoides acetilénicos desarrollado para el tratamiento tópico de la psoriasis en placas leves o moderadas ¹³⁸, es metabolizado por una esterasa a un ácido libre activo, el ácido tazaroténico, que se elimina rápidamente Se ha comprobado que es capaz de aumentar la expresión de tres genes: TIG-1, TIG-2 y TIG-3, que probablemente intervienen en su efecto antiproliferativo, la célula diana del tazaroteno es el queratinocito, aunque es capaz de reducir la expresión de marcadores de la diferenciación y de la proliferación de los queratinocitos y de la inflamación ¹³⁸

El tazaroteno en gel al 0.05% o al 0 1% aplicado una o dos veces al día, es efectivo como monoterapia de primera línea en el tratamiento de la psoriasis, ya que su acción es rápida, se aprecia mejoría a la primera semana de tratamiento y ésta se mantiene hasta 12 semanas después de suspenderlo ^{139, 140}

A las dosis previamente señaladas el tazaroteno no es mutagénico, teratogénico ni carcinogénico, no es sensibilizante ni produce reacciones fototóxicas ni fotoalérgicas y tampoco se han apreciado efectos adversos sistémicos, además de ser cosméticamente aceptable, por lo que parece ser un buen fármaco para añadir al arsenal terapéutico de la psoriasis ¹⁴⁰

Corticoesteroides.

Frecuentemente producen una resolución rápida de las lesiones tanto por vía tópica como sistémica, sin embargo, pueden conducir a efectos adversos como atrofia, estrías y taquifilaxia. Si se utilizan en áreas extensas, los esteroides por vía tópica pueden causar supresión del eje hipotálamo-suprarrenales, retraso del crecimiento, cataratas y otros efectos adversos sistémicos, por lo tanto, no son la terapia de elección para la psoriasis ¹⁴¹

Sin embargo, en concentración adecuada constituyen el tratamiento de elección en la cara, flexuras y genitales, donde los alquitranes y antralinas no son bien toleradas, incluso a bajas concentraciones ¹¹³

Deben considerarse los siguientes factores en la elección y manejo del corticoesteroide

Sitio de Aplicación

Los efectos terapéuticos de una misma formulación varían en función del lugar anatómico, así, el antebrazo absorbe el 1%, las palmas, menos del 1%, la piel cabelluda absorbe el 4%, la frente el 6% y el escroto el 42%. Por tanto en lugares donde la absorción es mayor, será más fácil que se produzcan efectos secundarios locales, por lo que en esas localizaciones anatómicas es más adecuado emplear esteroides menos potentes ¹¹³

Edad del paciente

Los niños presentan una proporción mayor de superficie corporal en relación con el peso y por las características de la piel a esta edad, la penetración percutánea está aumentada

Potencia Intrínseca

Tabla 3 Clasificación de los corticoesteroides en orden de potencia ¹¹⁸

Grupo	Baja potencia	Potencia intermedia	Alta potencia
I			Clobetasol al 0.05% Valerato de diflucortolona 0.3% ¹¹⁸
II			Dipropionato de betametasona al 0.5% Acetonido de fluocinolona al 0.1-0.2% Halcinónido al 0.1% Muy alta potencia
III			Dipropionato de beclometasona al 0.02% Desoximetasona al 0.25% Acetonido de fluocinolona al 0.05% Fluocortolona al 0.5% Acetato de fluprednisona al 0.1%
IV		Valerato de Betametasona al 0.1% Desonida al 0.1% Acetonido de triamcinolona al 0.1%	
V		Clobetasol 0.05% Acetonido de fluocinolona 0.02% Fluocortolona al 0.2%	
VI	Acetonido de fluocinolona al 0.01%		
VII	Dexametasona al 0.1 – 0.2% Hidrocortisona 0.2 – 1% Acetato de hidrocortisona al 1- 2%		

Elección del Vehículo

Su elección debe hacerse en función de la localización anatómica y de las características clínicas de las lesiones de psoriasis. Los ungüentos se prescribirán para placas secas, hiperqueratóticas y descamativas, por su acentuado carácter hidrofóbico, actúan formando una película oclusiva sobre la piel que impide la pérdida de calor y agua, incrementando la hidratación de estrato córneo y favoreciendo la penetración del corticosteroide, debe evitarse su aplicación en áreas pilosas y pliegues. Las lociones y geles son los vehículos de elección para la psoriasis de localización genital ¹¹³



TRATAMIENTO CON RADIACIÓN ULTRAVIOLETA.

Luz Solar.

La mayoría de los pacientes con psoriasis se benefician por la exposición a la luz solar, sin embargo, deben tomarse precauciones apropiadas ya que la sobre-exposición puede resultar en suficiente daño epidérmico y causar exacerbación de la enfermedad. Para aquellos que pueden exponerse adecuadamente a la luz solar, ésta puede ser un aspecto importante de la terapia, sola o en combinación con preparados de alquitrán y sus derivados. Aunque la luz solar natural es más accesible y menos agresiva que la terapia ultravioleta artificial, el tratamiento ultravioleta bajo las precauciones adecuadas puede usarse como terapia adjunta. Deben utilizarse algunos cuidados además para proteger los ojos y para evitar la sobre-exposición que terminaría en quemaduras solares o exacerbación del problema, cuando se utiliza luz solar natural, puede utilizarse un filtro con factor de protección solar de 15 o mayor.

Fototerapia UVB.

Aplicada a dosis eritematógenas, tres veces por semana, consigue la mejoría del 95% de los pacientes en 20-30 sesiones, sin embargo, para mantenerla se precisa su empleo dos veces por semana, difícilmente aceptable desde el punto de vista social y económico.

La aplicación de un emoliente con anterioridad incrementa su penetración, la combinación con antralina también ejerce una acción sinérgica con la radiación UVB. La combinación de preparados con alquitrán y UVB, régimen de Goeckerman, aún es empleada en algunos centros hospitalarios, aunque esta terapia es efectiva y segura, tiene otros inconvenientes: resulta cara, no asegura un mantenimiento de la mejoría una vez suspendida, en cuanto a su efectividad, varios estudios han demostrado que no es más efectiva que un emoliente y UVB.

y sobre todo pocos pacientes escogerían esta opción terapéutica entre las existentes en la actualidad. El principal problema a corto plazo es el eritema sintomático, y más a largo plazo la carcinogénesis y el envejecimiento cutáneo ¹⁴²

Fotoquimioterapia (PUVA).

La fototerapia ocupa un sitio de honor en el tratamiento de las enfermedades cutáneas. Recientemente los rangos de fototerapia se han extendido por la introducción de la luz ultravioleta A más psoralenos (PUVA), la combinación de UVA más UVB y UVB de banda estrecha. Al mismo tiempo, el nivel de ansiedad acerca de los efectos adversos potenciales de la fototerapia se ha incrementado. El papel de esta modalidad terapéutica en los niños es limitado ya que implica complicaciones y efectos adversos tanto a corto como a largo plazo tales como: eritema, ardor, fotosensibilidad, queratitis, etc.

No es conveniente emplear la fotoquimioterapia (PUVA) en niños con psoriasis debido a la naturaleza recurrente de la enfermedad. La variedad clínica que puede requerir fototerapia en los niños es la psoriasis en gotas que no se ha resuelto con los tratamientos conservadores (ácido salicílico, alquitrán de hulla, etc), usualmente responde a un curso intensivo (4-5 veces / semana) de fototerapia UVB sin requerir tratamiento de sostén. La excepción son los niños con fototipos cutáneos IV a VI en quienes la fototerapia UVB frecuentemente falla debido a la gran pigmentación y la terapia PUVA es usualmente requerida ¹⁴²

La PUVA terapia también puede emplearse en psoriasis palmo-plantar ya que la radiación UVB no penetra adecuadamente en estos sitios, además de que es poco probable que se presente fotodaño o cáncer cutáneo en estas topografías.

Si decidimos emplear PUVA en los pacientes con psoriasis es conveniente realizar una minuciosa historia clínica con examen físico completo, evaluación oftalmológica y pruebas sanguíneas que incluyan urea y creatinina, pruebas de función hepática y anticuerpos antinucleares. El tratamiento inicial es generalmente dos veces por semana, se administran 25 mg/m² de superficie corporal de 8 metoxipsoraleno, 2 horas antes de la exposición a UVA. Debido a lo extenso de las lesiones, no es posible realizar pruebas de irradiación para determinar la dosis inicial de UVA, por lo tanto, se estandarizó 1 J/m², la exposición se incrementa gradualmente de 0.5 a 2.0 J/m² a intervalos de no menos de una semana, dependiendo de la tolerancia de la piel y de la respuesta hasta que desaparezcan las lesiones o hasta una dosis máxima de 15 J/m² ¹⁴²

Es importante asegurarse que los ojos estén protegidos en todos los niños y los genitales en los varones, se utilizan lentes con protección UVA por lo menos 12 horas después de cada dosis de psoraleno. Puesto que la radiación ultravioleta es absorbente es muy importante también que los pacientes utilicen emolientes varias veces al día, así como protectores solares cada 4 horas durante el día.

En algunos casos, debido a irritación intensa de la piel, se dificulta incrementar adecuadamente la exposición a UVA, sin embargo, a menudo es posible solucionar el problema administrando ciclos cortos de prednisona oral. Una vez alcanzada la mejoría de las lesiones o la desaparición de las mismas, se requieren dosis de UVA de sostén de la misma frecuencia que la última y este período no debe ser menor de 2 semanas y no mayor de 12 semanas, lo ideal es entre 4 y 6 semanas. Al suspender la PUVA terapia debe continuarse con otro tratamiento para mantener la estabilidad de la enfermedad ¹⁴²

Las complicaciones del tratamiento incluyen entema, prurito, náuseas, herpes simple recidivante, fotooncólisis y desarrollo de pecas; sin embargo, ninguno de éstos amerita discontinuar el tratamiento ¹⁴²

La fototoxicidad es el efecto colateral potencial más significativo, por esta razón es muy importante que los padres de los niños en quienes se emplea la PUVA terapia entiendan la importancia de emplear el protector solar en los horarios indicados. A largo plazo puede presentarse hiperpigmentación significativa, fotodaño prematuro y probablemente un incremento del riesgo para desarrollar cáncer de piel en los sitios tratados.

Datos confiables muestran que pacientes que reciben PUVA a largo plazo tienen un incremento del riesgo de desarrollar cáncer de piel no melanoma ¹⁴³, no se ha observado incremento del riesgo de desarrollar melanoma con PUVA terapia sistémica, también se encuentra un incremento en el riesgo de desarrollar cataratas y daño retiniano.

TRATAMIENTO SISTÉMICO.

Se han empleado diversos fármacos entre los que destacan:

Ciclosporina.

Desde 1984 la ciclosporina se ha empleado con mayor frecuencia en enfermedades dermatológicas. Es un undecapéptido cíclico producido por los hongos *Tolycopladium inflatum gams* y *Cilindrocarpon lucidum*, que inicialmente se evaluó como medicamento antifúngico. En 1976 Borel y cols. Describieron las características inmunosupresoras de este fármaco ¹⁴⁴, que se emplea desde 1978 como tratamiento profiláctico del rechazo en el trasplante de órganos y médula ósea. La ciclosporina se administra por vía oral en dosis única o dos veces al día, su tasa de absorción es variable pero se consiguen niveles máximos al cabo de una 6 horas de la administración, la vida media plasmática del fármaco es de 19 horas; se metaboliza principalmente en hígado (citocromo P450) y se excreta sin metabolizar por vía renal tan sólo 6% del fármaco ¹⁴⁵.

Mecanismo de acción

Si bien la ciclosporina puede actuar sobre diversos tipos celulares que intervienen en la psoriasis, ejerce sus efectos más potentes sobre las células T, bloquea el aumento en la expresión de ARN mensajero para diversas linfocinas, tales como el interferón gamma, el factor de crecimiento transformador (TGF) o la interleucina 2, que se producen en respuesta a la activación del receptor de los linfocitos T por diversos antígenos. Se ha postulado que el efecto diferencial de la ciclosporina sobre la activación génica de los linfocitos T depende de su acción sobre su receptor intracelular. No se conocen completamente los detalles a nivel molecular de la inhibición de la síntesis de ARN mensajero por parte de la ciclosporina, pero es probable que este fármaco inhiba la transducción de la señal de activación celular desde los receptores de superficie (del linfocito T) al núcleo, posterior al incremento en los niveles de calcio intracelular ¹⁴⁶

Se han descrito dos proteínas prácticamente ubicuas que presentan afinidad por la ciclosporina. La calmodulina es una proteína intracelular que se une al ion Ca^{++} e interviene en la regulación de la proliferación celular, la ciclosporina se une a ella con escasa afinidad y los estudios de actividad-estructural sugieren que dicha unión no interviene en la actividad inmunosupresora de la ciclosporina ¹⁴⁶. La ciclosporina se une con gran afinidad e inhibe a la ciclofilina, una peptidil-prolil-cis-trans-isomerasa ubicua que cataliza la isomerización cis-trans y el plegamiento de las proteínas nucleares, dicha inhibición impide las interacciones ADN-proteína que dependen de dicho plegamiento, bloqueando la activación de determinados genes. Se han descrito diversos factores de transducción, tales como el factor nuclear de las células T activadas (NF-AT) o el factor nuclear η B (NF- η B) que regulan la transcripción de ARN mensajero para interleucina 2 en el linfocito T y son inhibidos por la ciclosporina. La ciclosporina probablemente actúe a través de dos dominios funcionales: un dominio de unión (en el citoplasma) al receptor (ciclofilina o proteínas de la misma familia génica, denominadas inmunofilinas) y un dominio efector, que es el responsable de que la ciclosporina inhiba la unión de los factores de transcripción a las regiones promotoras de los genes que codifican

la síntesis de linfocinas (en especial la interleucina-2) y la consiguiente amplificación de las respuestas inmunes (Figura 12) ¹⁴⁷

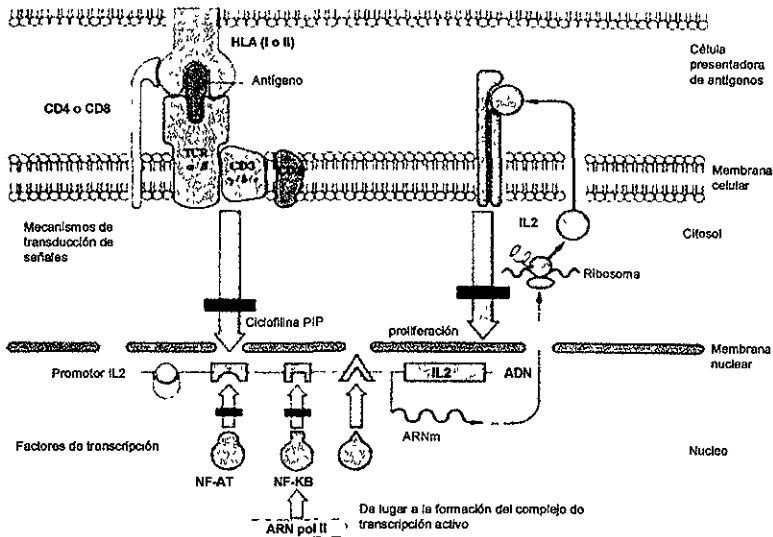


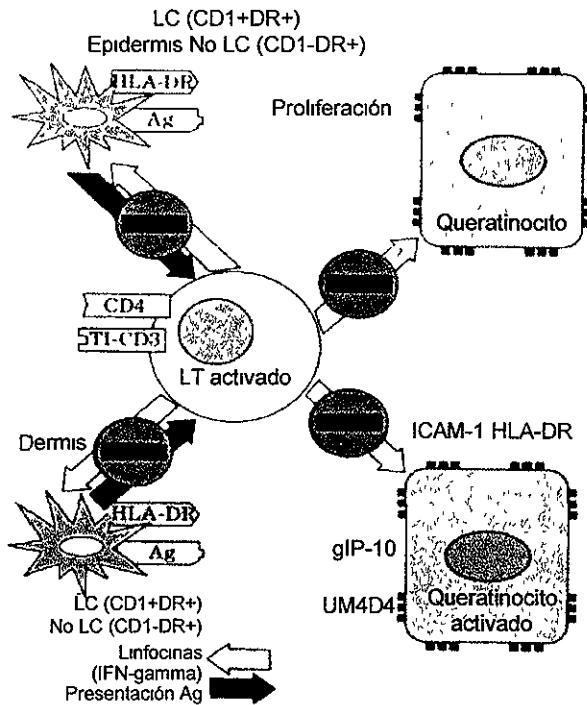
Figura 4 Mecanismo de acción de la ciclosporina a nivel subcelular

Fuente Revista Piel 1992, 7 127

Sin embargo, la ciclosporina no interfiere con la activación por antígenos de las células T citotóxicas CD8, la activación por la vía del CD28 y el desarrollo intratímico de células T que expresan las cadenas gamma-delta del receptor T, cuya existencia se ha demostrado recientemente en la piel humana ^{148,149} Ello explica en parte la rapidez de la recidiva de la psoriasis cuando se suspende el tratamiento

Puede actuar sobre otros tipos celulares implicados en la patogenia de la psoriasis, tales como los queratinocitos, las células endoteliales, los neutrófilos y los mastocitos ¹⁵⁰ Si bien la ciclosporina no afecta a la expresión de interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (FNT), UM4D4, HLA-DR y gamma-IP10 por las células presentadoras de antígeno, se produce una inhibición funcional de las

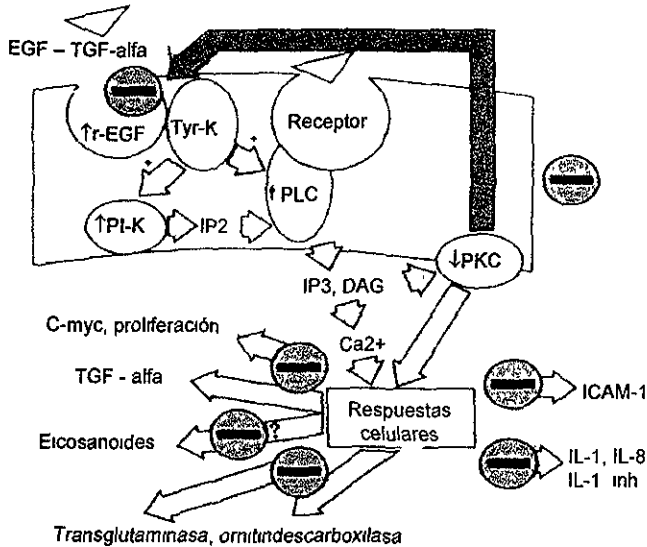
mismas como se demuestra en la reacción mixta de células epidérmicas-linfocitos. El efecto antiproliferativo sobre los queratinocitos que se ha demostrado *in vitro* no parece tener una importancia crucial *in vivo*, aunque se requieren estudios adicionales para evaluar la acción de la ciclosporina sobre los queratinocitos y otros tipos celulares que intervienen en la psoriasis ¹⁵⁰



Fuente Rev Piel 1992, 7 128,130

Figura 5 Efectos inhibitorios de la ciclosporina sobre las citocinas tanto en las células presentadoras de antígeno como en los queratinocitos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Fuente Rev Piel 1992, 7 128,130

Figura 6 Inhibición de algunas respuestas celulares por la ciclosporin

Experiencia Clínica en Psoriasis

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La primera observación en la eficacia de la ciclosporina en el tratamiento de la psoriasis se efectuó por sorpresa durante un ensayo clínico del tratamiento de la artritis con dicho fármaco. En 1979 Mueller y Hermann¹⁵¹ utilizaron la ciclosporina para tratar a 4 pacientes afectados de grave artropatía psoriásica con afección cutánea y apreciaron una rápida mejoría de las lesiones a los pocos días de iniciarse el tratamiento, aunque se produjo una recidiva en todos los pacientes al suprimir el fármaco.

Desde entonces se han hecho estudios para valorar la eficacia de la ciclosporina en la psoriasis, en 15 estudios la valoración global de la eficacia es impresionante

94% de 118 pacientes presentó desaparición completa o una marcada mejoría de su enfermedad, que en la mayoría de los casos había sido considerada grave e inestable ^{151,152,153}

Dosis

La respuesta de la psoriasis depende claramente de la dosis empleando dosis altas de 14 mg/Kg/día se puede observar una mejoría significativa (una reducción en el PASI o en la superficie corporal afectada superior a un 75%) en las 2 primeras semanas ¹⁵¹

Debido a que gran parte de los efectos indeseables son dependientes de la dosis, habitualmente se emplean dosis más bajas en el tratamiento de la psoriasis. Cabe esperar una mejoría significativa en 4 semanas empleando dosis comprendidas entre 6 y 8 mg/Kg/día o en 7 a 8 semanas empleando dosis de 3 mg/Kg/día ¹⁵⁴

Efectos Adversos

El más frecuente de los efectos secundarios de la ciclosporina es la nefrotoxicidad, que aparece en un 25-37% de los pacientes que reciben ciclosporina como tratamiento del rechazo en trasplantes de riñón, hígado o corazón ¹⁵⁰. Puede aparecer hipertensión arterial, la cual revierte al disminuir la dosis o suspender el fármaco ¹⁵⁰.

La hepatotoxicidad es infrecuente y posee poca relevancia clínica, sin embargo, en un 50% de los pacientes puede observarse un aumento de los niveles de bilirrubina sin ninguna sintomatología, que es reversible al disminuir la dosis ¹⁵⁵

Se han descrito manifestaciones de neurotoxicidad que algunos autores han asociado a la hipomagnesemia ¹⁵⁶ (y que por lo tanto podrían prevenirse mediante una terapia sustitutiva con magnesio), mientras que otros no han detectado dicha relación ¹⁵⁷ y la han asociado con la gravedad de la hipertensión y el papel coadyuvante de los corticoides. Las manifestaciones de neurotoxicidad que se han descrito son cefalea, temblores, convulsiones, ataxia, confusión y cuadros epilépticos.

Otros efectos secundarios descritos son hipertricosis ¹⁵⁸, alteraciones gastrointestinales, anemia normocítica normocrómica, complicaciones tromboembólicas ¹⁵⁹, síndrome urémico-hemolítico, hiperplasia gingival y aumento de los niveles de ácido úrico que pueden desencadenar gota si se administra conjuntamente ciclosporina con diuréticos tiazídicos ¹⁶⁰.

Las complicaciones asociadas a las características inmunosupresoras del fármaco son el aumento en la incidencia de infecciones y linfomas ¹⁵⁰. Los pacientes tratados con ciclosporina tienen una incidencia significativa de determinadas infecciones víricas, tales como las producidas por citomegalovirus o virus de Epstein-Barr e infecciones oportunistas como la causada por *Pneumocystis carinii*. En 11 estudios ¹⁶¹ realizados para valorar la eficacia y tolerancia de la ciclosporina en el tratamiento de la psoriasis las infecciones no constituyeron ningún problema.

Metotrexate.

Es un antimetabolito, derivado del ácido fólico que interrumpe el metabolismo celular al bloquear la dehidrofolato reductasa, de esta forma no se sintetiza el ARN ni ADN ¹⁹.

Fue usado por primera vez por Röss y Benet en 1955 en el tratamiento de la psoriasis ⁴². En 1972 fue aprobado por la FDA para su uso en la psoriasis grave ¹⁶².

Mecanismo de Acción

Su mecanismo de acción consiste en inhibir la enzima ácido dihidrofólico reductasa causando una depleción de los folatos reducidos (tetrahidrofolato), esto a concentraciones bajas da lugar a la inhibición de la síntesis de pirimidinas y ADN^{8,19, 163}, a concentraciones mayores se inhibe la síntesis de las purinas, ARN y proteínas. También inhibe la proliferación de queratinocitos e induce la diferenciación de los mismos^{19,141,162,163}, tiene acción antiinflamatoria inhibiendo la quimiotaxis de neutrófilos^{19,141} y la IL-1,¹⁶⁴ recientemente se plantea la posibilidad de que este citostático pueda destruir las células linfoides proliferativas activadas y reducir de esta forma la producción de citocinas que perpetúan la psoriasis^{162, 165}

Puede administrarse por vía oral, intramuscular o intravenosa. Su absorción por vía oral es rápida, las concentraciones plasmáticas alcanzan un máximo al cabo de 1 a 5 horas. Es eliminado por vía renal^{19,162,163}

Se une a la albúmina plasmática en un 50% y puede ser desplazado de las proteínas por otros fármacos, tales como ácido acetilsalicílico, sulfonamidas, fenilbutazona, barbitúricos, dipiridamol¹⁹, furosemida, tetraciclinas, cloranfenicol y fenitoína¹⁶³ por lo que se debe tener cuidado, si se administran éstos fármacos simultáneamente.

Está indicado en pacientes con psoriasis moderada a grave que no responden a los tratamientos convencionales^{8,141,162,164,165}

Antes de prescribirlo se debe evaluar la función hepática verificando Transaminasa Glutámico Oxalacética (TGO), Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP) y Fosfatasa Alcalina (FA), así como interrogar antecedentes de consumo de alcohol, abuso de drogas IV, hepatitis activa o diabetes reciente, exposición al

arsénico e insuficiencia cardíaca congestiva, ya que estos factores aumentan el riesgo de hepatotoxicidad

Dosis.

La dosis utilizada en psoriasis es de 0.2-0.4 mg/Kg de peso cada 7 días, ésta puede incrementarse lentamente de acuerdo a la respuesta individual de cada paciente ^{8, 19}

La mejoría se puede apreciar entre las 6 a 8 semanas de iniciar el tratamiento. En la psoriasis pustulosa generalizada aguda puede haber respuesta favorable en 48 horas. El objetivo del tratamiento es mejorar sustancialmente la psoriasis del paciente (un 80% o más) y luego ir disminuyendo la dosis en 2.5 a 5 mg cada mes hasta determinar la dosis efectiva mínima, una vez suspendido el metotrexate deben emplearse tratamientos alternativos ¹⁶²

En niños se han empleado las mismas dosis del fármaco con resultados satisfactorios, sin embargo debido a la presencia de efectos adversos graves debe ser utilizado en niños sólo en situaciones especiales ¹⁶⁶

Efectos Adversos

Inmediatamente después del tratamiento con metotrexate puede haber náuseas, anorexia y fatiga ^{19,162,163,166}. Las náuseas tienen relación con la dosis y se reducen con la administración de ácido fólico 5 mg/día. Puede haber trombocitopenia, leucopenia y anemia megaloblástica ^{19,162} aunque a las dosis empleadas en psoriasis esto es raro. Puede producir también ulceración de las membranas mucosas de la boca y faringe. Se ha visto fibrosis hepática y cirrosis grave, dependiendo estos efectos de la dosis acumulativa, por lo que algunos autores recomiendan realizar biopsias hepáticas de control ^{166,167,168}

El metotrexate es abortivo y posiblemente teratogenico, en el hombre hay oligospermia y anomalías espermáticas, se recomienda evitar la paternidad durante el tratamiento y 3 o 4 meses después de suspenderlo ^{19,162}

Retinoides.

Los retinoides orales representan uno de los principales avances en la terapéutica dermatológica en el presente siglo. Han llegado a ser una herramienta de gran utilidad para el tratamiento de alteraciones de la queratinización particularmente psoriasis, ictiosis y acné.

Historia.

Son derivados sintéticos y naturales de la vitamina A o retinol, su uso terapéutico data del antiguo Egipto donde el hígado fue usado para tratar ceguera nocturna endémica ¹⁶⁹. En 1909 Stepp descubrió en la yema de huevo un factor esencial de la viabilidad del embrión, al cual llamó grasa insoluble A ¹⁶⁹. Drumond en 1920 le dio el nombre de vitamina A ¹⁷⁰, en 1931 Karrer describió su estructura química y en 1947 la vitamina A fue sintetizada por Isler. Durante cuatro décadas megadosis de vitamina A fueron de utilidad en la enfermedad de Darier, psoriasis y acné ¹⁷⁰, sin embargo, los efectos colaterales severos limitan su utilidad terapéutica.

A principios de los años 70's la isotretinoína (13-cis-ácido retinoico, Accutane o Roaccutane) en acné, y etretinato (Tegison) en psoriasis y trastornos de la queratinización, probaron ser efectivos y relativamente bien tolerados. La acitretina el principal metabolito del etretinato, es el último retinoide que ha salido al mercado.

Clasificación y Farmacocinética

Los retinoides se clasifican convencionalmente como de primera, segunda y tercera generación, los de primera generación son los metabolitos naturales de la vitamina A tretinoína (ácido trans-retinoico) usado tópicamente e isotretinoína (13-cis-ácido retinoico) usado por vía sistémica para acné. La isotretinoína es mejor absorbida si se administra poco después de los alimentos, la vida media de eliminación de su metabolito va de 20 a 50 horas ¹⁷¹

Los retinoides de segunda generación se obtienen por la modificación del grupo polar terminal de la fórmula de la vitamina A, el representante más importante del grupo conocidos como retinoides aromáticos es el etretinato y su principal metabolito activo (etretina), ambos usados en psoriasis y alteraciones de la queratinización, su absorción se incrementa si se dan después de la comida principal. Contrario al etretinato, el cual permanece en tejidos grasos por arriba de 2 años, representando un riesgo teratogénico, la acitretina no se acumula y su vida media es de aproximadamente 50 horas ¹⁷⁰

La tercera generación de retinoides resulta de la modificación de la cadena polieno y se conocen como retinoides poliaromáticos o arotinoides. Su principal representante es el etil-éster-arotinoide con actividad para psoriasis, disqueratosis y algunos tumores de piel, no producen alteraciones importantes en los lípidos séricos o en las pruebas de función hepática, aún no están comercialmente disponibles.

Mecanismo de Acción

El mecanismo de acción de los retinoides no se conoce todavía pero se sabe que actúan sobre la proliferación y diferenciación, queratinización, seborregulación, inflamación, procesos neoplásicos, reacciones inmunológicas y posiblemente expresión genética ¹⁷⁰

Utilidad en Psoriasis

Son candidatos para utilizar retinoides orales los pacientes con psoriasis eritrodérmica o psoriasis pustulosa extensa y recalcitrante. Aunque la isotretinoína ha sido usada en el tratamiento de la psoriasis el etretinato es claramente superior, sin embargo, la terapia oral con isotretinoína a dosis altas de 1.5 a 2 mg / Kg / día mejora la psoriasis pustulosa generalizada ^{171,172}

El etretinato y la acitretina muestran poca diferencia en sus efectos terapéuticos y ambos pueden considerarse para el tratamiento inicial de niños con formas severas de psoriasis que claramente afecten la calidad de vida. Los tipos pustulosos de psoriasis responden en pocos días a dosis de retinoides orales en el rango de 0.75 a 1 mg/Kg/día, las formas eritrodérmicas responden mejor a dosis más bajas de 0.3 a 0.5 mg/Kg/día, la dosis inicial debe ser gradualmente reducida dependiendo de la respuesta o la severidad de los efectos colaterales; el tratamiento debe continuarse por 1 o 2 meses después de la desaparición total de las lesiones de la piel, la combinación de retinoides orales con fototerapia (REPUVA) u otros agentes antipsoriásicos tales como glucocorticoides tópicos, antralina y metotrexate promueven respuestas más rápidas y durables y limitan los efectos colaterales de una o más drogas por permitir la reducción en la dosis o duración del tratamiento ^{171,172,173,174,175,176,177,178}, pero no hay experiencia suficiente con estos regímenes en niños. Debemos tener en cuenta la cronicidad de la enfermedad y por lo tanto, los potenciales efectos del tratamiento a largo plazo.

Efectos Adversos

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Los retinoides son uno de los grupos de medicamentos más efectivos, sin embargo, su empleo a largo plazo en niños (mayores de un año), deberá restringirse a pacientes con cuadros severos ¹⁷⁷. Están absolutamente contraindicados en pacientes con pancreatitis, enfermedad cardíaca coronaria,

riesgo de arterioesclerosis, insuficiencia renal o hepática, hepatitis reciente e hiperlipidemias ¹⁷⁰ En niños sanos, las pruebas de función hepática y lípidos séricos de control deben solicitarse antes de iniciar el tratamiento, un mes después de iniciarlo y cada 60 a 90 días

Los efectos colaterales de los retinoides orales son similares en naturaleza a aquellos observados en la hipervitaminosis A; así, mientras se usen retinoides la vitamina A debe ser evitada, además de la vitamina A, hay interacción con muchos otros medicamentos como tetraciclinas, minociclina y los corticoesteroides que pueden aumentar el riesgo de pseudotumor cerebri ^{171,179} Los retinoides utilizados concomitantemente con fenitoina alteran las concentraciones séricas disminuyendo la respuesta terapéutica de ambos medicamentos El ácido acetilsalicílico, el litio, los betabloqueadores, los antimaláricos y probablemente la indometacina pueden disminuir la eficacia de los retinoides en psoriasis ¹⁷¹ El adelgazamiento en el estrato córneo causado por los retinoides orales induce una absorción acelerada de los medicamentos tópicos ¹⁷⁰.

Corticoesteroides.

Los corticoesteroides sistémicos no deben ser usados de rutina, generalmente están contraindicados en el tratamiento de la psoriasis infantil por su efecto sobre el crecimiento

COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD.

El complejo principal de histocompatibilidad (MHC del inglés, major histocompatibility complex) es un grupo de genes polimórficos cuyos productos se expresan en la superficie de varias células. Se localizan en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3), ocupando 8000 Kb y es el segmento más estudiado del genoma humano¹⁸⁸. Dichos genes desempeñan un papel central en la respuesta inmunitaria contra antígenos proteicos, ya que los linfocitos T específicos para un antígeno reconocen péptidos unidos en forma no covalente a los productos génicos del MHC; esta región en el humano se llama HLA (del inglés Human Leucocyte Antigens) ya que en la década de los 50's Dausset demostró que los pacientes transfundidos desarrollaban anticuerpos circulantes contra antígenos de los leucocitos.

El MHC contiene abundantes genes que se subdividen en tres clases principales, sobre la base de sus características funcionales y estructurales. La más centromérica es la región de clase II que ocupa aproximadamente 1 megabase, contiene los loci que codifican para los antígenos HLA-DP, DQ y DR que se encuentran en pares y codifican para las cadenas alfa y beta, heterodímeros que se expresan en la superficie de las células presentadoras de antígenos (CPA), de los linfocitos T activados y de los linfocitos T cooperadores (Th)^{188,189}. La región de clase I en la parte telomérica contiene los loci clásicos HLA-A, B y C y se extiende alrededor de 2 megabases. Estos se expresan sobre la superficie de todas las células nucleadas y están involucrados en la presentación de péptidos derivados principalmente de proteínas intracelulares a las células T CD8+ citotóxicas (Tc). Las moléculas clase I forman heterodímeros con la β -2 microglobulina que está codificada en el cromosoma 15. Los genes clase I no clásicos HLA-E, F, G y H están relacionados evolutivamente, pero parecen tener distintas funciones asociadas con la respuesta inmunológica y con el reconocimiento de células NK en circunstancias específicas^{188,190}. La región de clase III, situada entre clase I y clase II, contiene una colección de genes, que abarca a los de la cascada del complemento C2, C4A y C4B de la vía clásica y Bf de la vía alterna, los genes CP21A y 21B involucrados en la síntesis de la 21-hidroxilasa, los miembros de la

familia del factor de necrosis tumoral TNF, LTA y LTB y el gen que codifica para la proteína de choque térmico de 70 Kd HSP-70¹⁸⁹ El esquema del mapa actual se observa en la figura 7

Tabla 4

Clase I	Clase II	Clase III
Telomerica	Centromerica	Situada entre clase I y II
Codifica:	Codifica	codifica genes del complemento C2, C4A y C4B (vía clásica) y Bf (vía alterna)
HLA-DP, DQ, DR	HLA- DP, DQ, DR	Miembros de la familia del factor de necrosis tumoral y la proteína del choque termico de 70 Kd HSP-70
Localización	Localización	
Células presentadoras de antígenos, linfocitos T, activados y linfocitos T cooperadores	Células presentadoras de antígenos, linfocitos T activados y linfocitos T cooperadores	

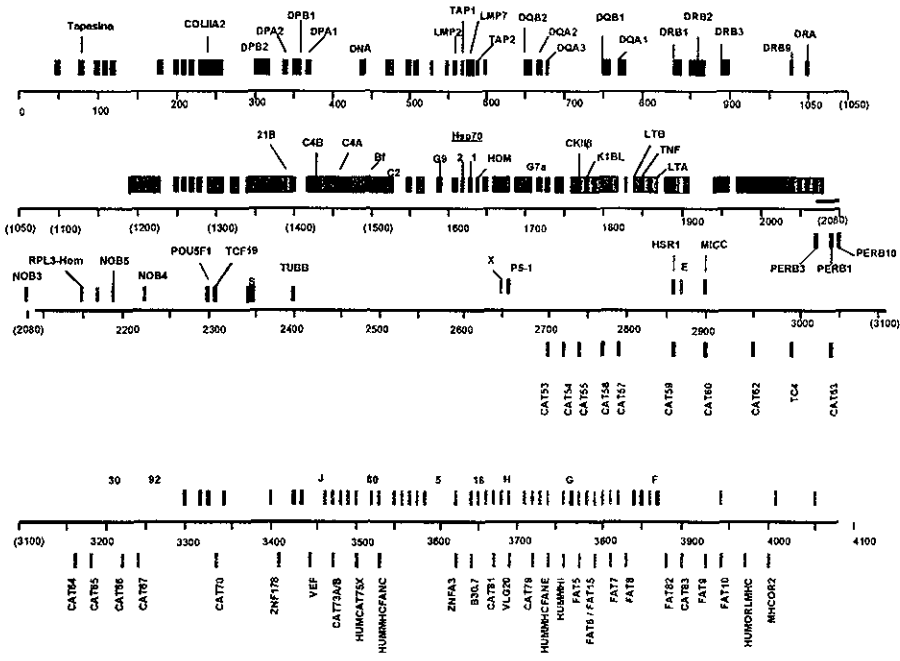
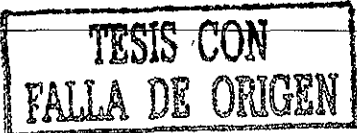


Figura 7 Mapa actual del MHC

Fuente Rev. Immunogenetics 1999; 1 3-20



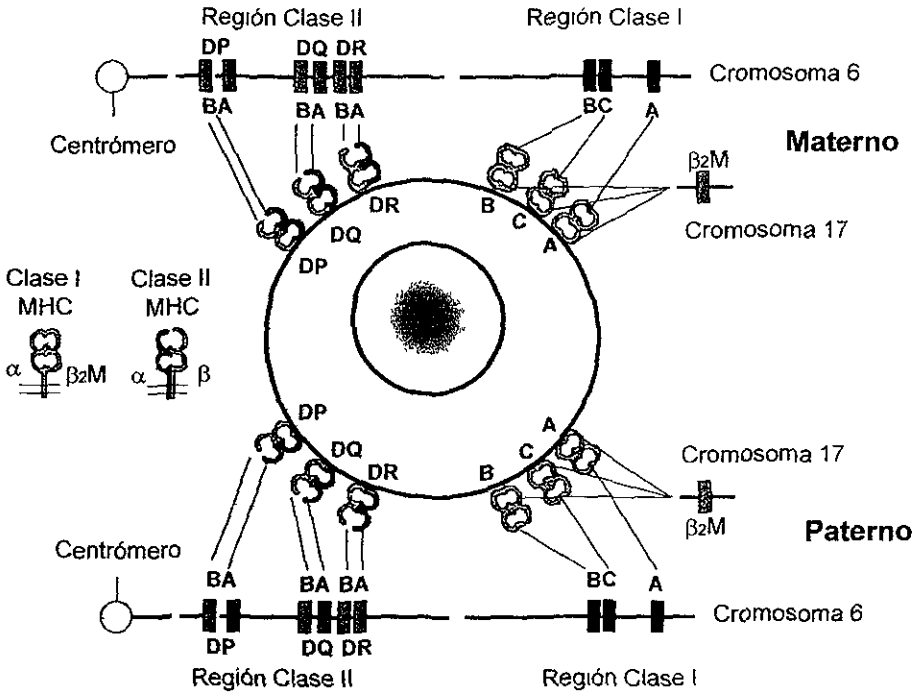


Figura 8 Configuración de HLA en el humano

Fuente Rev Immunogenetics 1999, 1 3-20

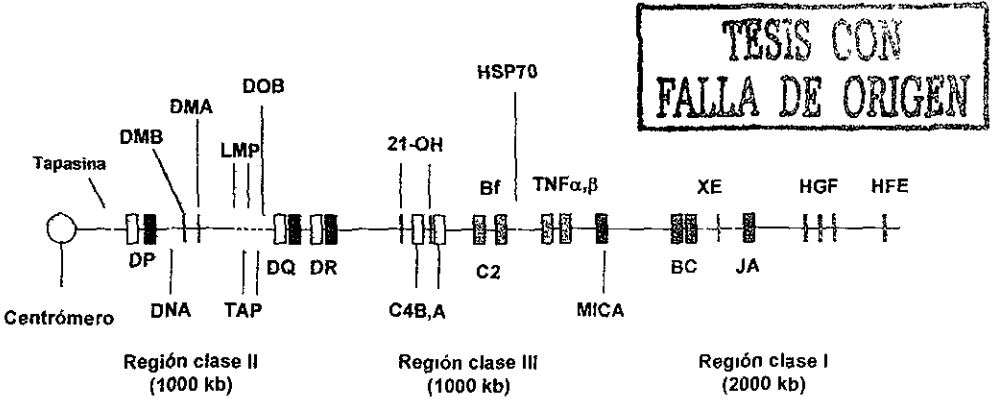


Figura 9 Disposición del HLA en el alelo

Fuente. Rev Immunogenetics 1999, 1 3-20

b) Estructura de las moléculas HLA clase I y clase II.

Las moléculas de clase I contienen dos cadenas polipeptídicas, una cadena α o cadena pesada (44 kD) y una β -2 microglobulina (12 kD) La cadena alfa tiene una región intracitoplásmica, una transmembrana y tres dominios extramembranales α -1, α -2 y α -3 La β -2 microglobulina es una proteína no soluble presente en sangre y en orina, se une no covalentemente con la cadena α lo que le da estabilidad y ayuda a su expresión sobre la superficie de las células. La diversidad de las moléculas de clase I en los sitios de unión al péptido permite que se unan a un repertorio enorme de péptidos que derivan de antígenos endógenos propios y extraños, un haplotipo de clase I puede presentar entre 2000 y 20,000 diferentes péptidos ¹⁸⁹ El diagrama de la molécula de clase I se muestra en la figura 10

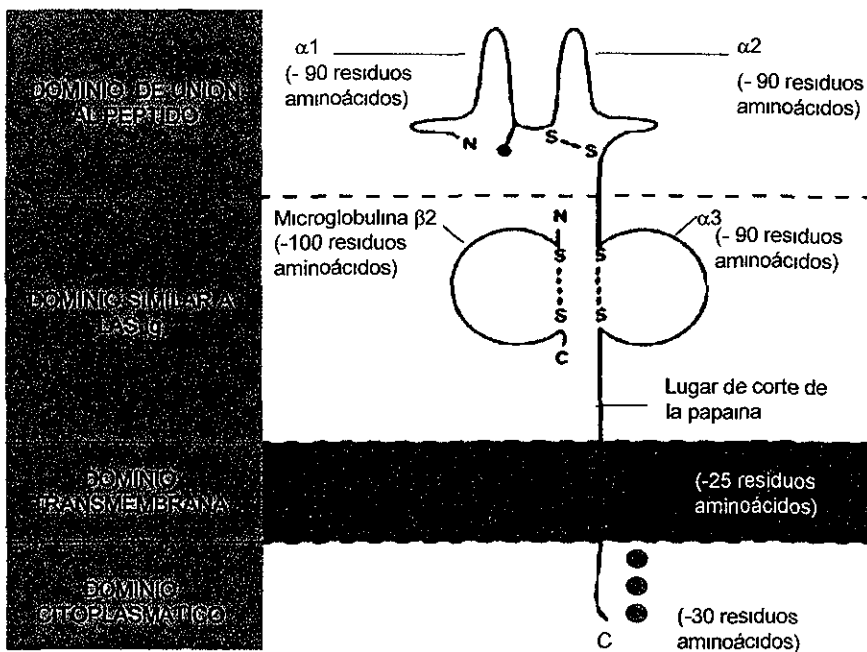


Figura 10 Diagrama de la molécula clase I

Fuente Abbas *Inmunología Celular Molecular* 1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las moléculas clase II están compuestas por dos cadenas α y β que se unen de forma no covalente para formar la hendidura de unión al péptido. Son codificadas por distintos loci localizados en pares de genes α y β ($DR\alpha$ / $DR\beta$, $DQ\alpha$ / $DQ\beta$ y $DP\alpha$ / $DP\beta$). Los loci HLA-DR, DQ y DP son altamente polimórficos, esto depende del sitio de unión al péptido, pero en HLA-DR se limita a la cadena $DR\beta$ ya que la cadena $DR\alpha$ es monomórfica¹⁸⁹. La figura 11 ilustra en forma esquemática la molécula de clase II

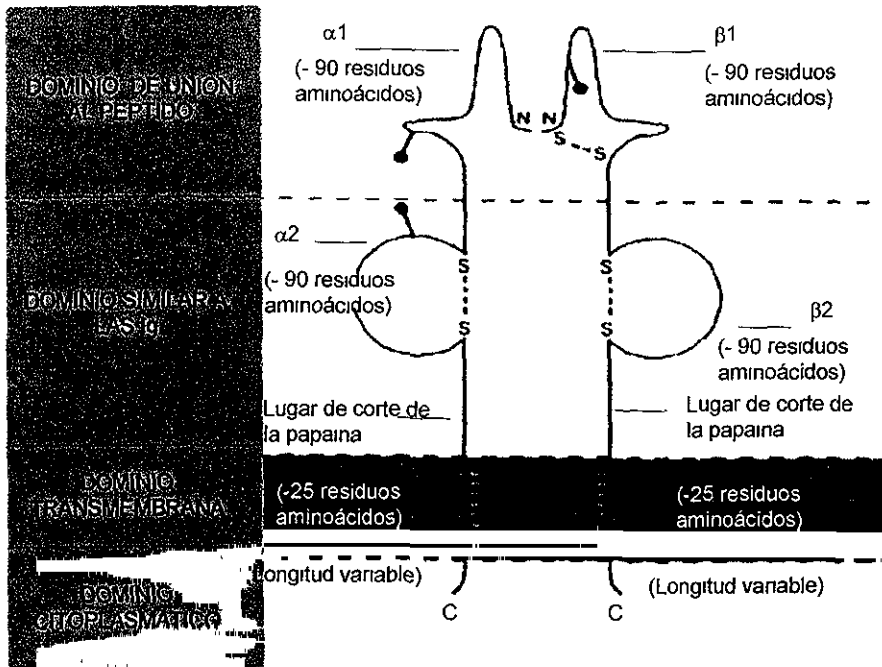


Figura 11 Diagrama de la molécula clase II

Fuente Abbas Inmunología Celular Molecular 1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

c) Procesamiento y presentación de antígenos por las moléculas HLA clase I y clase II.

La mayoría de las células T CD8⁺ reconocen péptidos endógenos derivados de antígenos proteicos que son procesados en el interior de las células presentadoras de antígenos (CPAs) y posteriormente se expresan en su superficie asociadas con las moléculas clase I. Las proteínas virales y los productos de genes mutados o disregulados en las células tumorales son péptidos endógenos. Los linfocitos T citotóxicos (Tc) representan los mecanismos de defensa inmunológicos principales contra los virus y son importantes en la destrucción de los tumores.¹⁸⁸ El prerrequisito para la entrada de una proteína en la vía de procesamiento que conduce a la asociación péptido MHC clase I es su localización en el citosol. La generación de péptidos en el citosol depende de su proteólisis por el proteasoma, un complejo multiproteico con una amplia gama de actividades proteolíticas que se encuentra en el citoplasma de la mayoría de las células. Las dos subunidades catalíticas llamadas LMP2 y LMP7 están codificadas por genes de MHC, la expresión de LMP2 y LMP7 está regulada positivamente por el IFN-gamma. Los LMP generan principalmente péptidos de una longitud de entre 5 y 11 aminoácidos que son los que mejor se ajustan a las hendiduras de unión al péptido de las moléculas clase I.¹⁹¹ El ensamble de las moléculas clase I tiene lugar en el retículo endoplásmico (RE) ya que los péptidos generados en el citosol son distribuidos en este a través de dos genes en el MHC que median su transporte dependiente de ATP, TAP-1 y TAP-2 (del inglés Transporter associated with Antigen Presentation), que forman heterodímeros localizados en el RE donde regulan el transporte activo de péptidos desde el citosol al interior.¹⁹¹ Las cadenas α y la β -2 microglobulina sintetizadas en el RE rugoso son transportadas hacia el RE liso como cadenas polipeptídicas separadas; la cadena α se asocia con las moléculas chaperonas moleculares BiP y calnexina que impiden la degradación y facilitan el correcto plegamiento de la proteína. La β -2 microglobulina se une a la cadena α parcial o completamente plegada y las chaperonas se disocian. Estos dímeros $\alpha\beta$ -2 microglobulina recién formados son inestables por lo que la calreticulina, el Erp57 y la tapasina los estabilizan para ser transportados con eficiencia fuera del RE, posteriormente se asocian con las caras lumbinales de las

proteínas TAP, garantizando que los péptidos transportados por TAP se unan a las moléculas clase I vacías. Esta unión estimula su estabilidad y produce la liberación de TAP. Los complejos estables péptido-MHC clase I se trasladan ahora a través del aparato de Golgi y después son transportados a la superficie de la célula mediante vesículas exocíticas, éstos pueden ahora ser reconocidos por las células Tc^{188 191} Todo este proceso se ilustra en la figura 12

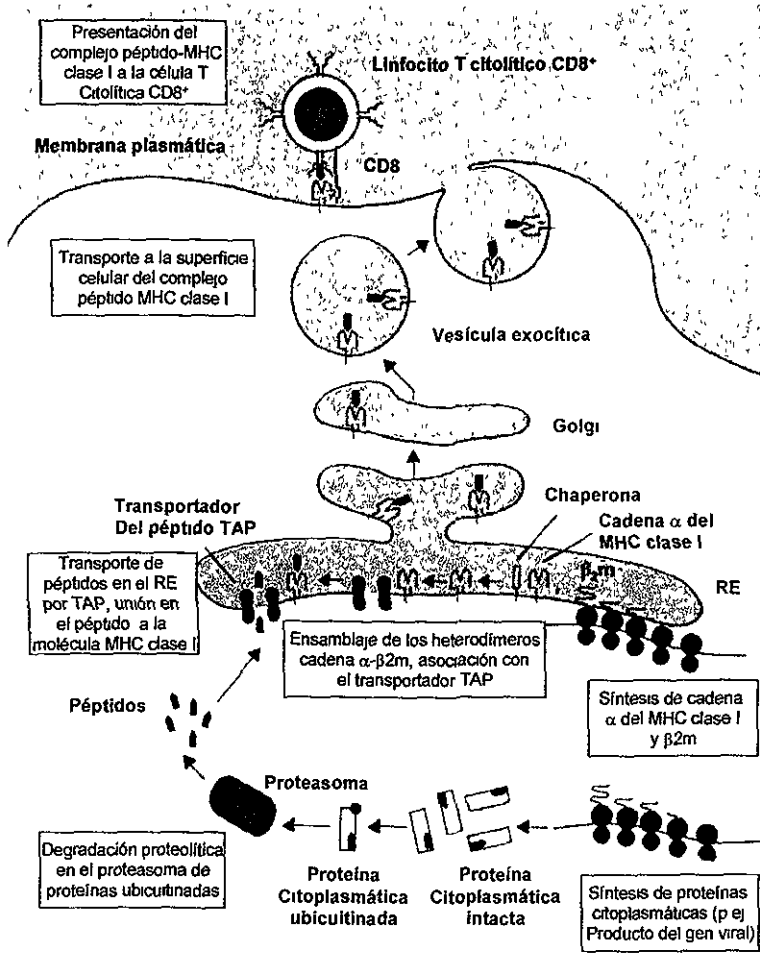
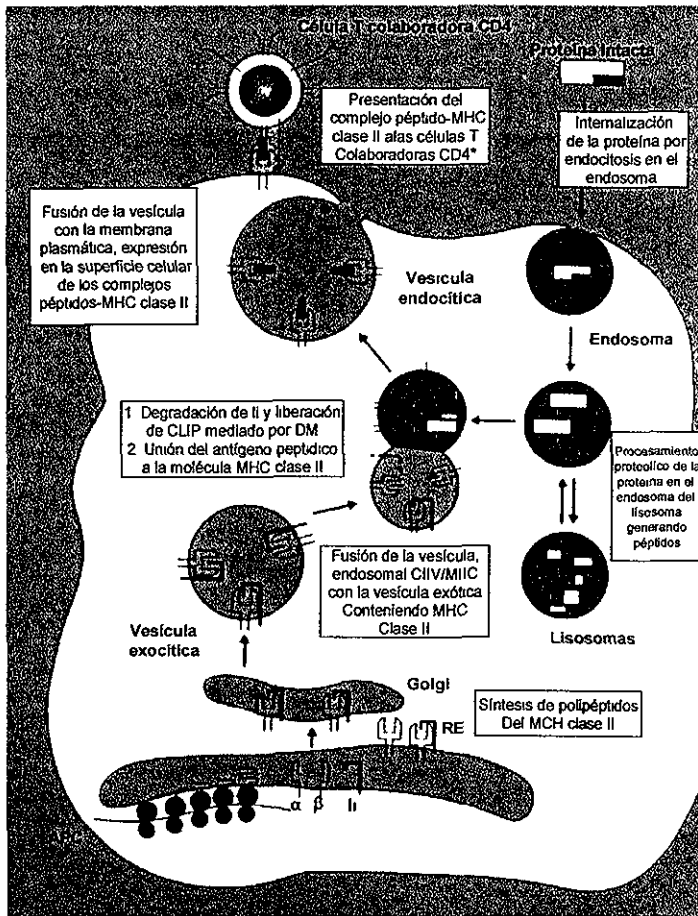


Figura 12 Vía de presentación del antígeno a través del HMC de clase I

Fuente Abbas Inmunología Celular Molecular 1997

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Las células presentadoras de antígenos presentan los complejos péptido-MHC clase II a células T colaboradoras (Th) específicas y de éste modo las inducen a expresar citocinas y nuevas moléculas de superficie, iniciándose el proceso de expansión clonal de células T y de sus funciones efectoras. Las células T activadas estimulan funciones de presentación del antígeno y estimulan funciones efectoras de las células B y de otras CPAs.¹⁹² El paso inicial es la unión de un antígeno nativo a una CPA, los macrófagos y las células dendríticas unen muchas proteínas diferentes que se internalizan a través de fagocitosis o pinocitosis. Existen casos en los que las moléculas de superficie están bien caracterizadas sobre las CPAs o el linfocito B mediando la unión y posterior internalización del antígeno como los receptores para los fragmentos Fc de las inmunoglobulinas y los receptores para C3b del complemento que unen con eficacia antígenos opsonizados y estimulan su internalización. Los antígenos internalizados se localizan en los endosomas, cuya función es el transporte intracelular y la degradación de los mismos por los lisosomas que contienen enzimas hidrolíticas^{188,192} y el pH ácido necesario para que se activen las proteasas como la catepsina y la leucopentina. Los péptidos generados tienen una longitud de 10 a 30 aminoácidos y se unen a las hendiduras de las moléculas clase II, cuyas cadenas α y β se sintetizan y se asocian entre sí de forma coordinada en el RE. Los heterodímeros recién sintetizados se asocian transitoriamente a otros dos polipéptidos no polimórficos necesarios para un adecuado ensamble y transporte de la molécula MHC. La calnexina que funciona como una chaperona molecular garantizando un adecuado plegamiento de las cadenas α y β , la cadena invariable (Ii) de 30 kD, es un homotrímero y cada subunidad se une a un heterodímero α y β de clase II recién sintetizado, formando un complejo de 9 polipéptidos. Ahora se libera la calnexina y el complejo sale del RE, la Ii impide que los péptidos o polipéptidos nacientes no plegados en el RE se unan a los heterodímeros clase II recién formados y los dirige también hacia los organelos endosómicos/lisosómicos especializados donde las proteínas internalizadas son degradadas a péptidos mediante proteólisis. Estos organelos se denominan compartimentos MHC clase II (MIIC) y poseen propiedades de una vesícula en transición entre endosoma y lisosoma. En algunas células B se ha identificado algo parecido pero menos denso que contiene a Ii-clase II y se llama vesícula para clase II (CIIV).



TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Figura 13 Vía de presentación del antígeno a través del HMC clase II

Fuente Abbas Inmunología Celular Molecular 1997

La $I\alpha$ desempeña un papel central pues coloca en el mismo lugar a las moléculas clase II y a los péptidos. La proteólisis en los compartimentos libera la mayor parte de la $I\alpha$ pero permanecen fragmentos llamados péptidos de la cadena invariable asociados a clase II (CLIP en inglés) En el interior del compartimiento MIIC/CIIV, los CLIP son eliminados de las moléculas MHC clase II por la acción combinada de enzimas proteolíticas y la molécula HLA-DM que no se asocia necesariamente

a la cadena invariable, no se expresa en la superficie celular y que tiene una distribución celular diferente. HLA-DM se encuentra en el compartimiento MHC y le da estabilidad a clase II, actúa como una molécula de intercambio de péptidos facilitando la eliminación de CLIP y la edición de otros péptidos. Cuando los CLIP son eliminados los péptidos generados mediante escisión proteolítica se unen a clase II. Esta unión estabiliza al heterodímero $\alpha\beta$ y la velocidad de disociación del péptido es extremadamente lenta. Los complejos estables péptido-MHC clase II son transportados a la superficie de la célula mediante la fusión de la membrana con vesículas exocíticas, donde son expuestos para la vigilancia por las células Th

PROTOCOLO DE ESTUDIO.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

- ¿ Existe asociación entre antígenos de histocompatibilidad de clase II específicos para psoriasis infantil en mestizos mexicanos?

HIPÓTESIS.

Los antígenos de histocompatibilidad de clase II se asocian a la psoriasis infantil en mestizos mexicanos

OBJETIVO GENERAL.

Conocer si existe asociación entre la expresión de ciertos antígenos de histocompatibilidad clase II (HLA-DR) en niños mestizos mexicanos con diagnóstico clínico e histológico de psoriasis que acudan al Servicio de pediatría del Centro Dermatológico Pascua de Marzo de 2000 a Febrero de 2001

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

A Determinar la población en estudio

- Calcular la prevalencia e incidencia de la psoriasis infantil en el Centro Dermatológico Pascua de enero de 1996 a diciembre de 2000
- Describir las características clínico epidemiológicas del grupo en estudio

B Determinar una muestra para establecer la asociación con los HLA clase II y la variedad de psoriasis

- Conocer cuáles antígenos de histocompatibilidad se asocian comúnmente con la psoriasis infantil en mexicanos y si éstos son específicos de la enfermedad
- Describir las características clínico epidemiológicas de la muestra
- Establecer correlaciones entre la variedad clínica de la enfermedad y los HLA
- Analizar cuales HLA encontrados fueron significativos

METODOLOGIA.

Tipo de estudio

Se realizó un estudio transversal, prospectivo, descriptivo y observacional, de casos y controles,

Criterios de Inclusión.

- Todos los pacientes de primera vez o subsecuentes con diagnóstico de psoriasis comprobado por biopsia, vistos en la clínica de pediatría del Centro Dermatológico Pascua
- Pacientes de 0 a 18 años de cualquier sexo
- Pacientes cuyos padres o tutores autoricen su participación en el estudio
- Pacientes con cualquier variedad clínica de psoriasis, que se encuentren o no en tratamiento
- Pacientes mestizos mexicanos

Criterios de Exclusión.

- Pacientes con expediente incompleto
- Pacientes a los que no se les haya realizado biopsia
- Pacientes cuyos padres o tutores no autoricen su participación en el estudio

Ubicación temporal y espacial.

Se llevó a cabo el estudio en el Centro Dermatológico Pascua del 1 de Marzo de 2000 al 28 de Febrero de 2001, en el servicio de Pediatría donde se tomaron los casos, conjuntamente con el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán donde se determinaron los HLA

Población

Constituida por 52 pacientes con diagnóstico clínico de Psoriasis y confirmado mediante estudio histológico registrados en el Servicio de pediatría del Centro Dermatológico Pascua

Tamaño de la muestra.

Se incluyeron 23 pacientes de la población que cumplieron los criterios de inclusión

Grupo control

Integrado por 99 individuos sanos provenientes de INCMNSZ

Diseño de la maniobra:

A todos los pacientes se les realizará una historia clínica completa para obtener la siguiente información edad, sexo, nacionalidad, grupo étnico, antecedentes familiares de psoriasis, edad de inicio y tiempo de evolución de la enfermedad, asociación con otras patologías y tratamientos previos

Se explicará a los pacientes en que consiste el estudio y los procedimientos a los que se someterá en caso de aceptar participar en el mismo

Además se les revisará para determinar la variedad clínica de la psoriasis y poder así clasificarlos

Posteriormente se tomarán biopsias de tipo incisional para corroborar el diagnóstico clínico y se extraerán 15 cc aproximadamente de sangre periférica que se mantendrán en 2 tubos con EDTA para la tipificación de los genes HLA-DR

Procesamiento de HLA.

Se aísla DNA genómico a partir de células mononucleares de sangre periférica por el procedimiento de expulsión salina (Saring-Out) ¹⁹³

Tipificación genérica de HLA-DR La tipificación genérica de los alelos de los genes HLA-DR se realiza por reacción en cadena de la polimerasa con oligonucleótidos específicos de secuencia (PCR-SSO), con 9.3 µl de Taq DNA polimerasa (Promega Madison, WI) y una placa de 96 pozos de 0.2 ml, la cual contiene alícuotas de los iniciadores para las especificidades HLA-DRB1, -DRB3, -DRB4 y -DRB5 ¹⁹³ Las especificidades se determinan por electroforesis en gel de agarosa al 2% (fototipificación) ¹⁹⁴

Tipificación de subtipos: Los subtipos de HLA-DR se determinan mediante hibridación con sondas marcadas específicas de cada alelo (ASO). El DNA amplificado se desnaturaliza en una solución 0.4 mol/l Na OH por 10 min, y se neutraliza con 1 mol/l de acetato de amonio. Posteriormente se hace transferencia a membranas de nylon (Hybond-N Amersham, Amersham, Bucks, UK) Los filtros se prehibridizan a 42°C por 30 min en una solución que contenga 6X SSPE (30 X SSPE 4.5 mol/l NaCl, 0.3 mol/l Na H₂PO₄, 30 mmol/l EDTA, pH =7.4), solución Denhard 5X (2% de suero bovino, 2% de polivinilpirrolidona 40, 2% de Ficoll 400), 0.1% de laurilsarcosina y 0.02 de SDS Posteriormente los oligonucleótidos se marcan con digoxigenin-di-deoxi-uridina-trifosfato (Dig-11dd UTP), para realizar posteriormente los ensayos de hibridación ¹⁹⁵

Pacientes.

Para el análisis molecular se incluyeron 23 pacientes pediátricos, 14 niñas y 9 niños con psoriasis

Testigos.

Se incluyeron 99 testigos sanos (50 masculinos y 49 femeninos) de 1 a 18 años

Extracción del DNA.

La extracción del DNA genómico se efectúa, usando una macrotécnica, a partir de 20 ml de sangre periférica total la cual se trata con proteinasa K y solventes orgánicos (fenol-cloroformo) en cuyo proceso las proteínas y contaminantes celulares son desnaturalizados y mantenidos en la fase orgánica, mientras que el DNA que permanece en solución en la fase acuosa se precipita con etanol para eliminar sales y otros solutos contaminantes que permanecen en solución. Mediante este procedimiento se obtiene un alto rendimiento de DNA de buena calidad (DNA de alto peso molecular) favorable para el análisis molecular.

La extracción del DNA genómico en los pacientes pediátricos se efectúa por triplicado mediante una microtécnica, a partir de 300 µl de sangre periférica anticoagulada con EDTA, usando una sola extracción con cloroformo. El DNA obtenido de tres extracciones fue suficiente para efectuar el análisis molecular.

La concentración del DNA obtenido por ambos métodos de extracción fue evaluada mediante el corrimiento electroforético de una alícuota de cada muestra y su cuantificación espectrofotométrica. En base a esta evaluación se confirmó que la extracción del DNA fue exitosa en 23/23 muestras de pacientes pediátricos y en 99/99 testigos.

Amplificación del DNA

La amplificación del DNA se efectuó mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando como iniciadores (primers) DR-Beta genérico así como iniciadores específicos de grupo y/o de alelo. La amplificación en todos los casos fue comprobada mediante el corrimiento electroforético en un gel de agarosa al 1%.

Amplificación de la región DR-Beta.

Inicialmente el DNA de 23/23 pacientes pediátricos y en 99/99 testigos se amplificó para la región DR-beta genérico usando los iniciadores específicos para esta región de acuerdo a los protocolos del onceavo taller internacional de histocompatibilidad (Yokohama, Japón 1991), sintetizados en Madrid, España o en el Instituto de Investigaciones Biomédicas UNAM, México D F y/o utilizando un kit comercial (Lifecodes, Stanford, CT, USA) Tabla 5

Amplificación con iniciadores específicos de grupo

Para la región DR-Beta se reevaluaron los antígenos asociados con HLA-DR Se amplificó con iniciadores de baja resolución específicos del grupo e hibridación con las sondas específicas para asignar con certeza cada uno de los antígenos (Tabla 5) (Mercier et al 1994, Chia et al. 1993)

Tabla 5 Amplificación de iniciadores específicos de grupo

No	Región	Secuencia 5'	Secuencia 3'
1	DR-β genérico	CCCCACAGCACGTTTCTTG	CCGCTGCACTGTGAAGCTCT
2	DQ-β genérico	CATGTGCTACTTCACCAACGG	CTGGTAGTTGTGTCTGCACAC
3	DR-β1*03	GTTTCTTGGAGTACTCTACGC	TGCAGTAGTTGTCCACCCG
4	DR-β1*08	CGTTTCTTGGAGTACTCTACGGG	CTGCAGTAGGTGTCCACCAG
5	DR-β1*11	GTTTCTTGGAGTACTCTACGTC	TCAGGCTGTTCCAGTACTCCT
6	DR-β1*12	AGTACTCTCTACGGGTGAGTGTT	AATAGGTGTCCACCGCGGGC
7	DR-β1*13	GTTTCTTGGAGTACTCTACGTC	CCCGCTCGTCTTCCAGGAT
8	DR-β1*1303	GTTTCTTGGAGTACTCTACGTC	CCGCTTGTCTTCCAGGAT
9	DR-β1*1305	GTTCTGGACAGATACTTCC	CCGCCTGTCTTCCAGGAA
10	DR-β1*1306	GTTCTGGACAGATACTTCC	CCGCCTGTCTTCCAGGAT
11	DR-β1*14	GTTCTGGACAGATACTTCC	TGCAATAGGTGTCCACCTC
12	DR-β3	CCCAGCACGTTTCTTGGAGCT	CCGCTGCACTGTGAAGCTCT

Fuente Mercier et al 1994, Chia et al 1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Amplificación con iniciadores específicos de alelo.

Algunas especificidades antigénicas asociadas a HLA-DR también fueron evaluadas por amplificación específica de alelo, en cuyo caso la amplificación sola sin necesidad de usar sondas específicas de alelo es suficiente para asignar la especificidad antigénica

Caracterización molecular de antígenos HLA.

El DNA amplificado se depositó en cantidades de 2 μ l de cada muestra, en una membrana de nylon cargada positivamente (dot blot) Enseguida se fijó el DNA a la membrana exponiéndola al aparato de hibridación con luz ultravioleta (Stratagene), 120,000 microjoules/25 seg, o en su caso horneando la membrana durante 1 hr a 80° C

La hibridación se realizó con oligonucleótidos específicos de secuencia (SSO) y dependiendo de la obtención de dichas sondas, el kit de Lifecodes o las sondas sintetizadas ya sea en Madrid, España o en México D F , se realizaron dos protocolos diferentes Posterior a la fijación del DNA a las membranas de nylon se desnaturalizó con NaOH 0.4M y tris-HCl 0.2M o con NaCl 0.5M, NaOH 0.5M, NaCl 2.5 M y tris 0.5 M pH 7.4 cuando se utilizó el protocolo de Lifecodes

Las sondas de oligonucleótidos que se usaron en la etapa de hibridación fueron marcadas con fosfatasa alcalina para poder ser detectadas mediante quimioluminiscencia usando como substrato AMPPD o Lumi-phos dependiendo del protocolo utilizado ¹⁹⁶

VARIABLES.

Psoriasis y Antígenos de histocompatibilidad clase II

Concursantes

- 1 - Edad
- 2 - Sexo
- 3 - Grupo étnico
- 4 - Antecedentes familiares de psoriasis
- 5,- Topografía
- 6 - Morfología

TECNICA DE ANALISIS.

Para las variables clínicas se determinaron medidas de tendencia central y frecuencias génicas, para la asociación clínica inmunológica se utilizaron pruebas estadísticas no paramétricas Chi cuadrada y exacta de Fisher, el riesgo relativo se determinó mediante la razón de momios con intervalos de confianza del 95%

Se utilizó una computadora para la transcripción y análisis de los datos a través del paquete estadístico EPI INFO

Financiamiento.

El costo del estudio fue proporcionado a partes iguales por la Asociación Mexicana de Acción contra la Lepra A C y el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr. Salvador Zubirán

El apoyo tecnológico, la asesoría en el área de inmunogenética fueron otorgados por los Dres. Julio Granados y Jorge Ruíz

Resultados

Debido a que no se cuenta con estadísticas de psoriasis en la población mexicana se revisaron de enero de 1996 a diciembre de 2000 los expedientes del archivo general del Centro Dermatológico Pascua, con el fin de conocer la frecuencia de esta dermatosis en la población que asiste al centro y a su vez en los menores de 18 años

En relación a la población general la prevalencia encontrada fue de 2 pacientes por cada 100 que acuden a consulta de primera vez y de 1.4 por cada 1000 en menores de 18 años. Es interesante destacar que del total de pacientes con psoriasis 7% son menores de 18 años

Tabla 6 Frecuencia de psoriasis

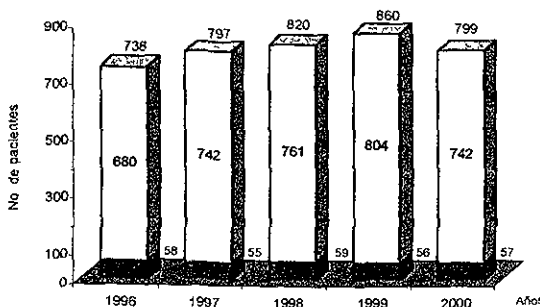
Año	Pacientes de primera vez	Pacientes con psoriasis	Incidencia por año	menores de 18 años	Incidencia en menores de 18	(%) < 18 / casos por año
1996	44211	738	1.67	58	1.31	7.9
1997	37438	797	2.13	55	1.47	6.9
1998	38792	820	2.11	59	1.52	7.2
1999	40111	860	2.14	56	1.40	6.5
2000	40585	799	1.97	57	1.40	7.1
Total	201137	4014	2.00x100	285	1.42x1000	7.1

Fuente: Archivo clínico del CDP

Relación de psoriasis en pacientes mayores y menores de 18 años 1996 -200

N = 4014

- 3729 > 18 años (93%) prevalencia de 2 x100
- 285 < 18 años (7%) prevalencia de 1.4 x 10 000



Fuente: archivo clínico del CDP

Gráfica 1



Características clínico epidemiológicas del grupo en estudio.

Sexo

De la población estudiada encontramos 28 (53.8%) pacientes del sexo femenino y 24 (46.2%) del masculino, por lo que la relación entre ambos sexos es muy semejante

Tabla 7 Clasificación por sexo

Sexo	Masculino	Femenino	Total
Casos	24	28	52
%	46.2%	53.8%	100.0%

Fuente Servicio de Dermatología Pediátrica del CDP

Edad

En relación a la edad encontramos pacientes de 1 a 18 años con un promedio de edad de 10, 10 pacientes (19.2%) de 1 a 6 años, 25 (48.1%) de 7 a 12 años y 17 pacientes (30.7%) de 13 a 18 años de edad. La edad más frecuente de presentación fue de 7 a 9 años

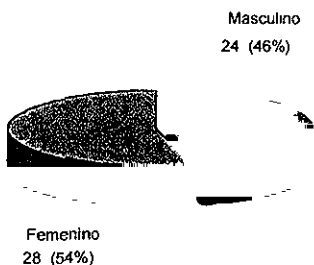
Tabla 8 Clasificación por grupo de edad

Edad	1 a 3	4 a 6	7 a 9	10 a 12	13 a 15	16 a 18	19 años	Total
No casos	6	4	14	11	10	7	0	52
%	11.5%	7.7%	26.9%	21.2%	19.2%	11.5%	1.9%	

Fuente Servicio de Dermatología Pediátrica del CDP

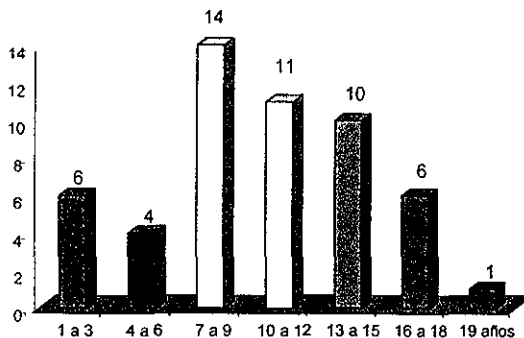
Distribución por sexo

N = 52



Distribución por grupos de edad

N = 52



Fuente Servicio de Dermatología pediátrica del CDP

Gráfica 2



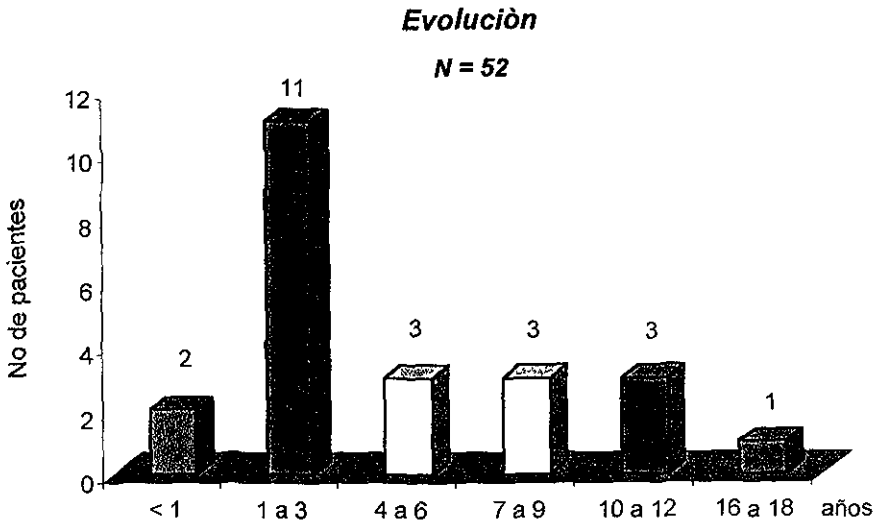
Evolución

En 26 pacientes el tiempo de evolución fue menor a 3 años, que representan el 50% de la población estudiada, en la mitad restante su evolución varió entre los 4 y los 18 años

Tabla 9. Tiempo de evolución

Evolución	< 1	1 a 3	4 a 6	7 a 9	10 a 12	16 a 18	Total
Casos	4	22	10	9	4	3	52
%	8%	42%	19%	17%	8%	6%	100%

Fuente Servicio de Dermatología Pediátrica del CDP



Fuente Servicio de Dermatología pediátrica del CDP

Gráfica 3

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Topografía

Las extremidades son los segmentos más afectados, las superiores con 38 casos y las inferiores con 35, siguiéndoles en orden de frecuencia la cabeza con 29, el tronco con 26 y 2 casos en cuello y uno generalizado

En cuanto a las regiones anatómicas involucradas las más comunes son codos, rodillas y piel cabelluda pero también se afectaron en forma importante otras regiones tales como párpados, mejillas, cuello, genitales, axilas, ingles y región perioral lo que es poco frecuente en los adultos

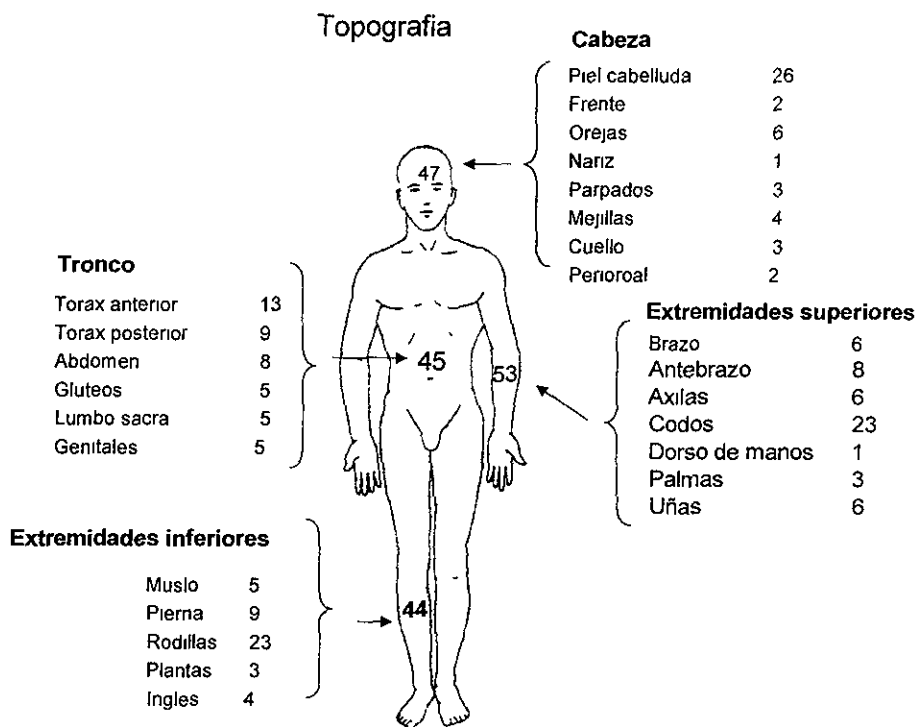
Tabla 10 Topografía

Segmentos	Regiones	Casos	Total
Cabeza	piel cabelluda	26	47
	frente	2	
	orejas	6	
	Nariz	1	
	párpados	3	
	mejillas	4	
	cuello	3	
	Perioral	2	
			47
Tronco	tórax ant	13	45
	tórax post	9	
	abdomen	8	
	Reg Lumbo S	5	
	glúteos	5	
	Genitales	5	
			45
Extremidades sup	brazos	6	53
	axilas	8	
	antebrazos	6	
	codos	23	
	dorso de manos	1	
	palmas	3	
	uñas	6	
			53

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Extremidades inf	muslos	5	44
	rodillas	23	
	pierna	9	
	plantas	3	
	Ingles	4	

Fuente Servicio de Dermatología Pediátrica del CDP



Gráfica 4

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Variedad Psoriásica

En el grupo estudiado la variante en placas fue la más frecuente con 36 pacientes (69.2%), en segundo lugar la invertida con 7 pacientes (13.5%), seguida en orden de frecuencia por la variedad en gotas con 4 casos (7.7%), 2 pacientes con psoriasis palmoplantar (3.8%) y 2 más en piel cabelluda y una ungueal

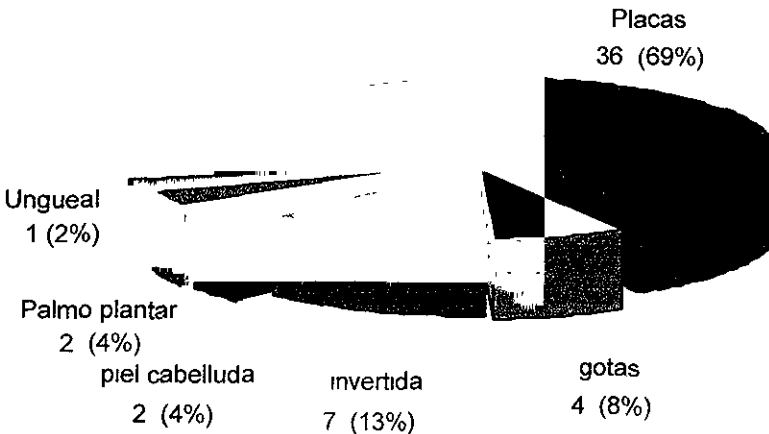
Tabla 11 Variedad Psoriásica

Psonasis	Placas	gotas	invertida	piel cabelluda	Palmo plantar	Ungueal	Total
Casos	36	4	7	2	2	1	52
%	69.2%	7.7%	13.5%	3.8%	3.8%	1.9%	100%

Fuente Servicio de Dermatología Pediátrica del CDP

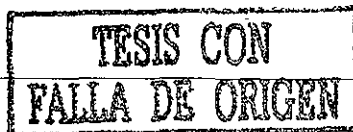
Variedad de la psoriasis

N = 52



Fuente Servicio de Dermatología pediátrica del C D P

Gráfica 5



DETERMINACIÓN DE LA MUESTRA.

De los 52 pacientes que forman nuestro grupo en estudio se tomaron 23 (45%) que cumplieron los criterios de inclusión (pacientes con estudio histopatológico y muestra de sangre) y aceptaron participar en el protocolo, para determinar la asociación entre antígenos de histocompatibilidad específicos para clase II y psoriasis infantil en pacientes mestizos mexicanos

Tabla 12 Características clínicas de los pacientes incluidos en la muestra

No	Sexo	Edad	Edad de inicio	Evolución	Topografía	Psonasis
1	F	17	1	16	Piel cabelluda, tórax anterior, codos, rodillas	Placas
2	F	14	5	9	Tórax ant , tórax post , abdomen, región lumbo-sacra, brazos, antebrazos, piernas	Placas
3	M	15	3	12	Piel cabelluda, codos, rodillas	Placas
4	M	17	8	9	Región lumbo-sacra, rodillas	Placas
5	M	15	8	7	Orejas, párpados, mejillas, axilas, codos, palmas, uñas, plantas	Invertida
6	F	9	5	4	Piel cabelluda, tórax ant , tórax post , abdomen, antebrazos, codos, palmas, rodillas	Placas
7	M	8	2	6	Piel cabelluda, nariz, región lumbo-sacra, glúteos	Placas
8	M	12	2	10	Axilas, codos, rodillas	Placas
9	F	7	6	1	Piel cabelluda, párpados, mejillas, tórax anterior, antebrazos, codos, rodillas, piernas	Placas
10	F	14	9	5	Piel cabelluda, axilas	Placas
11	F	7	6	1	Axilas	Invertida
12	F	5	3	2	Abdomen, muslos, piernas	Gotas
13	M	13	12 1/2	0.5	Codos, rodillas, piernas	Gotas
14	F	17	6	11	Tórax post , región lumbo-sacra, codos, rodillas	Placas
15	F	13	11	2	Piel cabelluda, codos, rodillas	Placas
16	M	7	4	3	Piel cabelluda, frente, tórax anterior, abdomen	Placas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

No	Sexo	Edad	Edad de inicio	Evolución	Topografía	Psoriasis
17	F	15	14	1	Piel cabelluda, codos, rodillas, piernas	Placas
18	M	6	5	1	Piel cabelluda	Piel cabelluda
19	F	9	8	0.7	Orejas, brazos, antebrazos, dorso de manos, uñas	Placas
20	F	11	10	1	Piel cabelluda, orejas, párpados, mejillas, tórax ant , tórax post , codos	Placas
21	M	15	13	2	Piel cabelluda, cuello, codos, muslos	Placas
22	F	18	17	1	Piel cabelluda, antebrazos, codos, uñas, rodillas, piernas	Placas
23	F	10	8	2	Piel cabelluda, uñas, codos, rodillas	Placas

Fuente Servicio de Dermatología Pediátrica del CDP

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Edad y Sexo de la muestra

En nuestra muestra la edad y el sexo fue semejante en cuanto al grupo estudiado. En lo que respecta a la edad la más frecuente fue de 13 a 15 años, probablemente porque los pacientes menores acuden menos frecuentemente a la consulta y puesto que los padres no aceptan los procedimietos (biopsia y toma de muestra sanguínea). Ocho pacientes se encontraban en la primera década de la vida comprendiendo el 34.8% del total de nuestros pacientes y 15 pacientes en la segunda década (65.2%) en el momento del estudio. La edad mínima de presentación fue de 5 años y la máxima de 18 años con un promedio de 12 años.

En cuanto al sexo existe discreto predominio de las mujeres en relación a la población estudiada.

Tabla 13 Sexo

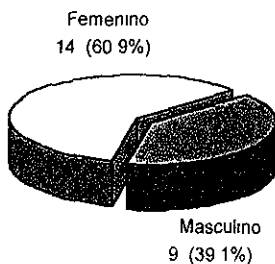
Sexo	Masculino	Femenino	Total
Casos	9	14	23
%	39.1%	60.9%	100.0%

Tabla 14 Edad

Edad	4 a 6	7 a 9	10 a 12	13 a 15	16 a 18	Total
No de casos	2	6	3	8	4	23
%	8.7%	26.1%	13.0%	34.8%	17.4%	100.0%

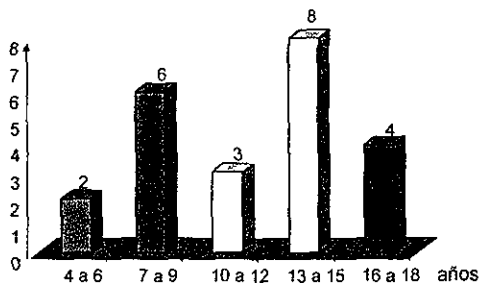
Distribución por sexo

N = 23



Distribución por grupos de edad

N = 23



Fuente: Servicio de Dermatología pediátrica del C D P

Gráfica 7

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Evolución

En cuanto al tiempo de evolución de la muestra varió de 6 meses a 16 años, encontrando el 57% de pacientes entre 1 y 3 años, sin embargo se observaron períodos de evolución tan largos como 16 años, hecho esperado ya que como sabemos la psoriasis es una enfermedad que sigue un curso crónico

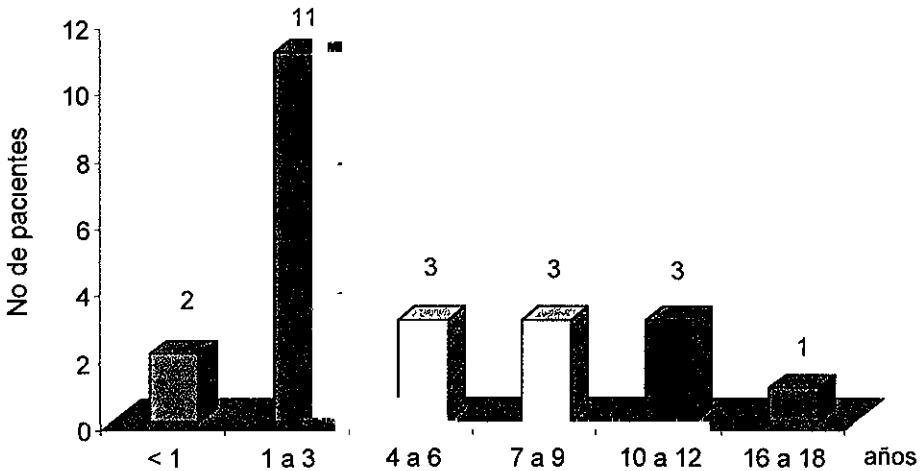
Tabla 15

Evolución	< 1	1 a 3	4 a 6	7 a 9	10 a 12	16 a 18	Total
Casos	2	11	3	3	3	1	23
%	9%	48%	13%	13%	13%	4%	100%

Fuente Servicio de Dermatología Pediátrica del CDP

Evolución

N = 23



Fuente Servicio de Dermatología pediátrica del C D P

Gráfica 7



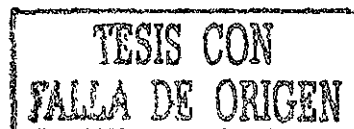
Topografía

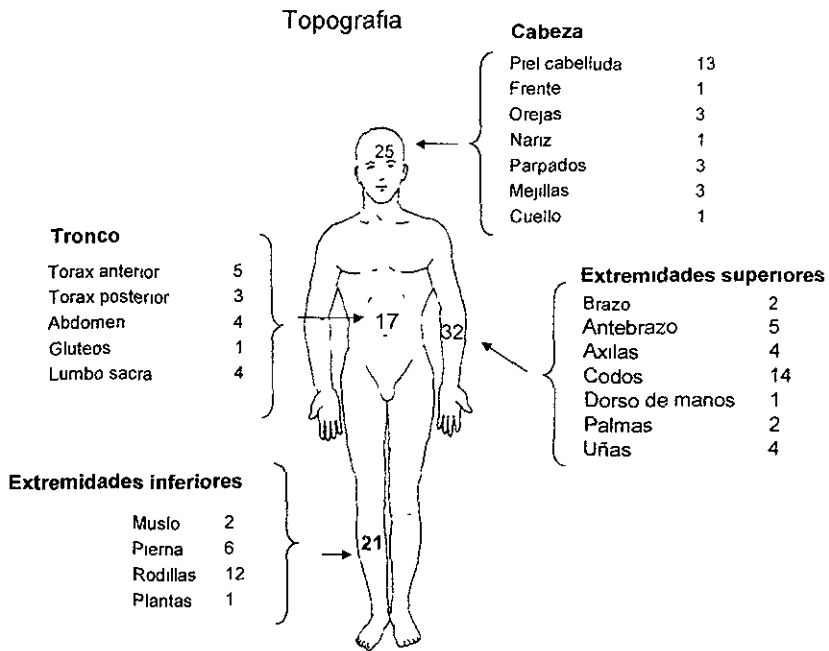
A continuación se lista la topografía por segmento y región de la muestra, en la que resalta la afección de cara en 12/23 casos, lo cual es frecuente en la infancia

Tabla 16 Distribución por regiones y segmentos

Segmentos	Regiones	Casos	Total
Cabeza	piel cabelluda	13	25
	frente	1	
	orejas	3	
	Nariz	1	
	párpados	3	
	mejillas	3	
	cuello	1	
Tronco	tórax ant	5	17
	tórax post	3	
	abdomen	4	
	Reg Lumbo S	4	
	glúteos	1	
Extremidades sup	brazos	2	32
	axilas	4	
	antebrazos	5	
	codos	14	
	dorso de manos	1	
	palmas	2	
	uñas	4	
Extremidades inf	muslos	2	21
	rodillas	12	
	pierna	6	
	plantas	1	

Fuente Servicio de Dermatología Pediátrica del CDP





Gráfica 8

TESIS CON
 SELLA DE ORIGEN

Morfología

En los 23 pacientes la morfología fue eritema y escama en placas de 0.2 a 12 cm de diámetro, 4 pacientes presentaron además hoyuelos en las uñas

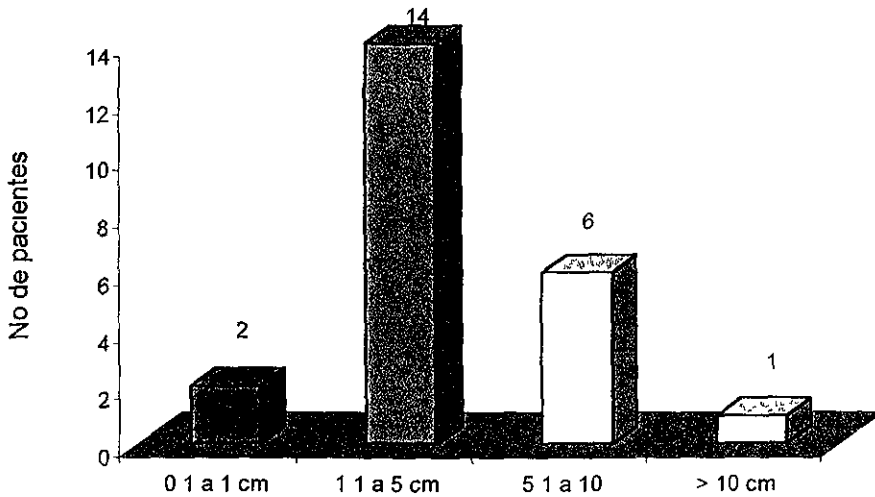
Tabla 17 Tamaño de las lesiones

Tamaño	0.1 a 1 cm	1.1 a 5 cm	5.1 a 10	> 10 cm	total
Casos	2	14	6	1	23
%	9%	61%	26%	4%	100%

Fuente: Servicio de Dermatología Pediátrica del CDP

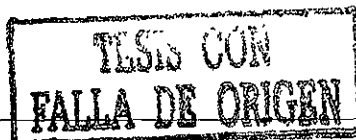
Tamaño de las lesiones

N = 23



Fuente: Servicio de Dermatología pediátrica del C D P

Gráfica 9



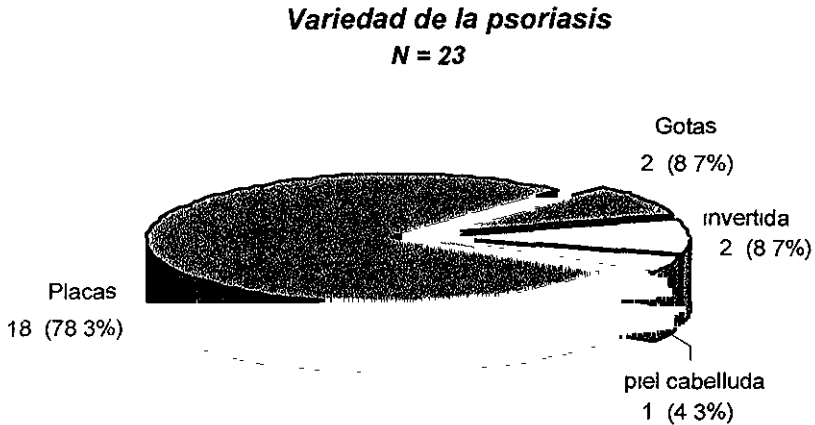
Variedad de Psoriasis

La variedad de la psoriasis de la muestra es representativa de la población estudiada con diferencia en cuanto a la presentación de afección exclusivamente palmo plantar y ungueal, la más frecuente fue en placas con 18 pacientes (78.3%) con dos casos para las variantes en gotas e invertida (17.4%) y sólo un caso con afección exclusiva de la piel cabelluda (4.3%)

Tabla 18 Variedad de psoriasis

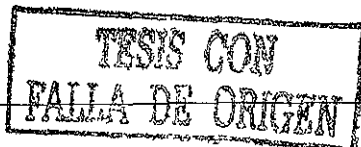
Psoriasis	Placas	gotas	invertida	piel cabelluda
Casos	18	2	2	1
%	78.3%	8.7%	8.7%	4.3%

Fuente Servicio de Dermatología Pediátrica del CDP



Fuente Servicio de Dermatología pediátrica del CDP

Gráfica 10



CARACTERÍSTICAS INMUNO-GENÉTICAS.

A continuación se listan los resultados obtenidos del análisis génico de los pacientes en estudio

Tabla 19 Características immuno-généticas

No	Sexo	Edad	Edad de inicio	Psonasis	HLA-DR+
1	F	17	1	Placas	DR11-DR8
2	F	14	5	Placas	DR4-DR8
3	M	15	3	Placas	DR8-DR8
4	M	17	8	Placas	DR7-DR7
5	M	15	8	Invertida	DR1-DR7
6	F	9	5	Placas	DR4-DR7
7	M	8	2	Placas	DR7-DR8
8	M	12	2	Placas	DR1-DR13
9	F	7	6	Placas	DR4-DR4
10	F	14	9	Placas	DR4-DR14
11	F	7	6	Invertida	DR7-DR8
12	F	5	3	Gotas	DR4-DR8
13	M	13	12 1/2	Gotas	DR4-DR13
14	F	17	6	Placas	DR15-DR7
15	F	13	11	Placas	DR7-DR8
16	M	7	4	Placas	DR7-DR14
17	F	15	14	Placas	DR4-DR7
18	M	6	5	Piel cabelluda	DR1-DR14
19	F	9	8	Placas	DR11-DR10
20	F	11	10	Placas	DR11-DR11
21	M	15	13	Placas	DR3-DR14
22	F	18	17	Placas	DR7-DR8
23	F	10	8	Placas	DR3-DR14

Fuente Departamento de immuno-génica del INCMNSZ

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Frecuencia del HLA clase II de la muestra

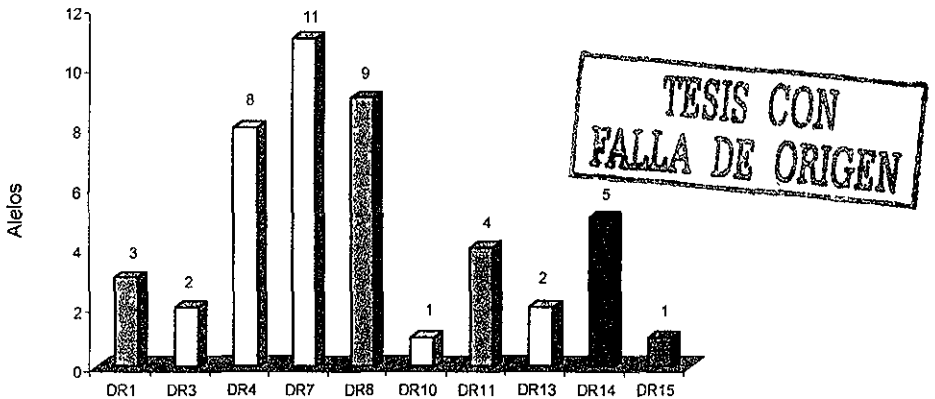
De nuestros 23 pacientes incluidos en el estudio obtuvimos los resultados para HLA-DR de 46 alelos (23 paternos y 23 maternos) y encontramos que los más frecuentes fueron DR7 (23 9%) y DR8 (19.6%) seguidos por DR4 (17 4%) y DR14 (10 9%)

Tabla 20 Frecuencia del HLA clase II

HLA/DR	Alelos (N = 46)	%
DR1	3	6 5%
DR3	2	4 3%
DR4	8	17 4%
DR7	11	23 9%
DR8	9	19 6%
DR10	1	2 2%
DR11	4	8 7%
DR13	2	4 3%
DR14	5	10 9%
DR15	1	2 2%

Fuente Departamento de inmuno-genética del INCMNSZ

*Frecuencia del HLA clase II en el grupo en estudio
N = 46*



Fuente Servicio de Dermatología pediátrica del C D P

Gráfica 11

Correlación clínica de psoriasis y HLA clase II

Psoriasis en placas

De los pacientes que presentan la variante en placas las correlaciones más frecuentes son HLA-DR7 que se presentó en 8 pacientes, 3 hombres y 5 mujeres HLA-DR4 en cinco pacientes todos del sexo femenino, encontrándose una paciente homocigota para dicho alelo. Tres pacientes presentaron HLA-DR11, todas del sexo femenino siendo homocigota una paciente HLA-DR8 se encontró en seis pacientes; 2 del sexo masculino y 4 femenino, encontrándose una paciente homocigota 2 pacientes presentaron la asociación DR3-DR14

Sexo	Edad	Edad de inicio	HLA-DR+
F	9	5	DR7-DR4
F	15	14	DR7-DR4
M	8	2	DR7-DR8
F	13	11	DR7-DR8
M	7	4	DR7-DR14
F	17	6	DR7-DR15
F	18	17	DR7-DR8
M	17	8	DR7-DR7
F	7	6	DR4-DR4
F	14	5	DR4-DR8
F	14	9	DR4-DR14
F	9	8	DR11-DR10
F	11	10	DR11-DR11
F	17	1	DR11-DR8
M	15	13	DR3-DR14
F	10	8	DR3-DR14
M	15	3	DR8-DR8
M	12	2	DR1-DR13

Fuente: Departamento de inmuno-genética del INCMNSZ

Psoriasis en gotas

En relación a la psoriasis en gotas el HLA-DR mas frecuentemente asociado fue el DR4

Tabla 22 Psoriasis en gotas

Sexo	Edad	Edad de inicio	HLA-DR+
F	5	3	DR4-DR8
M	13	12 1/2	DR4-DR13

Fuente Departamento de inmuno-genética del INCMNSZ

Psoriasis invertida

En cuanto a la variante de tipo invertida se encontró correlación HLA-DR7 en dos casos

Tabla 23 Psoriasis invertida

Sexo	Edad	Edad de inicio	HLA-DR+
M	15	8	DR1-DR7
F	7	6	DR7-DR8

Fuente Departamento de inmuno-genética del INCMNSZ

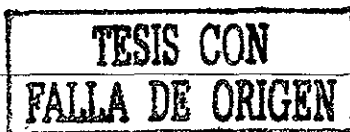
Psoriasis en piel cabelluda

Solo un paciente presentó la variante en piel cabelluda en quién se reportó DR1-DR14

Tabla 24 Psoriasis en piel cabelluda

Sexo	Edad	Edad de inicio	HLA-DR+
M	6	5	DR1-DR14

Fuente Departamento de inmuno-genética del INCMNSZ



Asociación entre psoriasis infantil en mestizos mexicanos y HLA-DR

Con el fin de determinar si existe asociación entre psoriasis infantil y las moléculas clase II del MHC (HLA-DR), se realizaron los siguientes cálculos para cada uno de los genes

- 1 - Se determinó la frecuencia génica de la muestra en estudio
- 2 - Se determinó el riesgo relativo a partir de las frecuencias observadas
- 3 - Se determinaron los índices de probabilidad para cada uno de los genes HLA-DR encontrados en la muestra estudiada.
- 4 - A partir de los índices calculados se determinó la significancia estadística

Frecuencia génica.

La frecuencia génica se determinó a partir de los HLA que presentaron los pacientes de la muestra en estudio entre el total de HLA (46 alelos)

Riesgo relativo

El riesgo relativo (RR) se determinó como razón de momios a partir de la siguiente tabla de 2x2, teniendo en cuenta los 46 alelos de la muestra en estudio y los 198 alelos del grupo control.

Tabla 25 razón de momios

HLA-DR	Muestra en estudio	Grupo control
Pacientes (+)	11 (a)	22 (b)
Pacientes (-)	35 (c)	176 (d)

Fuente: Departamento de inmuno-genética del INCMNSZ

Y utilizando la siguiente fórmula

$$RR = ad / cd$$

Donde

- a) Número de enfermos que poseen el HLA en particular
- b) Número de controles que poseen el HLA
- c) Número de enfermos que carecen el HLA
- d) Número de controles que carecen del HLA

Índice probabilístico

Las pruebas más adecuadas para contrastar las hipótesis establecidas son del tipo no paramétricas, la χ^2 cuadrada y exacta de Fisher, las cuales determinan un índice a partir de la tabla de momios con intervalo de confianza de 95% y con un nivel de significancia igual o menor a 0,05 de probabilidad

La probabilidad calculada se determinó mediante la fórmula exacta de Fisher Y
Mediante la χ^2 cuadrada

$$\gamma = \frac{(a+b)!(c+d)!(a+c)!(b+d)!}{a!b!c!d!h!}$$

χ^2 cuadrada

$$\chi^2 = \frac{[(ad)-(bc)0.5 N]^2 N}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$$

El valor obtenido para el DR7 fue de 0.04 con un riesgo relativo de 2.5 con un intervalo de confianza del 95% y un nivel de significancia menor de 0.05

Los mismos cálculos se determinaron para cada uno de los genes clase II HLA-DR cuyos resultados se listan en la siguiente tabla

Frecuencias génicas de alelos del locus HLA-DRB1 en niños mestizos mexicanos con psoriasis comparadas con normales

Tabla 26 Frecuencias génicas obtenidas

HLA-DRB1	Casos N=46	fg	Controles N=198	fg	P	OR	(IC 95%)
DR7	11	0.217	22	0.111	0.04	2.5	1.04-6.05
DR8	9	0.195	33	0.165	NS		
DR4	8	0.173	47	0.237	NS		
DR14	5	0.108	21	0.105	NS		
DR11	4	0.086	20	0.100	NS		
DR1	3	0.065	10	0.050	NS		
DR13	2	0.043	10	0.050	NS		
DR3	2	0.043	11	0.065	NS		
DR15	1	0.021	13	0.065	NS		
DR10	1	0.021	1	0.005	NS		

Fuente Departamento de inmuo-genética del INCMNSZ

Fg = Frecuencia génica

OR = riesgo relativo

IC = intervalo de confianza

P = probabilidad encontrada

NS = ninguna significancia estadística

N = número de alelos

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CONCLUSIONES

Este trabajo mostró asociación entre los genes clase II del complejo principal de histocompatibilidad particularmente HLA-DR7 con niños mestizos mexicanos con psoriasis lo que coincide con lo reportado en la literatura

Lo anterior sugiere que el HLA-DR7 distingue a un grupo de pacientes con psoriasis con edad de inicio temprano

Podemos afirmar que los portadores del gen HLA-DR7 tienen predisposición genética de presentar 2.5 veces más esta enfermedad que el resto de la población

DISCUSIÓN.

La psoriasis es una enfermedad de origen poligénico y multifactorial que afecta del 1 al 3% de la población mundial, en las estadísticas del Centro Dermatológico Pascua (C D P) encontramos una prevalencia del 2%

De un total de 52 pacientes con diagnóstico de psoriasis registrados en el servicio de Pediatría que constituyen nuestro grupo de estudio, se tomó una muestra de 23 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, en lo que respecta al sexo 14 fueron de sexo femenino y 9 masculino con una relación de 1 5 1 semejante a la reportada en la literatura de 2 1¹¹

En cuanto a la edad se ha descrito que la psoriasis es poco frecuente en la infancia ¹⁰, sin embargo, en la revisión de 5 años de las estadísticas del C D P se registraron un promedio de 55 casos nuevos por año lo que corresponde a una tasa de 1x10,000 pacientes de primera vez

La topografía más frecuentemente afectada fue la cara en 48% de los pacientes en edad pediátrica al igual que lo reportado en la literatura ^{8,24,26} En el resto de las regiones afectadas no hubo diferencia con lo descrito en los adultos pues la piel cabelluda (52%), codos (60%) y rodillas (48%) fueron las zonas más afectadas

En lo relativo a la clasificación clínica la variedad más observada fue en placas (78 3%) seguida por las variantes en gotas e invertida con igual número de casos (8 7%), lo cual difiere de lo reportado en la literatura en la que se menciona que la psoriasis en gotas es la más frecuente en la infancia y la adolescencia ⁸⁴

Con respecto a la clasificación inmunogenética, que divide a la psoriasis en dos tipos principales la tipo I que es la forma familiar, de inicio temprano (antes de los 40 años) y está asociada con Cw6, B13, B57 y DR7, y la tipo II o esporádica de inicio tardío (después de los 40 años) y que se asocia con Cw2 y B27, nuestra población se clasificó de acuerdo con lo anterior en psoriasis tipo I y tipo II, únicamente en base a la edad de inicio y el antecedente familiar ^{1,2,3}

La transmisión genética de la psoriasis está bien documentada ¹, el tipo I de psoriasis se encuentra relacionado con antígenos de histocompatibilidad específicos predominantemente con HLA-Cw6, B13, B57 y DR7 ², en nuestro estudio únicamente se hizo tipificación de HLA clase II y encontramos un incremento significativo de HLA-DR7

BIBLIOGRAFIA.

- 1 Henseler T and Kiel The genetics of psoriasis J Am Acad Dermatol 1997, 37 S1-S11
- 2 Christophers E and Henseler T Psoriasis types I and II as subtypes of nonpustular psoriasis. Sem Dermatol 1992, 11 261-6
- 3 Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T Et Al Age at onset and different types of psoriasis. Br J Dermatol 1995, 133 768-733
4. Del Corral DP Psoriasis corticoestropéada Análisis de 40 casos Tesis de postgrado Centro Dermatológico Pascua, México, 1979
- 5 Soto VA Psoriasis y Diabetes mellitus Tesis de postgrado Centro Dermatológico Pascua. México, 1981
- 6 Albarrán SR Psoriasis. Tesis de postgrado Centro Dermatológico Pascua México, 1964
- 7 Gencli SH Tratamiento de la psoriasis Tesis de postgrado Centro Dermatológico Pascua. México, 1979
- 8 Enriquez MJ Tratamiento de la psoriasis con antralina Tesis de postgrado Centro Dermatológico Pascua México, 1988
- 9 Corral GM. Estudio semicerrado comparativo simultáneo DDS vs. Meclofenamato de sodio en psoriasis Tesis de postgrado Centro Dermatológico Pascua México, 1985
10. Nyfors, A and Lembolt K: Psoriasis in children Br J Dermatol 1975, 92 437-441
11. Asboe-Hansen, G. Psoriasis in childhood In Farber, E.M. and Cox A J Psoriasis Preceedings of the International Symposium, Stanford University 1971, Stanford, California.
- 12 Abbas A, Lichtman A, Pober J Inmunología Celular y Molecular 3a Edición Interamericana Mc Graw Hill 1997
- 13 Mc Cluskey J, Au Peh C The human leucocyte antigens and clinical medicine an overview Rev Immunogenetics 1999, 1 3-20
- 14 Rhodes D, Trowsdale J Genetics and molecular genetics of the MHC Rev Immunogenetics 1999; 1 21-31
15. Natarajan K, Li H, Mariuzza R, et al MHC class I molecules, structure and function Rev Immunogenetics 1999, 1: 32-46
- 16 Nelson C, Fremont D Structural principles of MHC class II antigen presentation Rev Immunogenetics 1999, 1 47-59

- 17 Krulig L, Farber EM, Grumet FC et al Histocompatibility (HLA) antigens in psoriasis Arch Dermatol 1975, 111 857-60
- 18 Perlman SG Psoriatic arthritis in children Pediatr Dermatol 1984, 1 283-7
- 19 Farber EM, Bright RD, Nall ML Psoriasis A questionnaire survey of 2144 patients Arch Dermatol 1968, 98 248-59
- 20 Lerner MR, Lerner AB Congenital psoriasis Arch Dermatol 1972, 39 26-7
- 21 Casanova JM and Martí RM Inmunopatogénesis de la psoriasis Piel 1992; 7 468-495
- 22 Whyte H and Bangham R Acute guttate psoriasis and streptococcal infection Arch Dermatol 1964, 89 350-356
- 23 Rasmussen JE Psoriasis in children Dermatol Clin 1986, 4 99-106
- 24 Rook Tratado de Dermatología, 4ª ed , Ediciones Doyma, 1989, 1601-1669
- 25 Seville R Psoriasis and stress Br J Dermatol 1978, 98 151-153
- 26 Díaz J, Arregui M, Izu R Psoriasis en la infancia Piel 1993, 8 86-91
- 27 Farber EM, Nickoloff B, Recht B, et al Stress, simetry and psoriasis. Possible Role of neuropeptides J Am Acad Dermatol 1986; 14· 305-311
- 28 Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology 2a ed , Ed Saunders Company 1993, 105-116
- 29 Abel E, DiGicco L, Oremberg E, et al Drugs in exacerbation of psoriasis J Am Acad Dermatol 1986, 15 1007
- 30 Naldi L, Parazzini F, Brevi A, et al Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis Br J Dermatol 1992; 127·212-217
- 31 Mills C, Srivastava E, Harvey I, et al Smoking habits in psoriasis A case control study Br J Dermatol 1992, 127 18-21
- 32 McAleer P, Chu P, White S, et al Psoriasis associated with human immunodeficiency virus in an infant Pediatr Dermatol 1999, 16 144-145
- 33 Obuch M, Maurer T, Becker B, et.al Psoriasis and human immunodeficiency virus infection J Am Acad Dermatol, 1992, 27 667-673.
- 34 Malagón S, Chimenos E y Jané E Psoriasis, VIH y lesiones bucales asociadas Piel 1997, 12 138-144
- 35 Krueger G, Bergstresser P, Lowe N, et al Psoriasis. J Am Acad Dermatol 1984, 11 937-947
- 36 Nickoloff B The cytokine network in psoriasis Arch Dermatol 1991, 127 871-884

- 37 Valdimarsson H, Baker B, Jonsdóttir I, et al Psoriasis a disease of abnormal keratinocyte proliferation induced by T lymphocytes *Immunol Today* 1986, 7 256-259
- 38 Gottlieb A Immunologic mechanisms in psoriasis *J Am Acad Dermatol* 1988, 18 1 376-1 380
- 39 Baadsgaard O, Fisher G, Voorhees J, et al The role of immune system in the pathogenesis of psoriasis *J Invest Dermatol* 1990, 95 (supl) 32-34
- 40 Braun O, Kaudevitz P, Rieber P Characterization of lymphocyte subpopulations in initial and chronic psoriatic lesions by monoclonal antibodies *Acta Derm Venérol(Stockh)* 1984, 113 (supl) 9-11
- 41 Haftek M, Placek W, Thivolet J Modifications of immunocompetent cells precede altered statement of epidermal differentiation antigens in psoriatic epidermis *Acta Derm Venérol (Stockh)* 1989, 146 (supl) 20-25
- 42 Placek W, Haftek M, Thivolet J Sequence of change in psoriatic epidermis *Acta Derm Venérol (Stockh)* 1988, 68 369-377
43. De Mare S, De Jong E, Van Erp P, et al Markers for proliferation and keratinization in the margin of the active psoriatic lesion *Br J Dermatol* 1990, 122 469-475
- 44 Krogh H Antibodies in stratum corneum in man *En Beutner E, Chorzelski T, Bean S, et al Immunopathology of the skin. Dowden, Hutchinson y Ross, Stroudsburg PA, 1973, 402-414*
- 45 Reeves W, Fisher D, Wisniewolski R, et al Psoriasis and Raynaud's phenomenon associated with unusual U1 and U2 small nuclear ribonucleoprotein reactivity *N Eng J Med* 1986, 315 105-111
- 46 Kaminski M, Szmurlo A, Pawinska M, et al Decreased natural killer cell activity in generalized pustular psoriasis (von Zumbush type) *Br J Dermatol* 1981, 110 565-568
- 47 Bjerke J, Krogh H, Matre R Characterization of mononuclear cell infiltrates in psoriatic lesions *J Invest Dermatol* 1978, 71 340-343
- 48 Cormane R, Hunyadi J, Hamerlink F The role of lymphoid cells and polymorphonuclear leukocytes in the pathogenesis of psoriasis *J Dermatol* 1976, 3 247-253
- 49 Beutner E, Binder W, Jablonska S, et al Immunofluorescence findings on stratum corneum antibodies, antigens and their reaction in vitro and in vivo as related to repair and psoriasis *En Beutner E, ed Autoimmunity in psoriasis Florida, CRC Press, 1982, 51-79*
- 50 Gaspari A, Kartz S Induction and functional characterization of class II antigens on murine keratinocytes *J Invest Dermatol* 1987, 88 490-494

- 51 Demidem A, Faure M, Micholas J, et al Keratinocytes induce in vitro .allospecific T supresor cells inhibiting mixed epidermal cell lymphocyte reaction J Invest Dermatol 1987, 88: 484-487
- 52 Ramírez-Bosca A, Martínez L, Valcuende F, et al A study of local immunity in psoriasis Br J Dermatol 1988, 119 587-595
- 53 Morhenn V, Abel E, Mahrie G statement of HLA-DR antigen in skin from patients with psoriasis J Invest Dermatol 1982, 78 165-169
- 54 Gerdes J, Lemke H, Baisch H, et al Cell cycle analysis of a cell proliferation human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67 J Immunol 1984, 133 1 710-1 718
- 55 Ralfkiaer E, Stein H, Bosq J, et al statement of a cell cycle associated nuclear antigen (Ki-67) in cutaneous lymphoid infiltrates Am J Dermatopathol 1986, 8 37-48
- 56 Nickoloff B, Griffiths C Lymphocyte trafficking in psoriasis a new perspective emphasizing the dermal dendrocyte with active dermal recruitment mediated via endothelial cells followed by intra-epidermal T cell activation. J Invest Dermatol 1990; 95 (suppl) 35-37
57. Griffiths C, Voorhees J, Nickoloff B Characterization of intercellular adhesion molecule-1 and HLA-DR statement in normal and inflamed skin modulation by recombinant gamma, interferon and tumor necrosis factor J Am Acad Dermatol 1989, 20 617-629
- 58 Nickoloff B Role of interferon gamma in cutaneous trafficking of lymphocytes with emphasis on molecular and cellular adhesion events Arch Dermatol 1988, 124 1 835-1 842
- 59 Nickoloff B, Griffiths C, Barker J The role of adhesion molecules, chemotactic factors and cytokines in inflammatory and neoplastic skin diseases-1990 update J Invest Dermatol 1990, 94 151-157
- 60 Murphy G, Shepard R, Harrist T, et al Ultrastructural documentation of HLA-DR antigen reactivity in normal human acrosyringial epithelium. J Invest Dermatol 1983, 81: 181-183
61. Terui T, Aiba S, Tanaka T, et al HLA-DR antigen statement on keratinocytes in highly inflamed parts of psoriatic lesions B r J Dermatol 1987; 116 87-93
- 62 Baadsgaard O, Gupta A, Ellis C, et al Psoriasis epidermal cells demonstrate increased numbers and function of non Langerhans cell antigen presenting cells J Invest Dermatol 1988, 91. 142-146
- 63 Baadsgaard O, Hansen E, Chan L, et al Lesional psoriasis T cell cultures reflect the in situ subset distribution and demonstrate autorreactivity J Invest Dermatol 1988, 90 544-550

- 64 Basham T, Nickoloff B, Merigan T, et al Recombinant gamma interferon induces HLA-DR expression on cultured human keratinocytes J Invest Dermatol 1984, 83 88-90
- 65 Nickoloff B, Lewinsohn D, Butcher E Enhanced binding of peripheral blood mononuclear leukocytes to gamma interferon treated cultured keratinocytes Am J Dermatopathol 1987, 9 413-418
- 66 Gottlieb A, Luster A, Posnett D, et al Detection of a gamma interferon induced protein (IP-10) in psoriatic plaques J Exp Med 1988, 168 941-948
- 67 Baadsgaard O, Tong P, Elder J, et al UM4D4+ (CDw60) T cells are compartmentalized into psoriatic skin and release lymphokines that induce a keratinocyte phenotype expressed in psoriatic lesions J Invest Dermatol 1990; 95. 275-287
- 68 Nickoloff B, Karabin G, Barker J Cellular localization of interleukin 8 and its inducer tumor necrosis factor alfa in psoriasis Am J Pathol 1991, 138 129-140
- 69 Nathan C. Secretory products of macrophages J Clin Invest 1987, 79 316-326
- 70 Braverman I, Sibley J. Role of the microcirculation in the treatment and pathogenesis of psoriasis J Invest Dermatol 1982; 78 12-18
- 71 Hull S, Goodfield M, Wood E, et.al Active and inactive edges of psoriatic plaques. identification by tracing and investigation by laser Doppler flowmetry and immunochemical techniques J Invest Dermatol 1989, 92 782-785
- 72 Majewski S, Tigalonowa M, Jablonska S, et al Serum samples from patients with active psoriasis enhance lymphocyte induced angiogenesis and modulate endothelial cell proliferation. Arch Dermatol 1987, 123 221-224
73. Chin Y, Falanga V, Taylor J, et al Adhesión of human helper/memory T cell subsets to psoriatic dermal endothelium J Invest Dermatol 1990, 94 413-418
- 74 Chin Y, Falanga V, Cai J Lymphocyte adhesión to psoriatic dermal endothelium mechanism and modulation J Invest Dermatol 1990, 95 (suppl) 29-31.
- 75 Krueger G, Jederberg W Alteration of HeLa cell growth equilibrium by supernatants of peripheral blood mononuclear cells from normal and psoriatic subjects J Invest Dermatol 1980, 74 148-152
76. Dowd P, Camp R, Greaves M. In vivo effects of human recombinant interleukin 1 alpha (IL-1 alpha) in normal human skin J Invest Dermatol 1987; 88 485-489

- 77 Konnikov N, Ree H, Dinarello C, et al Interleukin-1 (IL-1) is present in psoriatic plaques *J Invest Dermatol* 1987, 88 499-502
- 78 Krupper T, Lee E, Barchall N, et al Interleukin 1 binds to specific receptors on human keratinocytes and induces granulocyte macrophage colony stimulating factor mRNA and protein a potential autocrine role for interleukin 1 in epidermis *J Clin Invest* 1988, 82 1 787-1 792
- 79 Cooper K, Hammerberg G, Badsgaard O, et al Interleukin 1 in human skin dysregulation in psoriasis *J Invest Dermatol* 1990; 95 (suppl) 21-26
- 80 Gomi T, Shiohara T, Munakata T, et al Interleukin 1 alpha, tumor necrosis factor alpha and interferon gamma in psoriasis *Arch Dermatol* 1991, 127 827-830
- 81 Bjerke J, Livden J, Degre M, et al Interferon in suction blister fluid from psoriatic lesions *Br J Dermatol* 1983, 108 295-299
- 82 Krueger J, Krane J, Carter D, et al Role of growth factors, cytokines and their receptors in the pathogenesis of psoriasis *J Invest Dermatol* 1990, 94 (Suppl). 135-140
- 83 Bernhard JD Auspitz sign is not sensitive or specific for psoriasis *J Am Acad Dermatol* 1990, 27 1079-81.
- 84 Rasmussen ED, Wuepper KD Purification and characterization of streptococcal proliferative factor *J Invest Dermatol* 1981, 77 246-69
- 85 Domonkos A, Andrews N *Tratado de dermatología* Salvat Mex 1982 228-246
86. Kaye JW, Shelley WB Generalized pustular psoriasis in a child *JAMA* 1961; 178 511-513
- 87 Nyfors A, Rasmussen P, Lembolt K, et al. Improvement of refractory psoriasis vulgaris after tonsillectomy *Dermatologica* 1975, 151 216-22
- 88 McGibbon DH Infantile pustular psoriasis *Clin Exp Dermatol* 1979, 4 115-118.
- 89 Brian D, Zelickson S, Muller A Generalized pustular psoriasis in childhood *J Am Acad Dermatol* 1991, 24 186-194
- 90 Hubler W, Familial juvenile generalized pustular psoriasis *Arch Dermatol* 1984; 120 1 174- 1 178
- 91 Beylot C, PUISSANT a, Bioulac P, et al Particular clinical features of psoriasis in infants and children *Acta Derm Venereol (Supp) (Stockh)* 1979, 87 95-97
- 92 Nyfors A. Psoriasis in children characteristics, prognosis and therapy A review *Acta Derm Venereol (Supp) (Stockh)* 1981, 95:47-53

- 93 Hong PJ Guttate psoriasis associated with perianal streptococcal disease
J Pediatr 1988, 113 1 037-1 039
- 94 Baker H, Ryan J Generalized pustular psoriasis a clinical and epidemiological study of 104 cases
Br Dermatol 1968, 80 771-793
- 95 Ryan J, Baker H The prognosis of generalized pustular psoriasis
Br J Dermatol 1971, 85 407-411
- 96 Adler DJ, Rower M, Hashimoto K Annular pustular psoriasis
Arch Dermatol 1981, 117 313
- 97 Khan SA, Peterkin G, Mitchell P Juvenile generalized pustular psoriasis A report of five cases and a review of the literature
Arch Dermatol 1972, 105 67-72
- 98 Hansted B, Lindschow R Pityriasis amiantacea and psoriasis A follow up study
Dermatologica 1983, 166 314-5
- 99 Fitzpatrick, *Dermatology in general medicine* 4a ed New York, Mc Graw-Hill 1993, 489-514.
- 100 Farber EM, Nail L Nail psoriasis
Cutis 1992, 50 174
- 101 Nanda A Childhood psoriasis An epidemiologic survey of 112 patients
Pediatr Dermatol 1990, 7 19
- 102 Farber EM, Jacobs AH Infantile psoriasis
Am J Dis Child 1977, 31 1266-9
- 103 Jiménez E Eficacia terapéutica del piritrionato de zinc al 0.2% vs Alquitrán de hulla al 0.9% en pacientes con psoriasis de piel cabelluda Tesis de Postgrado Centro Dermatológico Pascua México 1997
- 104 Perlman SG Psoriatic arthritis in children
Pediatr Dermatol 1984, 1 283-287
- 105 Shore A, Ansell BM Juvenile psoriatic arthritis An analysis of 60 cases
Pediatr 1982, 100 529-535
- 106 Finzi AF, Gibelli E Psoriatic arthritis
Int J Dermatol 1991, 30 1-7
- 107 Hamilton ML, Gladman D, Shore A, et al Juvenile psoriatic arthritis and HLA antigens
Ann Rheum Dis 1990, 49 694-697
- 108 Valverde F, Moreno JC Psoriasis artropática en la infancia
Piel 1998, 13 504-512
- 109 Tomfohrde J, Silverman A, Barnes R, et al Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to distal end of human chromosome 17q
Science 1994, 264 1 441-1 445
- 110 Mehregan A, Hashimoto K, Pinkus *Guide to Dermatohistopathology* 5a ed East Norwalk, Appleton and Lange, 1991

- 111 Lever W, Schaumburg G Histopathology of the skin 7a ed Filadelfia, Lippincott Co 1990
- 112 Farmer E, Hood A Pathology of the skin Eat Norwalk, Appleton and Lange, 1990
- 113 Fernández MT Aspectos histológicos de la psoriasis Piel 1993, 8 133-137
- 114 Heng M, Allen S, Haberfelde G, et al Electron microscopic and immunocytochemical studies of the sequence of events in psoriatic plaque formation following tape-stripping Br J Dermatol 1991, 125 556-559
- 115 Bernerd F, Magnaldo T, Darmon M Delayed onset of epidermal differentiation in psoriasis J Invest Dermatol 1992, 98 902-910
- 116 Bernard B, Robinson S, Vandaele S, et al Abnormal maturation pathway of keratinocytes in psoriatic skin Br J Dermatol 1985, 112 647-653
- 117 Ackerman A, Jacobson M, Vitale P Clues to diagnosis in dermatopathology Chicago, ASCP Press, 1991
- 118 De Pablo P, Guerra A Tratamiento de la psoriasis en pacientes ambulatorios Piel 1993, 8 388-396
- 119 Casanova J, Ribera M Tratamiento tópico de la psoriasis Piel 1999, 14 494-503
120. Farber EM, Mullen RH, Jacobs AH, et al Infantile psoriasis A follow-up study Pediatr Dermatol 1986, 3, 237-43
121. Silverman A, Menter A, Hairston J Tars and anthralins Dermatol Clin 1995, 13: 817-833.
- 122 Schmid M, Korting H Coal tar, pine tar and sulfonated shale oil preparations comparative activity, efficacy and safety Dermatology 1996, 193 1-5
123. Kumar B, Kumar R, Kaur L Coal tar therapy in palmoplantar psoriasis old wine in an old bottle? Int J Dermatol 1997, 36 309-312
- 124 Ashton R, Andre P, Lowe N, et al Anthralin historical and current perspectives J Am Acad Dermatol 1983, 9 173-192
125. Bacharach B, Rochling A, Gammal S, et al The effect of fumaric acid esters and dithranol on acanthosis and hyperproliferation in psoriasis vulgaris Acta Derm Venereol 1996, 76 190-193
- 126 Paramsothy Y, Lawrence C Time course and intensity of anthralin inflammation on involved and uninvolved psoriatic skin Br J Dermatol 1987, 116: 517-519
- 127 Ingram JT The approach to psoriasis Br Med J 1953, 2 591-594

- 128 Seville R Simplified dithranol treatment for psoriasis Br J Dermatol 1975, 93 205-208
- 129 Frodin T, Skogh M, Molin L The importance of the coal tar bath in the Ingram treatment of psoriasis Evaluation by evaporimetry and laser Doppler flowmetry Br J Dermatol 1988, 118 129-134
- 130 Schaefer H Short contact therapy Arch Dermatol 1985, 124 1 505-1 508
- 131 Hernanz J, Casanova J, González C Resultados del tratamiento "corto" con antralina para la psoriasis en un ambulatorio de la seguridad social Actas Dermosifilogr 1987, 78 287-290
- 132 Seville R Advances in the use of anthralin J Am Acad Dermatol 1981, 5 319-321.
- 133 Lowe N, Ashton R, Koudsi H, et al Anthralin for psoriasis Short-contact anthralin therapy compared with topical steroid and conventional anthralin J Am Acad Dermatol 1984, 10 69-72
- 134 Kragballe K Vitamin D₃ analogues. Dermatol Clin 1995, 13 835-839
135. DeLuca H, Kristinger J, Darwish H The vitamin D system 1990 Kidney Int 1990, 32: 52-58
136. Smith E, Waiworth N, Holick M Effect of 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ on the morphologic and biochemical differentiation of cultured human epidermal keratinocytes growth in serum free conditions J Invest Dermatol 1986, 86 706-716
- 137 Dubertret L, Wallach D, Southeyrand P, et al Efficacy and safety of calcipotriol (MC 903) ointment in psoriasis vulgaris J Am Acad Dermatol 1992; 27 983-988
138. Russell S, Young M Hypercalcaemia during treatment of psoriasis with calcipotriol Br J Dermatol 1994, 130 795-796
- 139 Pérez A, Chen T, Holick M, et al Pilot Study of Topical Calcitriol (1,25-Dihydroxyvitamin D₃) for Treating Psoriasis in Children Arch Dermatol 1995, 131 961-962
- 140 Okano M 1,25-(OH)₂D₃ Use on Psoriasis and Ichthyosis Int J Dermatol 1991, 30. 62-64.
- 141 Ribera M, Casanova J Tacalcitol Un nuevo derivado de la vitamina D₃ eficaz para el tratamiento de la psoriasis Piel 1999, 14 118-121
- 142 Veien N, Bjerke J, Rossmann R, et al Once daily treatment of psoriasis with tacalcitol compared with twice daily treatment with calcipotriol A double blind trial Br J Dermatol 1997, 137 581-586
- 143 Stern R, Lange R Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment J Invest Dermatol 1988,

91 120-124

- 144 Guerra A Tazaroteno un nuevo retinoide de uso tópico *Actas Dermosifiligr* 1999, 90 71-78
- 145 Weinstein G Safety, efficacy and duration of therapeutic effect of tazarotene used in the treatment of plaque psoriasis *Br J Dermatol* 1996, 135 32-36
- 146 Weinstein G, Krueger G, Lowe N, et al Tazarotene gel efficacy and safety in plaque psoriasis *J Am Acad Dermatol* 1997, 37 33-38
- 147 Greaves MW Treatment of psoriasis *N Eng J Med* 1995, 332 551
- 148 Esterly N Phototherapy for Children *Pediatr Dermatol* 1996, 13 415-426
- 149 Borel J, Fever C, Gugler H, et al Biological effects of cyclosporine A a new agent *Agents Actions* 1976, 6 432-440
- 150 Watkins P The role of cytochromes P450 in cyclosporine metabolism *J Am Acad Dermatol* 1990, 23 1 301-1 311
- 151 Fairly J. Intracellular targets of cyclosporine *J Am Acad Dermatol* 1990, 23 1 329-1 334
- 152 Granelli-Piperino A Lymphokine gene expression in vivo is inhibited by cyclosporine A *J Exp Med* 1990, 171 533-544
- 153 Bos J, Teunissen M, Cairo I, et al T-cell receptor bearing cells in normal human skin *J Invest Dermatol* 1990, 94 37-42
- 154 Dupuy P, Heslan M, Fraitag S, et al T-cell receptor bearing cells in normal and inflammatory human skin *J Invest Dermatol* 1990, 94 764-768
- 155 Puig L, Planaguma M, De Moragas J Ciclosporina y psoriasis. *Piel* 1992, 7 126-135
- 156 Mueller W, Hermann B Cyclosporin A for psoriasis *N Engl J Med* 1979, 301 555-557
- 157 Griffiths C, Powles A, McFadden J, et al. Long-term cyclosporin for psoriasis *Br J Dermatol* 1989, 120 253-260
- 158 Higgins E, Monroe C, Marks J, et al Relapse rates in moderately severe chronic psoriasis treated with cyclosporin A *Br J Dermatol* 1989, 121 71-74
- 159 Van Joost T, Bos J, Heule F, et al Low-dose cyclosporin A in severe psoriasis a double-blind study *Br J Dermatol* 1988, 118 183-190
- 160 Klintmalin G, Iwatsuki S, Starzl T Cyclosporine A hepatotoxicity in 66 renal allograft recipients *Transplantation* 1981, 32 488-489

- 161 Thomson G, Sullivan K, June C, et al Association between cyclosporin neurotoxicity and hypomagnesemia *Lancet* 1984, 2 1 116-1 120
- 162 Borland I Hypomagnesemia and cyclosporin toxicity *Lancet* 1985, 1 103
- 163 Wysocki G, Daley T Hypertrichosis in patients receiving cyclosporine therapy *Clin Exp Dermatol* 1987, 12 191-196
- 164 Choudhury N, Neild G Thromboembolic complications in cyclosporin treated kidney allograft recipients. *Lancet* 1985; 2 606
- 165 Tiller D, Hall B, Horvarth J, et al Gout and hiperuricaemia in patients on cyclosporin and diuretics *Lancet* 1985, 1 453
- 166 Krupp P, Monka C Side-effect profile of cyclosporin A in patients treated for psoriasis *Br J Dermatol* 1990, 122 (suppl 36) 47-56
- 167 Lebwohl M, Zanoli M Psoriasis *Dermatol Clin* 1995, 4: 110-142
- 168 Goodman y Gilman Bases farmacológicas de la terapéutica Editorial Panamericana 7ª edición, 1988
- 169 Mazzanti G, Coloni L, De Sabbata et al Methotrexate and Cyclosporin Combined Therapy in severe Psoriatic Arthritis A pilot study *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1994, suppl 186 116-117
- 170 Jeffes E, Mc Cullough J, Pitelkow M, et al Methotrexate Therapy of psoriasis Differential sensitivity of proliferating lymphoid and epithelial cells to the cytotoxic and growth-inhibitory effects of methotrexate *J Invest Dermatol* 1995, 104. 183-188
- 171 Bhushan K, Sandipan D, Sanjeev H, et al Methotrexate in Childhood Psoriasis *Pediatr Dermatol* 1994, 11 271-273
- 172 Neuman M, Auerbach R, Feiner H, et al The role of liver biopsies in psoriatic patients receiving long term methotrexate treatment *Arch Dermatol* 1989, 125 1218-1224
- 173 Rau R, Karger T Liver biopsy findings in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis on longterm treatment with methotrexate *Arthritis Rheum* 1986, 29 576-580
- 174 Silverman A, Ellis C, Voorhees J Hipervitaminosis A syndrome A paradigm of retinoid side effects *J Am Acad Dermatol* 1987, 16 1027-1031
- 175 Ruíz R, Tamayo L and Orozco ML The use of retinoids in the pediatric patient *Dermatol Clin* 1998, 16 553-569
- 176 Orfanos C, Ehlert R, Gollnick H The retinoids A review of their clinical pharmacology and therapeutic use *Drugs* 1987, 34 459-466
- 177 Ellis C, Voorhees J Etretnate therapy *J Am Acad Dermatol* 1987, 16 267-270

- 178 Dicken C, Rochester M Retinoids A review J Am Acad Dermatol 1984, 11 541-545
- 179 Gollnick H Oral retinoids efficacy and toxicity in psoriasis Br J Dermatol 1996, 135 6-11
- 180 Pilkington T, Brogden R Acitretin A review of its pharmacology and therapeutic use Drugs 1992, 43 597-600
- 181 Rosinska D, Wolska H, Jablonska S, et al Etretinate in severe psoriasis of children Pediatr Dermatol 1988, 5 266-271
- 182 Ruiz R, Tamayo L Retinoids for keratinizing diseases and acne in children Dermatol Clin 1983, 1 433-438
- 183 Shelnitz L, Esterly N, Honig P Etretinate therapy for generalized pustular psoriasis in children Arch Dermatol 1987, 123 230-240
- 184 Salita A, Cunningham W, Leyden J, et al Isotretinoin treatment of acne and related disorders An update J Am Acad Dermatol 1983, 9 629-635
- 185 Hutton KP, Oranberg EK, Jacobs AH Childhood psoriasis Cutis 1987; 39 26-7
- 186 Kavli G, Farde GH, Arneson E, et al Psoriasis Familial predisposition and environmental factors Br Med J 1985, 291 999-1000
- 187 Kreuger GC, Eyre RW Trigger factors in psoriasis Dermatol Clin 1984, 2 373-81
- 188 Tzankou N, Bater-Zlatkow N, Lazarde AZ, et al Psoriasis and drugs Influence of tetracycline in the course of psoriasis J Am Acad Dermatol 1988, 19 629-32
- 189 Comaish S Ingram method of treating psoriasis Arch Dermatol 1965, 92 56-8
- 190 Lowe NJ, Ashton RE, Koudsi H, et al Anthralin for psoriasis Short-contact anthralin therapy combined with topical steroid and conventional anthralin J Am Acad Dermatol 1984, 10,69-72
- 191 Swinehart JM, Lowe NJ UVABA therapy for psoriasis: Efficacy with shortened treatment times with the combined use of coal tar, anthralin, and meatral halide ultraviolet machines J Am Acad Dermatol 1991, 24 594-7
- 192 Miller SA, Dykes KK, Plesky HF A single Salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cell Nucleic Acid Res 1988, 16 1215
- 193 Olerup O, Zetterquist H Hla DR typing by PCR amplification with sequence specific primers (PCR-SSP) In 2 hours an alternative to serologic DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantation Tissue Antigens 1992, 39 225.

- 194 Bunce M, O'Neil CM, Barnardo MC, Morris PJ, Welsh KI Phototyping comprehensive DNA typing for HLA-A, B, C, DRB1, DRB3, DRB4, DRB5 & DQB1 by PCR with 144 primer mixes utilizing sequence specific primers (PCR-SSP) *Tissue antigens* 1995, 46 355-367
- 195 Fernández-Viña MA, Moraes ME, Gao X, Moraes JR, Salatier I, Miller S, Tsai S, Sun Y, An J, Layrisse Z, Gazit E, Stasny P Alleles at four HLA class II loci determined by oligonucleotide hybridization and their associations in five ethnic groups *Immunogenetics* 1991, 34 299-312
- 196 Pérez R M Análisis del nuevo polimorfismo asociadas al complejo principal de histocompatibilidad Tesis de doctorado en Ciencias Biomédicas Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán 2000

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS.

No _____ Fecha _____

Nombre _____

Edad _____ Sexo _____

Grupo étnico 1) Mestizo mexicano 2) Otro

Escolaridad 1) Analfabeta 2) Primaria 3) Secundaria 4) Bachillerato 5) Técnica

Lugar de nacimiento _____

Fecha de nacimiento _____

D/ M / A

Lugar de residencia _____

Ocupación Estudiante _____ Otro _____

Origen abuela paterna _____

Origen abuelo paterno _____

Origen abuela materna _____

Origen abuelo materno _____

Origen madre _____

Origen padre _____



Antecedente familiar

Enf crónico degenerativa Si No Especifique _____

Enf tiroidea Si No Especifique _____

Enf colágeno vascular Si No Especifique _____

Enf dermatológica Si No Especifique _____

Otras, _____

Antecedente personal patológico

Enf Crónico-degenerativa Si No Especifique _____
Enf Tiroidea Si No Especifique _____
Enf Colágeno-vascular Si No Especifique _____
Enf Dermatológica Si No Especifique _____
Espondiloartropatías Si No Especifique _____
Otras _____

Medicamentos

1) Beta-bloqueadores 2) Antimaláricos 3) Litio 4) Indometacina 5) Esteroides

Padecimiento actual

Edad de inicio _____

Tiempo de evolución _____

Topografía _____

Morfología _____

Tratamientos previos 1) tópicos adecuados 2) tópicos inadecuados 3) sistémico adecuado 4) sistémico inadecuado

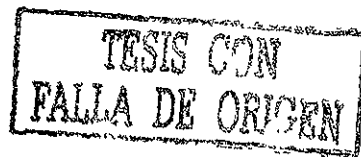
Respuesta a tratamiento 1) excelente 2) buena 3) regular 4) mala

DIANOSTICO CLINICO 1) Placas 2) Gotas 3) Piel cabelluda 4) Invertida 5) Palmo-plantar 6) Ungueal 7) Entrodérmica

Resultado de Biopsia _____

Paciente esporádico Si No

Familiares afectados Parentesco _____



CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACION.

México, D F a _____ de _____ de 2000 Yo _____ conozco el estudio que la Dra Ana Patricia Saucedo Rangel está realizando, titulado *Relación de psoriasis y antígenos de histocompatibilidad*, en el servicio de pediatría del Centro Dermatológico Pascua Y que para ello requiere la toma de una muestra de sangre, así como la realización de una biopsia (toma de un fragmento de una de las lesiones)

Estando conciente de que lo anterior no modificará mi enfermedad, ni se interpondrá con el tratamiento que para ésta se requiera

Y además quedo enterado que si es mi deseo salir del estudio en el momento que decida (previo aviso a la Dra Saucedo) no se verá afectada mi atención en este Centro Dermatológico

Firma del paciente

Firma del médico

Testigo

