

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

PATOGENIA DE LA PSORIASIS A LA LUZ DE LOS CONOCIMIENTOS ACTUALES

Dr. Israel Alfonso Trujillo,¹ Dra. María Antonia Díaz García,² Dr. Bartolomé Sagaró Delgado³ y Dr. Yiovanni Alfonso Trujillo⁴

RESUMEN

Se sabe que durante siglos la psoriasis ha representado un reto para los dermatólogos y que han sido numerosas las investigaciones para tratar de descubrir la alteración bioquímica primaria que conduce a esta dermatosis hiperproliferativa, sin embargo esto sigue siendo difícil de determinar, por lo que se considera hasta el presente de causa desconocida. Se hizo esta revisión para ofrecer los aspectos patogénicos más novedosos de esta entidad a la luz de los conocimientos actuales.

Descriptor DeCS: DERMATOPATIAS/patología; DERMATOPATIAS/genética; FACTORES DE RIESGO.

La palabra Psoriasis derivada del griego, etimológicamente significa: psor: prurito, iasis: estado.¹ Se define como una enfermedad inflamatoria crónica y recidivante de la piel, caracterizada por pápulas y placas eritematoescamosas, de características clínicas variables.^{2,5} Puede presentarse con gran variación en la severidad y distribución de las lesiones, aunque por lo general muestran cierta predilección por determinadas zonas.^{2,4} Habitualmente, las lesiones son tan características que es sencillo establecer el diagnóstico clínico.^{2,6,7} Hay hiperplasia epidérmica y queratopoyesis

acelerada.^{2,4,6,7} Hasta el presente se considera de causa desconocida, con base genética e inmunomediada, donde influyen factores ambientales y psicosomáticos.^{2,4,8-11}

Esta enfermedad tiene ocurrencia universal.²⁻⁴ Su frecuencia en la población mundial oscila entre el 0,1 y el 6 %, afecta al 2 % de la población europea y del 1 al 2 % de la norteamericana y la cubana.²⁻⁶ Se halla por igual en ambos sexos.^{4,6,7} Es más frecuente en la raza blanca que en la negra y mongoloide, rara en los indios.^{1,2,4,6} El pico de edad de comienzo es en la segunda década de la vida, el promedio de edad de

¹ Especialista de I Grado en Dermatología. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras."

² Especialista de II Grado en Dermatología. Profesora Asistente. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras."

³ Doctor en Ciencias. Especialista de II Grado en Dermatología. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras."

⁴ Especialista de I Grado en Cardiología. Instituto Nacional de Cardiología.

su presentación es los 27 años,^{12,13} pero puede aparecer a cualquier edad, desde el nacimiento hasta la vejez.^{2,5,7}

Tiene un comportamiento bimodal, según: la edad de presentación, los antecedentes genéticos y la evolución clínica. Se clasifica, según Christopher, en tipos I y II (forma juvenil y del adulto).^{6,11} El tipo I (juvenil) aparece más temprano, antes de los 40 años, la edad promedio de su aparición es los 20 años, hay antecedentes familiares, relación con HLA (definitiva con Cw6 [85 %] y posible con B13, B17), tiende a ser más generalizada, resistente a tratamiento y grave.⁶

El tipo II (del adulto) es de aparición tardía, después de los 40 años, alrededor de los 60 años como promedio, rara vez hay antecedentes familiares, no hay relación con HLA, la evolución clínica es benigna.⁶

Se considera una enfermedad hiperplásica de la epidermis,¹⁴ con recambio de 8 a 12 veces superior al de la piel normal.¹⁵⁻¹⁷

FACTORES QUE SE SUGIEREN EN SU ORIGEN

FACTOR GENÉTICO

El factor genético es uno de ellos.^{4,6,15} Este se sustenta en la tendencia de la enfermedad de transmitirse de forma hereditaria,^{14,18} de este modo se formula una “hipótesis de marco,” la cual afirma que existe una aberración en toda la piel de los pacientes con psoriasis, que se modifica para dar lugar a la expresión de la enfermedad por la acción de factores circulantes.¹⁸

Numerosos estudios apoyan la base genética en el origen de la psoriasis, basados en las observaciones de la incidencia familiar,^{19,20} concordancia del 70 % en los gemelos homocigóticos y del 20 % en los

dicigóticos²¹⁻²³ y la asociación con los HLA de clase I: B13, B17, B37, Cw6 y de clase II DR7,^{21,24} que respaldan la existencia de un modelo de herencia de *locis* múltiples en esta enfermedad.¹⁸

Como no se ha encontrado un grupo HLA específico que supere el 70 % de prevalencia en la psoriasis, se plantea que existe una “heterogeneidad genética” en los procesos que regulan la respuesta ante los fenómenos que desencadenan la enfermedad.¹⁸

Con esta base, *Elder*¹⁰ establece una hipótesis donde plantea que la psoriasis se desencadena al formarse complejos de diferentes moléculas HLA con distintos antígenos, lo cual activa vías inflamatorias comunes que conducen a la expresión fenotípica de esta entidad.

Otra posibilidad que se plantea es que estas moléculas de HLA tengan uno o varios lugares de fijación como un “epitope compartido” a antígenos diferentes capaces de desencadenar la psoriasis.¹⁸

Tomfohrde y otros²⁵ describieron un *locus* de “vulnerabilidad a la psoriasis”, que se localiza en el extremo distal del cromosoma 17 q, al que se señala un alto grado de probabilidad de corresponder a un *locus* que contiene el gen para al menos algunos casos de la enfermedad.²⁵⁻²⁷ El profesor italiano *Giuseppe Fabrizi* plantea que en su país se encuentra en el cromosoma 1 (comunicación personal).

En relación con este factor genético, como factor indispensable para que el individuo enferme de psoriasis, lo presentan como un modelo “oligogénico”, en el que además de existir una aberración intrínseca en la piel de las personas vulnerables, hay un defecto en su sistema inmune, sin el cual tampoco se expresaría la enfermedad.¹⁸

La intensa relación existente entre la psoriasis y determinados HLA,^{21,24,28-30} la invasión de células mononucleares antes que se produzca la hiperplasia epidérmica en

una placa en evolución³¹⁻³⁵ y la extraordinaria eficacia de la ciclosporina A inmunosupresora de células T en el tratamiento,^{18,36,37} ponen de manifiesto claramente que la psoriasis es una enfermedad de mediación inmunológica.^{18,28,30,32}

FACTORES INMUNOLÓGICOS

Se ha sugerido que la psoriasis es una enfermedad antígeno dependiente.² Ciertos auto o aloantígenos atraen las células presentadoras de antígenos (APC, del inglés: *antigen presenting cell*): macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans CD1a-, así comienza la cascada de fenómenos inmunológicos, que dan lugar al cuadro clínico de esta enfermedad.^{2,6,15,18} Las APC tienen la capacidad de reconocer las sustancias extrañas al organismo, por que expresan en su superficie el HLA de clase II.^{18,38} Inmediatamente después comienza el proceso de fagocitosis, se emiten pseudópodos hacia ambos lados del antígeno y se forma una cavidad con antígenos en su interior. Al unirse estos pseudópodos engloban a los antígenos dentro de una vesícula fagocítica o fagosoma. Posteriormente, los lisosomas de los APC se unen al fagosoma, se forma ahora la vesícula digestiva o fagolisosoma. Los lisosomas comienzan a verter sus enzimas proteolíticas y lipasas, destruyen antígenos. Algunas partículas antigénicas no destruidas son liberadas al exterior, quedan fijadas a la membrana plasmática de la APC, en forma de antígeno de superficie.^{21,38,39} Simultáneamente a este proceso, las APC liberan varias citosinas, como las que se presentan en la figura 1.

El factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF, del inglés: *granulocyte-monocyte colony stimulating factor*), factor estimulador de colonias de monocitos (M-CSF, del inglés:

monocyte colony stimulating factor), factor estimulador de granulocitos (G-CSF, del inglés: *granulocyte colony stimulating factor*), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a, del inglés: *tumor necrosis factor-a*), son los que atraen los monocitos y neutrófilos a la epidermis, contribuyendo así a la formación de las micropústulas espongiiformes de Kogoj y los microabscesos de Munro.^{4,8,28,38} Además, libera las interleucinas (IL): IL-1, IL-6, IL-8.

La IL-1, también conocida como factor activador de linfocitos, activa los linfocitos T y B, aumenta la expresión de superficie de las proteínas del HLA de clase II y receptores de superficie para el interferón gamma (IFN- γ) en la APC.^{21,38} La IL-6 estimula la secreción de inmunoglobulinas y la proliferación de los queratinocitos.^{21,37,38} La IL-8, cuyas funciones son: activar a los polimorfonucleares, quimiotaxis para los linfocitos T, estimula en estos últimos la expresión de las moléculas de adhesión intercelular de tipo integrinas: molécula 1 asociada a la función linfocitaria (LFA-1, del inglés: *lymphocytes function associated molecule 1*) y antígeno muy tardío 4 (VLA-4, del inglés: *very late antigen 4*) y de la proteína de membrana CD28 (CD, del inglés: *cluster of differentiation*), en la superficie celular.^{10,21,38} Por otra parte, la APC expresa en su superficie la molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1, del inglés: *intercellular adhesion molecule 1*)^{21,38} y la molécula coestimulante B7.^{21,38}

Gracias a la expresión de las moléculas de adhesión intercelular en la superficie de las APC y del linfocito T inactivado, estas 2 células se unen (ICAM-1 con LFA-1 y VLA-4, molécula coestimulante B7 con CD28) y se procede a la activación de la última.^{2,21,38} El linfocito T para activarse necesita la acción conjunta de: IL-1 y la presentación del antígeno mediante la fijación del mismo en las bolsas de unión de

las moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor del organismo (MHC, del inglés: *major histocompatibility complex*) de clase II de la APC, o sea el linfocito T inactivado no expresa el HLA de clase II, no reconoce al antígeno si no está unido al HLA de clase II (complejo antígeno-HLA II) de la APC.^{21,38,39}

Los datos a favor de un papel clave de los linfocitos T en la patogenia de la psoriasis son inmensos. Histológicamente, la activación del infiltrado de los linfocitos T de la dermis precede a la proliferación

epidérmica.^{2,4,15,18} La mayoría de los autores, apoyados en numerosos estudios con anticuerpos monoclonales, plantean que el infiltrado inflamatorio en la piel está predominantemente constituido por linfocitos T auxiliares CD4 (cooperadores o auxiliares) y escasos CD8 (supresores o citotóxicos) no activados, durante los estadios iniciales y en placas activas de la enfermedad, predominan activados los linfocitos CD8. El índice CD4/CD8 es más alto en la piel que en la sangre du-

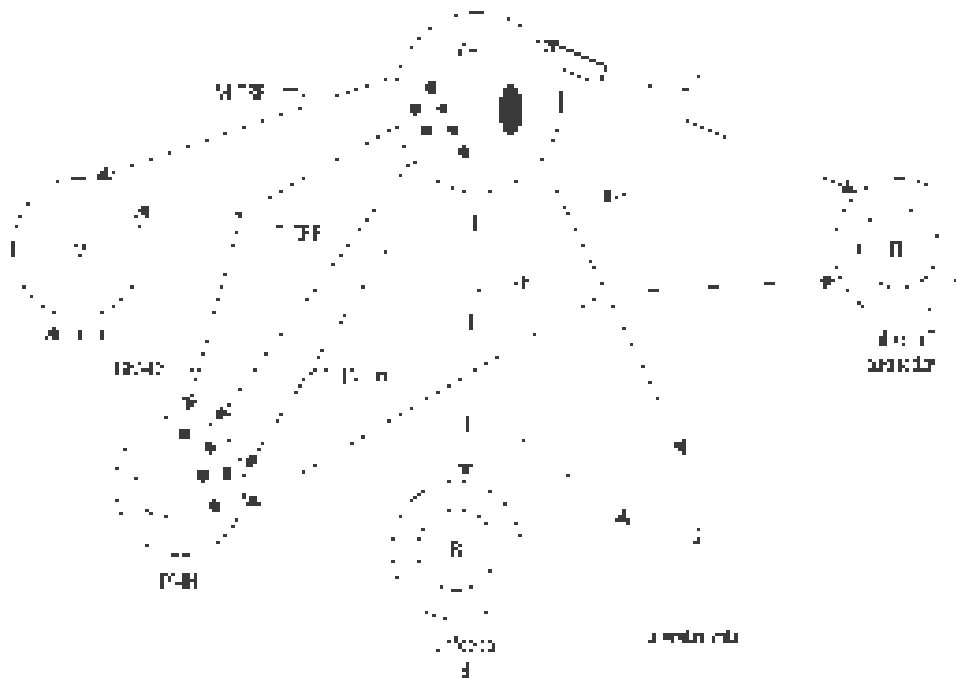


Fig. 1. Las monoquinas liberadas por la célula presentadora de antígeno (APC) interactúan con el linfocito T inactivado, activándolo y estimulándolo a producir citoquinas y a proliferar. Las monoquinas liberadas por el linfocito T activado interactúan con la célula presentadora de antígeno (APC) y con otras células de la piel, estimulando su proliferación y activación.

FIG. 1. Monoquinas liberadas por la célula presentadora de antígeno.

rante la fase activa de la enfermedad, lo cual indica un reclutamiento selectivo de las células CD4 en la piel del paciente psoriático.^{2-7,15,30}

Al linfocito T CD4 activado por la APC y la IL-1 se le denomina auxiliador o ayudador 1 (th-1, del inglés: *helper 1*), expresa en su superficie receptores para la IL-2, libera: IL-2, IFN- γ y factor de necrosis tumoral beta (TNF- β , del inglés: *tumor necrosis factor- β*). Estas citosinas son consideradas de tipo 1 (fig. 2).^{2,15,21,38}

Al unirse la IL-2 (factor de crecimiento de linfocitos T) a su receptor, induce:

división, proliferación y maduración de los linfocitos T, lo cual origina los linfocitos T CD4 (th-2) y CD8.^{15,21,38} Además estimula la proliferación de los queratinocitos y el aumento del desarrollo de los linfocitos B.³⁸

El IFN- γ induce la expresión por parte de los queratinocitos de la ICAM-1 y de MHC-1 de clase II, que facilita su adherencia a las células T y permite la presentación de antígenos, respectivamente, es un potente activador de los macrófagos.^{21,38} El TNF- β atrae polimorfonucleares al sitio de la lesión.^{21,38}

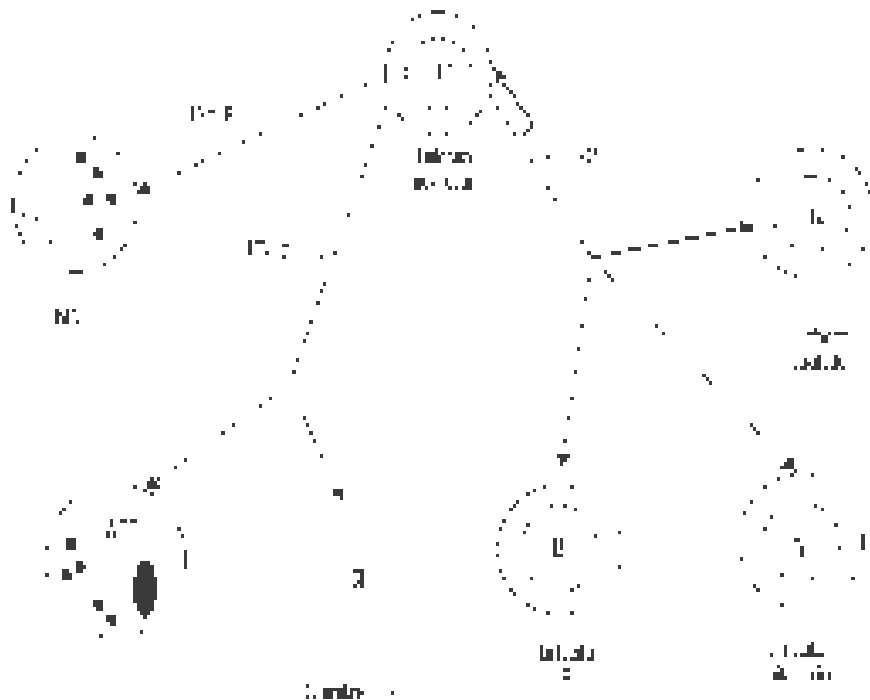


Fig. 2. Linfocinas liberadas por el linfocito T auxiliador.

El linfocito CD4 (th-2) libera citosinas de tipo II: IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10.^{2,15,21,28,38}

La IL-3 es el factor estimulador de colonias múltiples, de: macrófagos, neutrófilos, células cebadas, megacariocitos y célula madre mieloide.^{28,38} Además, estimula el desarrollo de los linfocitos B y T.^{2,38}

La IL-4 estimula la producción del factor estimulador de colonias de granulocitos y de macrófagos, estimula en el timo la expresión de las moléculas CD4 y CD8 en los linfocitos T en proceso de maduración. Además, incrementa la proliferación y expresión en los linfocitos B, el HLA clase-II. También facilita el crecimiento de los mastocitos.^{2,38}

La IL-5 facilita la diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas e incrementa la producción de anticuerpos del tipo IgM e IgA.^{21,38}

La IL-10 es también denominada factor inhibidor de la síntesis de citosinas. Es capaz de frenar la producción del IFN- γ por el linfocito T CD4 (th-1).^{38,39}

La interacción entre estas citosinas con actividades de regulación positiva o negativa sobre las vías bioquímicas hacen que la actividad biológica pueda amplificarse o reducirse intensamente. El resultado de ello es una compleja red de bucles de retroacción positivo y negativo, lo cual constituye una explicación posible del curso clínico fluctuante de la psoriasis.^{21,40}

Algunas de estas citosinas, por ejemplo las IL-2, IL-6, IL-8, pueden estimular la activación y proliferación de los queratinocitos.^{2,21,38}

Los queratinocitos desempeñan una función fundamental en la génesis de la psoriasis, ya sea iniciando o contribuyendo al mantenimiento de este proceso. Ellos se activan gracias a la acción de las citosinas liberadas por los linfocitos T en la piel.^{21,41} Su papel como APC está en controversia.

Los que la apoyan se basan en la presencia de la expresión de MHC clase II por parte de los queratinocitos en la epidermis psoriática, hecho poco común.^{21,42}

Una vez activados los queratinocitos, incluso por estímulos inespecíficos,²¹ liberan una red de citosinas, las cuales son: IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, TNF- α , GM-CSF, factor de crecimiento epidérmico (EGF, del inglés: *epidermal growth factor*) y factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α , del inglés: *transforming growth factor- α*).^{2,21,38}

Las IL-6 e IL-8 potencian la acción del TGF- α .^{2,15} Todas estas citosinas, más el EGF y la IL-2 inducen el aumento del ritmo de proliferación celular hasta 12 veces y de las fracciones de cultivo de 60 a 100 % asociado a la disminución del tiempo del ciclo celular de 311 a 36 h.^{2,3,21}

Otros autores plantean que en las placas de psoriasis activa, existe predominio de los linfocitos T CD8 intraepidérmicos, los cuales son activados por linfocitos T CD4 intradérmicos,¹¹ a través de la IL-2 y la presentación del complejo antígeno-HLA I por queratinocitos y/u otras líneas celulares. Las CD8 expresan proteínas de gránulos citotóxicos GMP-17,³⁵ sin embargo, esto para la mayoría de los autores ocurre en la fase regresiva de la enfermedad, donde los CD8 liberan toxinas que destruyen al antígeno y a la célula diana (muerte citotóxica), con lo cual termina el estímulo inmunológico.^{3,4,21,38}

La aparición de un infiltrado inflamatorio dérmico y epidérmico, como se observa en las lesiones psoriáticas activas, requieren un reclutamiento de los leucocitos de los vasos periféricos.^{21,38} Normalmente existe flujo axial de la sangre (elementos formes hacia el centro y el plasma hacia la periferia). Gracias a las interacciones altamente específicas entre los leucocitos y las células endoteliales ocurren los procesos de marginación, diapedesis y quimiotaxis,^{21,38}

que son reguladas con la expresión de las moléculas de adherencia celular.²¹ En la psoriasis participan 3 grupos: Selectinas (P y E); la familia de los supergenes de las inmunoglobulinas, que incluye ICAM-1, ICAM-2 y la molécula 1 de adherencia de células vasculares (VCAM-1, del inglés: *vascular cell adhesion molecule 1*); las integrinas, que incluyen la LFA-1 y VLA-4.^{21,38}

La expresión de la selectina P en el endotelio es estimulada por la presencia de trombina, histamina, factores del complemento, neuropéptido P. Recluta leucocitos durante escasos segundos,^{21,38} pero su actividad es continuada por la selectina E, cuya inducción para su expresión en el endotelio vascular está regulada por la IL-1, TNF- α y el lipopolisacárido bacteriano. Actúa ligando neutrófilos, eosinófilos y linfocitos, al unirse a su antígeno de superficie leucocitario Sialil Lewis X.^{21,43}

La VCAM-1 se expresa en el endotelio vascular, su inducción es regulada por la IL-1, el TNF- α y el IFN- γ . La ICAM-1 se expresa en el endotelio vascular, los queratinocitos y APC. Es regulada positivamente por la acción de la IL-1, TNF- α y el IFN- γ . La ICAM-2 se expresa de igual manera en el endotelio de pacientes con psoriasis o sin ellas. Estas 3 moléculas se fijan a sus respectivos ligandos en los linfocitos T, las integrinas: LFA-1, VLA-4.^{15,21,29,38,43}

Existe además aumento de la proliferación de las células endoteliales en los capilares venosos de la dermis papilar, los cuales se encuentran: dilatados, tortuosos, con aumento de la permeabilidad. Esto se debe a la acción simultánea de 3 moléculas angiogénicas: factor de crecimiento fibroblástico (FGF, del inglés: *fibroblast growth factor*), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, del inglés: *vascular endothelial growth factor*) y el TGF- α .²¹

Otros estudios realizados que apoyan el factor inmunológico son los que han encontrado alteraciones en la inmunidad humoral, incluyendo aumento en los niveles séricos de IgA, IgE, IgG, factores anti IgG, inmunocomplejos circulantes. Anticuerpos de tipo IgG, contra el estrato córneo se detectan en el suero humano normal, pero sin fijarse a la piel, sin embargo es capaz de unirse tanto *in vivo* como *in vitro* con la escama psoriática. Por lo tanto, se deduce que los determinantes antigénicos del estrato córneo normalmente están escondidos y que las psoriasis se vuelven disponibles, se unen a los anticuerpos, activan el complemento y originan factores quimiotácticos, responsables de la migración leucocitaria epidérmica.²¹

Los linfocitos B se activan por 4 vías:³⁸

1. Reconocimiento directo del antígeno sin necesidad de la APC.
2. Contacto directo con el linfocito T, esto se conoce como activación de la célula B espectadora.
3. Acción de citoquinas liberadas por linfocitos T auxiliares.
4. Presentación del antígeno por el linfocito T CD4 (th 1).

Como muchas otras entidades de base inmunogenética, solo una pequeña parte de los individuos “marcados” llegan a padecer la enfermedad, es necesaria la presencia de otras condiciones para su desarrollo “factores desencadenantes” o de “riesgo”.^{44,45}

FACTORES INFECCIOSOS

El factor desencadenante más conocido es el infeccioso. La asociación entre una infección por estreptococos beta hemolíticos del grupo A es significativa en individuos que presentan un primer brote de psoriasis guttata.^{15,46,47}

Las toxinas de estas bacterias son capaces de estimular al linfocito T y unirse a su receptor (TCR, del inglés: *T cells receptor*), fracción V β , sin relación con las regiones D y J o con la cadena alfa del TCR, actúan como superantígenos, sin necesidad de ser procesados por las APC^{9,21,38,48} e interactúan con el HLA de ésta fuera de la hendidura fijadora del antígeno,³⁸ puesto que los superantígenos reconocen el segmento V β , pero no los otros componentes del dímero TCR alfa/beta. Un superantígeno tiene la propiedad de activar del 1 al 10 % de las células T periféricas. Esto constituye un orden de magnitud mayor aún que en el antígeno convencional más potente (fig. 3).³⁸

Otros gérmenes que pudiesen actuar como factores desencadenantes de un brote son: HIV,⁸ *Staphylococcus aureus*,⁹ candidiasis.^{15,21}

FACTORES PSICOLÓGICOS

El estrés emocional exagera la enfermedad.^{21,49,50} Farber y otros¹⁴ plantean la hipótesis de que como consecuencia de traumatismos físicos o emocionales se libera extraneuralmente, en la piel un neuropéptido sensitivo (sustancia P). Esta sustancia actúa sobre los mastocitos, neutrófilos, linfocitos y macrófagos. Al fijarse a los mastocitos induce a su degranulación, con la

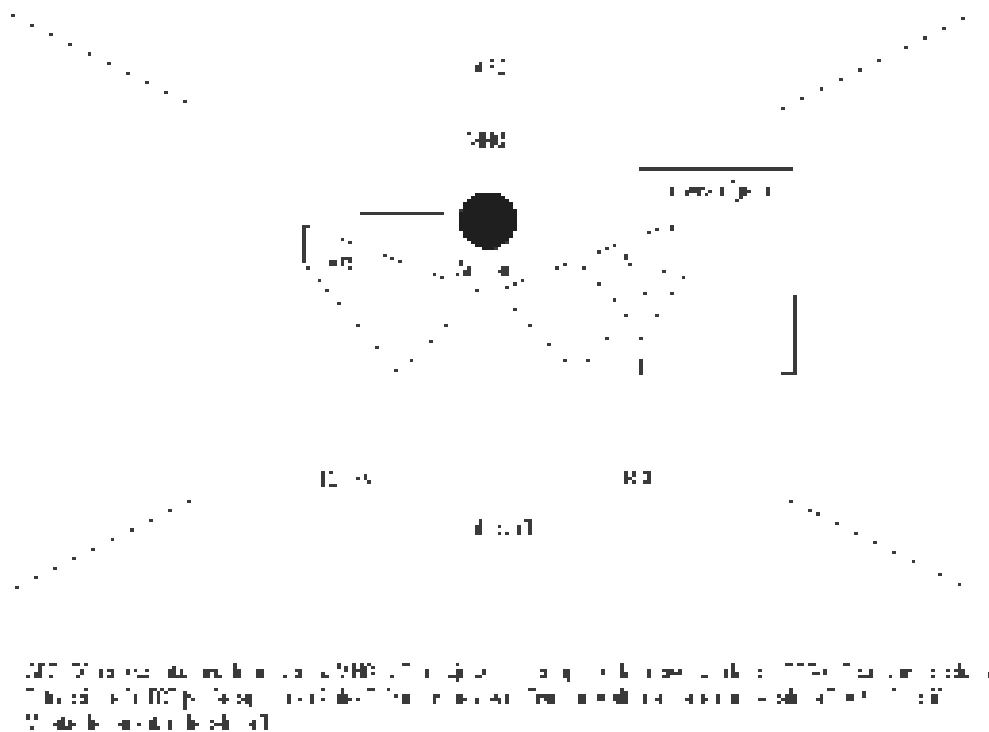


FIG. 3. Modelo de interacciones entre receptor de células T, complejo de histocompatibilidad mayor de clase II y un superantígeno. Tomado de: Stites DP, Terr AI, Parslow TG. Inmunología básica y clínica. 8 ed. México: Editorial El Manual Moderno, 1997:55-60; modificado por Alfonso Trujillo Israel.

liberación de mediadores inflamatorios. Induce la expresión de la selectina P y E, la proliferación de linfocitos T, la producción de IL-1, GM-CSF y síntesis de ADN por los queratinocitos (fig. 4).

FACTORES FÍSICOS

En los pacientes psoriáticos, en los sitios de trauma, se reproducen las lesiones

específicas de la enfermedad (fenómeno isomórfico de Koebner).^{2,3,15} Las hipótesis que tratan de explicar este fenómeno plantean que al ocurrir el daño cutáneo se liberan 2 citosinas: factor de crecimiento de origen plaquetario (PDGF; del inglés: *platelet-derived growth factor*) y TGF- α por los queratinocitos (fig. 5).

El PDGF induce la producción de IL-6 y de la proteína 1 quimioatrayente monocitaria (MCP-1, del inglés: *monocyte*

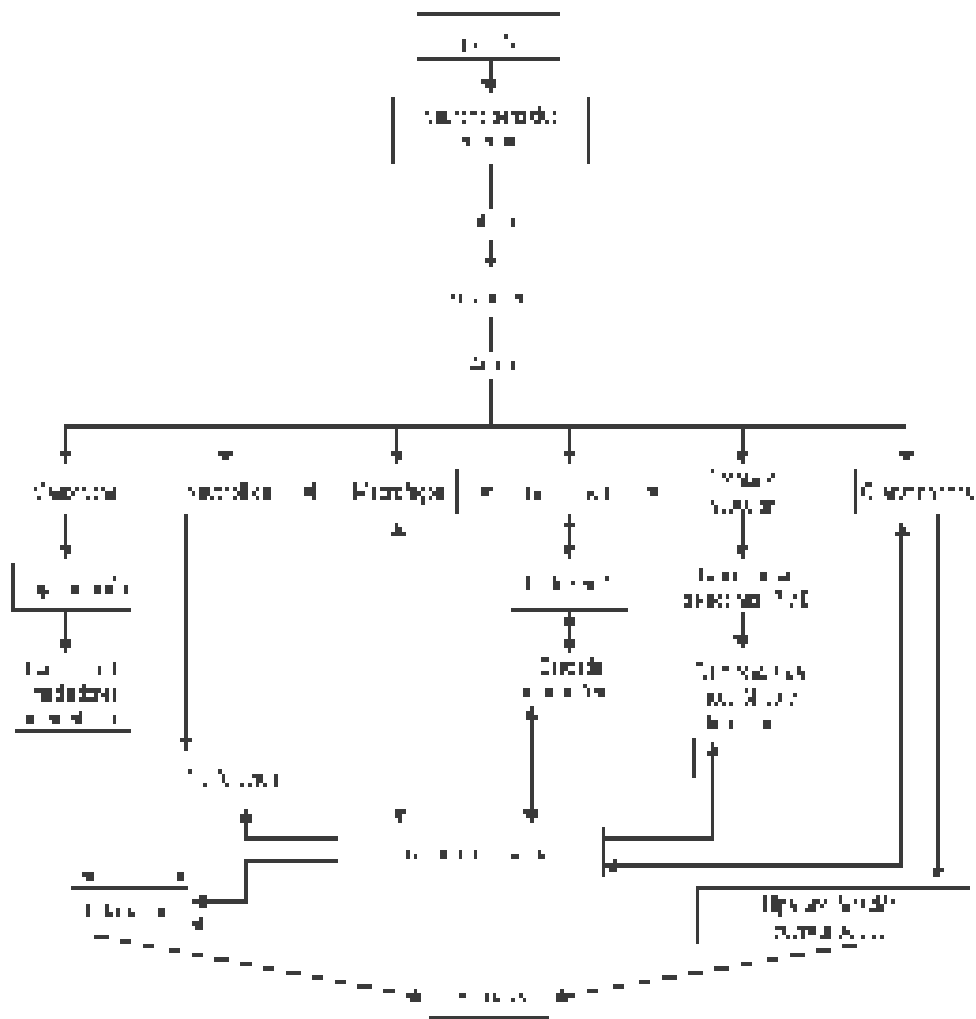


FIG. 4. Hipótesis acerca de la relación entre el estrés y la exacerbación de la psoriasis.

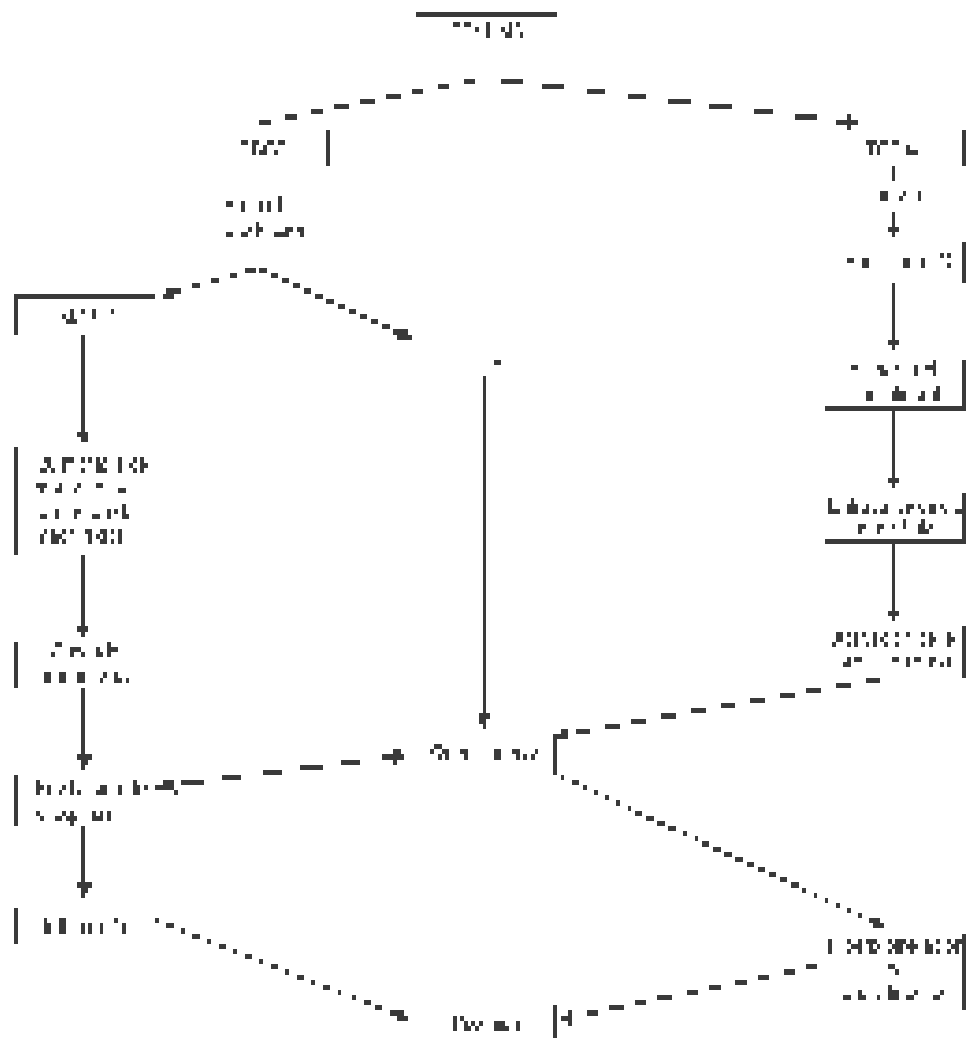


FIG. 5. Hipótesis acerca del origen del fenómeno isomórfico de Koebner en la psoriasis.

chemotactic factor 1), la cual estimula la quimiotaxis de monocitos y formación de macrófagos. La IL-6 estimula la proliferación de los queratinocitos. Por su parte, el TGF- α induce activación de la fosfolipasa C,

la cual aumenta el diacilglicerol, que causa la entrada de calcio a la célula y activa la proteinquinasa, cuya función es la de estimular la producción de los queratinocitos y producción de citosinas por los mismos.^{15,18,21,51}

FACTORES BIOQUÍMICOS

Se ha demostrado la presencia de niveles elevados de ácido araquidónico y algunos de sus metabolitos por la vía de la lipoxigenasa: leucotrieno B₄ (LT B₄), 12-hidroxeicosatetranoico (12-HETE) y por la vía de la ciclooxigenasa: prostaglandinas E₂, F₂- α (PG E₂, PG F₂- α) en las placas de psoriasis. Los eicosanoides y el LT B₄ inducen la proliferación de los queratinocitos y ejercen fuertes quimiotaxis sobre los leucocitos polimorfonucleares, la cual induce sobre la piel normal formación de microabscesos, similares a los de Munro.⁴

Numerosos estudios sugieren la posibilidad de la existencia de un sistema de AMPc defectuoso, asociado a niveles elevados de GMPc. El AMPc intracelular inhibe la degranulación de los mastocitos y por tanto, la liberación por estos de varios mediadores inflamatorios como: histamina, bradiquinina, prostaglandinas, leucotrieno

B₄ y factor activador de plaquetas. Varios fármacos pueden exacerbar o atenuar la psoriasis al actuar sobre los niveles de AMPc mediante la inhibición o activación de las enzimas que promueven su origen o su degradación.^{3,21,38}

El factor de activación plaquetaria (PAF, del inglés: *platelet activating factor*) también se encuentra elevado, es un mediador orgánico lipídico, que se libera por las células cebadas, plaquetas activadas y otros tipos de células activadas. Recibió su nombre originalmente por su propiedad de activar plaquetas, pero desde entonces se ha encontrado que tiene otros muchos efectos inflamatorios que incluyen la propiedad de originar activación y degranulación de neutrófilos y eosinófilos.^{21,38}

Otros factores de riesgo o desencadenantes de la exacerbación de la psoriasis son: ciertos hábitos tóxicos,⁵²⁻⁵⁴ factores endocrinos,^{3,4,7} metabólicos,^{3,4,7} climatológicos^{1,4} y determinados fármacos.^{4,15}

SUMMARY

Psoriasis has been a challenge for dermatologists for centuries and numerous investigations have been made to try to discover the primary biochemical alteration that produces this hyperproliferative dermatosis. However, it is still difficult to determine and that's why its cause is unknown nowadays. This review was made to show the newest pathogenic aspects of this entity to the light of the present knowledge.

Subject headings: SKIN DISEASES/pathology; SKIN DISEASES/genetics; RISK FACTORS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Falabella R, Escobar CE, Giraldo N. Fundamentos de medicina. Dermatología. 5 ed. Medellín:Ediciones Rojo, CIB, 1997:221-4.
2. Zivkovic D. Psoriasis-a dermatological enigma. Acta Med Croat 1998;52(4-5):199-202.
3. Ferrándiz C, Ribera M. Dermatología. Madrid:Editorial Mosby, Doyma Libros, 1996:149-55.
4. Puig LI. Psoriasis infantil. Immunology in medical practice. VII. Psoriasis. Ned Tijdschr Geneesk 1998;142(6):322-3.
5. Haanen C, Vermes I. Immunology in medical practice. VII. Psoriasis. Ned Tijdschr Geneesk. 1998;142(6):322-3.
6. Arenas R. Dermatología. Atlas. Diagnóstico y tratamiento. 2 ed. México:Editorial McGraw-Hill Interamericana, 1996:415-9.
7. Orkin M, Maibach HI, Dahl MV. Dermatología. México:Editorial El manual moderno, 1994:591-8.

8. Mallon E, Young D, Bunce M, Gotch FM. HLA-Cw*0602 and HIV-associated Psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;139(3):527-33.
9. Leung DY, Hauk P, Strickland I, Travers JB, Norris DA. The role of superantigens in human diseases: therapeutic implications for the treatment of skin diseases. *Br J Dermatol* 1998;139(Suppl 53):17-29.
10. Elder JT, Neir RP, Guo SW. The genetics of psoriasis. *Arch Dermatol* 1994;130:216-24.
11. Christopher E. The management of psoriasis. *ODYSSEY* 1998;4(1):28-29.
12. Fitz P. *Dermatología en medicina general*. 4 ed. Buenos Aires:Editorial Médica Panamericana, 1997:515-41.
13. Sousa A, Miguelote M. Algumas reflexões sobre a incidência e custos da psoríase. Arigo original. *Psoríase em revista*. Lisboa:Ediciones MEDISA Porto, 1994:9-14.
14. Farber EM, Nickoloff BI, Recht B. Stress, symmetry and psoriasis. Possible role for neuropeptides. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:305.
15. Ocaña SJ, Wilhelmi CD. Psoriasis. En: *Dermatología de Camacho*. Madrid:Editorial Drug Farma, 1996:145-61.
16. Jordá E. Psoriasis. Actualizaciones temáticas en dermatología. Madrid:Ediciones Madaus, 1994:7-9.
17. Lizuka H. Epidermal remodeling in Psoriasis (II): a quantitative analysis of the epidermal architecture. *J Invest Dermatol* 1997;109(6):806-10.
18. Kanduce DP, Krueger JG. Patogenia de la psoriasis. Conceptos actuales. *Clin Dermatol* 1996;4:787-99.
19. Matthews D, Fry L, Powlws A, Weissenbach J, Williamson R. Evidence that a locus familial psoriasis maps to chromosome 4q. *Nat Genet* 1996;14:231-3.
20. Henseler T, Lenk W, Jenisch S. HLA class I haplotypes in multiplex families with type I psoriasis. *J Invest Dermatol* 1996;106:953.
21. Griffiths WT, Christopher EM, Voorhees JJ. Inmunopatogenia e inmunoterapia de la psoriasis. *Clin Dermatol* 1996;4:805-13.
22. Rivas MV, Jarvis ED. Identification of aberrantly regulated genes in diseased skin using the DNA differential display technique. *J Invest Dermatol* 1997;108(2):188-94.
23. Trembath R, Clough L, Frodsham A, Terwilliger J, Rosbotham J, Barker J. A complete genomic search for susceptibility loci in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1996;106:901.
24. Ikäheimo I, Silvannoinen-Karvonen J, Järvinen Y. Immunogenetic profile of psoriasis vulgaris: association with haplotypes A2, B17, DR7. *Arch Dermatol Res* 1996;288:363-7.
25. Tomfohrde J, Silverman A, Barnes R. Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to the distal end of human chromosome 17q. *Science* 1994;264:1141-5.
26. Botta A, Samprini S, Nudo M. Lack of evidence for a psoriasis susceptibility gene on chromosome 17 in the three-generations Italian families. *Br J Dermatol* 1996;135:838.
27. Burden AD, Javed S, Hodking M, Arngrimsson R, Connor M, Tillman DM. Linkage to chromosome 6p and exclusion of chromosome 17q in familial psoriasis in Scotland. *Br J Dermatol* 1996;135:827.
28. Guilhou J. Immunopathogenesis of psoriasis: news and old concept. *Dermatology* 1998;197(4):310-2.
29. Boer OJ de, Verhagen VA. Celular interactions and adhesion molecules in psoriatic skin. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1994;186:15-8.
30. Barna M, Snijdwint FG. Characterization of lesional psoriatic skin T lymphocyte clones. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1994;186:9. II.
31. Rie MA de, Boss JD. Immunological aspects of psoriasis. *Neth Med* 1998;53(3):143-4.
32. Barker JN. Psoriasis as a T cell-mediated autoimmune disease. *Hos Med* 1998;59(7):530-3.
33. Szabo SK, Hammerberg C. Identification and quantitation of interferon-gamma producing T cells in psoriatic lesions: localization to both CD4+ and CD8+ subsets. *J Invest Dermatol*. 1998;111(6):1072-8.
34. Foss FM, Salch MN, Krueger JG, Nichols JC, Murphy JR. Diphtheria toxin fusion proteins. *Curr Top Microbiol Immunol* 1998;234:63-81.
35. Austin LM, Coven TR. Intraepidermal lymphocytes in psoriatic lesion are activated GMP-17 (TIA-1)+ CD8+ CD3+CTLs as determined by phenotypic analysis. *J Cutan* 1998;25(2):79-88.
36. Amerio P, Gravante M, Andreassi M, Masci S. Cyclical immunotherapy in patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1994;186:101-2.
37. Krueger K. Use of cyclosporin A in chronic polyarthritis and other rheumatic diseases. *Z Rheumatol* 1995;54(2):89-95.
38. Stites DP, Terr AI, Parslow TG. *Inmunología básica y clínica*. 8 ed. México:Editorial El manual moderno, 1997:55-60.
39. Mitra RS, Judge TA, Nestle FO. Psoriatic skin-derives dendritic cell function in inhibited by exogenous IL-10. Differential modulation of B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) exoressuón. *J Immunol* 1995;154:2668-77.

40. Etehad P, Greaves MW, Wallach D. Elevated tumor necrosis factor- α biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 1994;96:146-51.
41. Nagpal S, Thacher SM, Patel S. Negative regulation of two hyperproliferative keratinocyte differentiation markers by an RAR – selective retinoid: insight into the mechanism of retinoid action in psoriasis. *Cell Growth Differ* 1996;7:1783-91.
42. Elder CA, Moor M, Chang CT. Efficacy and pharmacokinetics of two formulations of Ciclosporine A in psoriatic patients. *J Clin Pharmacol* 1995;35:865-75.
43. Akagi Y, Kimura T. Role of adhesion molecules in tonsillar focal infection. *Nippon Jibiinkoba Gakka* 1998;101(8):1038-46.
44. Elder JT, Nair RD, Voorhees JJ. Epidemiology and the genetics of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1994;102:245-75.
45. Orem A. The relationship between nitric oxide production and activity of the disease in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 1997;133(2):1606-7.
46. Stern RS. Epidemiología de la psoriasis. *Clin Dermatol* 1996;4:779.
47. Christophers E, Kiene P. Psoriasis guttata y psoriasis en placa. *Clin Dermatol* 1996;4:818-9.
48. Finch PW, Murphy F, Cardinale I, Krueger JG. Altered expression of keratinocyte growth factor and its receptor in psoriasis. *Am J Pathol* 1997;151(6):1619-28.
49. Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. *Br J Dermatol* 1996;135(4):533-7.
50. Abadie M, Kent G, Gawkvodger D. Relación entre stress e inicio y exacerbación de la psoriasis y otras patologías cutáneas. *B J Dermatol* 1994;130:199-203.
51. Ginsburg IH. Aspectos psicológicos de la psoriasis. *Clin Dermatol* 1996;1:865-72.
52. Duvivier A. Atlas de Dermatología. 2 ed. Londres:Editorial Mosby, Doyma Libros, 1995:53-9.
53. Poikolaiman K, Reunala T, Karvonen J. Smoking alcohol and life events related to psoriasis among women. *Br J Dermatol* 1994;130:473-7.
54. Alonso EA, Martín VJ. Revisiones en Dermatología II. Madrid:Fundación Salud y Comunicación, 1996:18-20.

Recibido: 25 de abril del 2000. Aprobado: 29 de septiembre del 2000.

Dr. *Israel Alfonso Trujillo*. Hospital Clínicoquirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.