

## SOBRE LA PATOGENIA DE LA PSORIASIS

*Dr. Mauricio Gohman Yahr\**

La psoriasis es una enfermedad muy importante por el número de personas que la padecen y por el sufrimiento que en ellas produce (Ver La Visión del Paciente en este número).

Aparte de ello, la comprensión de su patogenia nos abriría la puerta del entendimiento de los procesos de control de la reproducción celular y de los mecanismos inflamatorios. En la psoriasis hay un aumento de la velocidad de reproducción del epitelio epidérmico y hay en la dermis un proceso, en mucho similar a lo que sucede en la reparación post traumática.

Existen muchas teorías las cuales pretenden aclarar la patogenia de la psoriasis.

Todas toman conocimientos reales pero parciales y a partir de ellos construyen una explicación unifactorial y simple del origen de esta afección. La teoría infecciosa, la teoría del descontrol reproductivo epitelial, la teoría genética e incluso la psicósomática tuvieron su tiempo de auge y exploraron aspectos interesantes de la psoriasis. En la actualidad predomina la teoría autoinmune. Según ella, la enfermedad aparece debido a la acción de los linfocitos T dérmicos.

El origen de esta tesis fue la respuesta favorable de la enfermedad a la acción de medicamentos inmunosupresores como la ciclosporina, los cuales (al contrario de lo que sucede con el methotrexate), tienen poco efecto directo sobre la reproducción del epitelio cutáneo o sobre los capilares dérmicos. A partir de esto comienza una notable

inversión de los laboratorios farmacéuticos en la creación de nuevos medicamentos, que bloqueen ciertas facetas de la respuesta inmunológica y puedan usarse para tratar la psoriasis. Algunos de estos medicamentos han tenido efectos interesantes y comienzan a aparecer en el mercado.

### PLANTEAMIENTO

Pienso que cualquier explicación coherente debe tomar en cuenta los siguientes hechos: 1.- La psoriasis es una enfermedad compleja, multifactorial con un trasfondo hereditario. 2.- En ella, es evidente que los procesos de reproducción epitelial y descamación córnea (los cuales normalmente están en un maravilloso y preciso equilibrio) se encuentran desajustados. No obstante, este desajuste es sólo parcial, variable de paciente a paciente y fluctuante en un mismo enfermo. Además es un desequilibrio reversible espontáneamente o por tratamientos. 3.- La retorna de control se hace muchas veces del centro de una lesión a su periferia. Lesiones en regresión presentan una periferia anular enferma (anillos de Voronoff) y un centro aparentemente curado. Todo sucede como si las órdenes contraloras viajasen por difusión o por expansión circular. En suma, en el psoriático hay un equilibrio inestable «reproducción-exfoliación», en vez de la imperturbable compensación existente en los sanos. 4.- Si la enfermedad es autoinmune es una muy peculiar. En las afecciones autoinmunes usuales existe el reconocimiento de una estructura química precisa por el sistema inmunológico y la destrucción de esa estructura o de las células que la poseen (enfermedades órgano-específicas). O bien, puede haber daño tisular por efecto a distancia de fármacos producidos por la reacción inmunológica o por activación de mecanismos de destrucción en sitios críticos de deposi-

\* Editor, Revista Dermatología Venezolana

---

ción de complejos inmunológicos. Hay que advertir que las enfermedades que se basan en los fenómenos de mimetismo molecular (v.g. la cardiopatía reumática; donde el estreptococo desencadenante posee determinantes antigénicos comunes con los de ciertos órganos), no son propiamente enfermedades autoinmunes, aun cuando usan en su desarrollo procesos comunes con aquellos de la inmunidad.

En la psoriasis no hay usualmente destrucción sino estímulo de la reproducción epitelial. Puede estar afectada sólo una pequeña proporción de la piel de un paciente dado y en el SIDA (una afección la cual muestra deficiencia inmunológica) la psoriasis empeora y se hace rebelde.

Todo indica que el problema es uno de regulación y que habría que buscar explicaciones distintas de las convencionales para poder ubicar las diferentes características de la enfermedad en un esquema coherente.

### ¿LA LUZ AL FINAL DEL TÚNEL?

Un grupo de trabajos publicados recientemente nos arrojan luz para comenzar a comprender esta interesante afección. En primer lugar hay un creciente entendimiento que existen enfermedades cuyas patogenias no admiten explicaciones simples.

El número de la revista **Science** del 25 de Abril de 2002, está dedicado en parte a estas afecciones y tiene una sección llamada «El rompecabezas de las enfermedades complejas». En ellas se refiere sucesivamente a la diabetes, la esquizofrenia, el lupus sistémico y la relación entre afecciones como éstas y las nuevas ciencias clínicas. Al contrario de lo que ocurre en enfermedades genéticamente simples (como la anemia por células falciformes) en las entidades complejas, hay un componente genético; pero las afecciones resultan de la interacción de varios genes y de otros que ejercen efectos modificantes. Lo genético a su vez está modificado por factores ambientales y de comportamiento individual (v.g. dieta y ejercicio en la diabetes; luz solar, medicaciones y virus en el lupus).<sup>1,2</sup>

En ese mismo número de **Science**, Jameson et al<sup>3</sup> encuentran que las células T<sub>γ</sub> juegan un papel en la reparación de las heridas. En un sistema murino, estas células reconocen un antígeno expresado en queratinocitos dañados. Al

activarse las células T<sub>γ</sub> producen factores de crecimiento para queratinocitos y quemoquinas. En sistemas de cultivo de órganos para piel, la adición de esas células restaura la cicatrización normal en piel previamente deficiente en ellas.

Nótese que en este trabajo se trata de deficiencias compensadas por las células T. En la psoriasis, pienso yo, ocurriría todo lo contrario. Esto es, personas con aumento del número o capacidad de estas células o sus equivalentes.

En una publicación de otra revista, Nishiyama et al', informan sobre el efecto regulatorio que tienen los linfocitos B sobre las células del epitelio de las vellosidades intestinales. En ciertos ratones mutantes (mutantes de cadena Ig μ), la falta de células B llevaba a la rápida proliferación de las células epiteliales. Los ratones mutantes alinoplásticos (Aly/ Aly) que no tienen placas de Peyer, pero tienen gran número de células T en la mucosa intestinal, también muestran una aceleración del tiempo de renovación epitelial. Es de gran interés señalar que en los mutantes de cadena Ig μ mencionados al principio, la adición de antibióticos por vía oral (ampicilina o imipenem/cilastina) suprimía la aceleración reproductiva epitelial. Esto es, las células B frenaban la reproducción celular epitelial en los intestinos de ratones normales, y por otro lado los microorganismos intestinales se encontraban implicados en la generación acelerada de células epiteliales, en animales sin células B intestinales.

Finalmente, Majewski y Jablonska<sup>5</sup>, en el número del mes de Mayo de los **Archives of Dermatology**, se preguntan si los virus (HPV) de la epidermodisplasia verruciforme contribuyen a la proliferación epidérmica benignas y malignas. Usando un método de PCR encontraron DNA de HPV 5 en alrededor del 80% de lesiones de psoriasis. Otros genomas virales fueron hallados también. En controles, p.e. dermatitis atópica y normales, el porcentaje de esos virus fue del 2 al 5%. No está claro en mi mente si los virus estimulan el crecimiento epitelial, o si el crecimiento hace poner de manifiesto los genomas virales.

### EN SÍNTESIS

He aquí como integrando diferentes publicaciones y situaciones distintas comienza a esbozarse un cuadro intelegible. Las enfermedades complejas son complejas y

---

multifactoriales. Ciertas subpoblaciones T reconocen un antígeno que aparece en queratinocitos dañados. Las células T así activadas liberan sustancias que inician un proceso inflamatorio de reparación.

En otros sistemas epiteliales (epitelio intestinal), los linfocitos B regulan la reproducción celular, su ausencia causa una aceleración del proceso, pero en ello están involucrados microorganismos. Estos últimos, sin embargo, no parecen tener efecto si existe un equilibrio normal B/T.

Finalmente, en los queratinocitos psoriáticos (y de otras afecciones malignas), se expresan genomas HPV de epidermodisplasia verruciforme. ¿Juegan estos microorganismos el mismo rol en la piel que las bacterias en el intestino? Es un hecho conocido que ciertas infecciones estreptocóccicas desencadenan brotes de psoriasis.

La imagen de la psoriasis que empieza a revelarse (como cuando empieza a salir una foto de una cámara Polaroid), no es la de una enfermedad autoinmune sensu *stricto* sino el de una enfermedad donde fallan mecanismos de regulación. Esta regulación puede estar mediada total o par-

cialmente por linfocitos de una o varias estirpes. La deficiencia en unos permite la acción descompensada de otros y luego el efecto de un desencadenante apropiado resulta en la constelación clínica que llamamos psoriasis.

### Bibliografía

1. Kiberstis P, Roberts L. It's not just the genes (No son sólo los genes). *Science* 2002; 296:685.
2. Rees J. Complex Diseases and the New Clinical Sciences (Enfermedades complejas y las nuevas ciencias clínicas). *Science* 2002; 296:698-701.
3. Jameson J, Ugarte K, Chen N, et al. A Role for Skin T Cells in Wound Repair (Un papel para las células T en la reparación de heridas). *Science* 2002; 296:747-749.
4. Nishiyama Y, Hamada H, Nonaka S, et al. Homeostatic Regulation of Intestinal Villous Epithelia by B Lymphocytes (Regulación homeostática del epitelio veloso intestinal por los linfocitos B). *J Immunol* 2002; 168:2626-2633.
5. Majewski S, Jablonska S. Do Epidermodysplasia Verruciformis Human Papilloma Viruses Contribute to Malignant and Benign Epidermal Proliferations? (Contribuyen los virus papiloma humano de la epidermodisplasia verruciforme a las proliferaciones epidérmicas benignas y malignas?) *Arch Dermatol* 2002; 138:649654.