



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

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

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA**

**EVALUACIÓN DE LINFOCITOS Th17 PATOGENICOS EN PIEL LESIONADA DE
PACIENTES CON PSORIASIS Y SU IMPLICACIÓN CLÍNICA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
CLÍNICO-INMUNOLÓGICO**

PRESENTADO POR: DRA. KARINA MORÁN MARTINEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA



DIRECTOR:

DR. FERMIN JURADO SANTA CRUZ

ASESORES DE TESIS:

**DR CESAR MALDONADO GARCÍA
DRA. LAURA BONIFAZ ALFONZO
DRA MARIA LUISA PERALTA PEDRERO**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**EVALUACIÓN DE LINFOCITOS Th17 PATOGENICOS EN PIEL LESIONADA DE
PACIENTES CON PSORIASIS Y SU IMPLICACIÓN CLÍNICA**

Dra. Karina Mórán Martínez

Vo. Bo.

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Director de Tesis y Profesor Titular del Curso de
Especialización en Dermatología

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret
Director de Educación e Investigación

I. Dedicatorias

A toda mi familia.

Por ser el pilar fundamental de mí vida y mi mayor ejemplo a seguir

A mis profesores del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”

Por todas sus enseñanzas, por guiarme en todo momento.

II. Agradecimientos

A mi profesor y asesor. Dr. Cesar Maldonado García por su orientación, paciencia y apoyo incondicional al realizar esta tesis.

Al laboratorio de la unidad de investigación en inmunoquímica del Centro Médico Nacional Siglo XXI por hacer posible esta tesis.

Dra. Laura Bonifaz Alofonzo

Co-Directora de Tesis. Investigadora de la unidad de investigación en inmunoquímica del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Químico Farmacéutico Biólogo. Gibrán Pérez Montesinos

Responsable del Laboratorio de Inmunodermatología en el Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”

Químico Farmacéutico Biólogo Octavio Castro Escamilla

A todas las personas que forman parte del “Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua”

III. Índice

I.	Dedicatorias.....	3
II.	Agradecimientos.....	4
III.	Índice.....	5
IV.	Abreviaturas.....	8
1.	Resumen.....	9
2.	Introducción.....	11
	2.1 Generalidades.....	11
	2.2 Epidemiología.....	11
	2.3 Etiología.....	11
	2.4 Patogénesis.....	13
	2.4.1 Citocinas TH17.....	17
	2.4.2 Otras citocinas relacionadas con psoriasis.....	18
	2.5.3 Relación psoriasis con proceso infeccioso.....	20
	2.4.5 Psoriasis y relación con TH17.....	20
	2.4.6 Superantígeno de <i>Sthapylococcus aureus</i> y psoriasis.....	22
	2.5 Clasificación.....	24
	2.6 Cuadro clínico.....	24
	2.7 Diagnóstico.....	27
	2.8 Diagnóstico diferencial.....	27
	2.9 Tratamiento.....	29
3.	Protocolo de investigación.....	34
	3.1 Planteamiento del problema.....	34
	3.2 Justificación.....	35
	3.3 Hipótesis.....	35
	3.4 Objetivos.....	36
	3.4.1 Generales.....	36
	3.4.2 Específicos.....	36
	3.5 Material y Métodos.....	36
	3.5.1 Diseño de la investigación.....	36

3.5.2 Población de estudio.....	36
3.5.3 Criterios.....	37
3.5.3.1 De inclusión.....	37
3.5.3.2 De exclusión.....	37
3.5.4 Descripción general del estudio.....	37.
3.5.5 Método de muestreo.....	39
3.5.6 Definición de variables.....	39
3.5.7 Método de extracción celular.....	41
3.5.7.1 Obtención de población de linfocitos T.....	41
3.6 Aspectos éticos.....	42
3.7 Recursos.....	43
3.7.1 Humanos.....	43
3.7.2 Técnicos.....	43
3.7.3 Financieros.....	44
3.8 Análisis estadístico.....	44
4. Resultados	45
Cuadro 3. Características de los pacientes con diagnóstico de Psoriasis.....	46
Cuadro 4. Resultados de población de linfocitos T CD3+ y CD4+ en dermis sin y con lesión de pacientes con psoriasis.....	47
Cuadro 5. Resultados de población de linfocitos Th17 con subpoblaciones, índice en dermis con y sin lesión en pacientes con psoriasis sin activación.....	48
Cuadro 6. Resultados de población de linfocitos Th17 con subpoblaciones índice en dermis con y sin lesión en paciente con psoriasis con activación.....	49
4.1 Caracterización de linfocitos T en dermis de paciente con psoriasis.....	50
4.2 Población de linfocitos T CD3 ⁺	52

4.3 Población de linfocitos T CD4 ⁺	54
4.4 Población de linfocitos de Th 17.....	55
4.5 Población de linfocitos de Th 17 en condiciones baseles y de activación con enterotoxina B de <i>S. aureus</i>	57
4.6 Población de linfocitos de Th 17 convencionales en condiciones basales y de activación con enterotoxina B de <i>S. aureus</i>	60
4.7 Población de linfocitos de Th 17 patogénicos en condiciones basales y de activación con enterotoxina B de <i>S. aureus</i>	63
4.8 Índice de Th 17 patogénicos/Th17convencionales en condiciones basale y de activación con enterotoxina B de <i>S. aureus</i>	66
4.9 Correlación TH17 convencionales y patogénicos con el parámetro clínico PASI en condiciones basales.....	69
4.10 Correlación TH17 convencionales y patogénicos con el parámetro clínico PASI en células con y sin activar con SEB.....	70
5. Discusión.....	72
6. Conclusión.....	77
7. Anexos.....	78
7.1 Cuadros del marco teórico.....	79
7.2 Carta de consentimiento informado.....	80
7.3 Hoja de recolección de datos.....	84
8. Bibliografía.....	88

IV. Índice de Abreviaturas

PASI: Índice de actividad y severidad de psoriasis

LT: Linfocitos T

MHC: Complejo principal de histocompatibilidad

NK: Células asesinas naturales

DCs: Células dendríticas

TLRs: Receptores *toll like*

pDCs: células dendríticas plasmacitoides

ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular 1

CPA: Célula presentadora de antígeno

VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

IFN- γ : Interferón gamma

IFN- α : Interferón alfa

IL-2: Interleucina 2

IgG: Inmunoglobulina G

TH17: células T cooperadoras 17

IL-1: interleucina 1

IL-2: interleucina 2

IL-17: interleucina 17

IL-6: Interleucina 6

IL-23: Interleucina 23

K-17: queratina 17

TSST: Síndrome del shock tóxico

MTX: Metotrexate

1. Resumen

La Psoriasis es una dermatosis crónica, de origen inmunitario, mediada por linfocitos T, que afecta al 2% de la población mundial. A pesar de que no compromete la vida del individuo se asocia con una alta incidencia de enfermedades metabólicas, cardíacas autoinmunes y linfoproliferativas por lo que representa un problema de salud prioritario en nuestro país y en nuestra institución.

A la fecha su patogenia no ha sido esclarecida por completo sin embargo, se sabe que los linfocitos Th17 son mediadores clave en el desarrollo de las lesiones. Recientemente se ha descrito que existen dos poblaciones de linfocitos Th17 denominados como convencionales y patogénicos los cuales difieren en la expresión de factores de transcripción maestros y en los mediadores que expresan.

El objetivo principal de este trabajo es estudiar el tipo de linfocitos Th17 presentes en la piel de los pacientes con psoriasis tanto en condiciones basales como en presencia de estímulos de activación y correlacionarlo con las características clínicas de la enfermedad. Para esto se obtendrá una muestra de piel no lesionada y lesionada de 38 pacientes con psoriasis activa. A partir de la piel, se obtendrá la dermis y se cultivará para recuperar a las células infiltrantes, las cuales se estimularán y caracterizarán para las poblaciones Th17 por citometría de flujo.

El conocimiento derivado de este proyecto puede tener repercusiones directas en el manejo del paciente ya que podría ser determinante en la decisión de la terapia a

utilizar (tópica o sistémica) y en el tipo de tratamiento incluyendo el uso de los biológicos adecuados para el tipo de linfocito Th17 determinado.

Los resultados obtenidos en este estudio sugieren que los linfocitos Th17 están relacionados con la severidad de la patología a través de la relación entre sus dos subpoblaciones y que la activación con un superantígeno tienen la capacidad de alterar la relación entre linfocitos Th17 patogénicos y linfocitos Th17 convencionales. Así mismo se describe por primera vez que la dermis no lesionada de los pacientes con psoriasis también posee linfocitos Th17 patogénicos capaces de responder a un estímulo antigénico y que de esta forma los linfocitos Th17 pudieran también participar en la generación de nuevas lesiones.

Este trabajo sin duda abre una ventana para conocer mejor la patogenia de la psoriasis como para la investigación de nuevas herramientas terapéuticas más específicas y eficaces.

2. Introducción

2.1 Generalidades

La psoriasis es una de las enfermedades cutáneas más frecuentes, afecta del 2-3% de la población mundial. En un inicio se creía que era una variante de lepra, y fue hasta 1841 que Ferdinand von Hebra la agrupó en una entidad nosológica independiente.^{1,2}

Es una enfermedad crónica caracterizada por el aumento en la proliferación de los queratinocitos en áreas bien delimitadas de la piel, en respuesta a la activación persistente del sistema inmunitario.³

2.2 Epidemiología

Afecta tanto a la población adulta como a la población infantil, la enfermedad tiene dos picos de presentación, el primero de los 20 a 30 años, y el segundo entre los 50 y 60 años, sin diferencia de sexo.^{3,4}

2.3 Etiología

La búsqueda de las bases genéticas de la psoriasis se fundamentó en los trabajos de Lomholt en 1963, quien exploró la influencia del ambiente y la herencia en residentes de las Islas de Faroe (Dinamarca), y la afección de muchos familiares. Este autor describió una concordancia del 62-70% entre los gemelos monocigóticos, en comparación con una tasa de 21-23 % entre gemelos dicigóticos.^{5,6}

Se han descubierto al menos diez loci de susceptibilidad para psoriasis (PSORS 1-10), PSORS-1, ubicada en el cromosoma 6 (6p21), es el principal determinante de psoriasis.⁷

El gen más relacionado con el desarrollo de la psoriasis es HLA-Cw*0602, el cual correlaciona con el inicio temprano de la enfermedad, con una mayor probabilidad de

remitir durante el embarazo, con mayor incidencia de psoriasis *guttata*, con el desarrollo de brotes inducidos por infección estreptocócica, con el fenómeno de Koebner y con un cuadro clínico más severo. Los alelos HLA-B27, HLA-Cw2 y HLA-DRw52 están asociados con artritis psoriática de predominio axial; mientras que los HLA-B38 y HLA-B39 están asociados con poliartritis.^{8,9,10}

En la actualidad se conocen dos tipos de psoriasis: el tipo 1 que comienza antes de los 40 años, ocurre en el 75% de los casos y es el más grave; tiene una importante predisposición genética. El tipo II, el cual es menos grave, comienza después de los 40 años y se asocia con HLA-Cw2.¹¹

Los alelos HLA-Cw6, HLA-B57 y HLA-DRB1 se han asociado a psoriasis tipo 1 y el alelo HLA-Cw2 con el tipo II.¹²

No se ha demostrado una relación directa entre la psoriasis y una disminución de la expectativa de vida; sin embargo, en los pacientes con psoriasis se ha descrito mayor incidencia de enfermedades linfoproliferativas, metabólicas, cardíacas y autoinmunes.^{8,13}

El trauma físico, el estrés, algunos medicamentos, cirugías e infecciones son comúnmente disparadores del episodio inicial y de las recurrencias de la psoriasis. El estrés y el alcohol empeoran la psoriasis hasta en el 40% de los pacientes. El fenómeno de Koebner, se caracteriza por el desarrollo de lesiones de psoriasis en sitios de microtrauma repetitivo presente en ésta y en otras enfermedades. Dicho fenómeno está relacionado con la liberación de citocinas proinflamatorias y la exposición de autoantígenos. Debido a este fenómeno las placas de psoriasis se presentan con mayor frecuencia en la piel cabelluda, rodillas y codos.¹⁴

Los medicamentos como beta-bloqueadores, glucocorticoides, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antimaláricos, litio y actualmente los inhibidores de TNF- α se han asociado con la inducción o exacerbación de psoriasis.¹⁵

Por otro lado, se ha encontrado una asociación del 56 a 85% entre la infección de vías respiratorias altas por *Streptococcus pyogenes* (estreptococo beta hemolítico del grupo A) y la psoriasis en gotas. Se ha postulado que las endotoxinas bacterianas pueden actuar como superantígenos dando lugar a una cascada compleja de activación que involucra linfocitos T (LT), macrófagos, células de langerhans y queratinocitos. Además se ha propuesto que los antígenos estreptocócicos comparten epítopes con las proteínas de los queratinocitos produciendo reacciones cruzadas que conducen a la activación celular.¹⁵

2.4 Patogénesis

En 1970 se describió que la activación del sistema inmunitario participa en la patogénesis de la psoriasis.¹⁶ Las causas últimas de este proceso autoinmune, inflamatorio e hiperproliferativo son debidos a una reacción de activación e interacciones de la inmunidad innata y la adaptativa que llevan a la producción de diversas citocinas proinflamatorias, quimiocinas y factores de crecimiento que generan una respuesta hiperproliferativa de los queratinocitos.¹⁷

Unos de los modelos que mejor explica la patogénesis de la psoriasis es la “reacción de inmunización”, que consiste en 3 fases: sensibilización, silenciosa y efectora.¹⁷

Fase de sensibilización: las células de langerhans y las células dendríticas (CD) captan, procesan y presentan los antígenos a los linfocitos T, los cuales se activan si las condiciones lo favorecen, generando células de memoria central y de memoria

efectora. Actualmente se desconoce el antígeno contra el que va dirigida esta respuesta pero se ha propuesto la posible participación de superantígenos como la proteína *M* del *S. pyogenes*, antígenos como la queratina 17 (K17) y los patrones moleculares asociados a proteínas de choque térmico (*HSP*, *heat shock proteins*). En esta fase no se presentan lesiones.¹⁷

En la fase de sensibilización no está claro si el trastorno de los queratinocitos por microtraumas es la primera señal activadora que promueve la liberación de citocinas preformadas como la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que activan las células presentadoras de antígenos (CPA). O bien si esta activación de CPA es secundaria al reconocimiento de productos microbianos, superantígenos, o bien a patrones moleculares asociados a daño como las proteínas de choque térmico (HSP) liberados por los queratinocitos y glicolípidos, que son ligandos de los receptores tipo Toll (TLR).¹⁷

Luego de la activación, las CPA maduran y migran al ganglio linfático regional para la presentación antigénica a los linfocitos T CD4⁺ (LT CD4⁺) vírgenes en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (*MHC II*, *Major histocompatibility complex*). Los linfocitos T se activan gracias a la presencia de diversas señales.¹⁷

Señal 1: reconocimiento del antígeno por los linfocitos T mediante su receptor (TCR, *T cell receptor*). Las CPA presentan el antígeno en el contexto de las moléculas del MHC.

Señal 2: en ella intervienen una serie de moléculas coestimuladoras en la superficie de los LT y las CPA, especialmente CD28:CD80/CD86 y moléculas de adhesión como CD2: LFA-3, LFA-1: ICAM-1.

Señal 3: producción de citocinas por las CPA, que dirigen la diferenciación de los LT CD4⁺ activados. Los LT CD4⁺ producen IL-2, la cual posee funciones autocrinas y paracrinas que desencadenan la expansión clonal.

Una vez activados los LT CD4⁺ se produce expansión clonal y secreción de citocinas Th1 como interferón gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral β (TNF- β) e IL-2 y se generan células de memoria (CD4⁺CD45RO⁺CLA⁺). En etapas posteriores, los LT CD4⁺ migran a la piel, son reactivados (posiblemente por autoantígenos o por superantígenos) y producen citocinas, factores de crecimiento y quimiocinas, que tienen diversos efectos sobre los queratinocitos, células endoteliales, neutrófilos, macrófagos, LT CD4⁺ y CD8⁺, que determinan la respuesta inflamatoria local y el desarrollo de la enfermedad.

Un mecanismo importante es la activación de las células dendríticas plasmocitoides por medio de los receptores tipo toll-9 (toll-like receptor, TLR-9), por complejos ADN-catelidina LL-37. La catelicidina LL-37, β -defensinas y SA 100A7 (psoriasina) son péptidos antimicrobianos producidos por los queratinocitos, que además, tienen funciones quimiotácticas de células T, células dendríticas plasmocitoides y células dendríticas mieloides. La maduración de las células dendríticas mieloides conduce a la presentación antigénica y la secreción de IL-12 e IL-23, con las consecuencias inmunitarias descritas previamente. Durante esta respuesta, también se produce IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6 y TGF- β

Fase silenciosa: es de duración variable; en ella no hay lesiones clínicas aparentes ni un fenómeno inmunológico característico. ¹⁷

Fase efectora: se presenta infiltración de la dermis por diferentes tipos de células que luego se activan (monocitos, macrófagos, neutrófilos, células T, células dendríticas), y se generan mecanismos efectores de la inmunidad innata y la adaptativa. La queratina 17 (K17) tiene reactividad cruzada con la proteína M del estreptococo, por lo que la sensibilización podría ocurrir en el curso de una infección estreptocócica y perpetuarse por reacción a la K17. En esta fase se presentan inflamación, angiogénesis y una respuesta de los queratinocitos con hiperproliferación y alteraciones en la diferenciación.¹⁸

Los linfocitos T (LT) CD4⁺, luego de la activación, pueden polarizar su respuesta y producir diferentes perfiles de citocinas. Hace 2 décadas se describieron los perfiles Th1 y Th2; posteriormente, se tipificaron las células T reguladoras naturales CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ y las células T reguladoras inducidas Tr1 y Th3; mientras que en el año 2005 se describieron las células Th17.^{17,18}

Las células Th17 se caracterizan por la expresión del factor de transcripción Ror γ t y por la producción de IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 e IL-26. Algunos autores incluyen el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) en el perfil de Th17. En estas células los factores de transcripción Ror γ t y NFAT median la diferenciación y el mantenimiento de las células Th17, al inducir la expresión de los receptores de IL-23 y su receptor (IL-23R).^{18,19}

La diferenciación a Th17 es favorecida por la presencia de IL-1, IL-6, IL-23; así como de TFG- β . Una vez diferenciadas, las células Th17 proliferan y sobreviven por la acción de la IL-23. En la piel, estas citocinas son producidas por queratinocitos, células de langerhans, células dendríticas dérmicas y macrófagos. Las células Th17 migran a la

piel en respuesta a las quimiocinas CCL 17 y CCL 20, gracias a la expresión de los receptores de quimiocinas CCR4 y CCR6.²⁰

2.4.1 Citocinas Th17

Las células Th17 son productoras de IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 e IL-26. Promueven la inmunidad innata al inducir la producción de péptidos antimicrobianos, defensinas de fase aguda, quimiocinas e hiperplasia de queratinocitos y miofibroblastos. También participan en la inducción de citocinas proinflamatorias como IFN- γ , e inmunorreguladoras, como IL-10. Por otro lado, las citocinas Th17 incrementan la expresión del receptor de quimiocinas CCR6, importante para dirigir las células T hacia la piel.²¹

Se han identificado 6 isoformas de la IL-17, IL-17A a la F. En el perfil Th17 se incluyen IL-17A e IL17-F, las cuales se expresan en la piel con psoriasis. Además, se ha reportado la presencia de IL-17C en piel, pero se desconoce su función en la psoriasis. La IL-17A frecuentemente es denominada IL-17; y su producción ha definido el linaje Th17. Es sintetizada por células T de memoria y células NK (natural killer).

Su receptor (IL-17AR) se expresa en células epiteliales, linfocitos B, fibroblastos, monocitos y estroma de la médula ósea. Promueven el reclutamiento y la supervivencia de los neutrófilos, la angiogénesis y la remodelación tisular por medio de la inducción de metaloproteinasas. Se ha descrito que la IL-17 puede sinergizar con el TNF- α para incrementar la inflamación, induciendo la liberación de IL-6, TNF- α e IL-1 β . También, induce la expresión de GM-CSF, IL-6 y quimiocinas como la CCL20, además de moléculas de adhesión en los queratinocitos.²²

La IL-17F es una fuente inductora de la quimiotaxis de neutrófilos al inducir la producción de IL-8 por los queratinocitos. Promueve también la acumulación de los neutrófilos al inhibir la apoptosis.²³

La IL-17 induce la producción de IL-6 y IL-8 y realiza la expresión intracelular en la superficie de la molécula de adhesión en fibroblastos.²⁴

La IL-6 es una de las citocinas más importantes envuelta en la diferenciación de Th17. Por lo tanto la IL-17 juega un papel en la formación directo y/ o circuito de retroalimentación indirecto en la epidermis y la dermis de lesiones psoriáticas.

2.4.2 Otras citocinas relacionadas con la psoriasis

La interleucina IL-12 es un heterodímero formado por las subunidades p35 y p40; es liberada por células presentadoras de antígeno y orienta la respuesta Th1. La IL-23 es un miembro de la superfamilia de la IL-12; está compuesta por las subunidades p19 y p40, e induce hiperplasia epidérmica y aumento del infiltrado inflamatorio Th17.²⁵

Los hallazgos previos señalaban que la psoriasis era una enfermedad mediada principalmente por citocinas Th1, al observarse altos niveles de IFN- γ en la piel y el incremento de la expresión de la subunidad p40, lo cual erróneamente se interpretó como la presencia de IL-12. Actualmente, es bien reconocido que la subunidad p40 es compartida por la IL-12 y la IL-23, y al complementar los estudios de las subunidades p35 (IL-12) y p19 (IL-23), se encontró que en la piel con psoriasis es más abundante la IL-23.^{25,26}

Los datos que indican que la IL-23p19 es expresada en mayor cantidad que IL-12p35 en humanos con psoriasis, sugieren que el papel de la IL-23 juega un papel más dominante que la IL-12 en la psoriasis.

La IL-23 se localiza predominantemente en la dermis papilar, es expresada intensamente en las células dendríticas (CD) derivadas de monocitos y en CD maduras

Evidencia adicional del papel de la IL-23 en la patogénesis de la psoriasis es respaldada por las observaciones de acantosis en patologías similares a la psoriasis (psoriasis-like) tras inyecciones intradérmicas de IL-23 en modelos murinos. Estos datos indican que la producción de la IL-23 ocurre en sitios inflamatorios y está mediada por células inmunes que residen en el tejido como las CD y posiblemente por los queratinocitos.²⁵⁻²⁷

La IL-21 se produce en grandes cantidades en las células T vírgenes, cuando son estimuladas en presencia de citocinas que dirigen la diferenciación a Th17; a su vez, tiene efectos autocrinos que promueve la generación de nuevas células Th17. La IL-21 y la IL-16 inducen la expresión de IL-23R y el factor de transcripción específico de las células Th17 ROR γ t.²⁸

La IL-22 es una citocina efectora importante al ser la mayor inductora de proliferación de los queratinocitos. De forma interesante, se ha comunicado que las grandes cantidades de IL-22 en piel y plasma se relacionan con la extensión de la enfermedad. Otra acción mediada por la IL-22 es el aumento de péptidos antimicrobianos y metaloproteinasa-1. El receptor de IL-22, IL-22R, tiene gran expresión en queratinocitos y en órganos como el páncreas, el hígado, los riñones y los pulmones.²⁹

El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) es un importante mediador de la cascada inflamatoria en la psoriasis. Algunos autores han descrito su producción por las células Th17.^{23,32} Entre sus principales efectos, aumenta la adhesión y la migración de las

células inflamatorias. Induce la proliferación de los queratinocitos por mecanismos que incluyen el aumento en la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) y el factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor*, EGF) y el aumento de la sensibilidad a la acción de IL-22. Induce la producción de citocinas proinflamatorias, como IL-1 e IFN- γ .²⁹

2.4.3 Relación de psoriasis con procesos infecciosos

Los hechos agravantes como el trauma físico y las infecciones, inducen la producción de IL-23 por los queratinocitos y las células dendríticas, promoviendo la supervivencia y la proliferación de las células residentes Th17 CCR4⁺ y CCR6⁺. Las células Th17 activadas producen IL-22 e IL-17A que estimulan la respuesta de proliferación y la producción de la quimiocina CCL20 por los queratinocitos. A su vez, la CCL20 permite el reclutamiento de nuevas células Th17 y células dendríticas desde la circulación, que liberan citocinas y perpetúan la respuesta inflamatoria en la placa de psoriasis.^{29,30,31}

La IL-17 induce neutrofilia, disminuye la apoptosis de los neutrófilos, promueve la angiogénesis y la remodelación tisular, e incrementa la expresión de GM-CSF, IL-6 y moléculas de adhesión en los queratinocitos.^{32,33,34}

2.4.4 Psoriasis y relación con TH17

Se ha reportado la presencia de linfocitos Th17 en las lesiones de pacientes con psoriasis, lo que sugiere que estas células, así como sus productos participan en la patología.^{35,36}

Estudios previos demostraron la expresión del mRNA de IL-17 en la piel lesionada de pacientes con psoriasis, pero no en la piel no lesionada control.³⁷

Arican y colaboradores (2005). Publicaron que la mayoría de las células T CD4+ y CD8+ derivadas de la piel lesionada en pacientes con psoriasis expresa el mRNA de IL-17, lo cual sugiere que la piel infiltrada de células T puede producir IL-17. Aunque no hubo diferencia en los niveles de IL-17 en el suero de pacientes con psoriasis y el control, si hubo una correlación entre los niveles en suero de la IL-17 y la severidad de la misma.³⁸

Nakajima y colaboradores (2011). Demostraron el incremento en la expresión del gen de IL-17 en la piel afectada de pacientes con psoriasis en relación con la piel no afectada. Asimismo reportaron la infiltración de células Th17 en las lesiones de modelos murinos (ratón K5.Stat3C). Sin embargo la contribución específica de la IL-17A permanece sin ser completamente comprendida en las lesiones de psoriasis. La polarización hacia Th17, mediada por células dendríticas, también parece estar favorecida en pacientes con psoriasis.^{39,40}

En otros estudios se documentó el aumento de la IL-17 en suero y en tejido de pacientes con psoriasis y los efectos de esta citocina sobre la patología.

H. Nakajima y colaboradores (2011). Informaron del incremento en suero de pacientes con psoriasis de citocinas relacionadas con Th17, incluyendo la IL-6, IL-21, IL-22. Existe amplia evidencia de que las células Th17, producen IL17 y IL-22, y que juegan un papel importante en la patogénesis de la psoriasis. Las células Th17 responden a las citocinas IL-6, IL-21, IL-23, IL1 β para favorecer su diferenciación.^{41,42}

H. Nakajima y colaboradores. (2012). Demostraron en un estudio de casos y controles, donde incluyeron 30 pacientes con psoriasis en placas vs 30 controles sanos, la relación de adipocinas circulantes con los niveles de citocinas Th17 (IL-6, IL-21 e IL-

22) las cuales estaban incrementadas en pacientes con psoriasis. Los niveles séricos de las diferentes adipocinas como quemerina, resistina y leptina se observaron elevadas en los pacientes con psoriasis. Sin embargo los mecanismos que entrelazan las adipocinas y las citocinas relacionadas con Th17 en suero de estos pacientes con psoriasis es aún desconocido.^{43,44,45,46}

Recientemente se describió que existen dos subgrupos de linfocitos Th17, convencionales y patogénicos.

McGeachy y colaboradores (2007). Describieron la generación de los linfocitos Th17 patogénicos dependientes de la exposición de IL-23, mientras que los linfocitos Th17 generados por la vía TGF- β 1 y IL-6 son no patogénicos debido a su producción de IL-10.^{47,48}

Estos dos subgrupos difieren entre sí en los factores de transcripción que expresan y como consecuencia en el perfil de citocinas que producen. Así, los linfocitos Th17 convencionales expresan los factores de transcripción, característicos del Th17, Ror γ t y además el factor de transcripción Runx-1; mientras que los patogénicos, además de expresar Ror γ t y Runx-1 (el nivel de expresión puede ser variable) expresan el factor de transcripción T-bet, lo que les confiere un perfil parecido al linfocito Th1, de tal forma que el linfocito Th17 patogénico produce un perfil de citocinas mezclado Th17/Th1 (IL-17, IL-22/IFN- γ) y que se ha relacionado con fenómenos inflamatorios severos.⁴⁹

2.4.5 Superantígeno de *Staphylococcus aureus* y psoriasis

Las toxinas producidas por *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus* son superantígenos. Se ha reportado que los superantígenos pueden estar involucrados en la inmunopatogénesis de la psoriasis.⁵⁰

Los superantígenos, particularmente las enterotoxinas estafilocócicas y las exotoxinas estreptocócicas han demostrado ser potentes inductores de IL-1 y TNF- α por parte de las células presentadoras de antígeno (específicamente los monocitos); esto ocurre como consecuencia de la unión y de la transmisión de señales a través de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase II.⁵¹

Se ha demostrado experimentalmente, que los queratinocitos humanos, en la presencia de superantígenos, son capaces de actuar como células presentadoras de antígeno y de activar a los linfocitos T; por lo tanto, estos queratinocitos también serían capaces de liberar citocinas con actividad estimuladora.⁵¹

Rosenbert y colaboradores. Concluyeron que los pacientes con psoriasis hospedaban microorganismos y que el tratamiento con antibióticos mejoraban las lesiones. Ellos afirmaron que la terapia antimicrobiana debería estar en concordancia con los protocolos de tratamiento convencionales.⁵²

En un estudio realizado en 22 pacientes con psoriasis, *Staphylococcus aureus* fue aislado de las vías respiratorias altas de 11 pacientes y *Streptococcus sp.* de 21 pacientes, el aumento de los linfocitos T segmentos V β 2, V β 5.1 y V β 8 fue detectado en 22 pacientes y una asociación entre el alelo HLA-Cw6 y la psoriasis fue establecida. El aumento de los linfocitos T segmento V β 2, V β 5.1 y V β 8 en subconjunto con estos pacientes sugiere que los superantígenos están involucrados.⁵³

Los superantígenos incluyen exotoxinas de *Streptococcus pyogenes* (SPEs) A, B, y enterotoxinas de *Staphylococcus aureus* (SAEs) A, B, C y D.⁵⁴

Yamamoto y colaboradores. Demostraron el incremento de la actividad de los superantígenos en sangre periférica en pacientes con psoriasis y sugirieron que éstos pueden dirigir la exacerbación y la persistencia de la psoriasis.⁵⁵

En un estudio Sueco se demostró que, independientemente del tipo clínico o fenotipo de la psoriasis, la prevalencia de cultivos positivos para estreptococo a partir de muestras faríngeas fue el doble en los pacientes con psoriasis que tenían el alelo HLA-Cw*0602 con respecto a aquéllos que no lo tenían. Estos hallazgos sugieren que entre los pacientes con psoriasis que tienen el alelo HLA-Cw*0602, los estreptococos pueden contribuir al inicio o exacerbación del fenotipo de la enfermedad.⁵⁶

2.5 Clasificación

Existen diversas clasificaciones para la psoriasis basada en su morfología, topografía, edad de presentación y fenotipo como lo muestra el Cuadro 1.⁵⁷

2.6 Cuadro Clínico

La psoriasis en placas es la más frecuente, casi el 85-90% de los pacientes la padecen. Se caracteriza por la presencia de placas eritematosas, escamosas e infiltradas bien delimitadas, distribuidas en forma bastante simétrica. Se observan placas de tamaño que varía entre una moneda y la palma de la mano y pueden persistir por meses o años. Las lesiones más grandes a menudo resultan de la coalescencia de otras más pequeñas. También pueden tener la forma de placas delgadas (menores de 0.75 mm) o de placas gruesas (mayores de 0.75mm).⁵⁷

Se ha comunicado que la psoriasis en placas gruesas se asocia más con lesiones extensas y con un mayor compromiso de articulaciones y uñas. En cambio, la psoriasis

delgada se asocia más a psoriasis en gotas, antecedentes de eccema y a una mayor incidencia de cáncer de piel.⁵⁸

La psoriasis en gotas (<1cm) se ve frecuentemente en niños y adolescentes, generalmente después de episodios de infecciones respiratorias, muchas veces secundario a estreptococo. Se caracteriza por la presencia de lesiones pequeñas poco persistentes (semanas a meses). Se presenta como manifestación inicial en el 14 a 17% de los pacientes y hasta el 44 a 49% de los niños, podrían desarrollarla durante la evolución de la enfermedad. La psoriasis flexural o inversa se encuentra localizada en la región de los pliegues (axilar, inguinal, submamario, etc.).⁵⁸

En la psoriasis eritrodérmica, las lesiones se extienden en más del 90% de la superficie corporal. Consiste en inflamación de la piel y reemplazo de la superficie cutánea por eritema, escama y exfoliación generalizada. Los pacientes pueden presentar malestar general, hiper o hipotermia, deshidratación, insuficiencia renal y alteraciones cardíacas que en ocasiones pueden ocasionar la muerte. Las alteraciones ungueales son frecuentes.⁵⁸

La psoriasis pustulosa se caracteriza por la presencia de pústulas estériles, aisladas o coalescentes. Es excepcional en la infancia y más común en los ancianos; en el 88% de los pacientes se presenta después de los 60 años. Las mujeres representan el 70 a 90% de los casos y el 10-25% tiene antecedentes familiares de psoriasis. El tabaquismo se ha identificado como uno de los factores desencadenantes más importantes. Se clasifica en localizada y generalizada. En la psoriasis pustulosa localizada se agrupa la acrodermatitis continua de Hallopeau (involucro distal-ungueal) y la pustulosis palmoplantar. La psoriasis pustulosa generalizada tiene un inicio agudo,

y puede estar precedida por psoriasis en placas, generalmente tras la suspensión de corticosteroides sistémicos, o presentarse *de novo*.⁵⁹

Las herramientas clínicas más utilizadas para evaluar la gravedad de la psoriasis son: la SCA (superficie corporal afectada), el PASI (Psoriasis Area Severity Index- Índice de gravedad de la psoriasis) y el DLQI (índice de calidad de vida en dermatología).⁵⁹

El grado de superficie corporal afectada se determina mediante la regla de los nueve o se utiliza la relación: Una palma del paciente es igual al 1% de superficie corporal.

El PASI (Psoriasis Área Severity Index – Índice de gravedad de la psoriasis), se relaciona con el eritema, la escama y el grosor presentes en el área afectada. La severidad de cada signo es analizada en una escala de 0-4; 0 significa que no hay alteraciones y 4 que existe la alteración más severa. El cuerpo es dividido en cuatro regiones que comprenden la cabeza, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores. En cada una de estas áreas, el porcentaje de superficie afectada es graduado con una escala de 0-6 (0 cuando no hay alteraciones, hasta 6 cuando la afectación es mayor del 90%). El puntaje máximo es de 72. Según su valor se clasifica en leve (PASI < 10), moderada- grave (PASI > 10).⁵⁹

.EL DLQI (índice de calidad de vida en dermatología) es simple y práctico. Incluye 10 preguntas referentes a la calidad de vida durante la semana previa con una puntuación global de 0-30. Tiene buena validez y consistencia interna y existe una versión validada en castellano.⁶⁰

2.7 Diagnóstico

Es eminentemente clínico, en algunos casos se puede requerir de la correlación clínico–histopatológica.⁶⁰

2.8 Diagnósticos diferenciales

Dermatitis seborreica, micosis fungoide y Síndrome de Sezary, liquen plano hipertrófico, pitiriasis rubra pilaris, reacción a fármacos, parapsoriasis, pitiriasis liquenoide crónica, sífilis secundaria, pitiriasis rosada, tiña corporal, pénfigo foliáceo, candidiasis, dermatitis por contacto.

2.9 Tratamiento

La psoriasis es una enfermedad que produce un impacto social muy importante, además de incidir en forma constante y permanente en la calidad de vida del individuo que la sufre. En los últimos años se ha vuelto más evidente la relación de la psoriasis con numerosos estados inflamatorios y mórbidos, como la obesidad, la hipertensión arterial, el síndrome metabólico, las espondiloartropatías, la gota, los síndromes intestinales inflamatorios como la enfermedad de Crohn, las distrofias de las uñas y, aunque hay controversias sobre esta superposición, existen reportes de psoriasis y dermatitis atópica simultáneas.⁶¹

Aunque la mortalidad por psoriasis es muy baja (0,64 por cada 100.000 casos de pacientes con psoriasis), el porcentaje de enfermedades asociadas y de los casos de eritrodermia o de psoriasis pustulosa ha aumentado, con compromiso de la vida de los pacientes psoriasicos.⁶¹

La selección del tratamiento depende de la intensidad de la enfermedad, el lugar anatómico involucrado, los efectos secundarios, las comorbilidades, la preferencia del paciente, la relación costo-efectividad y la disponibilidad del medicamento.⁶¹

Entre los tratamientos tópicos los corticoides y los análogos de la vitamina D son los de primera línea, juntos actúan con mayor eficacia que por separado.⁶¹

Los esteroides tópicos son los medicamentos más usados en el 70% de los pacientes. Son fármacos bien tolerados, con características cosméticas estables y compatibles con otros medicamentos. Los esteroides actúan por un mecanismo antiinflamatorio, antiproliferativo, inmunosupresor y de vasoconstricción. Estos efectos se realizan a través de la unión con el receptor intracelular de esteroides y la regulación de la transcripción de genes que codifican a la citocinas proinflamatorias. Los efectos adversos más comunes cuando se usan de manera frecuente y en cantidades excesivas son atrofia, telangiectasias y taquifilaxia.⁶²

Los análogos de la vitamina D son un avance importante en los últimos años y hoy presentan una alternativa a los esteroides tópicos. Los fármacos más utilizados son: calcipotriol, tacalcitol, calcitriol y mexacalcitol. El calcipotriol no es tan efectivo como el corticoide tópico muy potente, pero los esquemas en los que el paciente aplica ambos, el calcipotriol y corticoide muy potente, han demostrado ser superiores que la monoterapia. Estos medicamentos actúan disminuyendo la proliferación celular y aumentando la diferenciación en los cultivos de queratinocitos humanos.⁶¹ Los análogos de la vitamina D pueden producir una dermatitis por contacto irritativa en el 15% de los pacientes, el riesgo de calcemia es mínimo y, en los casos en que se ha presentado, ha sido por la aplicación de cantidades superiores a 100g de pomada

semanales. Es recomendable determinar la calcemia y la calciuria en pacientes con insuficiencia renal, historia de hipercalcemia o litiasis renal.

El tratamiento sistémico se utiliza en pacientes que presentan mayor compromiso o gravedad de la psoriasis. Estos tratamientos pueden ser extremadamente efectivos aunque pueden tener efectos adversos potencialmente significativos.⁶¹ La decisión de escoger uno u otro tratamiento es compleja y requiere conocimiento, experiencia y buen juicio. La terapia sistémica sola o combinada en psoriasis debe considerarse en pacientes con alguna de las siguientes características:^{62,63}

- Compromiso del área de superficie corporal mayor del 10% o PASI (Psoriasis Area and Severity Index) superior a 10.
- Pobre respuesta a la terapia tópica.
- Pacientes con restricciones psicológicas o físicas, con detrimento de la calidad de vida (DLQI >10).
- Compromiso de manos y pies.
- Artritis psoriásica.
- Psoriasis pustulosa.
- Psoriasis eritrodérmica.

Metotrexato

Fue aprobado en 1971 por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la psoriasis grave. Es considerado como terapia estándar para los casos serios, diseminados y con compromiso extracutáneo. Su mecanismo de acción es inhibir competitivamente la enzima reductasa de dihidrofolato con una afinidad 10 veces

mayor que el ácido dihidrofólico (sustrato natural). Bloquea la conversión del ácido dihidrofólico a ácido tetrahidrofólico, al inhibir la síntesis de timidina y purinas; por lo tanto, interfiere con la síntesis de ADN y la replicación celular. Además de sus efectos antiproliferantes, posee propiedades moduladoras de la respuesta inmune sobre los linfocitos T y actúa suprimiendo la quimiotaxis de los neutrófilos. La reacción adversa más importante, que restringe el uso de metotrexato, es la hepatotoxicidad. La cirrosis hepática por metotrexato puede ocurrir en el 3% de los pacientes, a una dosis acumulativa de 1,5 g, y hasta el 25% con dosis acumulativa de 4 g. La fibrosis pulmonar progresiva inducida por el metotrexato es una reacción medicamentosa rara pero importante. La toxicidad hematológica durante los primeros 7 a 10 días de iniciado el tratamiento ocurre la máxima disminución en el conteo de leucocitos y plaquetas. Una caída por debajo de los niveles normales implica la reducción o la suspensión de la terapia. Otros efectos colaterales incluyen: cefalea, escalofríos, fiebre, malestar general, fatiga, estomatitis ulcerativas, dependientes de la dosis y relacionados con la función renal y hematológica.

Retinoides

El retinoide oral de elección en la psoriasis es la acitretina utilizado desde 1984; es un metabolito del etretinato. Los retinoides activan receptores pertenecientes a la superfamilia de los receptores de los esteroides (RAR alfa, beta, gamma). El complejo ligando y receptor se une a factores nucleares y modula la expresión de genes, con propiedades que contrarrestan la proliferación y la modulación. En la piel, la acitretina influye en la actividad mitótica y en la diferenciación de los queratinocitos y reduce la migración intraepidérmica de los neutrófilos. Los efectos colaterales que, con excepción

de la hiperostosis, todos son reversibles, se presenta queilitis, pérdida de pelo, descamación de palmas y plantas. Pueden desarrollar paroniquia, encrespamiento del pelo, artralgias, mialgias, elevación de las enzimas hepáticas es común en el 20 a 30% de los pacientes, es leve, transitoria y poco significativa. La osificación de ligamentos y tendones y la hiperostosis se han reportado en el 86% de los pacientes que toman acitretina por 1 a 3 años. La teratogenicidad limita el tratamiento en mujeres de edad fértil. Actualmente la acitretina no está disponible en México.

Ciclosporina

La ciclosporina es un agente inmunosupresor oral y parenteral aprobado por la FDA en 1983, para el tratamiento de la psoriasis grave. La ciclosporina ha demostrado reducir 75% del PASI en 50% a 70% de los pacientes después de 12 a 16 semanas. Pertenece al grupo de los inhibidores de la calcineurina. La ciclosporina se une a la proteína citosólica ciclofilina de los linfocitos, especialmente linfocitos T. El complejo ciclosporina-ciclofilina inhibe la calcineurina, la cual es responsable de la activación de la transcripción de interleucina 2 (IL-2) y de otras citocinas, por lo tanto, conlleva a una reducción en la función de las células T efectoras. La ciclosporina no es teratogénica, ni mielosupresora pero el tratamiento, generalmente, se asocia con reacciones adversas medicamentosas muy serias que incluyen nefrotoxicidad, hiperlipidemia, hipertensión arterial, cefalea, hipertrichosis, hiperplasia gingival, temblor, fatiga, convulsiones, úlcera péptica, pancreatitis, fiebre, vómito, diarrea, confusión, dificultades respiratorias, hormigueo, prurito, adenopatías y, posiblemente, hiperpotasemia, disfunción hepática o renal e incremento de la vulnerabilidad a infecciones por hongos y virus oportunista.

Fototerapia y fotoquimioterapia

La fototerapia es considerada como una de las modalidades más efectivas para el manejo de la psoriasis, especialmente, la fotoquimioterapia conformada por la combinación de psoraleno más radiación ultravioleta A (PUVA). Su mecanismo de acción se basa en el daño que producen al ADN en el tejido cutáneo, al inhibir la división celular y, si el daño es extenso, llevan finalmente a la muerte celular. Otra de las características que les permiten ser tan útiles como tratamiento para la psoriasis es su capacidad moduladora de la respuesta inmune, al ser un inmunosupresor natural y selectivo según el rango de radiación. Los efectos secundarios agudos relacionados con el uso de psoraleno son náuseas, vómito, cefalea, mareo transitorio, elevación de las enzimas hepáticas, insomnio y fatiga. El principal efecto agudo de la cámara de es una quemadura con ampollas. Los efectos crónicos del PUVA son xerosis, léntigos, leucodermas punctata y envejecimiento precoz; también se aumenta el riesgo de cataratas. El aumento en la incidencia de los cánceres de piel no melanoma, principalmente carcinoma escamocelular, se observa cuando se tienen dosis acumulativas de radiación ultravioleta A que supere los 1.000 J/cm^2 . El riesgo de melanoma se aumenta cuando los pacientes tienen más de 250 sesiones.

Terapia biológica

Desde hace varios años es posible el tratamiento de la psoriasis con moléculas generadas por biología molecular mediante tecnología de ADN recombinante. Las moléculas generadas por biología molecular se pueden clasificar en anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión y citocinas. Los anticuerpos monoclonales son anticuerpos que se unen a proteínas localizadas en la superficie celular. Pueden ser

quiméricos, humanizados y humanos. Los humanos son 100% de origen humano; los quiméricos están constituidos por una fracción constante (Fc) de origen humano y una fracción variable (Fab) de origen murino, y los anticuerpos humanizados presentan una fracción de origen humano y una fracción mixta (humana y murina). Las proteínas de fusión son moléculas que están constituidas por la unión de secciones de diferentes proteínas.⁶⁴

Los tratamientos biológicos actúan inhibiendo la activación y maduración de las células presentadoras de antígeno, inhibiendo la activación y proliferación de los linfocitos T, desviando la respuesta inmune del tipo 1 y 2, reduciendo el número de linfocitos T de memoria activados y bloqueando la acción de las citocinas.⁶⁴

Los agentes biológicos se clasifican en dos grupos de acuerdo a su mecanismo de acción: los moduladores de las células T y los inhibidores de citocinas. En el primer grupo se incluyen el alefacept y efalizumab. En el segundo grupo se encuentran los inhibidores de TNF- α y los fármacos anti-interleucina 12-23 (ustekinumab) y anti-interleucina 23 (secukinumab) como lo muestra en el Cuadro 2.⁶⁴

Para que un paciente sea candidato a terapia biológica, debe tener una enfermedad moderada a grave, la cual se considera cuando los índices de área y de gravedad de la psoriasis, de superficie corporal y de calidad de vida son mayores de 10, la duración mayor de 6 meses con el mismo o mayor grado de gravedad, y el paciente debe ser candidato para terapia sistémica. En circunstancias especiales la enfermedad puede ser considerada como grave sin cumplir los anteriores criterios, como es el caso de la psoriasis acral que causa incapacidad.⁶⁴⁻⁶⁷

3. Protocolo de investigación

3.1 Planteamiento del problema

La psoriasis es una de las enfermedades cutáneas más frecuentes, afecta al 2-3% de la población mundial, sin embargo su patogenia no ha sido esclarecida por completo.

El estudio de los linfocitos Th17 es fundamental para el entendimiento de esta patología, más aún cuando recientemente se describió que existen dos subgrupos de linfocitos Th17, unos, que han sido denominados convencionales y otros denominados patogénicos. Estos dos subgrupos difieren entre sí en los factores de transcripción que expresan y como consecuencia en el perfil de citocinas que producen. Así, los linfocitos Th17 convencionales expresan los factores de transcripción, característico del Th17, y el factor de transcripción Runx-1; mientras que los patogénicos, además de expresar Ror γ t y Runx-1 (el nivel de expresión puede ser variable) coexpresan el factor de transcripción T-bet, lo que les aporta un perfil parecido al linfocito Th1, de tal forma que el linfocito Th17 patogénico produce un perfil de citocinas mezclado Th17/Th1 (IL-17, IL-22/IFN- γ) y que se ha relacionado con fenómenos inflamatorios severos.

Actualmente se desconoce si los linfocitos con características Th17 en psoriasis pertenecen a los linfocitos Th17 convencionales o a los patogénicos.

Sobre estas bases formulamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Existirán linfocitos Th17 con características patogénicas en la piel afectada de pacientes con psoriasis y esto correlaciona con la severidad de la enfermedad?

3.2 Justificación

La psoriasis es una enfermedad autoinmune dependiente de células T la cual se caracteriza por remisiones y exacerbaciones. La activación de los linfocitos T juega un papel importante en el desarrollo y el mantenimiento de las placas de psoriasis. .

Se han encontrado evidencias de la presencia de linfocitos Th17 en las lesiones de pacientes con psoriasis lo que sugiere que estas células, así como sus productos pudieran estar participando en la patología.

Asimismo, en otros estudios se han reportado elevaciones de la IL-17 en suero y en tejido de pacientes con psoriasis y los efectos de esta citocina sobre la patología

Actualmente se desconoce si los linfocitos Th17 en psoriasis pertenecen a los linfocitos Th17 convencionales o patogénicos.

Por todo lo anterior, es importante determinar las características de los linfocitos Th17 en los pacientes con psoriasis así como su capacidad de responder a diversos estímulos, ya que esto pudiera tener un impacto importante en el entendimiento de la patología lo cual podría repercutir directamente en manejo del paciente.

3.3 Hipótesis

La presencia de linfocitos T Th17 patogénicos correlacionará con la severidad del cuadro clínico de los pacientes con psoriasis en placa.

3.4 Objetivos

3.4.1 General

Determinar la presencia de linfocitos Th17 patogénicos y correlacionarlo con la severidad del cuadro clínico en pacientes con psoriasis en placa.

3.4.2 Específicos

1. Determinar el índice de actividad y severidad de psoriasis (PASI).
2. Determinar la proporción de linfocitos Th17 patogénicos en dermis lesionada en pacientes con psoriasis en placa.
3. Determinar la proporción de linfocitos Th17 patogénicos en dermis sin lesión en pacientes con psoriasis en placa.
4. Correlacionar la proporción de linfocitos Th17 patogénicos en dermis lesionada y sin lesión de pacientes con psoriasis en placa con el PASI.
5. Determinar la proporción de linfocitos Th17 patogénicos en dermis lesionada y sin lesión de pacientes con psoriasis en placa en respuesta a la estimulación con el la enterotoxina B de *Staphylococcus aureus* (SEB).

3.5 Material y Métodos

3.5.1 Diseño de la investigación

Tipo de estudio: Comparativo transversal

3.5.2 Población de estudio

Citocinas en la piel con psoriasis de pacientes adultos que acudan voluntariamente al Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” en quienes se realice el diagnóstico clínico e histológico de psoriasis en placas.

3.5.3 Criterios

3.5.3.1 De inclusión

1. Pacientes de 18 a 80 años de edad con cualquier estado socioeconómico.
2. Pacientes con diagnóstico clínico e histológico de psoriasis en placas.
3. Pacientes con lesiones en cualquier topografía y porcentaje de superficie corporal afectada.
4. Pacientes que mediante el consentimiento informado expresen de manera voluntaria su deseo de participar en el estudio.

3.5.3.2 De exclusión

1. Psoriasis clasificada en otras variedades.
2. Pacientes que hayan utilizado tratamiento tópico en los últimos 15 días previos al estudio o tratamiento sistémico en el último mes.
3. Paciente que tenga un proceso infeccioso al momento de la toma de muestra
4. Pacientes que por ocupación o lugar de residencia no puedan acudir a control periódico.
5. Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.
6. Pacientes con alguna enfermedad autoinmune concomitante.
7. Pacientes en quienes exista la duda diagnóstica entre psoriasis y otra dermatosis.
8. Pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia humana.

3.5.4 Descripción general del estudio

Se tomó una muestra aleatoria de 38 pacientes adultos en quienes se realizó el diagnóstico clínico e histológico de psoriasis en placas en la consulta externa del

Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” de mayo a febrero del 2012-2013. Se les explicaron los objetivos del protocolo y se les solicitó firmar una carta de consentimiento informado. Se realizó iconografía.

Se tomaron en cuenta los siguientes criterios clínicos: pacientes con presencia de psoriasis en placas en cualquier topografía así como superficie corporal afectada.

Se realizó la determinación de PASI con la confirmación por el Jefe del Servicio de Psoriasis. Se les realizó una historia clínica completa incluyendo la parte dermatológica. Para la obtención de las muestras de piel, se solicitó la valoración por el Jefe del Servicio de Psoriasis así como el servicio de dermatopatología,

Se tomaron a todos los pacientes en quienes se realizó el diagnóstico clínico de psoriasis una muestra de piel lesionada y no lesionada de 38 pacientes con psoriasis activa. Se realizó la toma de biopsia de huso de aproximadamente de 1 cm de diámetro, de la cual la mitad se llevó al laboratorio de dermatopatología para su interpretación y correlación clínico patológica. De la otra mitad y toma de punch de 6 mm de piel sana del mismo paciente se envió al laboratorio de la unidad de investigación en inmunoquímica del “Centro Médico Nacional Siglo XXI”. A partir de la piel, se obtuvo la dermis y se cultivó para recuperar las células infiltrantes, las cuales se estimularon y caracterizaron también para las poblaciones Th17 por citometría de flujo.

Se realizó el mismo procedimiento en piel de paciente sin enfermedades dermatológicas provenientes de abdominoplastía del departamento de cirugía plástica CMN Siglo XXI, los cuales fueron utilizados como controles.

3.5.5 Método de muestreo

Selección aleatoria de pacientes que acudieron a consulta en el Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” de mayo a febrero del 2012-2013 a quienes se les haya realizado el diagnóstico clínico e histológico de psoriasis en placas.

El tamaño de muestra requerido se calculó usando la fórmula:

$$N = Z^2 (P*Q) / d^2$$

Donde:

N = Tamaño de muestra

Z = valor de la desviación normal, igual a 1.96 para una significancia del 95%

P = prevalencia de la característica en la población

Q = 100 – P

d = precisión; en cuánto se aleja la muestra del verdadero porcentaje del universo

Sustituyendo valores y aplicando la fórmula:

$$N = (1.96)^2 (2*98) / (5)^2 = 30.11$$

Así, serían reclutados como mínimo un total de 30 pacientes para realizar el estudio, el cual será reportado como reporte de casos.

3.5.6 Definición de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala de medición	Unidad de medida
Sexo	Constitución orgánica que distingue masculino y femenino	Se registra en base al sexo de asignación social	Cualitativa	Dicotómica	Femenino Masculino
Edad	Tiempo que	Edad en años	Cuantitativa	De razón	Años

	una persona ha vivido desde su nacimiento	en el momento del estudio			
Tiempo de evolución	Tiempo desde que el paciente presenta lesiones clínicas de psoriasis	Se registra en base al número de meses que ha presentado lesiones clínicas de psoriasis	Cuantitativa	De razón	Meses
PASI	Índice de actividad y severidad de psoriasis	Se registra en puntos según la extensión y características clínicas de la enfermedad	Cuantitativa	Nominal	Puntos
# Linfocitos T (CD3 ⁺)	Cantidad de linfocitos infiltrantes en la dermis	Se calcula a partir de la cuenta total de células y el % obtenido en la citometría de flujo.	Cuantitativa	Nominal	Número de células
# Linfocitos T cooperadores (CD4 ⁺)	Cantidad de linfocitos infiltrantes en la dermis	Se calcula a partir de la cuenta total de células y el % obtenido en la citometría de	Cuantitativa	Nominal	Número de células

		flujo.			
% Linfocitos T Th17 Totales (CD3 ⁺ CD4 ⁺ Rorγt ⁺)	Proporción de linfocitos infiltrantes en la dermis	Se obtiene a partir de los resultados de la citometría de flujo.	Cuantitativa	Nominal	Porcentaje
% Linfocitos T Th17 Convencionales (CD3 ⁺ CD4 ⁺ Rorγt ⁺ Runx-1 ⁺ T-bet ⁻)	Cantidad y proporción de linfocitos infiltrantes en la dermis	Se obtiene a partir de los resultados de la citometría de flujo.	Cuantitativa	Nominal	Porcentaje
% Linfocitos T Th17 Patogénicos (CD3 ⁺ CD4 ⁺ Rorγt ⁺ Runx-1 ⁺ T-bet ⁺)	Cantidad y proporción de linfocitos infiltrantes en la dermis	Se obtiene a partir de los resultados de la citometría de flujo.	Cuantitativa	Nominal	Porcentaje

3.5.7. Método de extracción celular

3.5.7.1 Obtección de población de linfocitos T

Se realizó un tratamiento enzimático que permitió separar la epidermis y la dermis y estas se pusieron en cultivo para obtener suspensiones celulares. Lo cual permitió realizar un análisis detallado del fenotipo de las células presentes en la piel lesionada. Para esto se cortaron las muestras de tejido en fracciones de aproximadamente 0.5 cm² y se colocaron en una placa de cultivo con Dispasa II a 1 mg/ml. Se incubaron a

4°C toda la noche y se separó la epidermis de manera mecánica. La dermis y la epidermis se lavaron con medio RPMI 1640 y se incubaron a 37°C durante 6 días para que un número suficiente de células migren al medio de cultivo. Transcurrido este tiempo se centrifugó y se recuperó el botón celular.

Las células recuperadas fueron cuantificadas y resembradas para su activación. De 50,000 a 100,000 células se colocaron en medio de cultivo RPMI adicionado o no con la enterotoxina B de *Staphylococcus aureus* (SEB; 1µg/mL) y se cultivaron durante 3 días. Transcurrido este tiempo las células se recuperaron y centrifugaron para obtener el botón celular.

El botón celular se colocó en suspensión y se realizó la tinción para citometría de flujo con anticuerpos fluorescentes con las que se detectaron las siguientes moléculas: CD3 y CD4 para identificar poblaciones de linfocitos T y Ror γ T, Runx-1 y T-bet para identificar los linfocitos Th17 y sus subpoblaciones patogénicas y convencionales

Todas las muestras se leyeron en un citómetro de flujo FACS ARIA. Los datos se analizaron para determinar las frecuencias de células positivas para cada uno de las moléculas mencionadas.

3.6 Aspectos éticos

En la hoja de consentimiento informado se explicó detalladamente el proceso de toma de muestra de piel, así como sus potenciales complicaciones.

3.7 Recursos

3.7.1 Humanos

Investigador principal, titulares y asociados

El diagnóstico se realizó por tres dermatólogos clínicos, y se realizó la correlación clínico patológica con la dermatopatológica del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”

La toma de biopsia se realizó por dos residentes del tercer año de dermatología, la interpretación histológica se realizó en el Servicio de Dermatopatología del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”.

La interpretación de los resultados finales se realizó por el equipo del Laboratorio de la unidad de investigación en inmunquímica del CMN siglo XXI y por el equipo del Laboratorio de Inmunodermatología en el Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”.

3.7.2 Técnicos

- Cámara fotográfica Cannon Power Shot ELPH 100 HS
- Torundas benzal
- Frascos limpios con formol
- Frascos limpios con solución salina
- Hojas de bisturí estériles
- Punch desechable de 5 y 6 mm

- Guantes estériles y desechables, gasas estériles, jeringas de 5 cc, agujas de insulina, azul de metileno, palillos de madera estériles, micropore y sutura Nylon y Vycril.
- Equipo estéril quirúrgico para toma de biopsia
- Laminillas, equipo de Histokinet , microscopio electrónico
- Refrigerador
- Citómetro de flujo FACS Aria
- Computadora personal
- Superantígeno de *Staphylococcus aureus*

3.7.3 Financieros

Laboratorio de la unidad de investigación en inmunquímica del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

3.8 Análisis estadístico

Las variables de edad, tiempo de evolución, superficie corporal afectada, PASI, así como las características de las lesiones, fueron analizadas con el GraphPad Prism v 5.0 para conocer las medidas de tendencia central así como el mínimo y el máximo de cada una.

Se realizarán las pruebas estadísticas pertinentes sobre los datos obtenidos que pueden contener pero no limitarse a porcentaje (%) y número de linfocitos T (CD3⁺), % y número de linfocitos T cooperadores (CD3⁺ CD4⁺), % y número de linfocitos Th17 (CD3⁺ CD4⁺ Rorγt⁺), % y número de linfocitos Th17 convencionales (CD3⁺ CD4⁺

Roryt⁺ Runx-1⁺ T-bet⁺) y % y número de linfocitos Th17 patogénicos (CD3⁺ CD4⁺ Roryt⁺ Runx-1⁺ T-bet⁺). Las pruebas estadísticas pueden incluir, pero no limitarse a t-student pareada, t-student no pareada, prueba Mann-Whitney, entre otras de acuerdo a las características de los datos. En todos los casos una $p < 0.05$ será considerada como significativa.

4 Resultados.

Se incluyeron 38 pacientes de los cuales 27 (71%) fueron del género masculino y 11 (29%) del femenino. (Cuadro 3)

El rango de edad se encontró entre 20 a 77 años con una media de 46 años con una desviación estandar de 13.3 y un error estandar de 2.2.

El rango de tiempo de evolución de la enfermedad oscilo entre 4 meses y 53 años con una media de 11.7 años con una desviación estandar de 11.8 y un error estadar de 1.9.

El rango de PASI se encontró entre 2.1 a 33.1 con una media de 10.3 con una desviación estandar de 7.03 y error estandar de 1.14.

De acuerdo al tipo de psoriasis leve a moderada-severa, PASI <10 se encontró 22 (58%) y 16 (42%) pacientes con PASI >10.

Cuadro 3. Características de los pacientes con diagnóstico de psoriasis en placas.

Folio	Sexo	Edad (años)	Tiempo de evolución (años/meses)	PASI
1	F	50	23	9.4
2	M	31	4	9.8
3	F	77	0.4	3.7
4	M	42	28	4.9
5	M	26	1	4.2
6	M	57	53	4.9
7	M	39	15	3.1
8	F	55	25	3.1
9	M	43	11	6.1
10	M	40	1	6.3
11	M	39	10	6.3
12	F	44	3	6.6
13	M	36	4	5.2
14	M	52	12	9.1
15	F	30	4	5.7
16	M	68	5	5.4
17	M	51	26	5.2
18	M	44	6	5.4
19	F	45	1	2.1
20	M	20	5	9.6
21	M	60	1	7.8
22	M	56	29	8.4
23	M	55	20	17.8
24	M	44	1	28.1
25	F	49	14	20.4
26	M	44	4	10.4
27	M	48	1	18.5
28	F	67	32	12.3
29	F	66	5	10.8
30	M	31	1	12.5
31	F	37	10	10.4
32	M	60	9	33.3
33	M	31	5	11.9
34	M	52	27	23
35	F	31	11	14.8
36	M	32	3	15.7
37	M	70	20	10.3
38	M	42	14	14.1

Cuadro 4. Resultados de población de linfocitos T CD3+ y CD4+ en dermis sin y con lesión de pacientes con psoriasis

Paciente	Dermis Sin Lesión	Dermis Lesión	Dermis Sin Lesión	Dermis Lesión
No.	PASI	# CD3+ / cm2 piel	# CD3+ / cm2 piel	# CD4+ / cm2 piel
1	17.8	N.D	10974.8	N.D
2	14.1	6542.3	63501.3	2927.3
3	12.5	63035.0	133229.9	16494.2
4	10.8	N.D	127893.9	N.D
5	11.9	286363.6	560275.9	238450.7
6	6.3	124202.3	106281.2	75642.0
7	4.9	N.D	N.D	N.D
8	5.4	56667.8	160300.6	25680.9
9	8.4	27470.8	72725.9	11284.0
10	18.5	N.D	228753.3	N.D
11	5.2	90732.2	177276.7	65263.5
12	5.7	129324.4	133952.3	80650.9
13	4.2	261540.5	387798.4	233949.4
14	28.1	N.D	130150.3	N.D
15	4.9	400247.6	226710.9	203997.2
16	33.1	285815.4	127214.9	195260.0
17	6.6	N.D	390654.3	N.D
18	5.4	N.D	393775.4	N.D
19	6.1	N.D	316127.3	N.D
20	12.3	192023.3	409973.5	87840.5
21	6.3	203112.8	123978.8	101945.5
22	10.4	118924.7	239840.8	0.0
23	9.4	0.0	312183.9	0.0
24	5.2	142553.9	218355.4	94446.4
25	10.4	N.D	170822.3	N.D
26	20.4	N.D	491777.2	N.D
27	3.7	N.D	1372095.5	N.D
28	9.1	22370.0	179168.9	16055.9
29	3.1	N.D	105437.7	N.D
30	3.1	111284.0	27798.4	60466.9
31	23	N.D	363218.4	N.D
32	5.4	103466.6	104244.0	81623.6
33	7.8	423417.0	247232.5	269649.8
34	15.7	185284.8	249611.0	103466.6
35	9.6	N.D	58019.5	N.D
36	14.8	128068.6	135066.3	56101.9
37	2.1	270817.1	195623.3	210116.7
38	9.8	147152.5	183908.0	108242.0

134394.3
125331.6
65517.2
32166.2
177329.8
166755.1
85543.8
206896.6
14783.4
80238.7
123855.0
394801.1
350132.6
95066.3
135172.4
228134.4
158682.6
59805.5
210079.6
157349.2
319858.5
245782.5
73916.9
136843.5
81938.1
254350.1
98939.0
131299.7
173298.0
42123.8
125950.5
N.D
79851.5
511191.9
93970.8
82402.3
35928.4
5481.9

Cuadro 5. Resultados de población de linfocitos Th17 con subpoblaciones, como el índice en dermatitis con y sin lesión en pacientes con psoriasis sin activación con SEB

No.	Dermis Sin Lesión - SEB				Dermis Lesión - SEB			
	% Th17 en CD3+	% Th17 Convencionales en Th17	% Th17 Patogénicas en Th17	Índice %Th17 Pat/%Th17 Conv	% Th17 en CD3+	% Th17 Convencionales en Th17	% Th17 Patogénicas en Th17	Índice %Th17 Pat/%Th17 Conv
1	N. D.	N. D.	N. D.	21.4	33.3	50.0	21.0	1.2
2	27.8	60.2	66.7	23.8	18.9	57.5	23.6	0.4
3	7.2	66.7	66.7	23.8	18.9	57.5	23.6	0.4
4	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	50.1	45.6	27.2	0.6
5	7.1	71.9	71.9	7.0	12.8	64.7	14.8	0.2
6	20.5	41.7	41.7	6.7	43.0	47.3	22.9	0.5
7	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
8	27.9	16.2	19.3	1.2	49.5	24.9	21.0	0.8
9	16.1	11.1	33.3	3.0	18.8	3.3	42.6	13.0
10	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	36.1	31.9	25.9	0.8
11	26.8	69.2	9.4	0.1	40.7	65.5	21.6	0.3
12	36.4	4.6	26.4	5.7	45.3	5.6	32.0	5.8
13	43.1	51.3	13.9	0.3	32.4	47.9	15.3	0.3
14	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	23.6	69.7	16.4	0.2
15	8.4	34.1	43.9	1.3	13.2	37.1	37.4	1.0
16	41.1	36.4	48.5	1.3	36.3	31.9	46.1	1.4
17	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	31.6	29.9	50.9	1.7
18	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	55.4	33.2	58.8	1.8
19	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	50.9	2.8	87.7	31.4
20	9.8	44.2	32.1	0.7	6.0	45.8	22.5	0.5
21	32.4	10.0	82.1	8.2	29.4	18.0	72.3	4.0
22	36.6	62.4	20.0	0.3	35.8	51.2	28.1	0.5
23	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	57.9	47.7	35.4	0.7
24	35.0	7.5	22.5	3.0	33.9	11.2	39.7	3.5
25	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	13.4	55.7	15.5	0.3
26	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	15.8	32.6	64.9	2.0
27	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	53.7	52.2	44.8	0.9
28	41.4	3.1	19.3	6.2	32.0	5.6	32.4	5.8
29	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	45.1	76.9	12.5	0.2
30	50.3	39.0	26.0	0.7	50.0	43.0	32.3	0.8
31	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	22.6	23.8	51.2	2.2
32	10.7	12.9	65.3	5.1	22.0	19.7	66.5	3.4
33	29.4	58.2	12.5	0.2	44.4	63.6	26.4	0.4
34	23.8	60.3	23.2	0.4	42.0	69.0	24.8	0.4
35	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	28.6	40.0	55.7	1.4
36	13.8	51.7	20.9	0.4	25.3	53.6	36.0	0.7
37	45.4	52.6	34.1	0.6	36.1	57.3	29.8	0.5
38	27.2	35.0	44.1	1.3	17.5	35.3	34.5	1.0

Cuadro 6. Resultados de población de linfocitos Th17 con subpoblaciones, como el índice en dermis con y sin lesión en pacientes con psoriasis con activación con SEB

No.	Dermis Sin Lesión + SEB				Dermis Lesión + SEB			
	% Th17 en CD3+	% Th17 Convencionales en Th17	% Th17 Patogénicas en Th17	Índice %Th17 Pat/ %Th17 Conv	% Th17 en CD3+	% Th17 Convencionales en Th17	% Th17 Patogénicas en Th17	Índice %Th17 Pat/ %Th17 Conv
1	16.9	27.3	45.5	1.7	28.8	34.7	52.0	1.5
2	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
3	8.6	40.0	40.0	1.0	25.8	45.3	37.7	0.8
4	28.3	55.8	27.9	0.5	51.9	37.2	40.3	1.1
5	11.2	78.7	4.3	0.1	23.9	76.1	7.6	0.1
6	23.2	49.1	21.8	0.4	57.8	48.0	18.0	0.4
7	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
8	33.7	29.2	17.0	0.6	50.0	28.8	14.9	0.5
9	16.0	12.5	25.0	2.0	14.5	7.9	31.2	3.9
10	53.9	29.3	35.5	1.2	52.8	32.5	32.9	1.0
11	29.3	70.2	15.7	0.2	35.6	59.1	33.4	0.6
12	39.3	4.6	36.3	7.9	51.2	3.9	43.6	11.3
13	45.7	40.6	25.3	0.6	35.6	35.0	28.5	0.8
14	25.3	48.8	21.2	0.4	29.2	73.7	19.5	0.3
15	11.4	52.9	23.5	0.4	19.1	25.6	44.9	1.8
16	42.5	34.1	50.8	1.5	34.2	25.0	54.1	2.2
17	20.2	34.1	50.0	1.5	29.9	27.1	53.1	2.0
18	35.6	25.3	68.6	2.7	48.3	31.2	60.1	1.9
19	39.9	7.1	83.3	11.8	36.7	5.0	81.5	16.3
20	9.7	36.8	36.8	1.0	6.2	37.9	26.5	0.7
21	36.9	18.0	69.0	3.8	31.0	20.0	73.8	3.7
22	66.2	45.4	39.1	0.9	47.0	48.5	43.1	0.9
23	59.1	31.5	45.1	1.4	61.9	36.9	45.9	1.2
24	28.6	9.6	27.1	2.8	35.4	11.1	41.2	3.7
25	14.3	62.5	37.5	0.6	14.5	53.8	27.5	0.5
26	21.5	38.3	49.8	1.3	18.0	45.9	50.6	1.1
27	32.6	57.1	41.9	0.7	48.8	45.6	52.2	1.1
28	34.5	1.9	18.1	9.5	32.6	8.3	27.1	3.3
29	31.0	80.6	19.4	0.2	39.8	80.0	20.0	0.3
30	48.6	40.0	45.7	1.1	56.1	47.5	37.5	0.8
31	15.0	26.3	47.4	1.8	26.2	23.7	53.3	2.2
32	11.1	10.2	74.6	7.3	32.7	23.7	63.8	2.7
33	38.0	55.6	23.1	0.4	48.1	44.3	43.1	1.0
34	49.5	48.3	45.9	1.0	48.7	54.7	39.9	0.7
35	28.4	53.5	34.9	0.7	27.5	29.8	63.5	2.1
36	28.9	53.3	37.6	0.7	33.2	30.3	67.3	2.2
37	47.8	40.4	54.1	1.3	35.0	48.3	41.1	0.9
38	28.4	22.2	47.1	2.1	23.5	21.3	48.2	2.3

4.1 Caracterización de linfocitos T en dermis de pacientes con psoriasis

Apartir de la células obtenidas del cultivo de dermis de piel lesionada y sin lesión, se realizaron tinciones para caracterizar a los linfocitos T presentes en la muestra.

Se muestra la estrategia de análisis para analizar los linfocitos T, Th17 patogénicos y convencionales. (Figura 1).

Apartir de una región de células individuales (Figura 1.A) a través de los criterios de tamaño y complejidad se seleccionó una región correspondiente a linfocitos (Figura 1.B). Apartir de dicha región se seleccionaron los linfocitos que expresaban la molécula CD3, correspondientes a los linfocitos T (Figura 1.C). Dentro de los linfocitos T se seleccionaron las células que expresaban simultáneamente la molécula CD4 y el factor de transcripción Ror γ t que son característicos de los linfocitos T cooperadores Th17 (Figura 1.D) Apartir de los linfocitos Th17 se definieron como convencionales aquellos que expresaban el factor de transcripción Runx-1 pero no el factor de transcripción T-bet, mientras que los Th17 patogénicos eran aquellos que expresaban simultáneamente Runx-1 y T-bet. (Figura 1.E)

Esta estrategia de análisis se utilizó en todas las muestras obtenidas de los diversos pacientes.

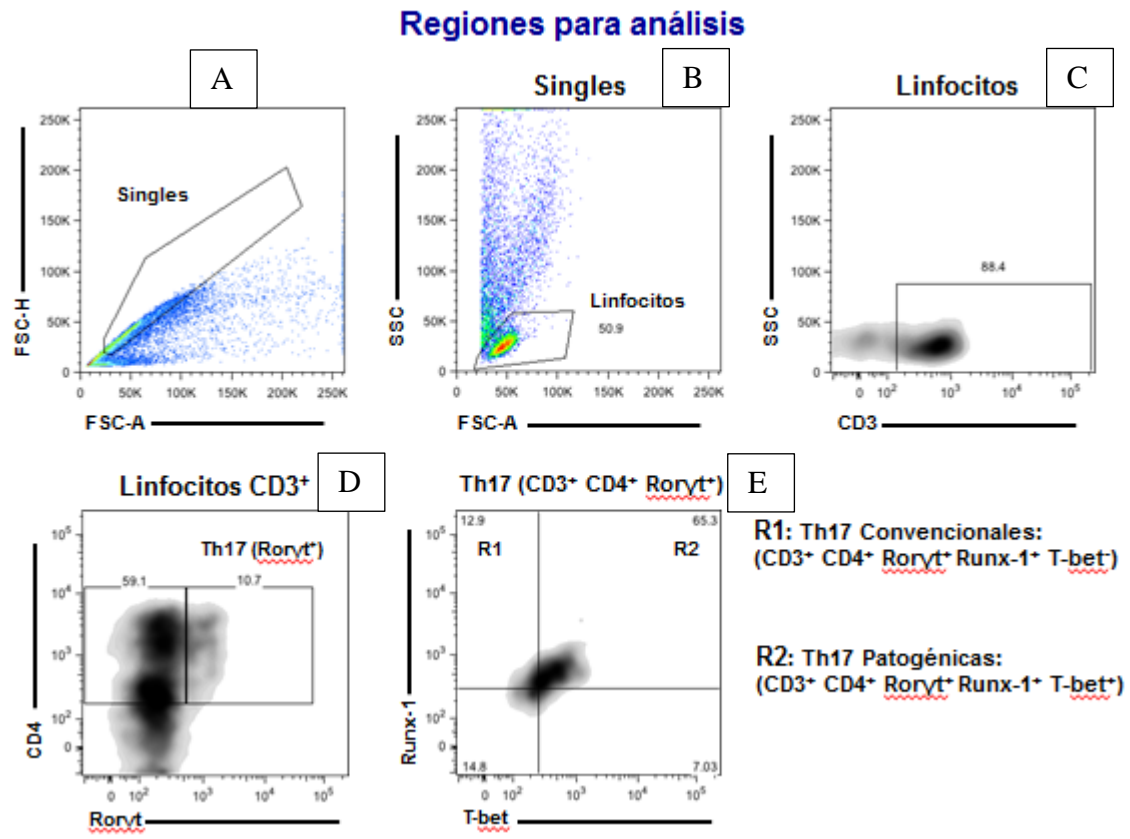


Figura 1. Caracterización de linfocitos T en dermis de paciente con psoriasis

4.2 Población de linfocitos T CD3⁺

Se encontró un incremento significativo en el número de los linfocitos CD3⁺ por cm² de piel en la dermis lesionada de los pacientes con psoriasis con respecto a dermis de un individuo sin afección dermatológica.

El número de linfocitos CD3⁺/cm² de la dermis lesionada osciló entre los 10,975 a 1 372 096 con una media de 241,512 y un error estándar de 38,008.

El número de linfocitos CD3⁺/cm² en la dermis sin lesión osciló entre 65,042 a 423,417 con una media de 164,366 y un error estándar de 23,544.

El número de linfocitos de CD3⁺/cm² en la dermis control osciló entre 5,214 a 190 325 con una media de 79,898 y un error estándar de 28,050.

Se realizó el análisis mediante la prueba de Mann-Whitney encontrándose una P significativa de 0.0111 al comparar el número de linfocitos CD3⁺/cm² entre la dermis lesionada y la dermis control.

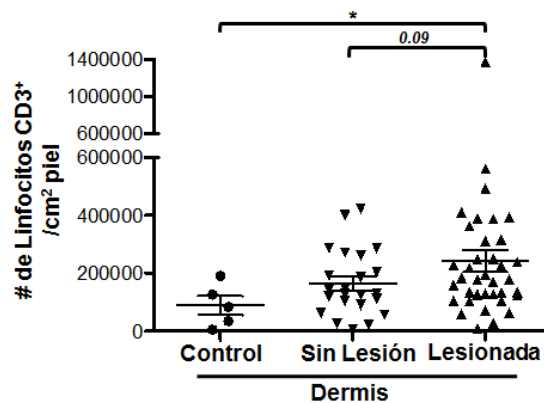


Figura 2. Población de Linfocitos T CD3⁺

4.3 Población de linfocitos T CD4⁺

Se encontró un incremento significativo en el número de los linfocitos CD4⁺ por cm² de piel en la dermis lesionada con respecto a la dermis sin lesión de los pacientes con psoriasis así como con respecto a la dermis control.

El número de linfocitos CD4⁺/cm² de la dermis lesionada osciló entre los 5,481 a 394,801 con una media de 148,518 y un error estándar de 17,914.

El número de linfocitos CD4⁺/cm² en la dermis sin lesión osciló entre 827 a 210,116 con una media de 45,646 y un error estándar de 10,340.

El número de linfocitos de CD4⁺/cm² en la dermis control osciló entre 2,723 a 145,224 con una media de 58,554 y un error estándar de 21,902.

Se realizó el análisis mediante la prueba de Mann-Whitney encontrándose una P significativa de < 0.0001 al comparar el número de linfocitos CD4/cm² entre la dermis lesionada y la dermis sin lesión. Y una P significativa de 0.0238 al comparar la dermis lesionada y la control.

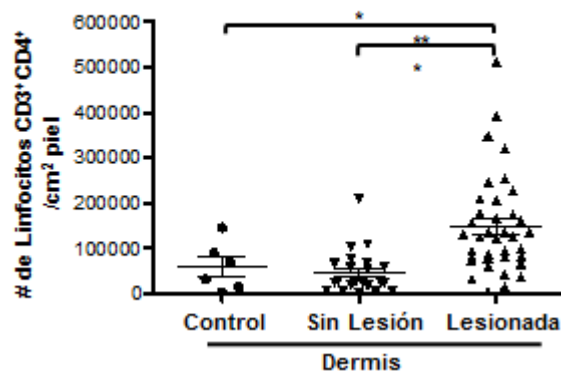


Figura 3. Población de Linfocitos T CD4⁺

4.4 Población de linfocitos de Th 17

Para la cuantificación de los linfocitos Th17/cm² los pacientes fueron agrupados de acuerdo al PASI, leve (<10) y moderado-grave (>10). Encontrándose un incremento significativo en el número de linfocitos Th17 de la dermis lesionada en pacientes con PASI <10 con respecto a la dermis control. También se encontró un incremento significativo en el número de linfocitos Th17/cm² en la dermis lesionada de pacientes con PASI >10 con respecto a la dermis sin lesión de estos mismo pacientes.

El número de linfocitos Th17 en dermis lesionada en pacientes con PASI <10 osciló entre 13,650 a 737,825 con una media de 100,527 y un error estándar de 33,507.

El número de linfocitos Th17 en dermis lesionada en pacientes con PASI >10 osciló entre 3,669 a 105,048 con una media de 58,381 y un error estándar de 8,143.

El número de linfocitos Th7 en dermis sin lesión en pacientes con PASI <10 osciló entre 4,396 a 124,796 con una media de 49,522 y un error estándar de 10,511

El número de linfocitos Th17 en dermis sin lesión en pacientes con PASI >10 osciló entre 17,658 a 117,439 con una media de 33,500 y un error estándar de 13,177

El número de linfocitos Th17 en dermis control osciló entre a 1089 a 64043 con una media de 27,930 y un error estándar de 14,104.

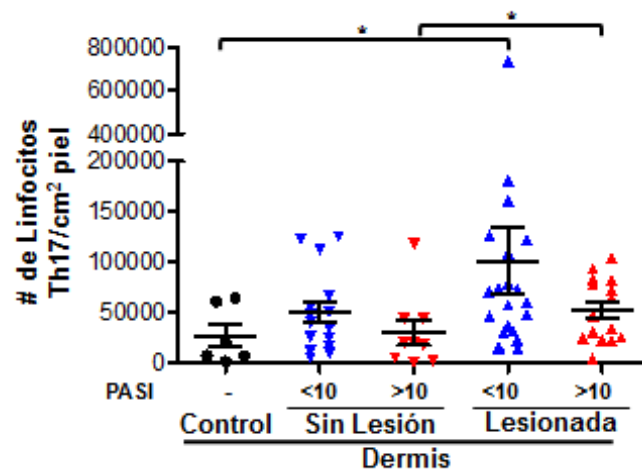


Figura 4. Resultados # Linfocitos Th17 totales

4.5 Población de linfocitos de Th 17 en condiciones basales y de activación con enterotoxina B de *S. aureus*

Como se comentó anteriormente, en pacientes con psoriasis se ha encontrado presencia tanto de *S. aureus*, como de diversos productos producidos por éste, como algunos superantígenos. Con la finalidad de determinar el impacto que podría tener una infección por este microorganismo en pacientes con psoriasis; tanto en la proporción de linfocitos Th17 como en la prevalencia del perfil de diferenciación patogénico o convencional, se decidió activar a las células obtenidas tanto de la dermis sin lesión como de la dermis lesionada con la enterotoxina B de *S. aureus* para compararla con las células no activadas.

Además del número se calculó la proporción de linfocitos Th17 dentro de la población de linfocitos T. Encontrándose un incremento significativo en el porcentaje de linfocitos Th17 en la dermis sin lesión de paciente con PASI >10 cuando era activada con la enterotoxina B del *S. aureus* (SEB) comparado con las células sin activar de estos mismos pacientes ($P= 0.050$; t student pareada). Se encontró un incremento significativo en la dermis lesionada de los pacientes con PASI >10 activadas con SEB comparado con las células no activadas de estos mismos pacientes ($P= 0.008$; t student pareada).

Así mismo el porcentaje de linfocitos Th17 es significativamente mayor en la dermis lesionada de pacientes con PASI <10 comparado con la dermis lesionada con pacientes con PASI >10 cuando no están activadas con SEB con un ($P= 0.025$; t student no pareada).

El porcentaje de linfocitos Th17 en dermis lesionada en pacientes con PASI <10 sin activar osciló entre 13.2% a 59.9% con una media de 36.95% y un error estándar de 2.756.

El porcentaje de linfocitos Th17 en dermis lesionada en pacientes con PASI <10 activados con SEB osciló entre 14.5% a 61.9% con una media de 38.23% y un error estándar de 2.786.

El porcentaje de linfocitos Th17 en dermis lesionada con pacientes con PASI >10 sin activar osciló de 6.02% a 50.10% con una media de 27.05 y un error estándar de 3.194.

El porcentaje de linfocitos Th7 en dermis lesionada con pacientes con PASI >10 activadas con SEB osciló entre 6.17% a 52.8% con una media de 31.54 y un error estándar de 3.561.

El porcentaje de linfocitos Th17 en dermis sin lesión con pacientes con PASI < 10 sin activar osciló entre 8.35% a 50.3% con una media de 30.06 y un error estándar de 3.215.

El porcentaje de linfocitos Th17 en dermis sin lesión con pacientes con PASI < 10 activadas con SEB osciló entre 11.1% y 59.1% con una media de 32.56 y un error estándar de 2.675.

El porcentaje de linfocitos Th17 en dermis sin lesión en pacientes con PASI >10 sin activar osciló entre 7.13% a 41.1% con una media de 20.91 y un error estándar de 4.744.

El porcentaje de linfocitos Th17 en dermis sin lesión en pacientes con PASI >10 activa con SEB. Oscilo entre 8.62% a 66.2% con una media de 27.99 y un error estándar de 4.875.

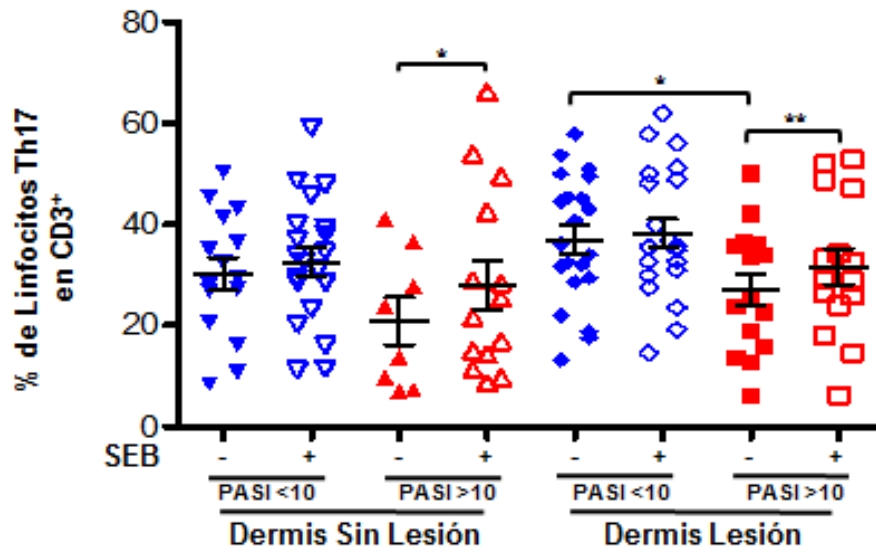


Figura 5. Resultados % Linfocitos Th17 totales (CD3+CD4+Roryt⁺)

4.6 Población de linfocitos de Th 17 convencionales en condiciones basales y de activación con enterotoxina B de *S. aureus*

Como se comentó, recientemente los linfocitos Th17 se han clasificado en dos grupos, dependiendo de las citocinas y factores de transcripción que poseen. Esto debido a que se ha reportado que algunos linfocitos Th17 capaces de producir IFN- γ además de IL-17, se relacionan con patologías inflamatorias severas y por ende se han denominado linfocitos Th17 patogénicos. Por otro lado los linfocitos Th17 que no expresan IFN- γ pero si IL-17 se han denominado linfocitos Th17 convencionales.

Lo anterior adquiere relevancia en patologías como la psoriasis en donde estas poblaciones celulares pudieran estar jugando un papel importante en su desarrollo y severidad.

Se encontró un incremento significativo en el porcentaje de linfocitos Th17 convencionales dentro de los linfocitos Th17 totales en la dermis sin lesión de pacientes con PASI >10 con respecto a la dermis sin lesión de los pacientes con PASI <10 ambos en condiciones basales (P 0.0041; t student no pareada). También se encuentran incrementados significativamente los linfocitos Th17 convencionales en la dermis lesionada de pacientes con PASI >10 con respecto a la dermis lesionada en PASI < 10 ambos en condiciones basales (P 0.050; t student no pareada).

También se encontró un incremento significativo en el porcentaje de linfocitos Th17 convencionales en la dermis lesionada de pacientes con PASI > 10 activados con SEB comparados con la dermis lesionada de pacientes con PASI <10 activados con SEB (P 0.0394; t student no pareada).

El porcentaje de linfocitos Th17 convencionales en dermis lesionada en pacientes con PASI <10 sin activar osciló entre 2.79% a 76.9% con una media de 34.99% y un error estándar de 4.846.

El porcentaje de linfocitos Th17 convencionales en dermis lesionada en pacientes con PASI <10 activados con SEB osciló entre 3.85% a 80% con una media de 31.29 y un error estándar de 4.272.

El porcentaje de linfocitos Th17 convencionales en dermis lesionada en pacientes con PASI >10 sin activar osciló de 23.8% a 69.7% con una media de 47.8 y un error estándar de 3.737.

El porcentaje de linfocitos Th7 convencionales en dermis lesionada en pacientes con PASI >10 activadas con SEB osciló entre 23.7 a 76.1 con una media de 44.37 y un error estándar de 4.032

El porcentaje de linfocitos Th17 convencionales en dermis sin lesión en pacientes con PASI < 10 sin activar osciló entre 4.61% a 69.2% con una media de 29.77 y un error estándar de 5.636.

El porcentaje de linfocitos Th17 convencionales en dermis sin lesión en pacientes con PASI < 10 activadas con SEB osciló entre 1.9% y 80.6% con una media de 33.92 y un error estándar de 4.725.

El porcentaje de linfocitos Th17 convencionales dermis sin lesión en pacientes con PASI >10 sin activar osciló entre 36.4% a 71.9% con una media de 56.72 y un error estándar de 4.187.

El porcentaje de linfocitos Th17 convencionales en dermis sin lesión en pacientes con PASI >10 activa con SEB osciló entre 26.3% a 78.7% con una media de 44.63 y un error estándar de 3.934.

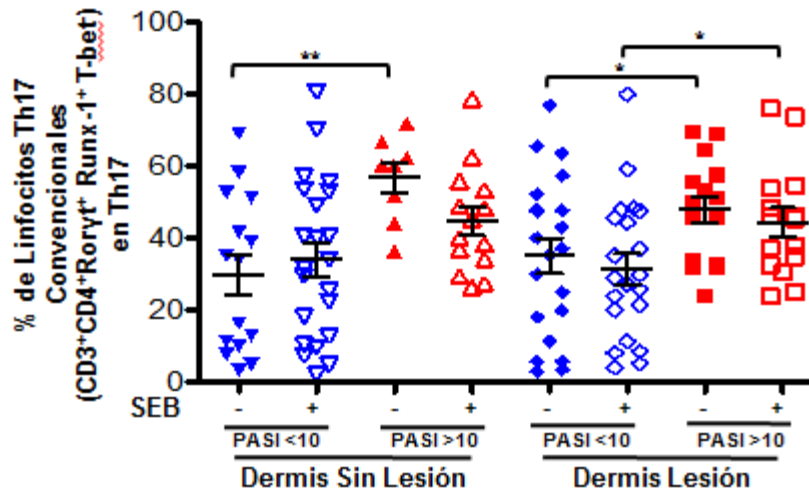


Figura 6. Resultados % Linfocitos Th17 Convencionales (CD3⁺CD4⁺Roryt⁺Runx-1⁺T-bet⁻)

4.7 Población de linfocitos de Th 17 patogénicos en condiciones basales y de activación con enterotoxina B de *S. aureus*

En lo referente a los linfocitos Th17 patogénicos se encontró un incremento significativo en su porcentaje en la dermis sin lesión de pacientes con PASI >10 cuando eran activados con SEB con respecto a la dermis sin lesión de los pacientes con PASI >10 en condiciones basales ($P= 0.0469$; rangos con signo de Wilcoxon). También se encuentran incrementados significativamente los linfocitos Th17 patogénicos en la dermis lesionada de pacientes con PASI <10 activados con SEB con respecto a la dermis lesionada de pacientes con PASI < 10 en condiciones basales ($P= 0.0195$; t student pareada).

Finalmente se encontró un incremento significativo en el porcentaje de linfocitos Th17 patogénicos en la dermis lesionada de pacientes con PASI > 10 activados con SEB comparados con la dermis lesionada de pacientes con PASI >10 en condiciones basales ($P= 0.0151$; t student pareada) .

El porcentaje de linfocitos Th17 patogénicos en dermis lesionada en pacientes con PASI <10 sin activar osciló entre 12.5% a 87.7% con una media de 38.75% y un error estándar de 4.16.

El porcentaje de linfocitos Th17 patogénicos en dermis lesionada en pacientes con PASI <10 activados con SEB osciló entre 14.9% a 81.5% con una media de 43.17% y un error estándar de 3.837.

El porcentaje de linfocitos Th17 patogénicos en la dermis lesionada de pacientes con PASI >10 sin activar osciló de 14.8% a 64.9% con una media de 30.64% y un error estándar de 3.75.

El porcentaje de linfocitos Th17 patogénicos en dermis lesionada de pacientes con PASI >10 activadas con SEB osciló entre 7.61% y 67.3% con una media de 38.41% y un error estándar de 4.068.

El porcentaje de linfocitos Th17 patogénicos en dermis sin lesión de pacientes con PASI < 10 sin activar osciló entre 6.67% y 82.1% con una media de 30.58% y un error estándar de 5.445.

El porcentaje de linfocitos Th17 patogénicos en dermis sin lesión proveniente de pacientes con PASI < 10 activadas con SEB osciló entre 15.7% y 83.3% con una media de 39.39% y un error estándar de 4.338.

El porcentaje de linfocitos Th17 patogénicos en la dermis sin lesión de pacientes con PASI >10 sin activar osciló entre 7.03% a 48.5% con una media de 24.62% y un error estándar de 4.191.

El porcentaje de linfocitos Th17 patogénicos en dermis sin lesión en pacientes con PASI >10 activadas con SEB osciló entre 4.26% y 50.8% con una media de 37.09% y un error estándar de 3.343.

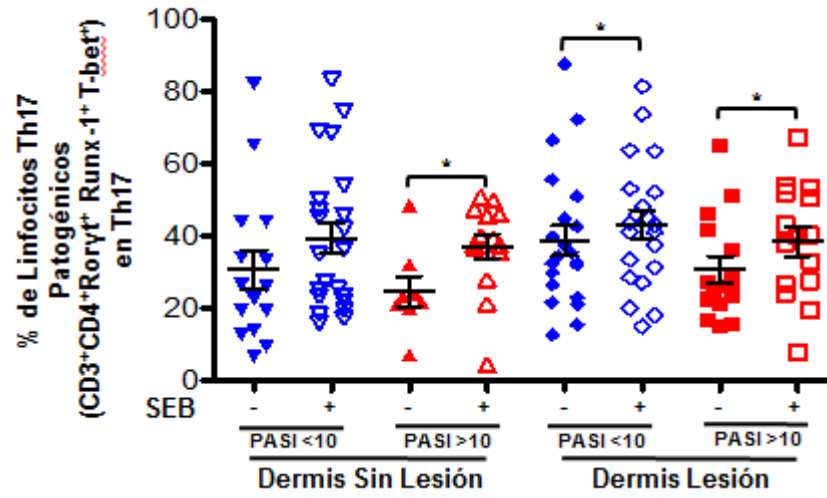


Figura 7. Resultados % Linfocitos Th17 Patogénicos (CD3⁺ CD4⁺ Roryt⁺ Runx-1⁺ T-bet⁺)

4.8 Índice de Th 17 patogénicos/Th17convencionales en condiciones basales y de activación con enterotoxina B de *S. aureus*.

Con la finalidad de determinar la relación existente entre linfocitos Th17 patogénicos y convencionales en los pacientes con psoriasis, se calculó el índice Th17 patogénico/Th17convencional; tanto en condiciones basales como en condiciones de activación con SEB de *S. aureus*.

En lo referente al índice Th17 patogénicos/convencionales se encontró un incremento significativo en su valor en la dermis sin lesión de los pacientes PASI < 10 en condiciones basales comparado con el valor de la dermis sin lesión en pacientes con PASI >10 en condiciones basales (P 0.0121; t studen no pareada con corrección de Welch). Así mismo se encontró un incremento significativo en el valor del índice cuando se comparó la dermis sin lesión de pacientes con PASI >10 activados con SEB y la dermis sin lesión de pacientes con PASI >10 en condiciones basales (P= 0.0313; rangos con signo de Wilcoxon)

El índice de linfocitos Th17 patogénicos/convencionales en dermis lesionada en pacientes con PASI <10 sin activar osciló entre 0.42 a 31.43 con una media de 3.686 y un error estándar de 1.534.

El índice de de linfocitos Th17 patogénicos/convencionales en dermis lesionada en pacientes con PASI <10 activados con SEB osciló entre 0.25 a 16.33 con una media de 2.883 y un error estándar de 0.851.

El índice de linfocitos Th17 patogénicos/convencionales en la dermis lesionada de pacientes con PASI >10 sin activar osciló de 0.23 a 1.99 con una media de 0.853 y un error estándar de 0.163.

El índice de linfocitos Th7 patogénicos/convencionales en dermis lesionada de pacientes con PASI >10 activadas con SEB osciló entre 0.1 a 2.25 con una media de 1.112 y un error estándar de 0.175.

El índice de linfocitos Th17 patogénicos/convencionales en dermis sin lesión de pacientes con PASI < 10 sin activar osciló entre 0.14 a 8.21 con una media de 2.469 y un error estándar de 0.678.

El índice de linfocitos Th17 patogénicos/convencionales en dermis sin lesión proveniente de pacientes con PASI < 10 activadas con SEB osciló entre 0.22 a 11.82 con una media de 2.715 y un error estándar de 0.743.

El índice de linfocitos Th17 patogénicos/convencionales en la dermis sin lesión de pacientes con PASI >10 sin activar osciló entre 0.1 a 1.33 con una media de 0.498 y un error estándar de 0.134.

El índice de linfocitos Th17 patogénicos/convenciones en dermis sin lesión en pacientes con PASI >10 activadas con SEB osciló entre 0.05 a 1.8 con una media de 0.969 y un error estándar de 0.133.

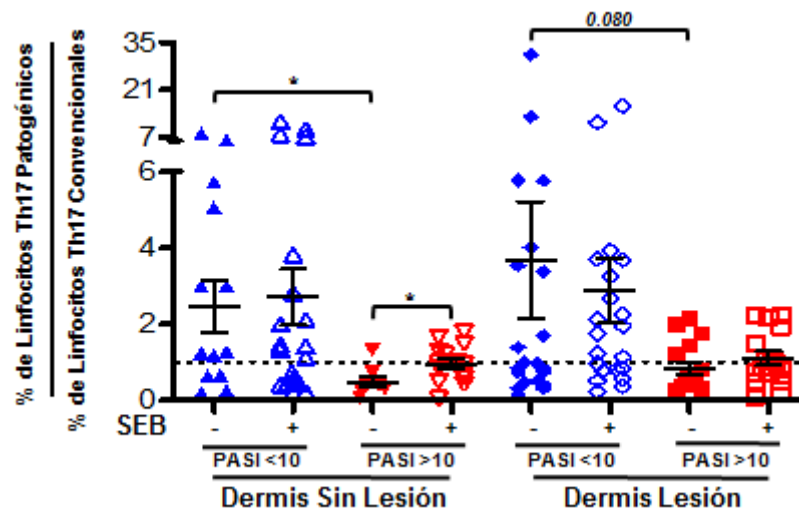


Figura 8. Índice Th17 (%Th17 Patogénicos / %Th17 Convencionales)

4.9 Correlación Th17 convencionales y patogénicos con el parámetro clínico PASI en condiciones basales

Con la finalidad de establecer si la presencia de linfocitos Th17 convencionales o patogénicos poseía alguna relevancia clínica se realizaron correlaciones de estos parámetros con el PASI.

Se encontró una correlación negativa entre el porcentaje de linfocitos Th17 convencionales y el PASI en la dermis sin lesión de los pacientes con PASI >10. ($P=0.0459$; correlación de Pearson). Se encontró también una correlación positiva entre el porcentaje de linfocitos Th17 patogénicos y el PASI en la dermis sin lesión de los pacientes con PASI >10. ($P=0.0135$; correlación de Pearson)

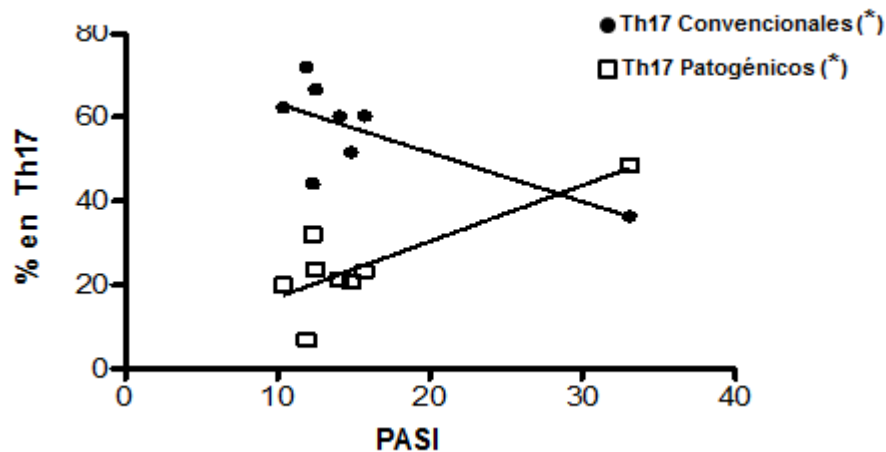


Figura 9. Correlación Th17 convencionales y patogénicos con el parámetro clínico PASI en condiciones basales en dermis sin lesión

4.10 Correlación del Índice Th17 patogénicos/convencionales con el parámetro clínico PASI en células con y sin activar con SEB

Se encontraron correlaciones positivas en el índice de Th17 patogénicos/convecionales y el PASI en la dermis sin lesión de pacientes con PASI >10 (P= 0.05; correlación de Spearman) y en la dermis lesionada de pacientes con PASI >10 (P= 0.439; correlación de Pearson) ambas en condiciones basales.

Se encontraron correlaciones positiva en el índice de Th17 patogénicos/convencionales y el PASI en la dermis lesionada de pacientes con PASI <10 acitvadas con SEB (P= 0.0444; correlación de Spearman).

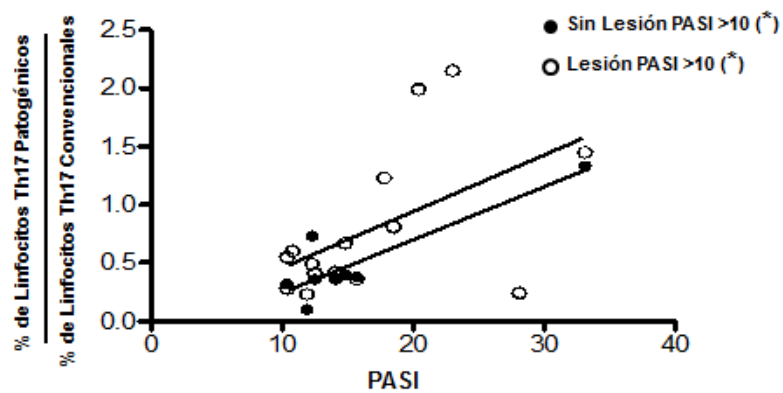


Figura 10. Correlaciones índice % Th17 Patogénicos / % Th17 Convencionales vs PASI en células sin activar con SEB

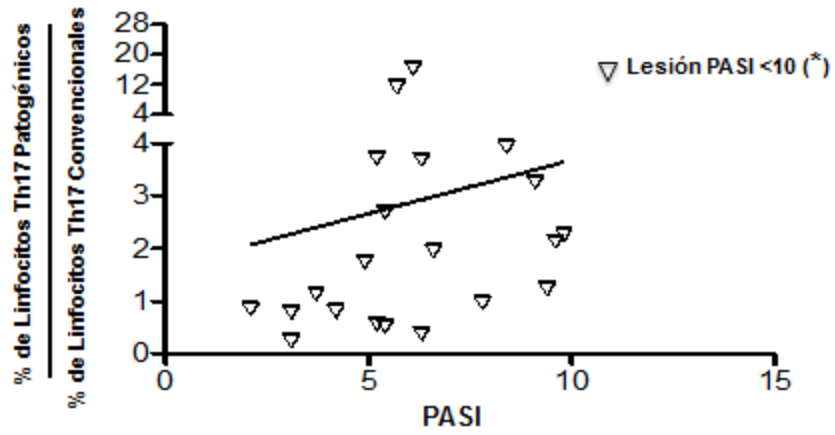


Figura 11. Correlaciones Índice % Th17 Patogénicos / % Th17 Convencionales vs PASI en células activadas con SEB

5. Discusión

La psoriasis es una de las enfermedades cutáneas más frecuentes, afecta del 2-3% de la población mundial de la cual la forma en placas es la más frecuente y se caracteriza por la presencia de placas eritematoescamosas, infiltradas de curso crónico.

Desde 1970 se describió que la activación del sistema inmune era necesaria en la patogénesis de la psoriasis, principalmente mediante la producción de diversas citocinas proinflamatorias. Por parte del sistema inmune innato participan principalmente células dendríticas plasmacitoides, dérmicas, células de langerhans y macrófagos produciendo IFN- γ , IL-1, TNF- α entre otras. Por el lado de la respuesta inmune adaptativa los linfocitos T CD4+ son los que poseen un papel más importante en la patogénesis de la psoriasis, de acuerdo con lo anterior, en este trabajo los resultados muestran un incremento de linfocitos TCD4+ en la dermis de piel lesionada de pacientes con psoriasis con respecto a individuos sanos.

Dentro de los linfocitos TCD4+ recientemente se ha descrito que los linfocitos Th17 participan de manera importante en la patogénesis de la enfermedad, esto resultado tanto de evidencias experimentales que los sitúan en las lesiones de pacientes, así como por la presencia de las citocinas que se producen en el suero de los mismos.^{35,36,37} En este trabajo demuestra que los linfocitos Th17 están presentes en la dermis lesionada de los pacientes con psoriasis y que su mayor abundancia se encuentra en la dermis lesionada de los pacientes con cuadros leves de la enfermedad (PASI <10). De manera interesante también se encontraron linfocitos Th17 en la dermis sin lesión de pacientes con psoriasis.

Recientemente se describió que los linfocitos Th17 pueden ser divididos en dos subpoblaciones de acuerdo a los factores de transcripción que expresan y a las citocinas que producen. Así los linfocitos Th17 convencionales poseen los factores de transcripción Ror γ t y Runx-1 y producen IL-17, IL-21, IL-9 e IL-10, mientras que los linfocitos Th17 patogénicos expresan los factores de transcripción Ror γ t, Runx-1 y T-bet produciendo IL-17, IL-22 e IFN- γ principalmente. Los segundos han sido relacionados con enfermedades inflamatorias severas y crónicas.^{47,48,49}

Dada las características de la psoriasis decidimos determinar la presencia de estas subpoblaciones de linfocitos Th17 en la dermis de pacientes con psoriasis, encontrándose que la proporción de linfocitos Th17 convencionales en la dermis de la piel lesionada es mayor en los pacientes con psoriasis moderada-severa (PASI >10) comparada con los pacientes con psoriasis leve (PASI <10). Interesantemente estos mismos resultados se observan también en la dermis sin lesión de los pacientes con psoriasis.

La proporción de linfocitos Th17 patogénicos en la dermis lesionada de pacientes con psoriasis es similar entre los pacientes con psoriasis moderada-severa (PASI >10) y los pacientes con psoriasis leve (PASI <10). En lo que respecta a la dermis sin lesión también se observó la presencia de linfocitos Th17 patogénicos donde sus proporciones eran ligeramente mayores en los pacientes con psoriasis leve (PASI <10).

Nuestros resultados muestran por primera vez que los pacientes con psoriasis poseen una combinación de las subpoblaciones de linfocitos Th17 en la dermis de las lesiones y que pudieran estar jugando un papel en la patología. Sin embargo lo que

llama la atención es que ambas subpoblaciones de linfocitos Th17 también se encuentran presentes en la dermis no lesionada de los pacientes con psoriasis, lo que sugiere que además de participar en el mantenimiento de las lesiones pudieran estar involucradas en su generación.

Se ha reportado en la literatura que la exposición a pequeñas cantidades de superantígeno de *S. aureus* pueden activar a los linfocitos T CD4+ y CD8+, precipitando cualquier enfermedad autoinmune (Lupus-like, SAF catastrófico).⁷¹⁻⁷²

La activación de los linfocitos T depende de procesos de presentación de antígeno y dado que los antígenos específicos para linfocitos T no han sido descritos en la psoriasis se desconoce la forma exacta en que estas células se pudieran estar activando y participando en la patología. Existen evidencias de que moléculas provenientes de diversos patógenos como estreptococo o estafilococo funcionan como superantígenos.^{50,51} Estos patógenos han sido encontrados o aislados en la piel afectada de pacientes con psoriasis así como los superantígenos que producen.^{52,53}

De esta manera se decidió evaluar la respuesta de los linfocitos T Th 17 presentes en la dermis lesionada y en la dermis sin lesión de pacientes con psoriasis cuando eran estimulados con un superantígeno proveniente de estafilococo aureus, la enterotoxina B.

Nuestros resultados muestran que la estimulación con (SEB) promueve un incremento en la proporción de linfocitos Th17 totales tanto en la dermis lesionada como en la dermis sin lesión de los pacientes con psoriasis moderada-severa (PASI >10) mientras que en los pacientes con psoriasis leve (PASI <10) esta proporción no se modifica.

Las proporciones de linfocitos Th17 convencionales y linfocitos Th17 patogénicos responden de manera distinta a la presencia del superantígeno, mientras que los linfocitos Th17 convencionales disminuyen debido a la presencia del superantígeno los linfocitos Th17 patogénicos se incrementan; este fenómeno se observa tanto en la dermis lesionada como en la dermis sin lesión y es independiente de la severidad del cuadro.

Estos resultados sugieren que en la dermis no lesionada de los pacientes con psoriasis la presencia de linfocitos Th17 patogénicos y su capacidad para incrementarse en respuesta a la estimulación con un superantígeno pudieran estar involucrados en la formación de nuevas lesiones si se considera como detonante la presencia de un patógeno o microorganismo capaz de producir superantígenos como los son estafilococos aureus y algunos estreptococos.

Con base en los resultados anteriores decidimos determinar si existían correlaciones entre la severidad del cuadro clínico del paciente, determinado por el PASI y la presencia de las distintas subpoblaciones de linfocitos Th17 (convencionales y patogénicos). Interesantemente en los pacientes con psoriasis moderada-severa (PASI > 10) se encontró una correlación positiva entre la severidad y la proporción de linfocitos Th17 patogénicos en la dermis sin lesión mientras que se observó una correlación inversa entre la severidad y los linfocitos Th17 convencionales en este mismo sitio. Este resultado se confirma al observar la relación entre el índice Th17 patogénico/convencional en condiciones basales y el PASI, se encuentran correlaciones positivas entre este valor y el PASI tanto para la dermis sin lesión como para la dermis lesionada en los pacientes con psoriasis moderada-severa (PASI >10).

Así mismo también se observó una relación positiva entre el índice de linfocitos Th17 patogénicos/convencionales en la dermis lesionada de pacientes con psoriasis leve (PASI <10) y el PASI cuando ésta era activada con superantígeno.

Sin embargo los resultados mostrados en este trabajo no explican completamente las diferencias en la severidad del cuadro clínico de los diversos pacientes lo que sugiere la participación de otras poblaciones celulares en la generación y mantenimiento de las lesiones psoriásicas.

Una limitante del trabajo es el bajo número de individuos control, lo cual no permite una adecuada evaluación del comportamiento de estos parámetros (proporción de linfocitos Th17 convencionales/patogénicos) en un individuo sano por lo que se requerirían un mayor número de controles para poderlos comparar con los pacientes.

7.0 Conclusión

En su conjunto los resultados obtenidos en este estudio sugieren que los linfocitos Th17 están relacionados con la severidad de la patología a través de la relación entre sus dos subpoblaciones y que la activación con un superantígeno tienen la capacidad de alterar la relación entre linfocitos Th17 patogénicos y linfocitos Th17 convencionales. Así mismo se describe por primera vez que la dermis no lesionada de los pacientes con psoriasis también posee linfocitos Th17 patogénicos capaces de responder a un estímulo antigénico y de participar en la formación de nuevas lesiones.

Este trabajo abre una ventana tanto para conocer mejor la patogénia de la psoriasis así como para la investigación de nuevas herramientas más específicas y eficaces para el seguimiento y monitoreo de la respuesta al tratamiento.

9. Anexos.

Cuadro 1. Clasificación de la psoriasis basada en su morfología, topografía, edad de presentación y fenotipo

A	B	C
Localizada	Diseminada u otras formas de extensión	
<ul style="list-style-type: none"> • Flexural/intertriginosa • Facial/seborreica • Piel cabelluda • Palmar/plantar (no pustular) • Extremidades • Tronco 	<ul style="list-style-type: none"> • En gotas • Pustulosa generalizada • Eritrodérmica: $\geq 90\%$ de la superficie afectada \pm síntomas sistémicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Estable / Inestable • Delgada/gruesa* • Placa grande / placa pequeña • Psoriasis Tipo I/ II • Compromiso ungueal • Folicular
+ cualquiera de las "C"	+ cualquiera de las "C"	
^a Delgada ≤ 0.75 mm; Gruesa > 0.75 mm ^b Placas pequeñas. ≤ 3 cm de diámetro. Placas grandes. >3 cm de diámetro ^c Psoriasis tipo 1, menor ≤ 40 años de edad; psoriasis tipo II mayor >40 años de edad		

Cuadro 2. Terapia biológica y psoriasis

Inhibición de la activación de linfocitos T		
Efalizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG1 que se fija al CD-11a	Inhibe el tránsito, la activación de las células T y la adhesión a los queratinocitos, sin disminuir los linfocitos T de memoria. Retirado del mercado por problemas de seguridad.
Alefacept	Proteína humana de fusión conformada por un dominio extracelular de LFA-3 fusionado con secuencias de la molécula de IgG1.	Se une al CD2 (célula T) para impedir el reconocimiento del antígeno, bloqueando la interacción LFA3/CD2, también ocupa los receptores FcγIII de la IgG, que resulta en apoptosis de las células T, las cuales expresan altos niveles de CD2. En desuso por falta de eficacia.
Inhibición de citocinas		
Etanercept	Proteína recombinante humana de receptores de TNFα	Inhibe la actividad del TNF-α soluble por unión competitiva, reversible a esta citocina y previene la interacción con su receptor de superficie celular
Infliximab	Anticuerpo monoclonal quimérico específico para el TNFα	Interfiere con la acción del TNFα al unirse directamente a la molécula transmembrana y a la soluble, en el plasma y en el tejido afectado, e interferir con la activación de su receptor.
Adalimumab	Anticuerpo monoclonal recombinante del tipo IgG1, 100% humano, específico contra el TNFα	Se une al TNFα, tanto en forma soluble como unido al receptor, con alta afinidad, y neutraliza de esta forma la actividad de esta citocina; modula las respuestas biológicas que induce ésta, incluso los cambios en los niveles de las moléculas de adhesión.
Ustekinumab	Anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humano anti IL- 12/23	Se unen a la subunidad p40 de las IL-12 y 23 logrando inhibir la actividad de estas dos interleuquinas al impedir que se unan a sus receptores expresados en la superficie de las células inmunitarias.
<i>Secukinumab</i>	Anticuerpo monoclonal recombinante completamente humano de gran afinidad contra la IL-17A	Se une a la IL-17A humana y neutraliza la bioactividad de esta citocina. Esta en fases de investigación III, todavía no se encuentra comercializado



Carta de consentimiento informado



“Evaluación de linfocitos Th17 patogénicos en piel lesionada en pacientes con psoriasis y su implicación clínica”

Lo (a) estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Autoinmunes del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

El estudio servirá para evaluar las características de algunas células que están presentes en las lesiones de mi piel y en mi sangre y de esa manera ayudamos a conocer más de la enfermedad.

Usted ha sido invitado(a) a participar en este estudio porque tiene lesiones cutáneas presuntivas de psoriasis, por lo que pensamos que pudiera ser un buen candidato para participar en este proyecto.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria.

Por favor, lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

Si usted acepta participar ocurrirá lo siguiente:

Le pediremos que asista a una visita, en su visita se le realizará toma de biopsia de piel lesionada con psoriasis, piel no lesionada y una toma de muestra de sangre periférica.

Se le pedirá que responda algunas preguntas, por ejemplo: su edad, el tiempo que lleva enfermo (a), el tipo de medicamentos que ha tomado, en caso de que lo haya hecho, etc.

Para poder realizarle la toma de la biopsia

Esta será tomada de una zona de piel que se encuentre afectada por una lesión de psoriasis al momento de su consulta. La biopsia es un procedimiento necesario para confirmar el diagnóstico y siempre se realiza. Adicionalmente se obtendrá, si usted está de acuerdo, una biopsia de piel no lesionada en un sitio lejano a la zona de lesión.

No necesita presentarse en ayuno o con alguna preparación especial, también es probable que presente dolor o ardor al momento de colocar la anestesia y nos tomará aproximadamente 20-30min; este procedimiento deja una cicatriz permanente en el sitio.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, de cualquier manera recibirá la atención médica que suele recibir en su institución hospitalaria. Esto es, no afectará su relación con la misma y tampoco afectará su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera la atención médica que se le brinda.

Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla/o (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad.

El equipo de investigadores, su médico en el Centro Dermatológico Ladislao de la Pascua, su médico familiar y las personas que estén involucradas en el cuidado de su salud sabrán que usted está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 9:00 a 16:00 hrs., de lunes a viernes con la Dra. Laura Bonifaz Alfonzo, que es el

investigador responsable del estudio a los teléfonos: 5627 6900 ext. 21370, en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Autoinmunes ubicada en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

En caso de presentarse alguna molestia o complicación relacionada con la toma de la muestra de sangre o la biopsia, deberá comunicarse con su médico Dermatólogo (a), quien le brindará la atención médica necesaria en caso de ser necesario.

Dermatólogo (a): _____

Centro Hospitalario: _____

Número de contacto: _____

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables del Comité de Ética e Investigación del Centro Dermatológico Ladislao de la Pascua, a los Tel. 55387033 , de 9 a 16:00 hrs.

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma del encargado de obtener el CI

Fecha

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre del Testigo 1

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha

Nombre del Testigo 2

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha

Hoja de Recolección de datos paciente protocolo Psoriasis

CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA

HISTORIA CLINICA DEL PACIENTE CON PSORIASIS

FECHA _____

NOMBRE: _____

EXPEDIENTE: _____ CONSULTORIO _____ TURNO _____

SEXO M F EDAD _____

DOMICILIO

TEL/ CORREO _____ Celular: _____

OCUPACION: _____ ESTADO CIVIL: _____

ANTECEDENTES

FAMILIAR -

DM HAS DISLIPIDEMIA CARDIOPATIA EII ARTICULAR OBESIDAD
 TIROIDES PSORIASIS ENF DE LA PIEL CANCER OTROS

PERSONAL

DM HAS DISLIPIDEMIA CANCER TOXICOMANIAS INFECC MEDICAMENTOS
 TRAUMA TATUAJE PIERCING COMBE R SEX RIESGO

ALERGICOS _____ TRANSFUSIONES _____

HOSPITALIZACIONES

CIRUGIA _____

OTROS _____

INFECCIONES FARINGEAS RECIENTE?

TOXICOMANÍAS (evolución, razón, tiempo suspendido)

Tabaquismo (IT)

Alcoholismo

Otras

GINECO-OBSTETRICOS / ANDROLOGICOS

MENARCA _____ G ___ P ___ C ___ A ___ FUM

FUP _____ COMPLICACIONES

MEJORIA DE PSORIASIS DURANTE EMBARAZO

DOC (Fecha y resultado)

MASTO (fecha, resultado)

MPF _____

PS (número y tipo) _____ IT _____

Antígeno Prostático esp. (fecha y resultado)

DERMATOLÓGICO

HISTORIA DE PSORIASIS

EDAD DE INICIO _____

SITIO DE INICIO _____

FACTOR ATRIBUIBLE _____ MEJORIA EXPOSICION SOLAR? SI NO

BROTOS AL AÑO _____

TRATAMIENTO PREVIO (Inicio, término, respuesta, efectos secundarios)

DIAGNOSTICO INTEGRAL

PSORIASIS TIPO OTIPO I O TIPO II

GENERALIZADA O P GRANDES O P CHICAS O GOTA

UNGUEAL SI NO **ARTICULAR** SI NO O PERIFERICA O AXIAL

O OLIGOARTICULAR ASIMETRICA O INTERFALANGICA DISTAL O SIMETRICA (TIPO AR) O
MUTILANTE O ESPONDILITICA

O ENTESITIS O OCULAR

PASI-	ERITEMA	ESCAMA	INFILTRACION	AREA	TOTAL
CABEZA: Cuello	+	+	= _____ ()	(0.1) = _____	
EXT SUP	+	+	= _____ ()	(0.2) = _____	
TRONCO Axila-ingle	+	+	= _____ ()	(0.3) = _____	
EXT INF Glúteos	+	+	= _____ ()	(0.4) = _____	

PASI

BROTE ACTUAL
INICIO

_____ SITIO

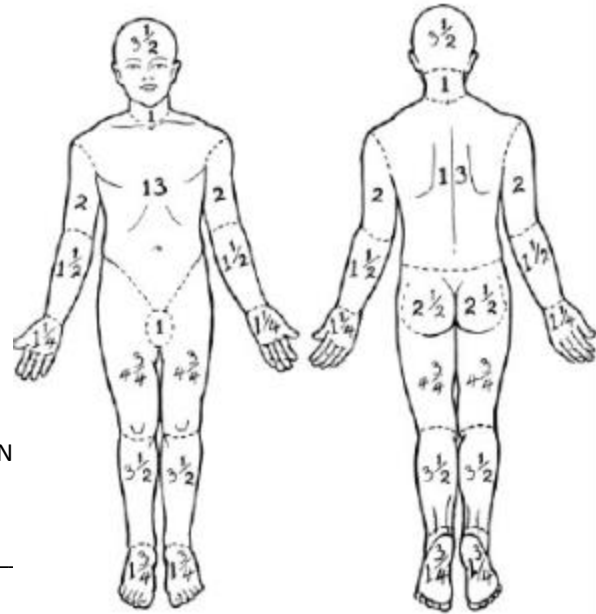
SINTOMAS _____

PRURITO _____

ARTICULAR _____

NIGRICAN

A)



LABORATORIOS

FECHA		
Hb		
Hct		

Leucocitos		
Neutrofilos		
Plaquetas		
VSG		
PCR		
GLUCOSA		
CREAT		
Ac urico		
Colesterol		
Triglicerido		
TGO		
TGP		
HDL		
LDL		

V - FECHA	
% SCA	
PASI	
PESO	
TALLA	
IMC	
CINTURA	
CADERA	
I C C	
TA	

VARIABLE	FECHA		
	INDURACION	NEG	POS
P P D			
TELE TORAX			
BAAR			
ANTIC ANTI VIH 1,2			
ANTIG SUPRF VHB			
AC ANTI VHC			
ANTIC IGM ANTI VHA			

8. Bibliografía

1. Perera GK, Di Meglio P, Nestle FO. Psoriasis. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2012. P 7:385-422
2. Bowcock, A. M. The genetics of psoriasis and autoimmunity. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2005, 6, 93–122
3. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature.* 2007; 445:866-73
4. Prinz JC. Psoriasis. En: Bos JD, ed. *Skin immune system, Cutaneous Immunology and Clinical Immunodermatology.* 3^a ed. Amsterdam: CRC Press; 2005. p 615-630.
5. Lomholt G. Psoriasis: prevalence, spontaneous course and genetics; a census study on the prevalence of skin diseases on the Faroe Islands. Copenhagen: GEC-Gad; 1963, p. 295.
6. Smith CH, Barker JN. Psoriasis and its management. *BMJ* 2006; 333: 380-384
7. Rios JM, Rios M. Inmunogenética de la Psoriasis y de la Artritis Psoriásica. *Rev med cient.* 2010. 23(1): 32-40
8. Chandra V. Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis. *Indian J Dermatol* 2010; 55(2): 151-4
9. Jullien, D.; Baker, J. N. Genetics of psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2006, 20(Suppl. 2), 42–51
10. Nickoloff BJ, Frank O. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004; 113: 1664-1675

11. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, et al. 2007. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch. Dermatol.* 143:1493–99
12. Prinz JC. Psoriasis. En: Bos JD, ed. Skin immune system, Cutaneous Immunology and Clinical Immunodermatology. 3^a ed. Amsterdam: CRC Press; 2005. P 615-630
13. Sohn S, Schoeffski O, Prinz J, Reich K, Schubert E, et al. 2006. Cost of moderate to severe plaque psoriasis in Germany: a multicenter cost-of-illness study. *Dermatology* 212:137–44
14. Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2010; 29:3–9
15. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski Jf. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade Therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatol Treat* 2009; 20:100-108
16. Sabat R, Philipp S, Hoflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol.* 2007; 16:779-98.)
17. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:67-80
18. Chen Z, O'Shea JJ. Regulation of IL-17 production in human lymphocytes. *Cytokine.* 2006; 41:71-8
19. Shen F, Gaffen SL. Structure-function relationships in the IL-17 receptor: implications for signal transduction and therapy. *Cytokine.* 2008; 41:92-104
20. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/ Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009; 129: 1339-50

21. Tesmer L, Lundy S, Sarkar S, Fox D. Th17 cells in human disease. *Immunol Reviews*. 2008; 223:87-113
22. Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, Fuentes-Duculan J, Suárez-Fariñas M, Cadinale I, *et al.* Th 17 cytokines interleukin IL-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response path-ways. *Br J Dermatol*. 2008; 159:1092-102
23. Watanabe H, Kawaguchi M, Fujishima S, Ogura M, Matsukura S, Takeuchi K, *et al.* Functional characterization of IL-17 F as selective neutrophil attractant in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009; 129:650-6
24. Yao Z, Painter SL, Fanslow WC *et al.* Human IL-17: a novel cytokine derived from Tcells. *J Immunol*. 1995; 155:5483-5486
25. Blauvelt A, T-helper 17 cells in psoriasis plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2008; 128:1061-7
26. Nakajima K, Kanda T, Takaishi M *et al.* Distinct role of IL-23 and IL-17 in the development of psoriasis-like in a mouse model. *J Immunol* 2011; 186:4481-4489
27. Echeverri MA, Londoño AM, Velásquez MM. The role of Th17 cells in the immunopathogenesis of psoriasis. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2009; 17:S1-S9.
28. Ortega C, Fernández-A S, Carrillo JM, Romero P, Molina IJ, Moreno JC, *et al.* IL-17 producing CD8+T lymphocytes from psoriasis skin plaques are cytotoxic effector cells that secrete Th17 related cytokines. *J Leukoc Biol*. 2009; 86:435-43

29. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, *et al.* Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 58:06-15
30. Nestle FO, Kaplan D, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009; 361:496-509
31. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature,* 2007; 445:866-73
32. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest.* 2004; 113:1664-75
33. Torti DC, Feldman SR. Interleukin-12, interleukin 23, and psoriasis: current prospects. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57:1059-68
34. Kang SS, Kauls LS, Gaspari AA. Toll-like receptors: applications to dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:951-83
35. Bovenschen, HJ, van de Kerkhof, PC, van Erp, PE, *et al.* Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin. *J Invest Dermatol.* 2011; 131: 1853–60
36. Lowes, MA, Kikuchi, T, Fuentes-Duculan, J, *et al.* Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol.* 2008; 128: 1207–11.
37. Teunissen MB, Koomen CW, de Waal Malefyt R *et al.* Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1998; 111:645-649

38. Arican O, Aral M, Sasmaz S et al. Serum Levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-22, IL-17 and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2005; 5:273-279
39. Hänsel, A, Günther, C, Ingwersen, J, et al. Human slan (6-sulfo LacNAc) dendritic cells are inflammatory dermal dendritic cells in psoriasis and drive strong TH17/TH1 T-cell, responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2011. 127: 787–94.
40. Zaba, LC, Fuentes-Duculan, J, Eungdamrong, NJ, et al. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J Invest Dermatol*. 2009; 129: 79–88.
41. Yilmaz, SB, Cicek, N, Coskun, M, et al. Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2012; 304: 465–9.
42. Nakajima, H, Nakajima, K, Tarutani, M, et al. Kinetics of circulating Th17 cytokines and adipokines in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res*. 2011; 303: 451–5
43. Carrier, Y, Ma, H-L, Ramon, HE, et al. Inter-regulation of Th17 cytokines and the IL-36 cytokines in vitro and in vivo: implications in psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol*. 2011; 131: 2428–37.
44. Krueger, JG, Fretzin, S, Suárez-Fariñas, M, et al. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130: 145–9.
45. Nakajima, K. Critical role of the interleukin-23/T-helper 17 cell axis in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol*. 2012; 39: 219–24
46. Raychaudhuri, SP. Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013; 44(2): 183-93

47. Antigua, E, Volpi, W, Cardilicchia, E, *et al.* Etanercept Downregulates the Th17 Pathway and Decreases the IL-17 (+)/IL-10 (+) Cell Ratio in Patients with Psoriasis Vulgaris. *J Clin Immuno.* 2012; 32: 1221–32
48. McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, Tato CM, Blumenschein W, Mc Clanahan T, Cua DJ: TGF-beta and IL-6 drive of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain Th-17-cell-mediated pathology. *Nat Immunol* 2007, 8:1390-1397
49. Peters, A, Lee, Y, Kuchroo, VK. The many faces of Th17 cells. *Current Opinion in Immunology.* 2011; 23: 702–6.
50. Leung, D. Y.; Traverse, J. B.; Giorno, R.; Norris, D. A.; Skinner, R.; Aelion, J.; Kazemi, L. V.; Kim, M. H.; Trumble, A. E.; Kotb, M. Evidence for a streptococcal superantigen-driven process in acute guttate psoriasis. *J. Clin. Invest.* 1995, 96, 2106–2112
51. De Rie, M.A.; Goedkoop, A.Y.; Bos, J.D. Overview of psoriasis. *Dermatol. Ther.* 2004, 17, 341–349.
52. Rosenberg, E. W.; Noah, P. W.; Skinner, R. B. Microorganisms and psoriasis. *J. Natl. Med. Assoc.* 1994, 86, 305–310
53. Ajib, R.; Janbazian, L.; Rahal, E.; Matar, G. M.; Zaynoun, S.; Kibbi, A-G. Abdelnoor, A. M. HLA allele associations and V-beta T-lymphocyte expansions in patients with psoriasis, harboring toxin-producing *Staphylococcus aureus*. *J. Biomed. Biotechnol.* 2005, 4, 310–315
54. Rosen. F.; Geha, R. *Case Studies in Immunology: A Clinical Companion*, 5th ed. New York: Garland Publishing, 2008, pp. 157–161.

55. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Clinical analysis of staphylococcal superantigen hyper-reactive patients with psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 325-9.7, 925–934
56. Malbris L, Wolk K, Sanchez F, Stahle M. HLA-Cw*0602 associates with a twofold higher prevalence of positive streptococcal throat swab at the onset of psoriasis: a case control study. *BMC Dermatol.* 2009.29;9:5
57. Griffiths C.E.M, Christophers E et al. A Classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *British Journal of Dermatology* 2007; 156:258-262
58. Christensen T, Callis K, Papenfuss J *et al.* Observations of psoriasis in the absence of therapeutic intervention identify two unappreciated morphologic variants, thin-plaque and thick-plaque psoriasis, and their associated phenotypes. *J Invest Dermatol* 2006; 126:2397-2403
59. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *JEADV.*2009, 23(Suppl.2), 5-70.
60. Finlay AV, Khan GK, Dermatology Life Quality Index (DLQI) a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994 May; 19(3): 210-6
61. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S et al. S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris. *JDDG;* 2012;p 1-95
62. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011; 303(1): 1-10

63. Finlay AY. Current Severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005; 152(5): 861-7
64. Reyes G, López-Esteban J, Terapia biológica y psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2006; 97(1):1-17
65. da Silva AJ, Brickelmaier M, Majeau GR, Li Z, Su L, Hsu Y-M, et al. Alefacept, an immunomodulatory recombinant LFA-3/IgG1 fusion protein, induces CD16 signaling and CD2/CD16-dependent apoptosis of CD2 (+) cells. *J. Immunol.* 2002 May 1; 168(9): 4462–71.
66. Ellis CN, Krueger GG, Alefacept Clinical Study Group. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med.* 2001 Jul 26;345(4):248–55.
67. Guttman-Yassky E, Vugmeyster Y, Lowes MA, Chamian F, Kikuchi T, Kagen M, et al. Blockade of CD11a by efalizumab in psoriasis patients induces a unique state of T-cell hyporesponsiveness. *J Invest Dermatol.* 2008 May; 128(5): 1182–91.
68. Crow JM. Therapeutics: Silencing psoriasis. *Nature.* 2012 Dec 20;492(7429):S58–9
69. Spuls PI, Hooft L. Brodalumab and ixekizumab, anti-interleukin-17-receptor. *Antibodies for psoriasis: a critical appraisal.* *Br J Dermatol.* 2012; 167(4): 710-5
70. McInnes IB, Sieper J, Braun J et al. Efficacy and safety secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jan 29.

71. Martin E, Winn R, Nugent K. Catastrophic antiphospholipid syndrome in a community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: a review of pathogenesis with a case for molecular mimicry. *Autoimmune Rev.* 2011;(4):181-8
72. Chowdhary VR, Tilahun AY, Clark CR. *et al.* Chronic exposure to staphylococcal superantigen elicits a systemic inflammatory disease mimicking lupus. *J Immunol.* 2012;(4):2054-62