PATOGENIA DE LA PSORIASIS

Pathogenesis of psoriasis

*Luis Valdivia - Blondet**

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por hiperplasia de la epidermis debida a hiperproliferación aberrante de los queratinocitos, es genéticamente determinada, inmunomediada por los linfocitos T, y exclusiva del género humano. El propósito de este reporte es la revisión de la patogenia de esta enfermedad y sus avances al momento actual.

Palabras claves: Psoriasis. Patogenia. Genética. Inmunidad.

Dermatol Perú 2008;18(4): 340-345

SUMMARY

Psoriasis is a chronic inflamatory skin disease characterized by excessive growth and aberrant differentiation of keratinocytes, genetically determined and immunomediated. The purpose of this report is to review the pathogenesis of psoriasis at present.

Key words: Skin disease pathology. Psoriasis. Pathogenesis. Genetic. Immunity.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica cuya alteración más evidente es la hiperproliferación y aberrante diferenciación de los queratinocitos. En condiciones normales, los queratinocitos basales se dividen por mitosis dando lugar a dos nuevas células las que van madurando y ascendiendo a estratos superiores hasta llegar al estrato córneo en donde completa su queratinización y después de aproximadamente 28 días a partir de su nacimiento en el estrato basal, mueren y se desprenden de la piel. La piel psoriática se caracteriza porque este ciclo se completa en sólo 4 días; así los queratinocitos se van acumulando y la piel se va haciendo hiperplásica lo cual se manifiesta clínicamente por placas gruesas y con abundantes escamas.

El estudio de los factores que inducen esta respuesta epidérmica es motivo de investigación constante y con resultados que no han permitido hasta le fecha conocer exactamente cuales son los mecanismos que conducen a la enfermedad.

Las dificultades están ligadas al hecho de que no existen modelos animales en razón de que no existe psoriasis en ellos y en los modelos *in vitro* (en cultivo), la piel psoriásica pierde sus características. Actualmente, el desarrollo de técnicas de transferencia de genes, en particular de ciertas citoquinas, de integrinas, del genoma VIH, han permitido obtener ratones transgénicos afectos de dermatosis semejantes a la psoriasis[1] pero en los que es extremadamente difícil generalizar los hallazgos a humanos; p.e. en el ratón *knock-out* las lesiones tratadas con ciclosporina pueden empeorar.

La investigación traslacional es aquella por la que una enfermedad es estudiada desde los mecanismos moleculares y celulares en sistemas modelos por los registros que ocurran en la prueba de una nueva terapéutica antes de proceder a trasladarlas a ensayos clínicos en humanos. La psoriasis quizá

* Médico Dermatólogo. Doctor en Medicina. Profesor Principal en Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Presidente del Comité de Especialidad de Dermatología de la Unidad de Post Grado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Recibido: 02-XII-2008 Aceptado: 19-XII-2008

sea la única patología que es estudiada a través de la ciencia traslacional aun cuando no hay un modelo animal aceptable, sin embargo muchos ensayos han tenido lugar y han ayudado a definir la patogénesis de la enfermedad y a progresar en la terapia de la psoriasis basada en la comprensión de la patogénesis celular[2-4].

Hasta el presente se considera una enfermedad de causa desconocida con base genética e inmunomediada, donde influyen factores ambientales y psicosomáticos[3,5].

ETIOPATOGENIA

Herencia o genes de predisposición.

El carácter familiar de la psoriasis es conocido. La frecuencia de psoriasis en los niños, si uno de los padres es psoriásico, sería del 30 %, y del 60% si los dos padres están afectados. El estudio en gemelos en los que por lo menos uno de ellos tiene psoriasis da 72% en gemelos monocigóticos y de 23 % en dicigoticos. Como la concordancia en monocigotos no es del 100% como sería expresado en una enfermedad de origen genético, es evidente que existe una importante contribución de factores ambientales como son infecciones bacterianas, traumas físicos, fármacos (litio, betabloqueadores, antipaludicos, corticoides a altas dosis), tabaquismo, alcohol, estrés psíquico, no demostrados totalmente[6,7].

La asociación con los HLA de clase I: B13, B17, B37, Cw6 y de clase II DR7[8,9] respaldan la existencia de un modelo de herencia de *locis* múltiples en esta enfermedad. Como no se ha encontrado un grupo HLA específico que supere el 70 % de prevalencia en la psoriasis -el Cw6 supone un 50% de la susceptibilidad a psoriasis- se plantea que existe una "heterogeneidad genética" en los procesos que regulan la respuesta ante los fenómenos que desencadenan la enfermedad[10].

Con esta base, *Elder*[11] establece una hipótesis donde plantea que la psoriasis se desencadena al formarse complejos de diferentes moléculas HLA con distintos antígenos, lo cual activa vías inflamatorias comunes que conducen a la expresión fenotípica de esta entidad.

Otra posibilidad que se plantea es que estas moléculas de HLA tengan uno o varios lugares de fijación como un "epítope compartido" a antígenos diferentes capaces de desencadenar la psoriasis[10].

Tomfohrde y cols[12] describieron un *locus* de "vulnerabilidad a la psoriasis", que se localiza en el extremo distal del cromosoma 17 q, al que se señala un alto grado de probabilidad de corresponder a un *locus* que contiene el gen para al menos algunos casos de la enfermedad.

El carácter autonómico recesivo o dominante es discutido. Parece probable que la herencia esté ligada a genes múltiples por lo que los efectos se suman[6].

Por otro lado existen las anomalías de genes expresados en el queratinocito psoriásico, como los genes de factores de crecimiento, en especial los de la familia EGF (*epidermal growth factor)*. Así el receptor de la EGF, el TGF-alfa (*transforming growth factor)* es anormalmente expresado[13,14].

También existen anomalías de oncogenes y antioncogenes (genes supresores de tumor) donde el equilibrio regula la homeostasis epidérmica. Ciertos oncogenes son sobre expresados como **c-sis** (que codifica por el PDGF'- *platelet derived growth factor-)* o **gro** (que codifica para IL8). Los oncogenes **c-fos** y **c-jun**[15], que están fuertemente implicados en la diferenciación del queratinocito, tienen expresión disminuida en la lesión psoriásica lo que podría explicar los problemas de diferenciación del queratinocito.

El conocimiento de las anomalías de expresión de los genes de la lesión psoriásica es de importancia pues es a este nivel en que se aplicarán las primeras terapias génicas de esta enfermedad.

Factores infecciosos

Alrededor del 10% de las psoriasis debutan con una rinofaringitis siendo mayor en el niño y el adolescente (30 a 50%) y lo hacen con una psoriasis en gotas con evolución aguda. En el psoriásico conocido se observa que una infección faringea produce un brote de psoriasis. El estreptococo beta hemolítico grupo A parece ser el mas importante por estudios de antiestreptolisinas y raspados de secreción faríngea. Ellos actuarían como secretor de toxinas que le dan la propiedad de súper antígenos capaces de estimular los linfocitos T, al unirse a su receptor TCR fracción V beta (*T Cells Receptor)* sin necesidad de ser procesados por la célula presentadora de antígeno (APC). Un superantígeno tiene la propiedad de activar del 1 al 10 % de las células T periféricas. Esto constituye un orden de magnitud mayor aún que en el antígeno convencional más potente[16-19].

Otros gérmenes que pudiesen actuar como factores desencadenantes de un brote son: HIV[20], *Staphylococcus aureus*[21], cándidas[8].

Factores Psicológicos

Existe relación entre psoriasis, estrés psíquico y los factores psicosociales[22-25]. Farber y col[26] plantean la hipótesis de que como consecuencia de traumatismos físicos o emocionales se libera extraneuralmente, en la piel un neuropéptido sensitivo, la SP (sustancia P). Esta sustancia actúa sobre los mastocitos, neutrófilos, linfocitos y macrófagos. Al fijarse a los mastocitos induce su degranulación, con la liberación de mediadores inflamatorios. Induce la expresión de la selectina P y E, la proliferación de linfocitos T, la producción de IL-1, GM-CSF y síntesis de ADN por los queratinocitos.

La hiperproliferación de los queratinocitos pudiera producirse por el VIP (péptido vasoactivo intestinal). Otros estudios han demostrado aumento importante de NGF (factor de crecimiento nervioso), producido por los queratinocitos, y que tiene rol regulador de la inervación y de la producción de neuromediadores. El NGF es un inhibidor de la apoptosis, por ser mitogénico para los queratinocitos[27] por estimulación del oncogén BCL-2. También produce atracción de mastocitos promoviendo su degranulación en una lesión en desarrollo[28]. Induce la expresión en los queratinocitos de una potente c-c quimoquina, el RANTES (*regulated upon activated normal T cell expressed and secreted)*[29].

Por tanto, una red de quimocinas juega rol importante en la patogénesis de la psoriasis y explicaría el isomorfismo de la psoriasis[30], la proliferación de los nervios cutáneos y el aumento de neuropéptidos[31,32] y la incógnita de la desaparición de las lesiones en los lugares de anestesia[33].

Factores bioquímicos[34,35]

Se ha demostrado la presencia de *niveles elevados de ácido araquidónico y algunos de sus metabolitos por la vía de la lipoxigenasa:* ***leucotrieno B4 (LT B4),*** *y por la vía de la ciclooxigenasa:* ***prostaglandinas D2 (PG D2),*** *en las placas de psoriasis*. Ambas funcionan en las células efectoras inmunes, en la presentación de antígenos y la activación de inmunocitos.

Numerosos estudios sugieren la posibilidad de la existencia de un sistema de ***AMPc defectuoso, asociado a niveles elevados de GMPc***. El AMPc intracelular inhibe la degranulación de los mastocitos y por tanto, la liberación por estos de varios mediadores inflamatorios como: histamina, bradiquinina, PGD2, LT B4 y PAF (factor de activación plaquetaria). Varios fármacos pueden exacerbar o atenuar la psoriasis al actuar sobre los niveles de AMPc mediante la inhibición o activación de las enzimas que promueven su origen o su degradación. El PAF estimulará basófilos, eosinófilos y neutrófilos quienes liberan importantes cantidades de radicales libres y tiene papel principal en la fase inflamatoria del quimiotactismo.

Alteraciones inmunológicas

Se ha sugerido que la psoriasis es una enfermedad antígeno dependiente. Ciertos auto o aloantígenos atraen las células presentadoras de antígenos (APC, del inglés: *antigen presenting cell*): macrófagos, células dendríticas y células de Langerhans. Así comienza la cascada de fenómenos inmunológicos, que dan lugar al cuadro clínico de esta enfermedad[10]. Las APC tienen la capacidad de reconocer las sustancias extrañas al organismo, por que expresan en su superficie el HLA de clase II[10,35]. Inmediatamente después comienza el proceso de fagocitosis, se emiten seudópodos hacia ambos lados del antígeno y se forma una cavidad con antígenos en su interior. Al unirse estos seudópodos engloban a los antígenos dentro de una vesícula fagocítica o fagosoma.

Posteriormente, los lisosomas de los APC se unen al fagosoma, se forma ahora la vesícula digestiva o fagolisosoma. Los lisosomas comienzan a verter sus enzimas proteolíticas y lipasas, que destruyen los antígenos. Algunas partículas antigénicas no destruidas son liberadas al exterior, quedan fijadas a la membrana plasmática de la APC, en forma de antígeno de superficie[8,35-37]. Simultáneamente a este proceso, las APC liberan varias citoquinas como son el factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF, del inglés: *granulocyte-monocyte colony stimulating factor*), factor estimulador de colonias de monocitos (M-CSF, del inglés: *monocyte colony stimulating factor*), factor estimulador de granulocitos (G-CSF, del inglés: *granulocyte colony stimulating factor*), factor de necrosis tumoral alfa (TNF, del inglés: *tumor necrosis factor*), que son las que atraen los monocitos y neutrófilos a la epidermis, contribuyendo así a la formación de las micropústulas espongiformes de Kogoj y los microabscesos de Munro[4,8,28,38]. Además, libera las interleuquinas (IL): IL-1, IL-6, IL-8.

La IL-1, también conocida como factor activador de linfocitos, activa los linfocitos T y B, aumenta la expresión de superficie de las proteínas del HLA de clase II y receptores de superficie

para el interferón gamma (IFN-g) en las APC[21,38]. La IL-6 estimula la secreción de inmunoglobulinas y la proliferación de los queratinocitos[21,37,38]. La IL-8, cuyas funciones son activar a los polimorfonucleares y quimiotaxis para los linfocitos T, estimula en estos últimos la expresión de las moléculas de adhesión intercelular de tipo integrinas: LFA-1 (*lymphocytes function associated molecular*) y VLA-4 (*very late antigen*) y de la proteína de membrana CD28 (*cluster of differentiation*), en la superficie celular[10,21,38]. Por otra parte, la APC expresa en su superficie la ICAM-1 (*intercellular adhesión molecule* 1) y la molécula coestimulante B7[21,38].

Gracias a la expresión de las moléculas de adhesión intercelular en la superficie de las APC y del linfocito T inactivado, estas dos células se unen (ICAM-1 con LFA-1 y VLA-4, molécula coestimulante B7 con CD28) y se procede a la activación del linfocito T[35]. El linfocito T para activarse necesita la acción conjunta de IL-1 y la presentación del antígeno mediante la fijación del mismo en las bolsas de unión de las moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC -*mayor histocompatibility complex*) de clase II de la APC, o sea el linfocito T inactivado no expresa el HLA de clase II, no reconoce al antígeno si este no está unido al HLA de clase II (complejo antígeno-HLA II) de la APC[35,36].

Datos a favor de un papel clave de los linfocitos T en la patogenia de la psoriasis

Histológicamente, la activación del infiltrado de los linfocitos T de la dermis precede a la proliferación epidérmica[31,37]. A nivel inmunológico se han encontrado los siguientes hallazgos: la mayoría de los autores, apoyados en numerosos estudios con anticuerpos monoclonales, plantean que el infiltrado inflamatorio en la piel durante los estadios iniciales y en placas activas de la enfermedad, está predominantemente constituido por linfocitos T *helper* CD4 y escasos CD8 (supresores o citotóxicos) no activados. Durante la resolución de la placa, predominan los linfocitos CD8 activados. El índice CD4/CD8 es más alto en la piel que en la sangre durante la fase activa de la enfermedad, lo cual indica un reclutamiento selectivo de las células CD4 en la piel del paciente psoriásico[35,38].

El linfocito T h-1 activado expresa en su superficie receptores para la IL-2 y libera IL-2, IFN-gamma y TNF-b (*tumor necrosis factor*). Estas citoquinas son consideradas de tipo 1[5,35].

Otros autores plantean que en las placas de psoriasis activa, existe predominio de los linfocitos T CD8 intraepidérmicos, los cuales son activados por linfocitos T CD4 intradérmicos[39] a través de la IL-2 y la presentación del complejo antígeno-HLA I por queratinocitos y/u otras líneas celulares. Los CD8 expresan proteínas de gránulos citotóxicos GMP-17; sin embargo, esto ocurre en la fase regresiva de la enfermedad, donde los CD8 liberan toxinas que destruyen al antígeno y a la célula diana (muerte citotóxica), con lo cual termina el estímulo inmunológico[5,35].

La aparición de un infiltrado inflamatorio dérmico y epidérmico, como se observa en las lesiones psoriásicas activas, requieren un reclutamiento de los leucocitos de los vasos periféricos. Normalmente existe flujo axial de la sangre (elementos formes hacia el centro y el plasma hacia la periferia). Gracias a las interacciones altamente específicas entre los leucocitos y las células endoteliales ocurren los procesos de marginación, diapedesis y quimiotaxis que son reguladas con la expresión de las **moléculas de adherencia celular**[5]. En la psoriasis participan 3 grupos: Selectinas P y E; la familia de los supergenes de las inmunoglobulinas, que incluye ICAM-1, ICAM-2 y la VCAM-1 (*vasculars cell adhesion molecular*); y las integrinas, que incluyen la LFA-1 y VLA-4[5,35].

La expresión de la selectina P en el endotelio es estimulada por la presencia de trombina, histamina, factores del complemento, neuropéptido P. Recluta leucocitos durante escasos segundos**,** pero su actividad es continuada por la selectina E, cuya inducción para su expresión en el endotelio vascular está regulada por la IL-1, TNF-a y el lipopolisacárido bacteriano. Actúa ligando neutrófilos, eosinófilos y linfocitos, al unirse a su antígeno de superficie leucocitario Sialil Lewis X[5].

La VCAM-1 se expresa en el endotelio vascular, su inducción es regulada por la IL-1, el TNF-a y el IFN-gamma. La ICAM-1 se expresa en el endotelio vascular, los queratinocitos y APC. Es regulada positivamente por la acción de la IL-1, TNF-a y el IFN-gamma. LA ICAM -2 se expresa de igual manera en el endotelio de pacientes con psoriasis o sin ellas. Estas 3 moléculas se fijan a sus respectivos ligandos en los linfocitos T, las integrinas: LFA -1, VLA - 4[5,35,40].

La interpretación de estos resultados no deja de ser compleja, pero los hechos sugieren que el mecanismo desencadenante de las lesiones de psoriasis está mediado inmunológicamente por los linfocitos T, a través de argumentos indirectos: presencia de anomalías inmunitarias y sobre todo del efecto benéfico de los inmunosupresores en el tratamiento, que apoyó el concepto de que la proliferación de los queratinocitos en la zona de lesión, la acumulación de

neutrófilos y la inflamación en general de la psoriasis eran una secuela de la activación de las células T en la piel[41,42]; y de argumentos directos en cuanto al rol estimulador de los linfocitos lesionales sobre la proliferación epidérmica. Pero aun permanecen preguntas por contestar como puede ser ¿Que subpoblación de linfocitos T está implicada? Hay estudios que aumentan la evidencia por el rol del linfocito Th17[43] como una nueva vía además de la clásica Th1/Th2.

CONCLUSIÓN

La cadena patogénica según el concepto actual[42] se puede resumir así:

- El elemento básico de la lesión psoríasica es la epidermopoyesis anormalmente aumentada.
- Esta se acompaña de anomalías (bioquímicas e inmunológicas) del queratinocito.
- Las anomalías queratinocitarias son debidas a los factores inmunitarios en particular a las citoquinas producidas por el linfocito TCD4 disfuncional.
- Los problemas inmunológicos están bajo la dependencia de genes de predisposición y de antígenos y/o superantígenos que estimulan los linfocitos.

Finalmente, los conceptos patogénicos de psoriasis son múltiples pero cada vez son más numerosos los que sostienen el rol preponderante del linfocito T, sin poder descartar el rol de otros factores sobre la enfermedad.

Por otro lado no se puede afirmar con certeza el carácter auto inmunitario de la enfermedad por la ausencia de auto antígenos y de autoanticuerpos específicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFÍCAS

1. León F, Contractor N, Fuss I et al. Antibodies to complement receptor 3 treat established inflammation in murine models of colitis and novel model of psoriasis dermatitis. J Inmunol. 2006; 177:6974-82.
2. Guttman-Yasskey E, Krueger JG. Psoriasis: evolution of pathogenic concepts and news therapies through phases of translational research. Br J Dermatol. 2007; 157:1103-15.
3. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. Nature. 2007, 445:866-73.
4. Poulalhon N, Begon E, Lebbe C A follow-up study in 28 patients treated with infliximab for severe recalcitrant psoriasis: evidence for efficacy and high incidence of biological autoimmunity. Br J Dermatol. 2007, 156:329-36.
5. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet. 2007; 370:263-71.
6. Henseler T. The genetics of psoriasis. J Am Acad Dermatol. 1997; 37 (suppl):51-511.
7. Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T et al. Genetic counselling in psoriasis: empirical data on psoriasis among first- degree relatives of 3095 psoriatic probands. Br J Dermatol. 1997; 137:939-42.
8. Griffiths WT, Christopher EM, Voorhees JJ. Inmunopatogenia e inmunoterapia de la psoriasis. Clin Dermatol. 1996; 4:805-13.
9. Ikäheimo I, Silvannoinen-Karvonen J, Järvinen Y. Immunogenetic profile of psoriasis vulgaris: association with haplotypes A2, B17, DR7. Arch Dermatol Res. 1996; 288:363-7.
10. Kanduce DP, Krueger JG. Patogenia de la psoriasis. Conceptos actuales. Clin Dermatol. 1996; 4:787-99.
11. Elder JT, Neir RP, Guo SW. The genetics of psoriasis. Arch Dermatol. 1994; 130:216-24.
12. Tomfohrde J, Silverman A, Barnes R. Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to the distal end of human chromosome 17q. Science. 1994; 264:1141-5.
13. Nanney LB, SStoscheck CM, Magid M,King LE. Altered epidermal growth factor binding and receptor distribution in psoriasis. J Invest Dermatol. 1986; 86:260-5.
14. Elder JT, Fisher GJ, Lindquist PB et al. Over expression of transforming growth factor alpha in psoriatic epidermis. Science. 1989; 243:811-4.
15. Basset-Seguin N, Escot CH, Molès JP el al. C-fos and c-jun proto-oncogene expression in decreased in psoriasis. J Invest Dermatol. 1991; 97:672-8.
16. Stern RS. Epidemiología de la psoriasis. Clin Dermatol. 1995; 4:779-83.
17. Christophers E, Kiene P. Psoriasis guttata y psoriasis en placa. Clin Dermatol. 1996; 4:818-9.
18. Leung DY, Walsh P, Giorno R, Norris DA. A potential role for super antigens in the pathogenesis of psoriasis. J Invest Dermatol. 1998; 100:225-8.
19. Nickololf BJ. Super antigens, auto antigens and pathogenic T cells in psoriasis. J Invest Dermatol. 1998; 110:459-60.
20. Mallon E, Young D, Bunce M, Gotch FM. HLA-Cw*0602 and HIV-associated Psoriasis. Br J Dermatol. 1998; 139(3):527-33.
21. Leung DY, Hauk P, Strickland I, Travers JB, Norris DA. The role of superantigens in human diseases: therapeutic implications for the treatment of skin diseases. Br J Dermatol. 1998; 139 (Suppl 53):17-29.
22. Seville RH. Psoriasis and stress. Br J Dermatol. 1977; 244:378-81.
23. Raychaudhuri SP, Gross J. Psoriasis risk factors: Role of lifestyle practices. Cutis. 2000
24. Abadie M, Kent G, Gawkvodger D. Relación entre stress e inicio y exacerbación de la psoriasis y otras patologías cutáneas. B J Dermatol. 1994; 130:199-203.
25. Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients´ beliefs and attitudes towards the disease. Br J Dermatol. 1996; 135(4):533-7.
26. Farber EM, Nickoloff BI, Recht B. Stress, symmetry and psoriasis. Possible role for neuropeptides. J Am Acad Dermatol. 1986; 14:305.
27. Pincelli C, Haake AR, Benasi L et al. Autocrine nerve growth factor protects human keratinocytes from apoptosis through its high affinity receptor TRK): A role for BCL-2. J Inv Dermatol. 1997; 109: 757-64.
28. Pearce FL, Thrompson HL. Some characteristics of histamine secretion from rat peritoneal mast cells stimulated with nerve growth factor. J Physiol. 1986; 372:379-93.
29. Schell TJ: Biology of the RANTES/SIS cytokine family. Cytoquine. 1991; 3:165-83.
30. Farber EM, Nickoloff BJ, Recht B. et al. Symmetry and psoriasis. Possible role of neuropeptides. J Am Acad Dermatol. 1986; 14:305-11.

31. Al´Abadie MSK, Senior HJ, Bleehen SS et al. Neurogenic changes in psoriasis. An immunohistochemical study. Journal of Investigative Dermatology. 1992; 98:535 (abstract).
32. Farber EM, Chan J, Raychaudhuri SP, Smoller BR. Increased nerve growth factor receptor (NGF-R) in papillary dermis of lesional psoriatic skin: Further evidence for a role of the sensory nervous system in the pathogenesis of psoriasis. Br J Dermatol. 1996; 135:841-5
33. Raychaudhuri SP, Farber EM. Are sensory nerves essential for the pathogenesis of psoriasis? J Am Acad Dermatol.1993; 28:488-9
34. Trujillo IA, Diaz MA, Sagaró B, Trujillo YA. Patogenia de la psoriasis a la luz de los conocimientos actuales. Rev Cubana Med. 2001; 40(2):122-34.
35. Stites DP, Terr AI, Parslow TG. Inmunología básica y clínica. 8ª ed. México: Editorial El Manual Moderno, 1997:55-60.
36. Mitra RS, Judge TA, Nestle FO. Psoriatic skin-derives dendrite cell function in inhibited by exogenous IL-10. Differential modulation of B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) expression. J Immunol. 1995; 154:2668-77.
37. Ocaña SJ, Wilhelmi CD. Psoriasis. En: Dermatología de Camacho. Madrid: Editorial Drug Farma, 1996:145-61.
38. Barna M, Snijdewint FG. Characterization of lesional psoriatic skin T lymphocyte clones. Acta Derm Venereol. Sup (Stockh) 1994; 186:9-11.
39. Christopher E. The management of psoriasis. Odyssey. 1998; 4(1):28-29.
40. Boer OJ de, Verhagen VA. Cellular interactions and adhesion molecule in psoriatic skin. Acta Derm Venereol. Suppl (Stockh) 1994; 186:15-8.
41. Serra-Baldrich E, Tribó MJ. Psoriasis como modelo de enfermedad mediada por células T. Arch Dermatol. 2002; 138:591-600.
42. Gillhou JJ Psoriasis: diagnostic et èthiopathogénie EMQ. 2000;98-190 A 10
43. Steinman L. A brief history of Th17, the first major revision in the Th1/Th2 hypothesis of T cell- mediated tissue damage. Nature Med. 2007; 13:139-45.