

Jorquera, Elisa Laura

Asociación entre Psoriasis y enfermedad tiroidea autoinmune

2019

Instituto: Ciencias de la Salud

Carrera: Bioquímica



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Argentina.
Atribución - No Comercial - Compartir Igual 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Documento descargado de RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital de la Universidad Nacional Arturo Jauretche

Cita recomendada:

Jorquera, E.L. (2019) Asociación entre Psoriasis y enfermedad tiroidea autoinmune [tesis de grado Universidad Nacional Arturo Jauretche]

Disponible en RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital UNAJ <https://biblioteca.unaj.edu.ar/rid-unaj-repositorio-institucional-digital-unaj>



Instituto: Ciencias de la Salud.

Carrera: Bioquímica.

Nombre y apellido de la alumna: Elisa Laura Jorquera.

Título del trabajo final: Asociación entre psoriasis y enfermedad tiroidea autoinmune.

Directora: Ana María Brizzio.

Fecha de entrega: 15/11/2019

INDICE

1. Glándula tiroides	1
1.1. Estructura	1
1.2. Síntesis, almacenamiento y liberación de las hormonas tiroideas	3
1.3. Transporte de las hormonas tiroideas	3
1.4. Desyodación periférica de T₄	4
1.5. Regulación del eje tiroideo	5
1.6. Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas	6
1.7. Eliminación de las hormonas tiroideas	6
2. Enfermedad tiroidea autoinmune	7
2.1. Immunopatología de la glándula tiroides	7
2.2. Síntomas	9
2.3. Diagnóstico	11
2.4. Tratamiento	12
3. Histología y fisiología de la piel	13
4. Psoriasis	16
4.1. Definición	16
4.2. Epidemiología	16
4.3. Factores desencadenantes	17
4.4. Patogénesis	17
4.5. Comorbilidades	19
4.6. Diagnostico	20
4.7. Tratamiento	22
5. Asociación entre psoriasis y enfermedades tiroideas autoinmunes	23
5.1. Importancia del estudio	23
5.2. Objetivos	24
6. Materiales y métodos	24
6.1. Diseño del estudio.	24
6.2. Sujetos de estudio	24
6.3. Clasificación bioquímica de la funcionalidad tiroidea	24
6.4. Valoración del compromiso autoinmune en la tiroides	25
7. Resultados	26

8. Discusión:	27
9. Conclusión:	27
10. Referencias	28
11. Fuentes bibliográficas	33

1. Glándula tiroides

1.1. Estructura

La glándula tiroides presenta una forma de mariposa y está localizada debajo de la faringe. Está conformada por los lóbulos laterales derecho e izquierdo, uno a cada lado de la tráquea y conectados por un istmo anterior a la tráquea. (Figura 1), a veces un pequeño lóbulo piramidal se extiende hacia arriba del istmo. Tiene una masa de alrededor de 30 gramos y está muy vascularizada, recibiendo así de 80 a 120 mililitros de sangre por minuto.

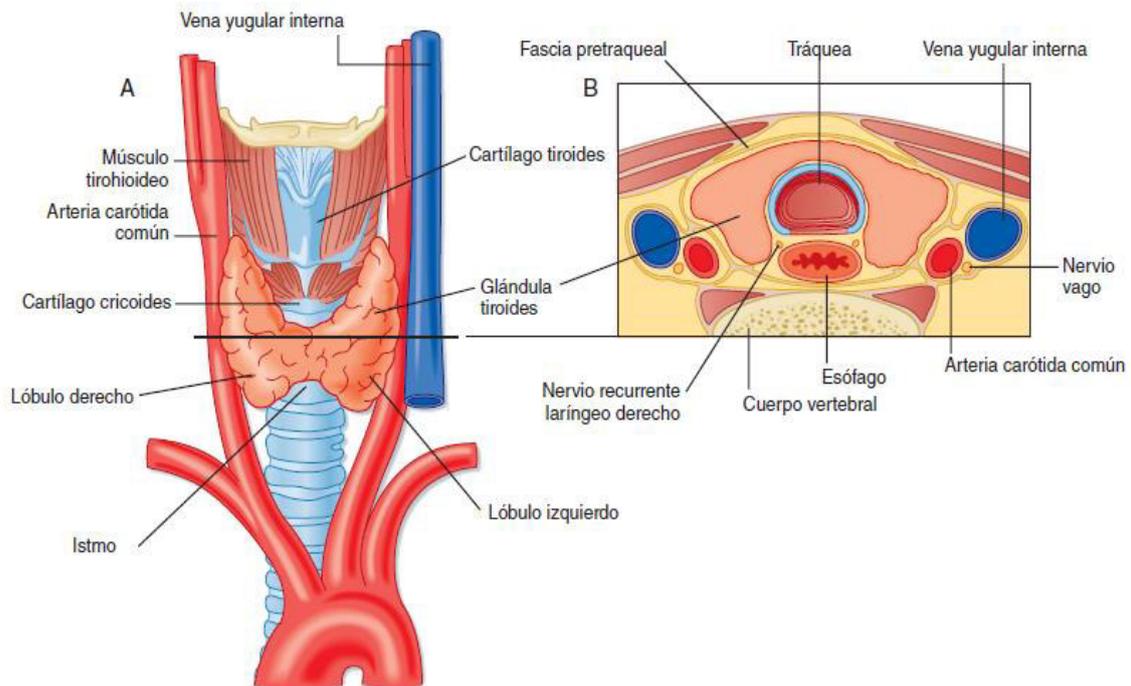


Figura 1: A y B, Anatomía de la glándula tiroides normal. (Berne y Levy, 2009)

Está formada por sacos esféricos microscópicos llamados folículos tiroideos que son la unidad funcional de la tiroides, son figuras esféricas de 0,02 a 0,03 milímetros de diámetro. La pared de cada folículo consiste en células foliculares la mayoría de las cuales se extienden hacia la luz (espacio interno) del folículo. Cada folículo está recubierto por una membrana basal. Las células foliculares inactivas tienen forma achatada a escamosa pero al tener la influencia de la TSH comienzan a secretar

adoptando una forma cuboide o cilíndrica achatada. (Figura 2). Las células foliculares o tirocitos, rodean una sustancia coloide constituida por la acumulación de la glicoproteína tiroglobulina (TG). La TG contiene en su estructura a las hormonas tiroideas. El fólculo tiroideo permite el almacenamiento extracelular de las hormonas sintetizadas.

Existen un segundo tipo celular en el tiroides conocido como célula C o células claras que se encuentran en el estroma perifolicular. Estas células sintetizan la hormona calcitonina que participa en la regulación del calcio y del fosforo.

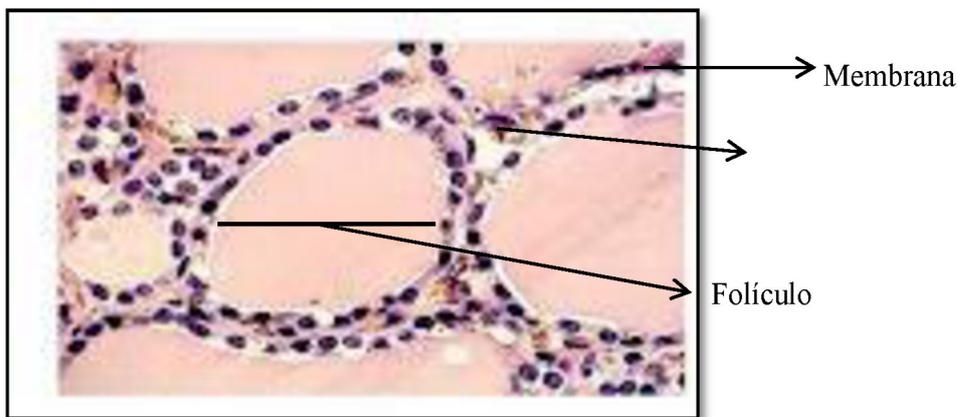


Figura 2: Fólculos Tiroideos. Vista microscópica con lente de 40X. Tinción con ácido peryodico de Schiff (PAS).

Fuente: http://iguanasudea.blogspot.com/2007/06/histologia_06.html

La glándula tiroides produce dos hormonas yodoaminoácidas, 3, 5,3'-triyodotironina (T₃) y la 3, 5,3',5'- tetrayodotironina (T₄), las que son moléculas de señalización vitales por regular la expresión genética, la diferenciación de los tejidos y el desarrollo general. (Figura 3)

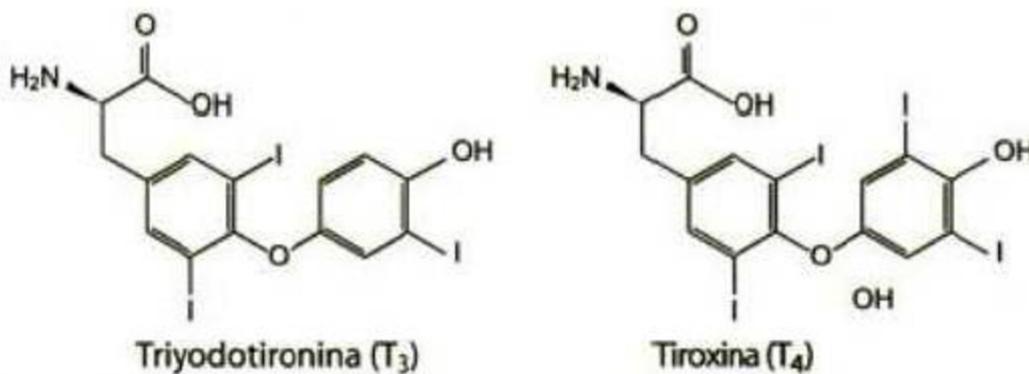


Figura 3. Estructura hormonas tiroideas (Mendoza N, 2008).

1.2. Síntesis, almacenamiento y liberación de las hormonas tiroideas

La función de la glándula tiroidea consiste en producir la cantidad de hormonas necesarias para cubrir las necesidades de los tejidos periféricos.

Este proceso requiere una compleja cadena de reacciones que comienza con la integración del yodo ingerido a través de los alimentos, en el interior de las células tiroideas a través de un simportador sodio-yodo (NIS); su oxidación por la tiroperoxidasa (TPO) y su posterior organificación formando parte de una molécula previamente sintetizada en el tirocito: la tiroglobulina (Tg). Esta glicoproteína contiene residuos de tirosina que son yodados en la membrana apical del tirocito, formando monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT). Posteriormente la TPO cataliza la unión de dos moléculas de DIT o una molécula de DIT con otra de MIT, dando así lugar a la formación de tiroxina (T₄) y triyodotironina (T₃). Estas son posteriormente almacenadas en el coloide aun formando parte de la Tg. En el momento en que se requiere la secreción por parte del tirocito, de hormonas tiroideas, se produce la pinocitosis del coloide, formando fagolisosomas en los que la tiroglobulina cargada de MIT, DIT, T₄ y T₃ es digerida por proteasas específicas, liberando dichas hormonas y prohormonas. Este proceso de proteólisis se lleva a cabo a medida que se trasladan los lisosomas de la membrana apical a la basal. Una vez en la membrana basal, la T₄ y T₃ son liberadas a los capilares sanguíneos, mientras que las moléculas de MIT y DIT son desyodados por la yodotirosinahalogenasa reciclando así el yoduro, que se incorpora de nuevo a una molécula de Tg recién sintetizada.

1.3. Transporte de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas son transportadas en sangre unidas a proteínas. Las funciones de las proteínas séricas de unión consisten en aumentar la reserva de hormona circulante, retrasar la depuración hormonal y regular el suministro de hormonas a determinadas regiones tisulares.

La T₄ se une principalmente a la globulina fijadora de tiroxina (TBG), que transporta las dos terceras partes de esta hormona, a la transtiretina (TTR) que

transporta aproximadamente un 10% de T_4 y en menor medida y con una unión menos específica, a la albúmina. La T_3 posee en general, una menor afinidad de unión proteica que la T_4 , uniéndose principalmente a la TBG y a la TTR.

Sólo el 0,15% de la T_4 y 0,3% de la T_3 sérica circulan en forma libre (T_4L y T_3L), es decir, no unidas a proteínas. Constituirán las formas activas de la hormona por lo que los mecanismos homeostáticos que regulan el eje tiroideo están dirigidos al mantenimiento de las concentraciones normales de hormonas libres.

1.4. Desyodación periférica de T_4

La T_4 , cuya concentración en sangre es 10 veces superior a T_3 , es considerada una prohormona ya que el 80% de la T_4 se convierte en T_3 , que es la hormona activa, por acción de las desyodasas.

La acción de la desyodasas, además de la conversión de T_4 en la hormona activa T_3 , tendrá como objetivo transformar ambas en moléculas inactivas, T_3 inversa o reversa (rT_3) y diiodotironina (T_2), evitando así la concentración excesiva de hormonas tiroideas. (Figura 4)

Existen tres tipos de desyodasas:

- La desyodasa tipo 1 (D1), que se localiza principalmente en la glándula tiroides, el hígado y el riñón, tiene una afinidad más o menos baja por la T_4 .
- La desyodinasa tipo 2 (D2) tiene mayor afinidad por la T_4 y se encuentra por lo general en la hipófisis, el encéfalo, la grasa parda y la glándula tiroides y permite regular localmente las concentraciones de T_3 .
- La desyodinasa tipo 3 (D3) inactiva la T_4 y la T_3 y es la fuente más importante de rT_3 inversa. Se encuentra principalmente en la placenta, cerebro y piel.

1.5. Regulación del eje tiroideo

La síntesis y liberación de las hormonas tiroideas se lleva a cabo mediante un proceso de retroalimentación hipotálamo-hipófisis-tiroides (HHT).

El hipotálamo secreta la hormona liberadora de tiotropina (TRH) que llega al sistema venoso portal hipotálamo-hipófisis y estimula la transducción de señales que promueven la síntesis y liberación de la tiotropina (TSH) en la hipófisis, la cual, a su vez, aumenta el tamaño, actividad y la vascularización de la glándula del tiroides, modulando la captación de yodo y estimulando la síntesis de hormonas tiroideas

El aumento de las concentraciones de T_3 , producirá una retroalimentación negativa que inhibe tanto la TRH en el hipotálamo, como la TSH en la hipófisis. (Figura 4)

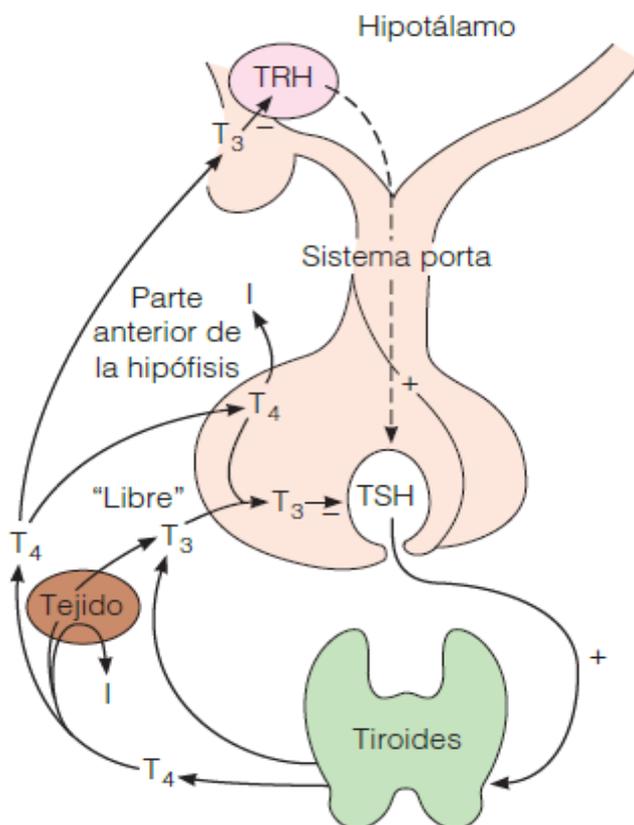


Figura 4. Regulación del eje hipotálamo-hipófisis tiroides (Greenspan, 2012).

Al igual que otras hormonas hipofisarias, la TSH se libera de forma pulsátil y presenta un ritmo diario alcanzando su concentración máxima por la noche. No obstante, estas elevaciones de la TSH son moderadas en comparación con las de otras hormonas hipofisarias, en parte debido a que la TSH tiene una vida media plasmática relativamente larga (50 min).

1.6. Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas ejercen su acción tras su introducción en el interior de la célula.

En los últimos años han sido clonados e identificados dos tipos distintos de receptores nucleares de las hormonas tiroideas (TRa y TRb) codificados por genes localizados, respectivamente, en los cromosomas 17 y 3. La unión de la T₃ con estos receptores nucleares origina el complejo T₃-TR, el cual, a su vez, funciona uniéndose a secuencias específicas de DNA o elementos de respuesta que se encuentran en las zonas reguladoras de genes que responden a las hormonas tiroideas. La T₃ controla la expresión de numerosos genes que a su vez regulan la síntesis de diversas proteínas. Además de este mecanismo central, las hormonas tiroideas poseen un efecto calorígeno y también un efecto primario sobre la membrana citoplasmática, regulando el flujo transcelular de sustratos y cationes.

A través de los citados mecanismos de acción, de gran complejidad, las hormonas tiroideas activan el metabolismo energético, incrementando el consumo calórico, regulan el crecimiento y maduración de los tejidos y el recambio de prácticamente todos los sustratos, vitaminas y hormonas.

1.7. Eliminación de las hormonas tiroideas

La T₄ se elimina lentamente del organismo, con una semivida de seis a ocho días. La T₃ sin embargo tiene una semivida de un día.

El hígado es el principal sitio de desintegración de las hormonas tiroideas que no se desyodan. La T₃ y la T₄ se combinan con el ácido glucorónico y sulfúrico y por desaminación oxidativa y descarboxilación pasan a tetrayodotiroacético (TETRAC) y triyodotiroacético (TRIAC), excretándose por vía biliar. Los derivados conjugados se hidrolizan en el intestino liberando de nuevo la hormona que entra en el circuito entero hepático, prolongándose así su semivida. Hasta un 20% de tiroxina se elimina con las heces.

2. Enfermedad tiroidea autoinmune

2.1. Inmunopatología de la glándula tiroides

Las enfermedades autoinmunes tiroideas son enfermedades multifactoriales, causadas por una interacción compleja de influencias genéticas, hormonales y ambientales que provocan el desarrollo de respuestas inmunes inapropiadas contra la tiroides en múltiples niveles y el inicio de una reacción autoinmune de larga duración.¹

La tiroiditis de Hashimoto (TH) y la enfermedad de Graves-Basedow (EGB) son las dos entidades principales en la patología autoinmune de la tiroides². Sus mecanismos patogénicos son diferentes, la primera se manifiesta típicamente con una pérdida progresiva de la función glandular y la segunda con una sobre estimulación de la glándula tiroides.

La ausencia de citotoxicidad y daño estructural del folículo y la prevalencia de la respuesta autoinmune humoral contra el receptor de TSH son las principales características que distinguen a EGB de TH. En el caso de la TH, los linfocitos T citotóxicos inducen la muerte celular programada en los tirocitos por la liberación de perforina y granzimas, lo que posteriormente lleva al desarrollo de hipotiroidismo. Además, las células foliculares tiroideas pueden sufrir apoptosis mediada por caspasa al expresar ligandos Fas / Fas.³ Aunque la contribución de los anticuerpos anti-peroxidasa (ATPO) a la destrucción folicular tiroidea en comparación con el ataque de las células T y los efectos citotóxicos es menor, los anticuerpos han mostrado varios efectos patogénicos, como la activación del complemento y la inhibición de la actividad enzimática.⁴ Además, se han encontrado parámetros oxidantes más altos y parámetros antioxidantes más bajos en pacientes con TH no tratados previamente con eutiroides, lo que indica que la presencia de anticuerpos TPO es el principal factor de riesgo independiente para desarrollar estrés oxidativo, independientemente de la función tiroidea.⁵

Dos fenotipos clásicos de autoinmunidad tiroidea se pueden distinguir por un equilibrio entre la actividad inmunitaria mediada por T helper (Th) 1 y Th2. Por lo tanto, la TH promueve predominantemente la respuesta inmune Th1, caracterizada por la regulación positiva de las citocinas proinflamatorias, como la interleucina (IL) -2, IL-1 β , interferón (IFN)- γ , factor de necrosis tumoral (TNF)- α , líder a la inmunidad

mediada por células y la muerte de tirocitos en las vías apoptóticas. En EGB, hay mayores niveles de citocinas liberadas por Th2, como IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13; Estas citocinas promueven la respuesta humoral, estimulando la producción de anticuerpos del receptor de TSH y mejorando la supervivencia y el crecimiento de las células tiroideas y la apoptosis de los linfocitos infiltrantes, ya sea por la regulación negativa del ligando Fas / Fas o por la regulación positiva de la molécula antiapoptótica Bcl-2.⁶

Una creciente evidencia sugiere que IL-17A, la citocina efectora prominente de Th17, puede inducir la liberación de diferentes citocinas y quimiocinas proinflamatorias responsables de la inducción y el desarrollo de respuestas inflamatorias crónicas en muchas enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, artritis idiopática juvenil y enfermedad inflamatoria intestinal.⁷⁻⁹ Las células Th17 también juegan un papel esencial en la patogénesis de la ETA.

Diversas citoquinas y factores de transcripción asociados al linaje son esenciales para la regulación de la diferenciación de linfocitos Th0 humanos en Th1, Th2, Th17, Th9, Th22, células T foliculares auxiliares o subconjuntos reguladores de células T. Así, el desarrollo de la población Th1 es inducido por IL-12 o IFN- γ , mientras que IL-4 inicia la diferenciación de la respuesta humoral que promueve las células Th2.¹⁰

Se ha descubierto que la combinación del factor de crecimiento transformante (TGF)- β y las citocinas proinflamatorias, como IL-1 β , IL-6, IL-21 e IL-23, desempeña un papel crucial en los humanos. Se ha demostrado que el TGF- β en presencia de IL-6 e IL-21 promueve la diferenciación inicial de las células Th17 mediante la activación del receptor huérfano relacionado con RAR (ROR) C, mientras que IL-23 e IL-1 β son importantes tanto para la maduración completa como para la estabilización del fenotipo Th17.¹¹⁻¹² Curiosamente, aunque IL-23 no es necesaria para la inducción de la diferenciación Th17 (las células T vírgenes no expresan el receptor IL-23), la señalización dependiente de IL-23 es crucial para la generación de células Th17 altamente patógenas a través del transductor de señal y activador de transcripción (STAT) 4.¹³ Recientemente se informó que los niveles de IL-23 aumentan en la sangre periférica¹⁴ y los tejidos tiroideos¹⁵ de los pacientes con TH; sin embargo, aún se desconoce si IL-23 está involucrado en la patogénesis de EGB. IL-1 β es otra citocina proinflamatoria que participa en ETA¹⁶ y es esencial para la conversión de los linfocitos Th17 clásicos en el subgrupo Th17 patógeno.¹⁷ Sorprendentemente, IL-1 β se sinergia

con IL-23 e IL-6 para mejorar la expresión del factor regulador de interferón 4, que en combinación con STAT3 induce además RORC durante el desarrollo de Th17.¹²

Varios estudios han demostrado un aumento significativo de los linfocitos Th17 e IL-17 en la sangre periférica y / o en los tejidos tiroideos de pacientes con ETA, lo que sugiere su contribución a la autoinmunidad tiroidea.

2.2. Síntomas

La Tiroiditis de Hashimoto cursa con disminución de hormonas tiroideas, los síntomas se corresponden al cuadro hipotiroidismo que puede presentar un aumento en el tamaño de la glándula tiroides.

Los más clásicos son cansancio y pérdida de energía, también conocido como astenia, intolerancia al frío y ganancia ponderal.

El sistema nervioso es un órgano metabólicamente muy activo y por tanto muy sensible a la acción de las hormonas tiroideas. Las alteraciones en su funcionamiento producidas por un déficit hormonal tiroideo pueden ser muy floridas y a menudo sutiles.

Se caracteriza por cambios del estado anímico con apatía e indiferencia, aparición de depresión o empeoramiento en un cuadro depresivo previo estable y bien compensado, disminución de memoria y de capacidad de concentración mental. También se modifica el patrón de sueño y vigilia con incremento en las horas de sueño nocturno, somnolencia diurna en los casos severos.

La piel se vuelve más seca, con descamación fina y furfurácea, más pálida y más fría. El cabello se torna más seco y falto de brillo, se vuelve más frágil y quebradizo y se cae con más facilidad, pero crece más lento, por lo que en casos severos puede producir alopecias importantes en el cuero cabelludo y es típica la caída en las colas de las cejas. Las uñas también son más frágiles y quebradizas.

El funcionamiento de la motilidad intestinal, se ve frecuentemente afectado con aparición de estreñimiento o empeoramiento si ya existía con anterioridad.

En situaciones extremas puede evolucionar hacia la insuficiencia cardíaca, edema, insuficiencia respiratoria y abocar al coma mixedematoso con pérdida de conocimiento,

hipotermia y fallo multiorgánico que conlleva un alto grado de mortalidad, sobre todo cuando el diagnóstico y el manejo no se realiza precozmente.

En las mujeres es típica la menorragia, siendo frecuente la afectación de la fertilidad con mayor tasa de abortos y pérdidas fetales intraútero, así como de complicaciones obstétricas periparto.

En la enfermedad de Graves-Basedow, por el exceso de hormonas tiroideas que provoca, los síntomas corresponden a una aceleración de las funciones del organismo. Son muy característicos los efectos sobre el sistema nervioso con aparición de ansiedad y nerviosismo, irritabilidad e insomnio y también temblor en las manos.

Se produce un hipermetabolismo con aumento en la producción de calor endógena que se traduce en sudoración excesiva e intolerancia al calor. Los pacientes pierden peso aunque se mantenga el apetito conservado e incluso se incrementa la ingesta de alimento. Es frecuente la aceleración del tránsito digestivo con aumento en el número de deposiciones, e incluso puede aparecer diarrea franca.

En las mujeres se producen alteraciones menstruales y es frecuente la aparición de infertilidad.

La piel es fina, sudorosa y caliente, el cabello también se ve afectado, se vuelve más fino y quebradizo.

Con frecuencia aparece cansancio inexplicable, disminución de la tolerancia al ejercicio y en casos severos debilidad muscular.

El sistema cardiovascular también se altera, es común la aparición de palpitaciones que traducen la aceleración de los latidos cardiacos, esto es, taquicardia y a veces con ascenso de la tensión arterial sistólica, mientras que la tensión arterial diastólica, se mantiene normal o baja incluso por la importante dilatación del lecho vascular superficial encaminada a perder calor.

En casos severos existe restricción de la motilidad ocular por inflamación y retracción de la musculatura orbitaria, con parálisis ocular para la mirada extrema, que además cursa con dolor cuando el paciente fuerza la mirada al mirar de reojo. Como la motilidad ocular es armónica entre ambos ojos, la parálisis completa o parcial de algún músculo cursa con visión doble, generalmente al mirar hacia los lados o hacia abajo. (Figura 5)



Figura 5. Exoftalmia de Graves-Basedow. (Frank H. Netter. 1980)

La tiroides hiperactiva incrementa su tamaño y a veces al estar más vascularizado puede producir sensación de vibración al tacto, lo que se conoce como thrill tiroideo. En estos casos si se ausculta la glándula puede oírse el paso de la sangre por la glándula más vascularizada, lo que origina un soplo sobre la región tiroidea.

Si la tiroides crece mucho, el bocio alcanza un gran tamaño puede producir síntomas de compresión en el cuello como sensación de presión, dificultad para tragar alimentos o afonía.

2.3. Diagnóstico

El hipertiroidismo agrupa los trastornos que cursan con exceso de hormona tiroidea en el cuerpo, por lo que la aparición de los síntomas clásicos, junto a la presencia de bocio, crea la sospecha diagnóstica que se confirma con la determinación de hormonas tiroideas en sangre que deben estar elevadas, con unos niveles de TSH disminuidos o indetectables.

El hipotiroidismo no posee ningún síntoma específico, todos se pueden encontrar en personas con otras enfermedades. Por lo tanto, la única manera de diagnosticar con seguridad si el paciente tiene hipotiroidismo es realizando el dosaje en sangre de TSH,

ya que su elevación es indicativa de que la función del tiroides es insuficiente, eso junto a una T₄L baja denota que el cuadro se ha establecido.

Existe sospecha de etiología autoinmune cuando aparecen los anticuerpos anti-tiroideos (ATG y ATPO). Si se detecta el anticuerpo contra el receptor de TSH se confirma el diagnóstico de enfermedad de Graves-Basedow.

2.4. Tratamiento

El tratamiento del hipotiroidismo producido por la TH consiste en la reposición de la producción de la glándula tiroides. Lo que se conoce como tratamiento hormonal sustitutivo. La forma más estable y eficaz de conseguirlo es administrar levotiroxina (LT₄), pues posee una vida prolongada (7 días de vida media) y en el organismo se transforma en parte en T₃ con lo que no es necesario reemplazar esta última hormona.

Los requerimientos hormonales varían en función de la edad y la severidad del fracaso tiroideo y el peso corporal. La velocidad y vía de administración depende también de la severidad del cuadro clínico. Como la tiroiditis de Hashimoto es una condición crónica, el tratamiento es de por vida. No obstante, con la dosis adecuada los pacientes no poseen limitación alguna para sus actividades.

En los pacientes con enfermedad de Graves-Basedow aproximadamente la mitad responden a tratamiento con fármacos antitiroideos (metimazol), en el resto de los casos es aconsejable extirpar la glándula mediante cirugía: ablación quirúrgica o "quemarla" con yodo radiactivo, lo que se conoce como ablación isotópica.

3. Histología y fisiología de la piel

La piel es un órgano que desempeña una gran variedad de funciones: protección frente a agresiones externas, impermeabilización, termorregulación, producción de vitamina D, absorción de radiación ultravioleta y la detección de estímulos sensoriales.

Desde el punto de vista embriológico la piel se compone de la epidermis y anejos cutáneos, que son derivados del ectodermo; y de la dermis con la grasa subcutánea, que son derivados del mesodermo. Las terminaciones nerviosas de la piel y los melanocitos de la epidermis son derivados del neuroectodermo.

La epidermis es un epitelio poliestratificado queratinizado del que surgen los folículos pilosebáceos, las glándulas sudoríparas y las uñas. La epidermis consta de cuatro tipos celulares: queratinocitos, melanocitos, células de Merkel de las terminaciones nerviosas y células fagocíticas de Langerhans. Los queratinocitos son las células mayoritarias, germinan en estrato basal de la epidermis y van ascendiendo formando los estratos espinoso, granuloso, lúcido (solamente en palmas y plantas) y córneo, a medida que se produce este ascenso el queratinocito va aumentando su contenido en queratina hasta que la célula se aplana, muere y finalmente se desprende, este ciclo o tiempo de tránsito epidérmico dura unos 30 días. (Figura 6)

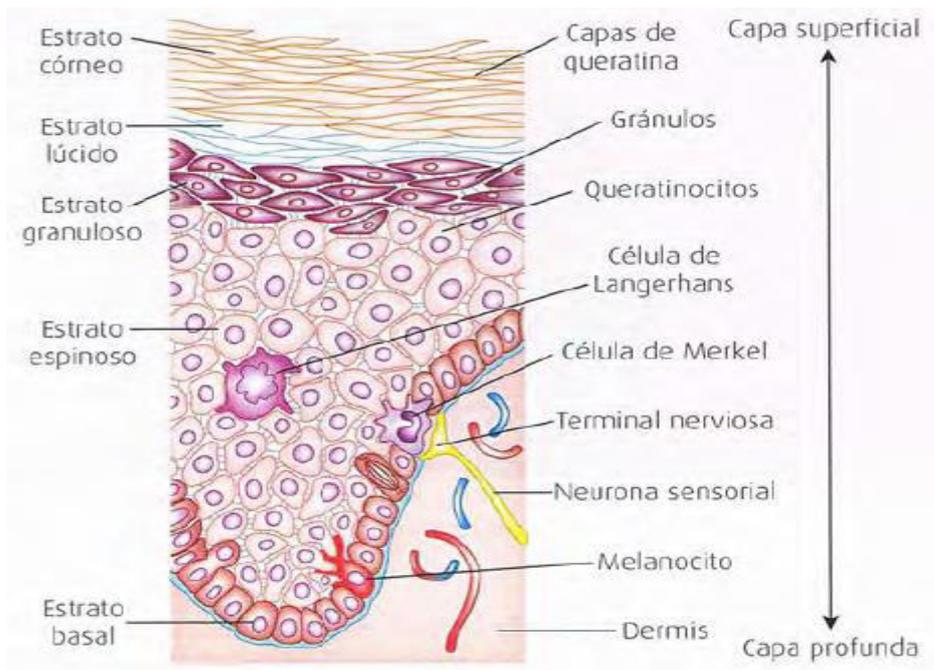


Figura 6. Ilustración de la estructura de la epidermis. (Julio Sepulveda Saavedra, 2012)

La dermis está constituida por tejido conectivo formado por la sustancia fundamental, fibras de colágeno y elastina en las que se encuentran los fibroblastos, vasos sanguíneos, linfáticos y nervios. La sustancia fundamental está compuesta por glucosaminoglicanos, ácido hialurónico, condroitinsulfato y dermatansulfato, que embeben gran cantidad de agua formando un gel. Los elementos celulares de la dermis son los fibroblastos, mastocitos (células cabadas) y células fagocíticas (macrófagos, histiocitos). La dermis constituye el sostén de la epidermis. Puede dividirse en dos capas, papilar y reticular. La dermis papilar es la capa más superficial, limita superiormente con la epidermis y rodea a los anejos cutáneos. La dermis reticular es la capa más profunda, está formada por haces de fibras de colágeno más gruesos que los de la dermis papilar y limita inferiormente con el tejido celular subcutáneo denominado también hipodermis o panículo adiposo.

El panículo adiposo está constituido por adipocitos llenos de lípidos. Tiene la función de aislamiento térmico y reserva nutricional.

La vascularización cutánea proviene de vasos procedentes del tejido celular subcutáneo y forma dos plexos vasculares unidos por vasos intercomunicantes; el plexo vascular profundo situado entre dermis y grasa subcutánea, y el plexo vascular superficial localizado en la zona más superficial de la dermis reticular. Del plexo

superficial surgen asas vasculares hacia la dermis papilar, la epidermis carece de vasos. El flujo sanguíneo de la piel es esencial para la termorregulación; el panículo adiposo tiene función aislante del frío, mientras que al aumentar la temperatura ambiente se produce una vasodilatación que permite la disipación de calor por radiación al exterior así como por evaporación del sudor producido por las glándulas sudoríparas.

La inervación cutánea está formada por terminaciones nerviosas eferentes del sistema nervioso simpático hacia los vasos y los anejos cutáneos, y un sistema aferente desde los receptores sensitivos hacia el sistema nervioso central. Los receptores cutáneos son de tres tipos: terminaciones nerviosas libres responsables de la percepción de la temperatura, prurito y dolor; las terminaciones nerviosas encapsuladas (corpúsculos de Meissner y Paccini) responsables de la percepción táctil fina, presión profunda y vibración; y las terminaciones nerviosas relacionadas con el pelo que asociadas a las células de Merkel funcionan como mecanorreceptores de adaptación lenta.

Los folículos pilosos se localizan en toda la superficie corporal excepto en palmas y plantas. Su número y distribución corporal está condicionado por factores genéticos y hormonales.

Las glándulas sebáceas se encuentran asociadas al folículo piloso, son más abundantes en cara, cuero cabelludo, zona media de la espalda y periné. Permanecen inactivas durante la vida prepuberal, se desarrollan y activan por estímulos hormonales androgénicos durante y después de la pubertad. El sebo es una mezcla de triglicéridos, ceras y escualeno.

Las glándulas apocrinas desembocan también en el folículo piloso. Se encuentran mayoritariamente en región ano-genital y axilas. La función de la glándula apocrina se encuentra bajo control de terminaciones nerviosas postganglionares del sistema nervioso simpático cuyo neurotransmisor es la adrenalina.

Las glándulas sudoríparas ecrinas se localizan de forma difusa por toda la piel, distribuyéndose predominantemente en las plantas, palmas, axilas y frente. No se encuentran en mucosas. La función de la glándula sudorípara ecrina se encuentra bajo control de terminaciones nerviosas preganglionares del sistema nervioso. Se activan por estímulos térmicos, mentales y gustativos. Son esenciales para la termorregulación.

4. Psoriasis

4.1. Definición

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, de base genética, mediada inmunológicamente. Puede ser desencadenada y/o agravada por múltiples factores.

Se manifiesta en piel con lesiones eritemato-escamosas producidas por la hiperproliferación de queratinocitos, siendo este proceso mediado por citoquinas proinflamatorias. Puede afectar mucosas, semimucosas, faneras y frecuentemente comprometer las articulaciones.

Generalmente se asocia a comorbilidades que afectan la calidad y sobrevida de los pacientes.

La psoriasis es una patología no contagiosa.

4.2. Epidemiología

La prevalencia de la psoriasis en la población caucásica es entre el 2% y el 3%. En nuestro país no existen estadísticas de incidencia ni prevalencia de esta enfermedad.

Puede afectar a todos los grupos etarios y a ambos sexos por igual.

De acuerdo a la edad de inicio de la enfermedad, puede clasificarse en:

- Psoriasis Tipo I: comienzo antes de los 40 años, prevalencia de afección familiar y fuerte asociación con el antígeno de histocompatibilidad HLA Cw*0602. Presenta mayor predisposición a artritis psoriásica.
- Psoriasis Tipo II: comienzo posterior a los 40 años, casos aislados, menor prevalencia familiar y menor correlación con antígenos de histocompatibilidad.

La presencia de familiares con psoriasis aumenta las posibilidades de padecer dicha enfermedad. La probabilidad de que la descendencia padezca psoriasis, es del 14% con un padre afectado y si ambos padres tienen la enfermedad, la probabilidad aumenta al 40%. Sin embargo, esto no es suficiente para dar un consejo genético adecuado.

4.3. Factores desencadenantes

Los sujetos con psoriasis pueden sufrir la aparición de lesiones o su empeoramiento y/o extensión al incidir sobre ellos factores como traumatismos (fenómeno de Koebner), infecciones, metabólicos, fármacos (betabloqueantes, litio, antimaláricos, AINE), psicológicos (estrés), alcohol y tabaco.

4.4. Patogénesis

La patogénesis de la psoriasis es multifactorial e incluye factores ambientales¹⁸⁻²⁰, genéticos²¹⁻²² y factores relacionados con el sistema inmune.²³⁻²⁷ Estudios recientes de asociación de todo el genoma han identificado numerosas variantes asociadas al riesgo dentro de 44 loci de susceptibilidad para la psoriasis, incluidos HLA Cw*0602, LCE3D, IL23R y CARD14.^{18-20,28-31} Estos genes de susceptibilidad están relacionados principalmente con el sistema inmune innato y adaptativo, así como con la función de barrera cutánea.^{18-20,31}

El trauma cutáneo, como la lesión incisional, induce la expresión de catelicidina funcional en el sitio lesionado.³² La catelicidina (LL37) es uno de los péptidos antimicrobianos que producen los queratinocitos y los neutrófilos.³² Se cree que un desencadenante inicial de la psoriasis implica la activación de células dendríticas plasmacitoides (pDCs) tras la estimulación por complejos de ADN del huésped y LL37.²³⁻²⁶ Las pDCs activadas y los queratinocitos dañados producen interferón- α (IFN- α), IFN- β y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), que dan como resultado una mayor producción de TNF- α e interleucina-23 (IL-23) por células dendríticas (DC) inflamatorias reclutadas al sitio [DC productoras de TNF e iNOS (TIP-DC)].²³⁻²⁶ La interleucina-23 participa de manera crítica en la generación y activación de IL-17 e IL-22 producidas por las células T helper 17 (Th17) y Th22.²⁶⁻²⁷

La interleucina-17 regula la proliferación de los queratinocitos y disminuye su diferenciación.³³ La interleucina-22 también impulsa la hiperplasia epidérmica, principalmente mediante la regulación negativa de los genes implicados en la diferenciación terminal.³⁴⁻³⁵ La interleucina-17 actúa sobre los queratinocitos para inducir quimiocinas que conducen a la entrada de neutrófilos, TIP-DC y células Th17

en la piel;³⁶ y regula la producción de quimiocinas atractivas para neutrófilos CXCL1, CXCL2 y CXCL8 por los queratinocitos.³⁷⁻³⁹

El eje acelerado de TNF- α / IL-23 / IL-17 coincide con la histopatología característica de la psoriasis, como la hiperproliferación epidérmica, la diferenciación aberrante y el microabsceso neutrofílico.

La exacerbación de la psoriasis crónica se puede asociar con infecciones estreptocócicas de la garganta.⁴⁰⁻⁴¹ Las lesiones cutáneas y las amígdalas de pacientes con psoriasis albergan células T que reaccionan conjuntamente con la proteína estreptocócica M y la queratina tipo I.⁴⁰⁻⁴¹ La proteína estreptocócica M exhibe homología estructural con las queratinas tipo I en los queratinocitos epidérmicos.⁴¹ Estas células T co-reactivas provocadas por mimetismo molecular son los productores de antígeno linfocitario cutáneo (CLA) +, CD8 + e IL-17.⁴¹ Las células T co-reactivas pueden ser patógenas porque la amigdalectomía mejora los síntomas clínicos junto con una reducción significativa de esta población de células T.⁴¹

El péptido antimicrobiano LL37 se sobreexpresa en la epidermis psoriásica ^{24,42-43}. LL37 no solo activa el eje TNF- α / IL-23 / IL-17 al activar las DC, sino que también funciona como un autoantígeno para activar el sistema inmunitario adaptativo de células T. ^{24,42-43} LL37 es reconocido como un autoantígeno por las células T circulantes en el 46% de los pacientes con psoriasis y con mayor frecuencia (75%) en la psoriasis moderada a severa.⁴¹ En el 54% de los pacientes con respuesta a LL37, las células T específicas de LL37 son exclusivamente CD4 +, el 29% son CD4 + y CD8 +, y el 17% son exclusivamente CD8 +. Estas células T específicas de LL37 expresan CLA y producen cantidades variables de IFN- γ , IL-17 e IL-22 pero no IL-4. La frecuencia de las células T específicas de LL37 se correlaciona significativamente con la gravedad de la enfermedad y se reduce con la terapia anti-TNF- α .⁴²

El papel fundamental de las células T CD8 + intraepidérmicas se ha documentado en la psoriasis.⁴⁴⁻⁴⁷ Estas células T CD8 + intraepidérmicas producen IL-17A patógena, y la neutralización de las células T CD8 + previene eficazmente el desarrollo de psoriasis en modelos de ratones xenotrasplantados in vivo.⁴⁶ Además, un estudio demostró que las células T CD8 + intraepidérmicas reconocen la proteína 5 similar a ADAMTS (ADAMTSL5) en los melanocitos en concierto con HLA Cw*0602, que es el alelo principal de riesgo de psoriasis.⁴⁷ Es de destacar que las células T CD8 + específicas de LL37 también están restringidas a HLA Cw*0602.⁴²

Además de la respuesta de células T autorreactiva, se han demostrado varios autoanticuerpos en pacientes con psoriasis, incluido el anticuerpo anti-estrato córneo,⁴⁸ el antígeno de carcinoma de células escamosas⁴⁹ y la proteína anti-choque térmico 65.⁵⁰ Sin embargo, la importancia clínica de la producción de autoanticuerpos sigue siendo esquiva.

Los polimorfismos de HLA clase I y clase II están asociados con enfermedades inmunomediadas, típicamente de una manera específica de enfermedad⁵¹⁻⁵². Entre los genes de susceptibilidad en la psoriasis, HLA Cw*0602 tiene una importancia fundamental y define la agrupación familiar, el inicio temprano y un curso más grave de psoriasis.⁵³⁻⁵⁴ El hecho de que los pacientes con psoriasis alberguen células T autorreactivas que están restringidas a HLA Cw*0602 enfatizan un papel potencial para estas células T en el desarrollo y la perpetuación de la psoriasis.

4.5. Comorbilidades

Los mediadores inflamatorios como, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleuquinas (ILs) y otras citoquinas, son responsables del impacto multiorgánico de esta enfermedad: trastornos psicológicos (adicciones, depresión, ideación suicida, trastornos del ánimo, cognitivos y del sueño), obesidad, síndrome metabólico, uveítis, neoplasias, compromiso pulmonar, hepático, gastrointestinal y cardiovascular.

El impacto renal ha sido revisado en los últimos estudios y su interpretación como comorbilidad sigue siendo controversial

En la psoriasis, el incremento de la mortalidad cardiovascular es responsable de disminuir la sobrevida de los pacientes entre tres y cuatro años. La denominada “marcha psoriásica”: psoriasis, el hábito tabáquico, el síndrome metabólico y la obesidad, contribuyen a la inflamación sistémica.

La inflamación sistémica, a su vez, causa insulinoresistencia, un estado de desequilibrio entre los efectos proaterógenos y antiaterógenos, en el cual la insulina promueve los efectos proaterógenos. Esto ocasiona la disfunción endotelial que conduce a la aterosclerosis y eventualmente al infarto de miocardio.

4.6. Diagnóstico

El diagnóstico de la psoriasis es fundamentalmente clínico. La lesión típica es una placa eritematosa cubierta por escamas blancas nacaradas, de bordes bien delimitados, que puede medir desde pocos milímetros hasta varios centímetros de diámetro. En la exploración se puede encontrar el signo de Auspitz o rocío hemorrágico (al raspar la lesión aparece un sangrado puntiforme), al remitir las lesiones puede objetivarse el halo hipocrómico de Woronoff. Es también característico, pero no específico de la psoriasis, el fenómeno de Koebner, que es la aparición de lesiones de psoriasis sobre zonas de traumatismo previo.

Las zonas afectadas con mayor frecuencia son: cara extensora de las rodillas y codos, cuero cabelludo, región lumbo-sacra, retroauricular, uñas, palmas y plantas de las manos y pies. Los distintos patrones de presentación se pueden clasificar en:

- Psoriasis vulgar: es la forma más frecuente, afecta al 80-90% de los pacientes. Consiste en la presencia de las características placas eritematodescamativas, de bordes bien delimitados, habitualmente distribuidas de forma bilateral y simétrica sobre localizaciones típicas: codos, rodillas, retroauricular y cuero cabelludo y zona lumbosacra (aunque pueden presentarse en cualquier parte del cuerpo y extensión). Suelen ser asintomáticas, pero pueden acompañarse de prurito.
- Psoriasis del cuero cabelludo: es un subtipo de psoriasis vulgar que no siempre viene acompañada de lesiones de psoriasis en otras localizaciones. Suele considerarse un subtipo aparte por las dificultades que comporta su tratamiento. Se presenta con diferentes grados de afectación, desde pequeñas áreas eritematosas y poco descamativas a grandes placas gruesas cubiertas de escamas más o menos adheridas y bien delimitadas. Aunque suele afectar característicamente la zona retroauricular y la zona de implantación del cuero cabelludo, puede llegar a afectar toda la superficie del cuero cabelludo. La psoriasis de cuero cabelludo no es una causa de alopecia, pero excepcionalmente, en formas graves e hiperqueratósicas, puede dar lugar a una alopecia transitoria.
- Psoriasis en gotas o guttata: se caracteriza por la presencia de lesiones pequeñas, menores de 2 cm, numerosas y distribuidas de forma generalizada (principalmente en el tronco). Es típica de la edad juvenil y suele aparecer 1 o 2 semanas después de una infección estreptocócica, generalmente una faringoamigdalitis. La psoriasis en gotas es

una forma de psoriasis de buen pronóstico, con tendencia a la resolución espontánea. Ocasionalmente, algunos pacientes pueden evolucionar a una psoriasis vulgar crónica.

- Psoriasis ungueal: en el 30 % de los pacientes el proceso inflamatorio de la psoriasis afecta la matriz de la uña, el lecho ungueal o ambos. De este modo, causa cambios típicos en las uñas que incluyen puntos blanquecinos (leuconiquia) y depresiones puntuales, distrofia de la lámina de la uña, astillamiento, hemorragias y oscurecimiento del lecho ungueal. Asimismo, debe destacarse que un 1-5% de los pacientes con psoriasis ungueal no presentan placas de psoriasis, lo que suele comportar dificultades diagnósticas y, ocasionalmente, diagnósticos y tratamientos erróneos.

- Psoriasis flexural, intertriginosa o invertida: se caracteriza por la presencia de placas de color rosado-rojizo, brillantes, sin apenas descamación (debido a la humedad de la localización) y muy bien delimitadas, en cualquier pliegue cutáneo (axilar, inguinal, submamario, umbilical, interglúteo, etc.), de forma bilateral y simétrica. Ocasionalmente puede aparecer erosión y fisuración. Es una forma muy incómoda (suele dar prurito y/o escozor), e incluso invalidante, que suele ser de difícil tratamiento. La presencia de fricción, calor y humedad inducen la psoriasis en los pliegues mediante un efecto Koebner.

- Psoriasis eritrodérmica o exfoliativa: hace referencia a la afectación de casi toda la superficie cutánea por la psoriasis. Suele aparecer de forma aguda o subaguda y se caracteriza por eritema y descamación (generalmente fina o moderada) generalizados, acompañados de sintomatología sistémica (fiebre, malestar general, adenopatías, edemas pretibiales, etc.). Suele ser una forma grave que se asocia a complicaciones hidroelectrolíticas, riesgo de sobreinfección y sepsis, por lo que suele requerir ingreso hospitalario y tratamiento sistémico intensivo.

- Psoriasis pustulosa: es una forma poco común y grave de psoriasis en la cual una erupción de pústulas estériles ocurre en forma aguda, subaguda o crónica. Los pacientes presentan pústulas de distribución generalizada, que aparecen sobre una base de piel eritematosa. Pueden presentar hipertermia, mal estado general, anorexia y dolor en la piel exfoliada. En algunos pacientes las pústulas pueden coexistir con una psoriasis eritrodérmica

- Artritis psoriásica: es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones que aparece en el 20 % de los pacientes con psoriasis, generalmente muchos años después de la

manifestación cutánea inicial. En raras ocasiones puede aparecer antes de las manifestaciones cutáneas e incluso sin ellas. Afecta a las articulaciones pequeñas de manos y pies, de forma típica las articulaciones interfalángicas (poliartritis, artritis distal interfalángica), aunque en ocasiones también afecta las grandes articulaciones (oligoartritis).

4.7. Tratamiento

El tratamiento del paciente con psoriasis es un tratamiento escalonado en el cual se va subiendo de nivel según no se responda o exista alguna contraindicación o intolerancia a los previos: primero se realiza tratamiento tópico, posteriormente fototerapia (PUVA o UVB) o tratamiento sistémico clásico (acitretino, metotrexato, ciclosporina), y finalmente, una terapia biológica (etanercept, adalimumab, infliximab, ustekinumab).

5. Asociación entre psoriasis y enfermedades tiroideas autoinmunes

5.1. Importancia del estudio

Se han informado asociaciones de psoriasis con otros trastornos autoinmunes. La interleucina-17 (IL-17) es una citoquina importante que estimula la expresión de queratinocitos de varias quimiocinas que conducen a una inflamación sostenida en la piel, hiperproliferación epidérmica y alteración de la barrera cutánea. También se encuentra que desempeña un importante papel en las enfermedades autoinmunes tiroideas (ETA) por lo que se sospecha una fisiopatología interconectada.

La ETA es la más común de las enfermedades autoinmunes y se presenta con mayor frecuencia en mujeres entre los 30 y 50 años de edad, aun cuando la prevalencia aumenta con la edad. La mayoría de los trastornos de la tiroides son causados por enfermedad autoinmune y dan lugar a un funcionamiento disminuido o aumentado de la tiroides. Una de las características invariables de las ETA es la producción de anticuerpos hacia los principales autoantígenos de la tiroides, específicamente, la tiroperoxidasa o peroxidasa tiroidea (TPO), enzima que cataliza la organificación del yodo; la Tg, proteína principal de la coloide, y el TSH-R.

La enfermedad tiroidea puede esconder una variedad de presentaciones clínicas, incluyendo varias manifestaciones cutáneas. Puede variar de seco, piel pastosa en hipotiroidismo a eritema y difusa pigmentación en hipertiroidismo.

Por lo tanto, un mayor riesgo de ETA en pacientes con psoriasis podría llevar a los médicos a detectar disfunción tiroidea en estos pacientes con síntomas inexplicables. Sin embargo, la asociación entre la función tiroidea y la enfermedad psoriásica sigue sin estar clara.

5.2. Objetivos

Evaluar la asociación de ETA en pacientes diagnosticados con psoriasis por el servicio de Dermatología del H.I.G.A. Gral. San Martín. Para ello, se les determinará TSH y T₄L para clasificar la funcionalidad de la tiroides y ATPO y ATG para corroborar un proceso autoinmune en ella.

6. Materiales y métodos

6.1. Diseño del estudio.

El trabajo es un estudio transversal realizado con muestras de sangre humana recolectadas en el periodo de junio a octubre del año 2019, luego de un ayuno previo de 12hs, obtenidas por punción venosa a las cuales se les separó el suero por centrifugación para ser convenientemente conservado a -20°C hasta su posterior procesamiento.

Una vez terminado el periodo de recolección, fueron analizadas en una tanda por el Sistema de inmunoensayos Access II de la marca “Beckman Coulter” para determinar cuantitativamente por métodos de quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas: TSH, T₄L, ATPO y ATG.

6.2. Sujetos de estudio

Pacientes mayores de 18 años diagnosticados de psoriasis por el servicio de Dermatología del H.I.G.A. Gral. San Martín que mostraron disposición para participar del estudio.

6.3. Clasificación bioquímica de la funcionalidad tiroidea

Los valores de referencia del laboratorio de Endocrinología del H.I.G.A. Gral. San Martín son: 0,30-4,00 uUI/ml para la TSH y 0,58-1,64 ng/ml para la T₄L.

Los perfiles en los que se pueden clasificar la funcionalidad de la tiroides son: eutiroideo (TSH y T₄L normal), hipotiroidismo (TSH alta y T₄L baja), hipotiroidismo subclínico (TSH alta y T₄L normal), hipertiroidismo (TSH baja y T₄L alta) e hipertiroidismo subclínico (TSH baja y T₄L normal)

6.4. Valoración del compromiso autoinmune en la tiroides

Es determinada por la presencia de alteración en la función tiroidea y anticuerpos ATG y ATPO, en donde los valores de corte son 4.0 UI/ml y 9,0 UI/ml respectivamente.

7. Resultados

Participaron de este estudio 23 pacientes diagnosticados con psoriasis (Tabla 1) de los cuales 16 son mujeres (69,5%). La media de edad fue de 40 años.

Se detecto dos pacientes con disfunción tiroidea, uno fue diagnosticado con hipertiroidismo subclínico y el otro de hipotiroidismo. En otros tres pacientes se encontraron aumentos aislados de ATPO. Todas estas anomalías pertenecen a pacientes de sexo femenino.

Tabla 1. Resultados de las determinaciones de TSH, T₄L, ATG y ATPO en pacientes diagnosticados con psoriasis.

Paciente	TSH (uUI/ml)	T ₄ L (ng/ml)	ATG (UI/ml)	ATPO (UI/ml)
1	< 0,03	1,55	0,2	6,9
2	2,93	0,95	0,2	26,9
3	2,60	0,76	0,2	0,4
4	3,26	0,86	0,1	5,7
5	1,41	1,00	0,3	3,5
6	1,98	1,06	< 0,1	1,3
7	1,03	0,70	< 0,1	0,4
8	2,10	0,62	0,6	1,8
9	6,14	0,57	0,8	5,8
10	1,89	0,67	< 0,1	0,9
11	2,09	1,07	< 0,1	0,2
12	1,38	0,70	< 0,1	0,2
13	2,77	0,86	0,1	0,1
14	1,59	1,25	3,2	5,8
15	3,53	1,09	< 0,1	0,8
16	3,11	0,79	0	0,2
17	1,78	0,84	2,9	38,5
18	1,02	0,91	< 0,1	9,0
19	2,65	0,93	< 0,1	2,4
20	2,63	0,73	0,8	1,0
21	1,82	0,72	< 0,1	0,9
22	1,51	0,80	0,2	3,6
23	2,31	0,87	< 0,1	6,9

8. Discusión:

Los pacientes con enfermedades tiroideas tienen una amplia gama de manifestaciones cutáneas que la hacen de interés tanto para endocrinólogos como para dermatólogos.

Los receptores de la hormona tiroidea se expresan en la piel humana y se cree que están involucrados en la regulación de la proliferación y diferenciación epidérmica. Las hormonas tiroideas causan un aumento en el factor de crecimiento epidérmico (EGF). EGF juega un papel importante en la proliferación celular. En la psoriasis, se ha informado un aumento de la expresión histoquímica del receptor de EGF en la epidermis.⁵⁵

Se sospecha que la acción de la enzima desyodinasas que sintetiza T₃ a partir de T₄ en tejidos extratiroideos se ve afectada por varias citoquinas proinflamatorias, como TNF e IL-23 que se elevan en la psoriasis.⁵⁶

Estudios encontraron niveles aumentados de IL-23 y IL-17 tanto en psoriasis como en tiroiditis de Hashimoto, lo que sugiere la posibilidad de que estas dos citoquinas estén involucradas en la inmunopatogénesis en ambas enfermedades.^{57,58}

A nivel celular, la tiroiditis de Hashimoto comparte muchos mecanismos fisiopatológicos con la psoriasis, ya que ambas son mediadas por Th1 mientras que la enfermedad de Graves-Basedow lo está por Th2.

9. Conclusión:

La TSH es la determinación más sensible para detectar enfermedad tiroidea y ATPO para el proceso autoinmune. En el estudio se observó que 3 de los 23 pacientes mostraron resultados compatibles con autoinmunidad tiroidea, si bien no superaron el valor de referencia para hormonas tiroideas, se podría sugerir que a todo paciente diagnosticado con psoriasis se incluya en sus controles periódicos la determinación de hormonas tiroideas y anticuerpos tiroideos.

10. Referencias

1. Eschler DC, Hasham A, Tomer Y. Cutting edge: the etiology of autoimmune thyroid diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 41:190–197.
2. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, *et al.* The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55–68.
3. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front Immunol* 2017; 8: 521.
4. Kaczur V, Vereb G, Molnar I, Krajczar G, Kiss E, *et al.* Effect of anti-thyroid peroxidase (TPO) antibodies on TPO activity measured by chemiluminescence assay. *Clin Chem* 1997; 43: 1392–1396.
5. Ruggeri RM, Vicchio TM, Cristani M, Certo R, Caccamo D, *et al.* Oxidative stress and advanced glycation end products in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2016; 26: 504– 511.
6. Salmaso C, Bagnasco M, Pesce G, Montagna P, Brizzolara R, *et al.* Regulation of apoptosis in endocrine autoimmunity: insights from Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966: 496– 501.
7. Adami S, Cavani A, Rossi F, Girolomoni G. The role of interleukin-17A in psoriatic disease. *BioDrugs* 2014; 28: 487–497.
8. Hot A, Miossec P. Effects of interleukin (IL)-17A and IL-17F in human rheumatoid arthritis synoviocytes. *Ann Rheum Dis* 2011. 70: 727–732.
9. Piper C, Pesenacker AM, Bending D, Thirugnanabalan B, Varsani H, *et al.* T cell expression of granulocytemacrophage colony-stimulating factor in juvenile arthritis is contingent upon Th17 plasticity. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1955–1960.
10. Peck A, Mellins ED. Plasticity of T-cell phenotype and function: the T helper type 17 example. *Immunology* 2010; 129: 147–153.
11. Chung Y, Chang SH, Martinez GJ, Yang XO, Nurieva R, *et al.* Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling. *Immunity* 2009; 30: 576– 587.

12. Stadhouders R, Lubberts E, Hendriks RW. A cellular and molecular view of T helper 17 cell plasticity in autoimmunity. *J Autoimmun* 2018; 87: 1–15.
13. Croxford AL, Mair F, Becher B. IL-23: one cytokine in control of autoimmunity. *Eur J Immunol* 2012; 42: 2263– 2273.
14. Ruggeri RM, Saitta S, Cristani M, Giovinazzo S, Tigano V, *et al.* (2014) Serum interleukin-23 (IL-23) is increased in Hashimoto’s thyroiditis. *Endocr J* 61: 359–363.
15. Zheng T, Xu C, Mao C, Mou X, Wu F, *et al.* (2018) Increased interleukin-23 in Hashimoto’s thyroiditis disease induces autophagy suppression and reactive oxygen species accumulation. *Front Immunol* 9: 96.
16. Rebuffat SA, Kammoun-Krichen M, Charfeddine I, Ayadi H, Bougacha-Elleuch N, *et al.* IL-1beta and TSH disturb thyroid epithelium integrity in autoimmune thyroid diseases. *Immunobiology* 2013; 218: 285–291.
17. Lee Y, Kuchroo V. Defining the functional states of Th17 cells. *F1000Res* 2015; 4: 132.
18. Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol* 2005; 153:706–14.
19. Mattozzi C, Paolino G, Richetta AG, Calvieri S. Psoriasis, vitamin D and the importance of the cutaneous barrier’s integrity: an update. *J Dermatol* 2016; 43:507–14.
20. Zeng J, Luo S, Huang Y, Lu Q. Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol* 2017; 44:863–72.
21. Tang H, Jin X, Li Y, Jiang H, Tang X, Yang X *et al.* A large-scale screen for coding variants predisposing to psoriasis. *Nat Genet* 2014; 46:45–50.
22. Baurecht H, Hotze M, Brand S, B€uning C, Cormican P, Corvin A *et al.* Genome-wide comparative analysis of atopic dermatitis and psoriasis gives insight into opposing genetic mechanisms. *Am J Hum Genet* 2015; 96:104–20.
23. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O *et al.* Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production. *J Exp Med* 2005; 202:135–43.

24. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007; 449:564–9.
25. Lowes MA, Suarez-Farinas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol* 2014; 32:227–55.
26. Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova JL, Cooper AM et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med* 2015; 21:719–29.
27. Guttman-Yassky E, Krueger JG, Lebwohl MG. Systemic immune mechanisms in atopic dermatitis and psoriasis with implications for treatment. *Exp Dermatol* 2017; <https://doi.org/10.1111/exd.13336>.
28. Inoue N, Dainichi T, Fujisawa A, Nakano H, Sawamura D, Kabashima K. CARD14 Glu138 mutation in familial pityriasis rubra pilaris does not warrant differentiation from familial psoriasis. *J Dermatol* 2016; 43:187–9.
29. Feng C, Wang T, Li SJ, Fan YM, Shi G, Zhu KJ. CARD14 gene polymorphism c.C2458T (p.Arg820Trp) is associated with clinical features of psoriasis vulgaris in a Chinese cohort. *J Dermatol* 2016; 43:294–7.
30. Takeo N, Fujiwara S, Sakai T, Saito-Shono T, Ishikawa K, Hatano Y. Hereditary lactate dehydrogenase M-subunit deficiency with late-developing pustular psoriasis-like lesions. *J Dermatol* 2016; 43:1429–32.
31. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet* 2015; 386:983–94.
32. Dorschner RA, Pestonjamas VK, Tamakuwala S, Ohtake T, Rudisill J, Nizet V et al. Cutaneous injury induces the release of cathelicidin anti-microbial peptides active against group A Streptococcus. *J Invest Dermatol* 2001; 117:91–7.
33. Ha HL, Wang H, Pisitkun P, Kim JC, Tassi I, Tang W et al. IL-17 drives psoriatic inflammation via distinct, target cell-specific mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111:E3422–31.
34. Boniface K, Bernard FX, Garcia M, Gurney AL, Lecron JC, Morel F. IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes. *J Immunol* 2005; 174:3695–702.

35. Sa SM, Valdez PA, Wu J, Jung K, Zhong F, Hall L et al. The effects of IL-20 subfamily cytokines on reconstituted human epidermis suggest potential roles in cutaneous innate defense and pathogenic adaptive immunity in psoriasis. *J Immunol* 2007; 178:2229–40.
36. Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, Fuentes-Duculan J, Suarez-Farinas M, Cardinale I et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol* 2008; 159:1092–102.
37. Johnston A, Xing X, Wolterink L, Barnes DH, Yin Z, Reingold L et al. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140:109–20.
38. Reich K, Papp KA, Matheson RT, Tu JH, Bissonnette R, Bourcier M et al. Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Exp Dermatol* 2015; 24:529–35.
39. Furue K, Yamamura K, Tsuji G, Mitoma C, Uchi H, Nakahara T et al. Highlighting interleukin-36 signalling in plaque psoriasis and pustular psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2018; 98:5–13.
40. Diluvio L, Vollmer S, Besgen P, Ellwart JW, Chimenti S, Prinz JC. Identical TCR beta chain rearrangements in streptococcal angina and skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. *J Immunol* 2006; 176:7104–11.
41. Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Sigurdsson MI, Petersen H et al. Improvement of psoriasis after tonsillectomy is associated with a decrease in the frequency of circulating T cells that recognize streptococcal determinants and homologous skin determinants. *J Immunol* 2012; 188:5160–5.
42. Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun* 2014; 5:5621.
43. Lande R, Chamilos G, Ganguly D, Demaria O, Frasca L, Durr S et al. Cationic antimicrobial peptides in psoriatic skin cooperate to break innate tolerance to self-DNA. *Eur J Immunol* 2015; 45:203–13.

44. Chang JC, Smith LR, Froning KJ, Schwabe BJ, Laxer JA, Caralli LL et al. CD8+ T cells in psoriatic lesions preferentially use T-cell receptor Vb3 and/or Vb13.1 genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:9282–6.
45. Conrad C, Boyman O, Tonel G, Tun-Kyi A, Laggner U, de Fougères A et al. α 1b1 integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. *Nat Med* 2007; 13:836–42.
46. Di Meglio P, Villanova F, Navarini AA, Mylonas A, Tosi I, Nestle FO et al. Targeting CD8+ T cells prevents psoriasis development. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138:274–6.
47. Arakawa A, Siewert K, Stöhr J, Besgen P, Kim SM, Rühl G et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J Exp Med* 2015; 212:2203–12.
48. Jablonska S, Chorzelski TP, Beutner EH, Maciejowska E, Jarzabek-Chorzelska M, Rzeza G. Autoimmunity in psoriasis. Relation of disease activity and forms of psoriasis to immunofluorescence findings. *Arch Dermatol Res* 1978; 261:135–46.
49. El-Rachkidy RG, Young HS, Griffiths CE, Camp RD. Humoral autoimmune responses to the squamous cell carcinoma antigen protein family in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2008; 128:2219–24.
50. Rambukkana A, Das PK, Witkamp L, Yong S, Meinardi MM, Bos JD. Antibodies to mycobacterial 65-kDa heat shock protein and other immunodominant antigens in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 1993; 100:87–92.
51. Stokkers PC, Reitsma PH, Tytgat GN, van Deventer SJ. HLA-DR and -DQ phenotypes in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Gut* 1999; 45:395–401.
52. Fernando MMA, Stevens CR, Walsh EC, De Jager PL, Goyette P, Plenge RM et al. Defining the role of the MHC in autoimmunity: a review and pooled analysis. *PLoS Genet* 2008; 4:e1000024.
53. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir AA, Runarsdottir EH, Gulcher JR, Stefansson K et al. HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with Psoriasis vulgaris have distinct clinical features. *J Invest Dermatol* 2002; 118:362–5.
54. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A, Runarsdottir EH, Hauksson VB, Upmanyu R et al. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele

have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *Br J Dermatol* 2003; 148:233–5.

55. Hoath SB, Lakshmanan J, Scott SM, Fisher DA. Effect of thyroid hormones on epidermal growth factor concentration in neonatal mouse skin. *Endocrinol* 1983; 112: 308-14.

56. Baur A, Bauer K, Jarry H, Köhrle J. Effects of proinflammatory cytokines on anterior pituitary 5'-deiodinase type I and type II. *J Endocrinol*. 2000; 167:505-15.

57. Shabgah AG, Fattahi E, Shahneh FZ. Interleukin-17 in human inflammatory diseases. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014; 31:256–261.

58. Bossowski A, Moniuszko M, Idzkowska E, et al. Evaluation of CD4+CD161+CD196+ and CD4+IL-17+ Th17 cells in the peripheral blood of young patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2012; 18:89–95.

11. Fuentes bibliográficas

- Guyton & Hall. Tratado de fisiología médica 11º edición. Editorial: Elsevier Saunders; 76:931-943
- JA.F. Tresguerres & Co. Fisiología humana 3º edición. Editorial: *Mc Graw-Hill*; 72:890-911.
- Martin-Almendra M.A. Alteraciones de la función tiroidea, *Rev. ORL*, 2016, 7, Supl. 2, 37-48.
- Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso Nacional de psoriasis. Guía de tratamiento 2018. <http://www.sad.org.ar/wp-content/uploads/2016/04/Consenso-Psoriasis-2018-FINAL-14112018.pdf>

- Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B et al. Immune Disorders in Hashimoto's Thyroiditis: What Do We Know So Far?. *Journal of Immunology Research* 2015; 2015: 979167. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/979167>.
- Furue K, Ito K, Tsuji G et al. Autoimmunity and autoimmune co-morbidities in psoriasis. *Immunology* 2018, 154, 21–27.
- Baldini E, Odorisio T, Tuccilli C et al. Thyroid diseases and skin autoimmunity. *Endocr Metab Disord* 2018; <https://doi.org/10.1007/s11154-018-9450-7>.
- Wu JJ, Nguyen TU, Poon KY, Herrinton LJ. The association of psoriasis with autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67(5):924-930