

INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Psoriasis y Autosensibilidad

DISCURSO

para la recepción pública del Académico Electo

Excmo. SR. D. Alfredo Robledo Aguilar

leído el día 18 de Mayo de 2004

y contestación del Académico Numerario

Excmo. SR. D. Juan Jiménez Collado



MADRID, 2004

INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Psoriasis y Autosensibilidad

DISCURSO

para la recepción pública del Académico Electo

Excmo. SR. D. Alfredo Robledo Aguilar

leído el día 18 de Mayo de 2004

y contestación del Académico Numerario

Excmo. SR. D. Juan Jiménez Collado



MADRID, 2004

ÍNDICE

	Páginas
Salutación, agradecimientos y recuerdos	7
I. Elección del tema	14
II. La autosensibilidad en patología humana	16
III. Mecanismos de autosensibilización	20
IV. Autosensibilidad cutánea	22
V. La psoriasis como enfermedad inmunológica	24
Bibliografía	33
Discurso de Contestación del Académico de número excmo. Sr. D. Juan Jiménez Collado	37

SALUTACIÓN, RECUERDOS Y AGRADECIMIENTOS

EXCMO. SR. PRESIDENTE

EXCMOS. SRES. ACADÉMICOS

SEÑORAS Y SEÑORES

Dicen los Estatutos de la Real Academia Nacional de Medicina en el artículo 6º del Capítulo primero, Título II, que "para la toma de posesión de su plaza presentará el Académico electo a la Academia, en el término de un año, a partir del día de la elección, un discurso, que habrá de versar precisamente sobre alguna de las materias propias de la sección cuya vacante haya de ocupar".

El resto del contenido de este discurso lo deja a criterio del Académico que, en general, se dedica a dar gracias, a comentar la personalidad de su predecesor en el sillón correspondiente y a repasar su propia vida tratando de destacar la influencia que determinadas personas, familiares, Instituciones y otros organismos han tenido en su vida profesional y Académica. Tiene que ser algo muy personal que salga del corazón y del recuerdo.

Os decía en mi carta de presentación junto a mi currículum que no esperaba ser miembro de esta Institución. Acudía de vez en cuando a sus sesiones y a los discursos de toma de posesión, pero no pasaba por mi mente ninguna otra idea relacionada con la Academia. Comentaba de vez en cuando con ANTONIO GARCÍA PÉREZ sus trabajos y sus Cursos del Doctorado, coordinados con el Departamento de Dermatología de la Universidad Complutense que yo dirigía.

De la noche a la mañana y ya en plena jubilación me encontré con una nueva ilusión. Tengo que agradecer a DOMINGO ESPINÓS y JUAN JIMÉNEZ COLLADO que me sacasen de mi inercia de jubilado y despertaran en mí una nueva ilusión, la de pertenecer a esta Academia. Mi agradecimiento más sincero.

De las muchas personas, Académicos de número, que hubiesen aceptado firmar y presentar mi candidatura, por la amistad que nos profesamos y por el conocimiento mutuo a través de muchos años, decidí pedírselo a JULIÁN GARCÍA SÁNCHEZ y a MANUEL DOMÍNGUEZ CARMONA. A ambos los conocí en mis años de Catedrático en Santiago de Compostela. JULIÁN, Profesor Adjunto en la Cátedra de Oftalmología, muy joven todavía, saltó a la fama entre todos nosotros al obtener la Cátedra de Cádiz. Fueron momentos de gran alegría entre todos sus amigos. MANUEL DOMÍNGUEZ CARMONA, como yo, provenía de Madrid y desarrollaba su labor en nuestra Facultad de Medicina. Nos veíamos con frecuencia, nuestras familias se conocían y comentábamos múltiples asuntos. Siempre recuerdo su imagen de un hombre nervioso que con paso rápido atravesaba los pasillos del Hospital y Facultad, con multitud de papeles, revistas y libros debajo del brazo dirigiéndose a alguna ciudad, dentro y fuera de Galicia, para dar un Curso o una conferencia sobre los temas más diversos.

Por último, le pedí a EMILIO GÓMEZ DE LA CONCHA si quería presentar mi candidatura. Conocí a EMILIO pocos años después de incorporarme a esta Facultad de Medicina. Salió a oposición la plaza de Jefe de Servicio de Inmunología del Hospital Clínico de Madrid y se presentaba él junto a otros candidatos, todos ellos con unos curriculum extraordinarios. Yo formaba parte del Tribunal examinador. Fue difícil la elección pero me atrajo enseguida su manera de exponer tan ordenada, clara y didáctica de temas tan complicados. Desde entonces hemos tenido múltiples contactos sobre problemas cutáneos con influencia inmunológica y hemos colaborado en alguna investigación conjunta.

EMILIO es, además, hijo del Profesor Gómez Orbaneja que, como comentaré más tarde, fue mi maestro durante mis largos años de aprendizaje en Madrid.

Una vez presentada mi candidatura, se celebró la votación y Vds. me aceptaron como nuevo Académico. Creo que en su decisión pesó más mi largo historial dentro y fuera de la Universidad y la constancia en el trabajo que la calidad de lo obtenido.

Por su decisión les estoy profundamente agradecido y les prometo seguir trabajando como hasta ahora y cumplir las tareas que me encomiende esta Institución.

Nací en la República de Honduras hace 72 años. Mi padre era gallego, emigrante y médico general. Mi madre era hondureña. A los pocos años de mi nacimiento regresamos a España por motivos de salud. El paludismo hacia estragos en la población. En España, vivimos en Madrid en donde mi padre se estaba especializando en Dermatología en el Hospital de San Juan de Dios,

del cual hablaremos mas tarde. Nos cogió la Guerra Civil en Madrid y mi madre, mi hermana y yo pudimos, a través de la embajada, salir de Madrid hacia Galicia y allí residimos unos años. Al acabar la Guerra, mi padre volvió a Madrid para completar su formación dermatológica. Sin saber por qué, decidió instalarse en Pamplona y ejercer de médico-dermatólogo y comenzó así otra etapa de mi complicada vida que corresponde a los estudios de Bachillerato y Reválida. Realicé estos estudios en el Colegio de los Escolapios y mi vida transcurrió como la de cualquier otro estudiante. Con el tiempo, y al reflexionar sobre aquella etapa, doy gracias a Dios por lo aprendido en el Colegio y por la influencia de mis amistades. Allí aprendí normas de conducta, aprendí a reflexionar sobre la vida y a tomar una postura frente a ella que me ha ayudado siempre.

A los 17 años dejé Pamplona, a la que sólo volvía en los veranos, y me trasladé a Madrid. Esta es una etapa de 16 años de duración que corresponde a la Licenciatura y la especialización dermatológica.

Mi promoción es la de los años 48-54. Todavía recuerdo mi entrada en el viejo Caserón de San Carlos, a oscuras, en la clase de Anatomía del Prof. Villa. La Facultad estaba plagada de grandes figuras de la Medicina. En cada asignatura había un nombre famoso, VILLA, SANZ IBÁÑEZ, CORRAL, BERMEJILLO, LAFUENTE CHAOS, ORCOYEN, BOTELLA, CARRERAS, GAY, LAIN ENTRALGO y otros. No fui un alumno brillante, aprobaba todas las asignaturas en julio, deseando volver a casa y pasar un verano tranquilo.

De todos los Profesores que tuve, guardo un grato recuerdo y les doy gracias por sus enseñanzas, pero sin duda, quien más influyó en mí fue el Prof. D. FERNANDO ENRIQUEZ DE SALAMANCA, del cual fui alumno interno en las consultas durante 3 años, a las órdenes del Prof. FERNÁNDEZ BASAVE.

Era D. FERNANDO un hombre serio, muy recto, de genio fácil pero el mejor clínico general que he conocido en mi vida. Sus clases teórico-prácticas llevando un enfermo al aula, al cual exploraba detenidamente, comentando cada hallazgo, haciendo diagnósticos diferenciales a partir de ellos y ayudado solo de un análisis de sangre, de orina y de una radiografía simple de tórax, nos entusiasmaban a los numerosos alumnos que allí acudíamos. Allí aprendí que la Historia Clínica y la exploración es lo más importante en la relación médico-enfermo. A lo largo de mi vida y dedicándome a una especialidad tan aparentemente superficial como la Dermatología he tratado siempre de inculcarles a mis alumnos esta verdad.

Al terminar la licenciatura decidí especializarme en Dermatología y Venereología, posiblemente influido por el quehacer de mi padre que para entonces dirigía el Servicio de Dermatología del Hospital Civil de Navarra.

Con una carta de presentación de él, me presenté en el Hospital de San Juan de Dios al Prof. ALVAREZ SAINZ DE AJA, entonces Decano de la Beneficencia Provincial de Madrid y Jefe de uno de los 5 Servicios de Dermatología de este Hospital. De esta manera empecé mi especialización. A los pocos meses me matriculé en la Escuela Profesional de Dermatología que dirigía y estaba ubicada en el Servicio del Profesor GAY PRIETO. Allí pasé dos años, al final de los cuales obtuve el Título de Especialista. Durante estos dos años mi tutor voluntario fue el Prof. GERARDO JAQUETI. Le acompañaba en las consultas de San Juan de Dios, en las del Hospital de San Carlos de Atocha y en las de la Seguridad Social. Era un hombre bondadoso, gran trabajador y conocía perfectamente la Especialidad.

Al finalizar estos dos años y gracias a unas Oposiciones a la Beneficencia Provincial de Madrid, en la Especialidad de Dermato-Venereología, obtuve una plaza de Médico Becario y escogí el Servicio del Prof. D. JOSÉ GÓMEZ ORBANEJA para continuar mi formación. Ya nunca me separé de él.

Durante unos años estuve a las órdenes del Dr. ANTONIO GARCÍA PÉREZ, en las consultas y en las salas de ingresados, pues él era Jefe Clínico del Servicio del Prof. ORBANEJA. Enseguida congeniamos, con él era fácil, su trato era el de un amigo y te ayudaba siempre en todas las dificultades. Preparábamos juntos las publicaciones y las presentaciones de enfermos en las Sesiones Clínicas de la Academia de Dermatología. El aprendizaje se hacía más fácil con él, siempre tutelados por el Prof. ORBANEJA, con el cual manteníamos, sobre todo él, acaloradas discusiones sobre los diagnósticos que nosotros hacíamos. Esta actitud crítica, de duda, de discusión ha sido una constante que D. JOSÉ nos enseñó a todos.

En el año 59 ocurrió algo muy importante en mi formación Dermatológica. D. JOSÉ ORBANEJA me propuso que trabajase con él en el Servicio de Dermatología de la Clínica de la Concepción, que él dirigía y acepté. Me contrataron como Ayudante Clínico y a los dos años como Jefe Asociado. Me separé de ANTONIO GARCÍA PÉREZ, al cual veía de vez en cuando en sesiones y congresos y unos dos años más tarde obtuvo por oposición la vacante de Salamanca de Catedrático de Dermatología. Cuando nos veíamos se quejaba del mal estado y de la escasa dotación de la Cátedra, algo que yo pude comprobar años más tarde en Santiago.

Quiero recordar en este momento que ANTONIO GARCÍA PÉREZ era un Dermatólogo con una sólida formación dermatológica. Preparaba sus clases con una gran minuciosidad, claridad y orden. En sus publicaciones y libros editados, atraía por su clara exposición y por su lenguaje, que facilitaba el aprendizaje pues daban la sensación de estar leyendo una novela. Su libro

"Dermatología" dirigido a sus alumnos, da fe de ello. La lepra y el eczema alérgico de contacto creo que han sido sus temas preferidos de los que escribió libros y publicaciones y en todos ellos se ve ese buen hacer. Le decía, a veces, que podría haber sido un gran escritor.

Mi estancia en la Clínica de la Concepción duró seis años, hasta el año 63 y, posiblemente, ha sido la etapa de mi vida del máximo aprendizaje y de la máxima producción científica.

Los años de San Juan de Dios, indudablemente me enseñaron lo que era la especialidad, clínica y patológica. San Juan de Dios era una Ciudad Dermatológica con cinco consultas externas en que se veían alrededor de 500 enfermos diarios, 10 pabellones desperdigados entre caminos y jardines, con cientos de ingresados, Laboratorios clínicos y de Dermopatología, Terapéutica radioterápica, quirófanos, etc. Era imposible no aprender la morfología de las enfermedades cutáneas. Por eso, la gran mayoría de los Dermatólogos españoles se habían formado allí. Sin embargo por su localización, lejos del Hospital Provincial, tenía poca relación con el resto de la Medicina y esto fue algo que enseguida me di cuenta cuando llegué a la Concepción. La Especialidad aquí tenía un espacio reducido pero una máxima conexión con el resto de las especialidades y, sobre todo, con la Medicina Interna. Las interconsultas eran numerosas y los informes muy meditados. No rara vez aquellos enfermos eran objeto de estudio y de sesiones conjuntas de los jueves dirigidas por D. CARLOS JIMÉNEZ DÍAZ y en donde teníamos que explicar y responder a preguntas de los asistentes. Estudiábamos, también, enfermos puramente dermatológicos, aunque en menor número que en San Juan de Dios, pero con más ayuda complementaria (análisis, inmunología, alergia, bioquímica, etc.).

Allí conocí a tantos compañeros de otras especialidades que sería imposible recordar sus nombres. Todos formábamos un equipo a las órdenes de los Jefes de Servicio, con frecuencia Catedráticos: D. CARLOS JIMÉNEZ DÍAZ, D. ELOY LÓPEZ GARCÍA, D. JOSÉ PERIANES CARRO, MORALES, VIVANCOS, ALÉS, etc. Todos me enseñaron algo de la medicina en algún momento. Esta relación era máxima con el Servicio de Alergia (LAHOZ, SASTRE y otros) y, especialmente, quiero destacar mi relación con el Dr. ORTIZ MASLLORENS, inmunólogo, por sus enseñanzas y su colaboración. Sin ella no hubiese podido realizar la única investigación experimental de mi vida que me sirvió, en parte, para hacer la Tesis Doctoral "*Formación experimental de ampollas*".

En el año 1964 se convocaron Oposiciones a las Cátedras de Santiago y Cádiz y me presenté a las mismas. Nadie pensaba que a mi edad, dado el historial científico de muchos de los opositores, podría obtener alguna plaza,

excepto una persona, mi padre. Permitidme que diga algo sobre él, me parece justo. Desde que llegué a Madrid a especializarme, su vida sólo tenía un objetivo: *mi formación científica*. Todos aquellos años, y todas las tardes de aquellos días, se pasó estudiando y escribiendo todos los temas de las Oposiciones que yo hacía, incluso las del programa presentado en la Oposición a Cátedra. Acabé aprendiéndome la estructura de aquellos temas, lo cual fue vital en el 4º ejercicio (dos temas del programa presentado). Siempre dije que la Oposición la ganamos los dos. No puedo detenerme en describir su formación científica y el valor de lo que hacía allí, solo, en su Pamplona. Cuando iba a verlos hablaba con él, veía lo que hacía y me quedaba asombrado. A finales de Noviembre obtuve la plaza de Catedrático y elegí Santiago. En aquellos días y hasta que me incorporé a la Cátedra comprobé lo mucho que me apreciaban en la Institución, todo eran abrazos y felicitaciones. Jamás olvidaré la cena de homenaje que me dieron, presidida por D. CARLOS, ORBANEJA Y PERIANES y a la que acudió la mayoría de los médicos. Tengo la foto en mi despacho, de aquel momento, y a veces me quedo pensando en aquellos días.

En Febrero de 1965, tomé posesión de la Cátedra de Santiago y allí permanecí 16 años. La Facultad de Medicina estaba donde hoy, en la calle San Francisco y el Hospital era un antiguo Ambulatorio de la Seguridad Social. No había Servicio de Dermatología y únicamente daba dos clases por semana en la Facultad. Los compañeros que me encontré, la mayoría mayores que yo, me trataron con todo cariño. Muchos de ellos han desaparecido, aquí me he encontrado de nuevo con el Prof. PUENTE DOMÍNGUEZ que me ha hecho recordar aquellos tiempos. El PROF. SEGOVIA DE ARANA acababa de reincorporarse a Madrid. Allí estaba el Prof. OYA SALGUEIRO, proveniente de la Concepción y en el transcurrir de los años conocí otros compañeros que se incorporaban a la Facultad y después de un tiempo, pasaban a otra. Quiero recordar especialmente a DOMINGO ESPINÓS y a MANUEL DOMÍNGUEZ CARMONA.

Comprendí enseguida que mi trabajo estaba en Galicia y todos mis esfuerzos los hice en ese sentido, poniendo en marcha la Sección Gallega de la Academia Española de Dermatología. Fueron años de gran trabajo, el Servicio llegó a desarrollarse, la sección de la Academia funcionaba como otra cualquiera y surgieron muchos discípulos en Santiago y por toda Galicia: PAIS, TABERNERO, NINE, TABOADA, CRUCES, F. REDONDO, PETEIRO, HUGO VÁZQUEZ, etc., que, evidentemente, me ayudaban en mi labor.

Publicábamos en Revistas de la Facultad, más tarde en las Actas Dermatológicas Españolas y a veces en el extranjero. Pienso que hicimos dos o tres trabajos de investigación (vasculitis, pénfigos, porfirias).

No sería justo no mencionar a mi mujer, INMA, y a mis hijos, TERESA, ALFREDO, JOSÉ RAMÓN Y MARÍA, que hicieron que aquellos años fueran los más felices de mi vida. No quiero acabar sin mencionar también a una familia, la del Prof. Cadórniga (IRENE Y RAFAEL y sus hijos) que tanto nos ayudaron en algunos momentos difíciles. Hay personas, que sin pedirlo, dan, sin esperar recompensa, por simple amor.

En Octubre del año 81, me incorporé a la Cátedra de Dermatología del Hospital Clínico de Madrid que había dejado vacante el Prof. CABRÉ. Me sentía contento de mi labor en Santiago, por el esfuerzo y el trabajo realizado, pero si se valora por las investigaciones, el resultado sería pobre. Dentro de la pobreza clásica de la Universidad, hubo momentos angustiosos. Pensar en investigación en aquellos días reflejaba falta de conocimiento de la realidad. Tengo la impresión que, a veces, nuestras autoridades académicas han pecado de ingenuas.

En estos años pasados en el Hospital Clínico de San Carlos la situación general ha sido completamente distinta a la de Santiago. Al principio había dos Cátedras de Dermatología. Me volví a encontrar a ANTONIO GARCÍA PÉREZ y de nuevo me volvió a ayudar con sus consejos. Aquí me encontré con compañeros que ya conocía, procedentes muchos de la Escuela del Prof. GAY y del Prof. ORBANEJA: SÁNCHEZ YUS, SÁNCHEZ DE PAZ, SÁNCHEZ LOZANO, MORA, GAY, SANTIDRIAN, NUÑEZ-TORRON, etc. A todos les doy las gracias por su ayuda y comprensión.

En general la evolución ha sido regresiva y al cabo de 20 años el Servicio ha quedado más pequeño y con la misma dotación. Sin entrar en detalles muy difíciles de valorar yo creo que los grandes motivos de esta regresión han sido: *El cambio socio-político de los años ochenta que llevó al Hospital de ser Centro de referencia Nacional a uno más dentro de la red del Insalud Madrileño, la entrega, por parte del Ministerio, del Hospital Clínico al Insalud, primar lo asistencial sobre lo docente, la desaparición de las Cátedras a favor de Servicios y Departamentos, la aparición de la Gestión y administración como algo muy importante en el Centro Hospitalario etc.* Personalmente, en los últimos años, mi actividad asistencial era muy pequeña, la docente escasa y la investigadora discreta.

Ha sido un largo recorrido, lleno de variedad, por los cambios de rumbo. He conocido a muchas personas: *Profesores, compañeros de Facultad, discípulos, alumnos, personal administrativo y sanitario, y otras gentes.* A todos ellos muchas gracias, siempre recibí comprensión y cariño de todos ellos

I

ELECCIÓN DEL TEMA

Desde el primer momento en que me planteé elegir un tema para mi curso, tuve claro que sería sobre alergia en relación con las enfermedades de la piel. Por razones desconocidas, desde mi estancia en la Fundación Jiménez Díaz me interesé por los problemas de Inmunología y Alergia.

Cuando obtuve la Cátedra de Santiago estaba investigando en la Fundación Jiménez Díaz la posibilidad de fenómenos de autosensibilidad en la diseminación de un eczema a partir de un foco inflamatorio cutáneo, casi siempre de las piernas. Hacía extractos del foco original eczematoso, preparándolos adecuadamente y realizaba después pruebas alérgicas de contacto en ellos sobre la piel sana de enfermos y controles sanos siguiendo la metodología que había utilizado unos años antes RÖKL en Munich (1). Estas investigaciones quedaron cortadas por mi marcha a Santiago de Compostela. Sin embargo fueron la base de la conferencia que tuve que dar allí, después de mi toma de posesión, ante el Claustro de la Universidad, costumbre habitual en aquellos tiempos, y que fue publicada en el año 67 en la Revista Médica de Galicia, editada por la Facultad (2).

Los fenómenos alérgicos empiezan a conocerse en Medicina en los primeros años del siglo XX, Richet describe la "anafilaxia" y casi al mismo tiempo, en 1903, VON PIQUET el de "Alergia" que en años posteriores, en 1925 aproximadamente, queda bien definida y ha persistido en su concepción hasta la actualidad. También a primeros del siglo XX, VON BEHRING (3), introduce el término de "hipersensibilidad alérgica" para aquellas reacciones exageradas frente a diversos estímulos basados en mecanismos inmunes que hay que diferenciarlas de las reacciones exageradas a toxinas. Esta hipersensibilidad exagerada no alérgica y referida a medicamentos la estudiamos los dermatólogos como un mecanismo más de las reacciones adversas a medicamentos (farmacocinéticas).

Para algunos autores, alergia e hipersensibilidad son distintas pero para otros muchos son similares (4). Para mí y desde un punto de vista derma-

tológico también lo son. Creo que se han utilizado de esta manera por la mayoría de los autores.

En la primera parte de este siglo XX, la Dermatología incorpora los conceptos de alergia e hipersensibilidad a la patogenia de alguna de sus enfermedades, singularmente a los eczemas, contraponiendo una hipersensibilidad retardada en los eczemas de contacto, (JADASSOHN Y BRUNO BLOCK) a una sensibilidad reagínica inmediata en la Dermatitis Atópica (SULZBERGER Y WICE). Pero poco a poco y conforme se desarrollan los conocimientos inmunológicos y alérgicos, la dermatología los va introduciendo en la patogenia de sus enfermedades y, fruto de ello, es el conocimiento cada vez más profundo de la participación alérgica en muchas enfermedades de la piel. Bien porque haptenos extraños se unan a componentes propios y se hacen antigénicos, bien porque la respuesta inmune está alterada por condicionamiento genético, bien por fenómenos autoinmunes o por autosensibilidad frente a componentes normales que se hacen extraños o bien por mecanismos asociados o más complicados.

En la actualidad son muy numerosas las enfermedades de la piel en las que se piensa que los mecanismos alérgicos tienen un papel destacado. Mi hija y yo, recientemente hemos estudiado, muchas de ellas(5). Elegí pues, una de estas enfermedades, la psoriasis, por su frecuencia, 1-2% de la población, por su carácter antiestético y, a veces, por su pronóstico grave. Pero sobre todo porque es una enfermedad muy conocida de todos los médicos y del público en general. Dentro de la misma, he estudiado fundamentalmente las anomalías inmunológicas y la posibilidad de que la psoriasis sea una enfermedad más, por "autosensibilidad".

II

LA AUTOSENSIBILIDAD EN PATOLOGÍA HUMANA

Desde las clásicas investigaciones de EHRLICH y MARGENROTH el fracaso del cuerpo humano para formar "autoanticuerpos" que pudiesen producir daño a uno mismo, se ha reconocido como un principio biológico básico que se llamó originalmente "horror autotoxicus".

En algún momento del desarrollo embrionario de cada individuo el cuerpo humano es capaz de distinguir lo propio de lo extraño. Es lo que Burnet y Fenner han denominado "mecanismo o fenómeno de autoreconocimiento", como resultado del cual, las células capaces de detectar y responder a los antígenos tisulares propios son destruidas o su actividad es suprimida por anticuerpos o células. De esta manera el individuo adquiere una tolerancia a sus propios tejidos y no monta una respuesta inmune a los mismos (6).

Junto a esta "tolerancia natural" se ha demostrado experimentalmente que se puede "adquirir" una tolerancia antigénica durante la vida fetal (7).

Este fenómeno de la tolerancia adquirida a antígenos celulares y no celulares se ha confirmado muchas veces y aunque se manifiesta por la falta de respuesta del animal a formar anticuerpos o linfocitos contra el antígeno, no quiere decir que el antígeno no sea reconocido como extraño. El antígeno es captado por los macrófagos y pasa a los ganglios linfáticos como en el animal no tolerante, pero a diferencia de este, no se producen después los cambios celulares asociados a la formación de anticuerpos (8).

Decíamos que el autoreconocimiento del "yo biológico" conduce a la tolerancia natural. Como dice ORTIZ MASLLORENS (9) no hay respuesta inmunitaria o sólo respuestas mínimas o atenuadas frente a lo que es propio y peculiar del individuo.

Esta tolerancia natural o espontánea frente a los componentes del propio cuerpo tiene esencialmente las mismas propiedades que la adquirida, inducida artificialmente frente a antígenos extraños. En ambos casos la tolerancia es aprendida, no está genéticamente predeterminada y se establece como resultado del contacto con el antígeno específico.

La diferencia estriba en que la tolerancia natural se produce cuando el desarrollo ontogénico del sistema inmunitario tiene lugar en presencia del antígeno mientras que en la tolerancia adquirida los antígenos extraños llegan a ponerse en contacto con el sistema inmunitario cuando está total o casi totalmente desarrollado.

A diferencia de los estados de inmunosupresión y de inmunodeficiencia, en las cuales, la incapacidad de respuesta no es selectiva de un antígeno y no depende de la previa acción de este, la tolerancia inmune es específica para el antígeno que la induce, como resultado de un contacto anterior o se extiende, a lo sumo, a otros que reaccionan cruzadamente con él.

En términos generales, se desarrolla un estado de tolerancia cuando un antígeno llega al sistema inmune en circunstancias en que este no es capaz de responder, por inmadurez, por enfermedad o por la acción de fármacos, radiaciones y otros mecanismos dotados de capacidad inmunosupresora.

Dosis muy altas de antígeno, preparaciones antigénicas privadas de partículas o de agregados que facilitan su captura y procesamiento por los macrófagos u otras células presentadoras y antígenos capaces de persistir mucho tiempo o de replicarse en el organismo, facilitan su desarrollo y la persistencia del estado de tolerancia para cuyo mantenimiento es necesaria la presencia persistente del antígeno.

En ambos tipos de tolerancia, natural y adquirida, se induce y se mantiene con mayor facilidad en los linfocitos T que en los B, siendo suficiente la tolerancia en los primeros para que en el individuo se manifieste tolerancia frente a aquellos antígenos y a aquellas formas de respuesta que exigen una cooperación entre ambas células. Como sigue diciendo Ortiz, siendo endógena la fuente del antígeno e ilimitado su aporte, se comprende que los estados de tolerancia frente a lo propio tiendan a persistir indefinidamente.

Los mecanismos que se han invocado para dar lugar a la tolerancia adquirida, son básicamente los mismos que crean la tolerancia natural frente a componentes del propio cuerpo. Tales mecanismos, insuficientemente conocidos, pueden ser de tres tipos:

- a. Mecanismo central o de delección clonal (timo y/o médula).
- b. Mecanismo periférico o incapacidad de un clon (anergia clonal).
- c. Supresión activa o regulación negativa o supresora de la respuesta inmune.

Conviene insistir en que la respuesta inmune normal no es un fenómeno del todo o nada sino que aparece como un fenómeno complejo que

admite múltiples gradaciones de intensidad y variados matices cualitativos. Ante los estados de tolerancia hay que pensar mejor en una respuesta frente al tolerógeno a niveles muy bajos (Ortiz).

Un cambio cuantitativo, y en ocasiones también cualitativo, en la regulación de la respuesta inmune frente a aquellos componentes del propio cuerpo que pueden tener propiedades antigénicas, con frecuencia, conduce a una autoinmunidad patológica o autosensibilización.

Sin embargo, no siempre los componentes del cuerpo se comportan como autoantígenos:

- a) Unos no pueden actuar como tales porque son moléculas pequeñas y sencillas.
- b) Otros, aunque tienen capacidad antigénica, por ser moléculas de tamaño y complejidad suficiente, sólo "ocasionalmente" pueden actuar como autoantígenos, bien porque se encuentran en la circulación y en los líquidos titulares a concentraciones muy altas por lo que inducen tolerancia B y T, bien porque están a concentraciones muy bajas e inducen tolerancia T, o bien por estar "ocultos" en células, tejidos y moléculas al sistema inmune.

Por otro lado hay respuestas autoinmunes "secundarias" a una enfermedad o lesión originada de otra forma (quemaduras, traumatismos, isquemia, etc.) que sólo pueden actuar como factores patogénicos secundarios. Así mismo, hay una autoinmunidad "fisiológica" en individuos normales que no produce daño tisular ni enfermedad. Suelen ser autoanticuerpos IgM, a niveles bajos que incluso se elevan algo en infecciones, destrucción celular y medicamentos sin que aparezca patología (fenómenos autoinmunes) (4).

Suelen ser autoanticuerpos antihematíes, complemento, Igs, receptores hormonales, etc. No son dañinos sino que eliminan las células dañadas o viejas, los inmunocomplejos, etc. y actúan como un ajuste de la red neuroinmunoendocrina.(9).

La autoinmunidad no es algo esporádico y anormal sino uno más de los mecanismos fisiológicos que operan en condiciones normales. Muchas de las enfermedades "autoinmnes" son el resultado de la exageración de la autoinmunidad fisiológica que por cambios cualitativos o cuantitativos alcanza capacidad patogénica.

En 1964, en el Simposium sobre "enfermedades por autosensibilización", del V Congreso Internacional de Alergia celebrado en Madrid (10), decía WITEBSKY que se sabía desde hacía algún tiempo que había excepciones en

el llamado por BURNET y FENNER "mecanismo de autoreconocimiento", base de la tolerancia natural, y que el concepto de autosensibilización como un principio patológico en las enfermedades humanas tenía una amplia confirmación en los hallazgos experimentales, especialmente en la encefalomielitis alérgica, tiroiditis crónicas y aspermatogénesis que estaban siendo investigadas a nivel humano. Decía al final de su intervención que "el concepto de autosensibilización como causa de cambios patológicos, era cada vez más aceptado".

Hoy, después de tantos años, no hay ninguna duda de que la autosensibilidad o autoinmunidad puede ser causa de enfermedad y que los anticuerpos y/o los linfocitos T reactivos pueden dañar o alterar funcionalmente los órganos o tejidos diana, actuando por los mismos mecanismos que están implicados en las reacciones de hipersensibilidad a materiales antigénicos procedentes de fuera del propio cuerpo (Tipos II, III, IV de GELL y COOMBS (9,4,6).

III

MECANISMOS DE AUTOSENSIBILIZACIÓN (4,6,9,10)

1. Daño a las barreras fisiológicas que protegen a tejidos sin tolerancia.

Los antígenos tisulares y celulares que están separados, ocultos o secuestrados del sistema inmune por la existencia de barreras fisiológicas, durante la fase crítica del desarrollo fetal y que, por lo tanto, aquel puede desconocer su existencia hasta el punto de no desarrollar ninguna forma de tolerancia frente a ellos, si por una agresión (infección, traumatismo etc.) la integridad de la barrera se deteriora, dichos antígenos quedan expuestos al sistema inmune que los considera extraños y los ataca.

Existen en la literatura médica ejemplos como este, referidos fundamentalmente a los ojos (cristalino), cerebro y testículos (11,12,13). Dice Ortiz también, que el "secuestro" de un antígeno puede no ser anatómico sino molecular: Existen determinantes antigénicos que sólo se manifiestan al exterior cuando la molécula que los posee sufre alguna modificación relacionada con su funcionamiento, como en el caso de anticuerpos contra las propias inmunoglobulinas (factor reumatoide) o componentes del complemento.

2. Cambios profundos en la regulación de la respuesta inmune que conducen a una terminación de la tolerancia.

Cuando la tolerancia existe tanto en las células T como en las B, como es la regla para muchas proteínas del plasma y otros componentes propios, potencialmente antigénicos, presentes en gran cantidad y con acceso libre al sistema inmunitario, resulta difícil su terminación y por lo tanto la inducción de autoinmunidad. Es más frecuente y de mayor importancia el caso de aquellos autoantígenos en los que hay una tolerancia T pero no B por lo que no se inicia una autoinmunidad salvo que haya un "reclutamiento" de otras células T no tolerantes. Esto puede ocurrir por diversos caminos:

- a) La modificación molecular o un cambio en la conformación del autoantígeno bajo la acción de agentes físicos, químicos, medicamentosos,

infecciosos etc. crea nuevos determinantes antigénicos que pueden ser reconocidos por células T no tolerantes.

- b) Mimetismo molecular o antigénico: llegada de antígenos microbianos o de otro origen que comparten determinantes antigénicos tolerantes para las células B con el autoantígeno, pero que tienen determinantes para las células T, a las cuales no tienen tolerancia (reacciones cruzadas tejido-estreptococo).
- c) Respuestas antiidiotipo: anticuerpo producido en respuesta a un antígenoexógeno. Anticuerpos contra el "idiotipo" de este primer anticuerpo que es capaz de unirse a un componente de las propias células que actúe como receptor, el auto-antiidiotipo, que funcionará como anticuerpo antireceptor.

3. Factores que pueden favorecer el desarrollo de un estado de autoinmunidad experimentalmente.

- a) La expresión excesiva o aberrante de antígenos de histocompatibilidad clase II.
- b) La activación T-independiente de células B
- c) La activación policlonal por mitógenos inespecíficos
- d) La proliferación de células B en el curso de procesos reactivos o linfoproliferativos.
- e) El efecto de adyuvantes.
- f) Cambios en la secreción de citocinas o en la expresión de sus receptores, etc.

4. Factores que pueden favorecer el desarrollo de un estado de autoinmunidad en clínica humana.

La herencia, el sexo, la edad, el crecimiento tumoral, los tratamientos antineoplásicos y, de manera muy especial, el padecimiento de ciertas infecciones, son factores que favorecen o determinan el desarrollo de algunas enfermedades autoinmunes.

Los factores genéticos son también importantes, como se ve por los estudios familiares y la asociación con los antígenos del sistema HLA y otros genes fuera de este sistema.

IV

AUTOSENSIBILIZACIÓN CUTÁNEA

La idea de una posible autosensibilización a la piel no es nueva sino que ya fue introducida en la literatura médica en 1921 por WHITFIELD (14,15,16,17) para tratar de explicar los siguientes fenómenos clínicos: en el primer caso, se trataba de pacientes con un área de eczema, frecuentemente localizado en las piernas, que bruscamente se extendía, simétricamente, por brazos, cabeza, cuello y tronco, espontáneamente o en respuesta a un traumatismo local. En el segundo caso, se trataba del hecho de que cuando la serosidad proveniente de una placa de eczema agudo resbalaba sobre la piel sana aparecía aquí un nuevo eczema poco tiempo después. En el tercer caso, se trataba de la aparición brusca de una erupción papulosa y urticarial después de un hematoma cutáneo traumático. Todos estos fenómenos fueron aceptados por todos, pero no hubo acuerdo sobre su interpretación.

Desde entonces ha habido numerosas descripciones de reacciones cutáneas generalizadas, como las de BROW (1939), SMITH (1945), HOPKINS y BURKY (1944), TEMPLETON, JUNDSFORD y ALLINGTON (1949), HAXTHANSEN (1955), YOUNG (1958), MILBRADT (1935), RÖCK (1956), etc., en las que se ha buscado posibles mecanismos autoinmunes. Sin duda la investigación más importante, desde entonces, ha sido la de Parish y col., en 1965 y 76 (18,19,20), en la cual demuestran la presencia de anticuerpos citotóxicos específicos contra la piel, en eczemas generalizados, dirigidos contra una proteína del estrato granuloso o algo por debajo (autoantígeno). Al final de su investigación y teniendo en cuenta la revisión bibliográfica, terminan diciendo *"la autosensibilidad a la propia piel, probablemente es un hecho real, pero no todas las erupciones papulosas o vesiculosas son el resultado de reacciones antígeno-anticuerpo y no todos los casos de eczemas generalizados que siguen a la exacerbación de un área local de dermatitis son una consecuencia de una autosensibilidad cutánea"*.

Desde mitad del siglo pasado, aproximadamente, ha ido creciendo el número de enfermedades de la piel en las que se piensa que pueden intervenir fenómenos autoinmunes, y en la actualidad son muy numerosas las dermatosis en las que se cree que los mecanismos alérgicos o de hipersen-

sibilidad tienen un papel destacado en su patogenia. Ello ha llevado a una colaboración más estrecha entre dermatólogos, alergólogos e inmunólogos y a la aparición de "Unidades de Inmunodermatología Clínica" y de libros dedicados a este tema (5,21,22).

Decía yo, en 1967 (2), que hay enfermedades cutáneas en las que existen autoanticuerpos que se dirigen contra antígenos epidérmicos o anexiales, como en el Pénfigo vulgar y variedades, el Pénfigo foliáceo y variedades, el Pénfigo IgA, el Penfigoide ampolloso y variedades, la Epidermolisis ampollosa adquirida, la enfermedad ampollosa IgA lineal, la alopecia areata, el liquen plano, el vitíligo, el Eritema exudativo multiforme y la Psoriasis. Serían las "verdaderas enfermedades por autosensibilidad cutánea"

En otras enfermedades cutáneas existen también fenómenos de autoinmunidad pero no hay autoanticuerpos contra la epidermis y/o anejos, como en el primer grupo, sino que por la sangre llegan a la piel, principalmente a los vasos y de allí a la epidermis, inmunocomplejos que son los que producen el daño cutáneo. Esto es lo que ocurre en algunas enfermedades de las llamadas del tejido conectivo, como el lupus eritematoso cutáneo y la dermatomiositis, las vasculitis necrosantes cutáneas, las urticarias crónicas autoinmunes, algunas púrpuras y algunos eritemas anulares crónicos, llamadas por mí, entonces, *"Enfermedades cutáneas por autosensibilidad dérmica"*.

No sería posible estudiar ahora cada una de estas enfermedades, posiblemente autoinmunes o por autosensibilidad. Únicamente vamos a centrarnos en la Psoriasis por las razones que ya mencionamos.

LA PSORIASIS COMO ENFERMEDAD INMUNOLÓGICA

CONCEPTO: Es una dermatosis inflamatoria eritemato-escamosa caracterizada por máculas de color rojo vivo recubiertas de escamas blanquecinas laminares que se exfolian fácilmente por el raspado. Se pueden afectar todas las regiones de la piel pero preferentemente el cuero cabelludo, codos y rodillas, región sacra, manos y pies. Se afectan las uñas en un número elevado de casos y hay alteraciones articulares, aproximadamente en un 5%(23).

Existen numerosas formas clínicas por el número y extensión de los elementos psoriásicos (puntiforme, gotas, placas y universal), por la topografía o localización, por su especial morfología (psoriasis pustulosa) y por su asociación articular (psoriasis artropático) (24,25,26).

HISTOPATOLOGÍA: Las escamas de la psoriasis están constituidas por numerosas laminillas que son elementos celulares aplanados que han conservado el núcleo. La capa granulosa ha desaparecido y el cuerpo mucoso de Malpighio está engrosado entre las papilas y es normal o adelgazado sobre las mismas.

El engrosamiento interpapilar depende de la multiplicación de las células epidérmicas y de cierto grado de exudación, sobre todo extracelular. Partiendo de los vasos capilares de las papilas dérmicas emigran neutrófilos a la epidermis hasta llegar a las capas superiores de las células epidérmicas nucleadas en donde se acumulan (microabscesos de Munro-Saboureaud).

En cuanto a las lesiones dérmicas, hay dilatación vascular en la dermis superficial y cierto grado de edema y un infiltrado perivascular de polinucleares y mononucleares. Las papilas están muy alargadas y de formas diferentes (27).

ETIOPATOGENIA: La psoriasis es una afección crónica que evoluciona por brotes de intensidad variable que suelen regresar por la acción del tratamiento o espontáneamente de una manera más o menos completa.

Aparece a cualquier edad y en ambos sexos. Su mayor frecuencia está entre los 20 y los 30 años y su prevalencia es del 1 al 5% en Europa.

En general, el psoriásico nace con una predisposición genética radicada en la epidermis y/o en el sistema inmune, que permanece latente hasta que en un momento determinado se hace patente por factores precipitantes y dura toda la vida. La piel aparentemente normal no lo es del todo.

Su causa es desconocida pero se han hecho, últimamente, grandes progresos en el conocimiento de su fisiopatología. Los aspectos más importantes de esta son (28):

1. Susceptibilidad genética

Existe una predisposición familiar, que es mayor si la psoriasis comienza precozmente. Cuando comienza entre los 16 y los 29 años, los familiares afectados en primer grado llegan al 50% (Tipo I), mientras que si comienza entre los 55 y los 60 no hay familiares afectados (Tipo II).

No se conoce bien cuál es el tipo de herencia pero la mayoría piensa en una herencia poligénica.

Los estudios en gemelos demuestran una concordancia del 65 al 70% cuando son monocigóticos y sólo del 15 al 30% si son dicigóticos.

Existe ligazón con el complejo genético MHC. Parece haber un "locus de susceptibilidad a la psoriasis" situado en el cromosoma 6p, en los HLA o cerca de ellos. En la psoriasis vulgar la ligazón es mayor con las HLA-C, y en la psoriasis pustulosa con los HLA-B, especialmente el B27, pero pueden haber diferencias raciales (29,30,31,32,33,34).

2. Anormalidades del queratinocito epidérmico

Existe en todas las psoriasis una *hiperplasia epidérmica* y, en este sentido, están aumentados los marcadores de esta proliferación como el antígeno Ki-67 y Keratina 16 o los más antiguos como el índice mitótico epidérmico y el marcaje con timidina-3H.

La causa de esta proliferación epidérmica parece multifactorial y parecen implicados *mediadores inflamatorios solubles* que se encuentran aumentados en la piel psoriásica como IL-6, 8, TNF α , IFN γ , GM-CSF y factores de crecimiento epidérmico como el TGF α que es ligando del receptor del factor de crecimiento EGFR.

Las células córneas no presentan el refuerzo en la membrana celular, que denota una diferenciación anormal. También existe expresión anormal de queratinas como la 6 y 16 y una expresión prematura de involucrina y glutaminasa. Todas estas anomalías son normales en la piel no afectada lo que parece indicar que no son anomalías primitivas.

Junto con la hiperproliferación epidérmica con formación defectuosa de la queratina, hay defectos en el ciclo metabólico del queratinocito, que podrían ser secundarios, tales como:

- Poca producción y gran degradación del AMP cíclico.
- Elevación de fosfolipasa C (PLC) soluble y de membrana en las lesiones, lo mismo que el diacilglicerol (DAG) pero, sin embargo, la protein-quinasa C (PKC) que es activada por este, está disminuida. Su contribución en la aparición de la psoriasis es desconocida y podrían reflejar una activación del queratinocito.
- Activación del ácido araquidónico por la fosfolipasa C, con producción de PGE₂, 12-Hete y 2TB₄. (El benoxaprofen inhibidor de las lipoxigenosas es efectivo en la psoriasis).
- Anormalidades en los sistemas proteasa-antiproteasa con elevación, en las lesiones, del activador del plasminógeno.

3. Anormalidades inmunológicas

En 1975 BEUTNER y col. sugirieron la existencia de un mecanismo autoinmune en la psoriasis y CORMANE y col (1976) implicaron en su patogenia a los autoanticuerpos y linfocitos T supresores.

Pero el interés por el posible papel de los mecanismos inmunes en la patogenia de la psoriasis se ha visto recientemente estimulado por los resultados favorables del tratamiento con ciclosporina (32). Aunque su mecanismo de acción no está claro y podría tener un efecto directo sobre los queratinocitos, lo más probable es que su acción se haga sobre los linfocitos T.

Los estudios iniciales se centraron sobre las perturbaciones inmunológicas generales pero más recientemente lo han hecho sobre los cambios que ocurren a nivel local lesional (36).

1) Infiltrado inflamatorio lesional

Tanto en la epidermis como en la dermis se encuentran linfocitos, macrófagos y neutrófilos. Los macrófagos, capaces de presentar antígenos, están aumentados en la epidermis.

Los linfocitos, predominantemente T, son CD4⁺ y CD8⁺ pero predominan los primeros excepto en las fases regresivas. Gran parte de ellos están activados, pues expresan HLA-DR y Cdw60 y segregan citocinas, como el IFN γ , que pueden contribuir a que los queratinocitos expresen ICAM-1 y HLADR. Nickoloff y col. encuentran en las placas psoriásicas, linfocitos T con receptores NK que pueden reproducir una placa psoriásica, experimentalmente en ratones SCIA.

Los neutrófilos se acumulan en los niveles superiores de la epidermis y estrato córneo. Esta quimioatracción se produciría por factores del complemento formados por los inmunocomplejos, (antígenos córneos y anticuerpos contra los mismos). También podrían ser atraídos por los metabolitos del ácido araquidónico, especialmente LTB₄.

En teoría su función principal es perpetuar el proceso inflamatorio.

Así mismo, por paso a la sangre de todos estos medidores químicos se podría producir una activación neutrofílica general.

2) Queratinocitos

Los queratinocitos, normalmente, contienen gran cantidad de IL-1, y al ser estimulados producen TNF α , IL-6, 8, GM-CSF y RANTES.

Todos ellos están aumentados en la epidermis psoriásica y secundariamente en la sangre.

Así mismo, los queratinocitos responden a otras citocinas solubles como el IFN γ , IFN α y la IL-1, expresando ICAM-1 que liga monocitos y linfocitos T y por la IL-1 e IL-8 atrae linfocitos y neutrófilos hacia la epidermis.

El queratinocito no sólo tiene una capacidad de regulación positiva citocínica sino que también tiene la capacidad de realizar una regulación negativa a través de antagonistas del receptor de la IL- (IL-1r) que están aumentados en la epidermis psoriásica.

Todos estos hechos demuestran en la psoriasis una "perturbación en la producción de citocinas locales" derivada tanto de los queratinocitos como

de las células inflamatorias que parecen jugar un papel central en la fisiopatología de la enfermedad.

Otros factores importantes, que están aumentados en la psoriasis, son los péptidos opioides como las encefalinas que inhiben la proliferación queratinocítica y el factor de crecimiento nervioso (NCF) y los beta-endorfinas. Existe también una falta de control del IFN γ sobre la proliferación queratinocítica.

3) Células de Langerhans

Tanto en la piel normal como en las lesiones de psoriasis hay alteraciones en el número, función, morfología y genotipo de las CL.

4) Células dendríticas dérmicas

Probablemente derivan también de la médula ósea y tienen las características de los macrófagos, con función de APC. Expresan ICAM-1 y VCAM-1 y segregan citocinas como el IFN- α .

5) Células cebadas

En la piel normal psoriásica y en las lesiones iniciales, las células cebadas se degranulan con eliminación de mediadores que son responsables de las hendiduras en las vénulas, la hipertrofia y proliferación endotelial y la espongiosis epidérmica. Más tarde se acumulan en el vértice de las papilas y persisten allí incluso después de la curación de la lesión.

Los estudios experimentales indican que las células cebadas participan en la formación de la lesión psoriásica. La piel lesional psoriásica tiene también muchas fibras nerviosas C con un contenido mayor en SP que en la piel normal de los controles y de la piel sana del psoriásico. Probablemente la SP activa y degranula las células cebadas que por sus mediadores actúan sobre los vasos. Además de segregar SP, las fibras C, segregan otros neuropéptidos como CGRP que no sólo tienen acciones vasculares sino que también estimulan a los linfocitos T y macrófagos, son quimiotácticos de neutrófilos, mitogénicos de queratinocitos e inducen moléculas de adhesión en las células endoteliales (37).

6) Endotelio vascular

Como en muchas reacciones inflamatorias, el paso inicial es la adhesión de las células inflamatorias a la pared vascular mediante la expresión de moléculas de adhesión tales como ICAM-1, ELAM-1 y VCAM-1 en las células endoteliales de las venas postcapilares (high endotelial o HV). Esto ocurre en la piel lesional y no lesional de la psoriasis.

La expresión de moléculas de adhesión se produce por mediadores químicos citocínicos como IL-1, TNF α e IFN γ y fundamentalmente LTB $_4$, procedentes de los queratinocitos y otras células.

Mediante la expresión de ICAM-1, las células endoteliales ligan linfocitos, monocitos y neutrófilos que llevan el ligando LFA-1 ó MAC-1(Integrinas b2).

Mediante la expresión de ELAM-1 ligan neutrófilos y linfocitos T memoria y mediante VCAM-1, que sólo lo expresan algunos vasos psoriásicos y las células dendrítica dérmicas, liga linfocitos T memoria (VLA-4). Esta molécula de adhesión controla también la emigración y retención de los linfocitos en la piel.

En la piel psoriásica también hay una angiogénesis aumentada que depende de los linfocitos T, CD4+, de los mastocitos y de los queratinocitos, fundamentalmente.

Anomalías inmunológicas sistémicas

Fueron las primeras que indicaron el posible papel del sistema inmune en la psoriasis: niveles elevados en sangre de IgA, E y G. Inmunocomplejos circulantes contra el estrato córneo, que son inespecíficos y se depositan en él. Factores del complemento en el plasma, etc.

Recientemente WILLEDA y col., encuentran en el suero de pacientes con psoriasis gutata IgG contra antígenos estreptocócicos de diferentes pesos moleculares (70, 60 y 14 Kda) que no los tienen otras formas de psoriasis ni controles sanos y autoanticuerpos contra su propia piel lesional pero no frente a la piel normal de controles sanos. Además el suero de conejos con anticuerpos antiestreptocócicos reaccionan también con la piel lesional psoriásica pero no contra la piel normal control.(38)

Todo ello confirma el papel de la infección estreptocócica en la psoriasis gutata, probablemente, por una reacción cruzada entre la piel y los antígenos estreptocócicas.

Yamamoto y col., encuentran también que los superantígenos estafilocócicos (SEA, SEB, SECI) activan a los monocitos y linfocitos T sanguíneos de psoriásicos pero no de controles sanos, lo cual podría desencadenar o agravar la psoriasis, posiblemente por secreción de citocinas, fundamentalmente IL-2 y TNF α (39).

Es conocido, también, el hecho de que los superantígenos estafilocócicos activan especialmente linfocitos T con TCR que tiene V β 3, 2 y 6.

Existen, también, en sangre de psoriásicos anomalías en la función de neutrófilos y monocitos y en la relación TCD8+/TCD4+.

Hipótesis patogénica

Los dos hechos fisiopatológicos más importantes que ocurren en las placas de psoriasis son: la hiperplasia e hiperproliferación epidérmica con formación defectuosa de la queratina y la reacción inflamatoria.

Hasta la década de los ochenta, como dice FRY (40), se pensaba que la hiperplasia epidérmica y la hiperproliferación con formación defectuosa de la queratina era el trastorno primario y el más importante. Este defecto era de base genética y radicaba en una anomalía en el ciclo celular del queratinocito o en un defecto bioquímico en el AMP cíclico, en el ácido araquidónico y sus metabolitos, en las poliaminas o en el sistema proteasa/anti-proteasa y en otras diversas enzimas intracelulares. Claro está, que también estos defectos podrían ser secundarios.

Decíamos anteriormente que BEUTNER y col., en 1975, sugirieron la existencia de un mecanismo autoinmune en la enfermedad y desde entonces hasta el presente dicho supuesto se ha ido afianzando por la demostración de numerosos hechos que hacen pensar que el infiltrado inflamatorio es de base inmunológica, posiblemente autoinmune y ocurre primariamente, siendo la hiperplasia epidérmica secundaria. La mayoría de los hechos demostrados, que hacen pensar que la psoriasis es una enfermedad por "autosensibilidad", provienen del estudio de pacientes con psoriasis en gotas pues, por su carácter agudo y de resolución rápida, permiten estudiar la "evolución de la enfermedad".

Dicen NORRIS y col. que el hecho central en la patogenia de la psoriasis es la "activación de los linfocitos T". (41)

Al principio, hay una emigración de linfocitos T, CD4+ y CD8+ desde la sangre hacia la epidermis, pero sólo los CD4+ están activados y se sitúan junto a las células de LANGERHANS. Como consecuencia de ello, la cifra de

linfocitos T en sangre está disminuida, fundamentalmente la de los linfocitos T, CD4+ y por el contrario está aumentada en la epidermis. Por ello, la relación CD4+/CD8+ es mayor en la piel que en la sangre.

Esta infiltración linfocitaria precoz es anterior a la proliferación epidérmica y a la activación de las células endoteliales vasculares, y los linfocitos CD4+ procedentes de las placas psoriásicas segregan citocinas y factores de crecimiento que estimulan la proliferación epidérmica, aumentan la angiogénesis y promueven un aumento de la quimiotaxis de linfocitos T hacia la piel. Estas citocinas son fundamentalmente IL-1, TNF α y β e IFNs, segregados no sólo por los linfocitos T sino también por los queratinocitos y las células endoteliales.

Estas mismas citocinas y otras segregadas por los monocitos y fibroblastos (VEGF/VGF) producen una activación endotelial sostenida, y la IL-8 y otras citocinas de los queratinocitos producen la activación neutrófilica.

Recientemente Ruckert, R y col. encuentran también un aumento de la IL-15 en la epidermis psoriásica, que es antiapoptótica.

Las citocinas mencionadas, singularmente la IL-6,8,1 y el TGF- α de los queratinocitos, son capaces de mantener la proliferación epidérmica aumentada e inducen la expresión de moléculas de adhesión, singularmente ICAM, ELAM y VCAM, en las células endoteliales, en las células dérmicas y en las epidérmicas que atraen más células hacia la piel (epidermotropismo).

La resolución de la psoriasis en gotas no es tan bien conocida, pero parece haber una nueva llegada a la piel de linfocitos T, procedentes de la sangre, pero en este caso las células activadas son CD8+ que también se sitúan junto a las CL y, probablemente por sus citocinas, inhiben la respuesta inmune. Dice FRY que sus dianas celulares pueden ser las células endoteliales, las CL, los linfocitos CD4+ y los queratinocitos.

Toda la teoría autoinmune de la psoriasis se apoya fundamentalmente en tres hechos demostrados:

1. Los medicamentos inmunosupresores como los anti-CD3, los corticoides y la ciclosporina, que inhiben la activación de los linfocitos T y el anticuerpo anti-TNF α , son efectivos en el tratamiento de la psoriasis (42,43).
2. La utilización de sustancias tóxicas celulares unidas a la IL-2 que eliminan a los linfocitos T cutáneos activados, con receptores IL-2R, inducen remisión de la psoriasis, eliminan los linfocitos T y disminuyen la regeneración epidérmica (44).

3. El mecanismo de acción del PUVA en la psoriasis, es la apoptosis de los linfocitos T (45,46)

Todo este mecanismo inmunológico que tiene como factor principal la activación linfocitaria T necesita de la existencia de un antígeno. Sólo en el caso de la psoriasis gutata es probable que sea el estreptococo, tal como hemos mencionado anteriormente:

- a) Los brotes de psoriasis gutata son, a menudo, precedidos por infecciones agudas estreptocócicas y pueden, parcialmente, ser explicados por una reactividad cruzada entre queratinas epidérmicas y una proteína estreptocócica llamada M6 (40).
- b) En el suero de los pacientes existen anticuerpos contra antígenos estreptocócicos que no los tienen otras formas de psoriasis.
- c) Los linfocitos T aislados de la sangre y de las lesiones psoriásicas son reactivos a los antígenos estreptocócicos que los hacen proliferar.

Ya mencionamos anteriormente, también, cómo los superantígenos estafilocócicos (SEA, SEB, SECI) podrían desencadenar o agravar la psoriasis.

Hay que resaltar, además, que en la psoriasis la piel aparentemente normal no lo es del todo y presenta las siguientes alteraciones:

1. El número de linfocitos T dérmicos está aumentado en comparación con controles sanos.
2. Estos linfocitos T dérmicos son CD4+ y CD8+ pero están activados sólo los CD4+.
3. Hay un aumento en el número de queratinocitos que sintetizan DNA en comparación con controles sanos.
4. Hay una síntesis aumentada de poliaminas, niveles de ácido araquidónico libre elevados y activación del activador de plasminógeno.

Este estado latente prepsoriásico necesita frecuentemente de factores precipitantes para desencadenar el cuadro clínico, tales como: estímulos mecánicos, físicos, químicos, infecciones, embarazo, alteraciones endocrinas, hipocalcemia, estrés y ciertos medicamentos (antipalúdicos, litio, β -bloqueantes, indometacina, esteroides, etc.).

Por último, como dice MOSS y col., queda mucho por saber acerca de la activación linfocitaria y de la naturaleza de los autoantígenos intraepidérmicos que aclaren definitivamente el mecanismo de la "autosensibilización" en todas las formas de psoriasis.

HE DICHO

BIBLIOGRAFÍA

1. RÖCKL, H.: Untersuchungen zur klinik und Pathogenese des mikrobiellen Ekzems. V Mitteilung. Epicutane Lächchenproben mit Ekzemherdetritus.- *Der Hautarzt 7 Sahyg Heft 6*, 1956; 249-56.
2. ROBLEDO A., A., TABERNERO B.F.: "Los fenómenos de autoinmunidad en Dermatología". *Revista Médica de Galicia. Vol. V N-2*, 1967, pg. 189-201
3. Citado por URBACH, E y GOTTLIEB "Los fenómenos de hiper e hiposensibilidad en Alergia" de los citados autores. Salvat Editores S.A. Barcelona 1950, Capítulo II, pag. 5-46.
4. GÓMEZ DE LA CONCHA, E. y col.: "El sistema Inmunitario" en "Prof. M. DÍAZ RUBIO y Prof. D. ESPINÓS: "Tratado de Medicina Interna" Tomo I. Editorial M. Panamericana 1994, pag. 115-125.
5. ROBLEDO A., A., ROBLEDO E., T.: Alergo-dermatología Clínica "Mecanismos Alérgicos y/o de hipersensibilidad en las enfermedades de la piel". Ediciones Ergon S.S. 2003. Arboleda 1. 28220 Majadahonda (Madrid).
6. PARISH, W.E.: General Concepts of autosensitivity in disease. Chapter XV. In *Advances in Biology of Skin Vol. XI "Immunology of the Skin". Edited by W. Montagna and R. E. Billingham.* 1969. ACC. New York, pag. 233-61.
7. BILLINGHAM, R.E., BRENT, L. and MEDAWAR, P.B.: Actively acquired tolerance of Foreign cells. 1953 *Nature (London)* 172; 60-606.
8. NOSSAL, G. J.V.: Self-recognition. 1965. *Am.N.Y. Acad. Sci.* 124:37-49.
9. ORTIZ MASLLORENS, F.: Autoinmunidad, capítulo 10. En "Iniciación a la Inmunología". 1997. *Fundación Jiménez Díaz.* Edita: Ibáñez & Plaza Asociados S.L. Madrid.
10. WITEBSKY E.: The meaning of autosensitization in human pathology. Introducción al Symposium sobre Enfermedades por autosensibilización. V Congreso Internacional de Alergología. Madrid 10-16 Octubre 1964. Editorial Paz Montalvo, pag. 455-6.
11. WOODS, A.C.: Endogenous Inflammation of the Uveal Tract. 1961. Baltimore Md, The Williams and Wilkins C.O.
12. BORNTSTEIN, M.B. and Appel, S.H.: Tissue culture studios of demyelination. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 1965, 122:280-6
13. MANCINI, R.E., ANDRADA J.A., LARACENI D. et als.: Immunological and testicular response in man sensitized with human testicular homogenate. *J. Clin. Endoc.* 1965, 25: 859-75.
14. WHITFIELD, A.: Some points on the etiology of skin disease. *Lecture II*, *Lancet* 1921, ii, 122.
15. WHITFIELD, A.: The question of sensitiveness to nonbacterial toxins and Proteins. 1922. *Brit. J. Derm.* 34:331
16. WHITFIELD, A.: Discussion on eczema: opening paper. *Brit. M. J.*, 1926; 2:332

17. WHITFIELD, A.: "Autosensitization" in eczema. *Comptes rendus des Sciences. 8th Cong. Intern. Derm.* Copenhagen 1930, pag.142.
18. PARISH, W.E.: Autosensitization to skin. In "Progress in the Biological Sciences In relation to Dermatology. *A Symposium Edited by A. Rook.* Cambridge University Press, 1960, pag.259-78
19. PARISH, W.E., ROOK A., CHAMPION R.H.: A study of autoallergy in generalized Eczema 1965, *Brit. J. Derm.* 77: 479-526.
20. PARISH, W.E., WELBOURN, E., CHAMPION, R.H.: Hipersensitivity to bacteria in eczema,II: Titer and immunoglobulin class of antibodies to staphylococci and micrococci. 1976. *Brit.J.Derm.*95285-93
21. MARK, U. DAHL.: Clinical Immunodermatology. *Third Edition.* 1996, Masku St. Sause, Baltimore. Boston. USA.
22. LAN, D. BOS.: Skin immune System (SIS). 1997. Second Edition. New York. CRC Press. Boca Raton.
23. DEGOS R. Dermatologie. Flammarion Medicine-Sciences. 1981. Paris.
24. MIER, P.D., P.C.M. VAN DE KERKHOFF: Testbook of Psoriasis. Churchill Livinstone. Edinburgh. London 1986.
25. CHRISTOPHERS, E. AND KRUEGER, G.G.: Psoriasis. In T. B. Fitzpatrick et als, "Dermatology in General Medicine". *Third Edition, Chapter 42.* MacGraw-Hill Book. Co. 1987, pg. 461-68.
26. BAKER, H.: Psoriasis. In A. Book et als. "*Text-book of Dermatology*". *Fourth Edition, vol. Chapter 37,* Blackwell Scientific Publication, 1986, pag. 1469-77.
27. ELDER, D. MB. CHB.: Lever's Histopatology of the Skin. Eighth Edition. *Lippincott-Raven publishers.* New York. 1997.
28. GROVES R.W. and J.V.W.N. BAKER.: Progress in Medicine "Psoriasis". *The European J. of Medicine vol.1, n° 3,* 1932, pag. 166-72.
29. RAVIR., NARAYAN R., FERNÁNDEZ-VINA, M.A., Stastny, P.: Role of HLA-B and C alleles in development of psoriasis in patient from North Judia. *Tissue-antigens,* vol. 51 (6), 1998, pg. 618-22
30. SACKI, H., KUWATA, S., NAKAGAMA, H., ASAHINA, A., TAMAKI K, SUJI T.: Análisis of HLA class II and TAP alleles in Japanese patients with psoriasis vulgaris. *Humw Immunology, vol.59 (8),*1998. pag.503-11
31. SENISCH, S., HENSDE T, NAIR R.P, GUO, S.M. et als.: Linkage analysis of HLA makers in familial psoriasis. *Am. J. Human Genet. vol. 63 (1),* 1998 pg. 191-9.
32. OZAURA, A., MIYAHARA, M., LUGAI, J. et als.: HLA class I and class II alleles and Susceptibility to generalized pustular psoriasis: Significant association with HLA-Cw 1 and HLA-DQB1-0303. *J. Dermatology, vol.25 (9),* 1998, pag.573-81.
33. BURDEN, A.D., LAVED S., BAILEY M, HADGUINS, M., et als.: Genetics of psoriasis Paternal inheritance and a locus on chromosome 6p. *J. Invest.Derm. vol.110 (6)* 1998, pg. 958-60.
34. CAPON, F, NOVELLI, G., SEMPRINI S. ET AS.: Searching for psoriasis susceptibility Genes in Italy genoma scan and evidence for new locus on chromosal 1. *J. of Invest. Derm. vol.112 (1),* 1999, pag.32-5.
35. GRIFFITHS, C.E.M., POWLES, A.V., LEONARD, J., Net al.: Clearance of psoriasis with Lowdosecyclosporin. *Brit.J. Med. 1986, 293, pag.731-2.*
36. CHRISTOPHERS, E., AND MROWIETZ, V.: The inflammatory infiltrate in psoriasis. *Clinical Dermatology 1995, 13, pag. 131-5*
37. SIANG, W.K., RAY CHANDHURI, S.P, FARBER, E.M.: Double-labelled Immunoflorescence study of cutaneous nerves in psoriasis. *Int. J.Derm.1998, Vol, 37 (8) 572-4*
38. VILLEDA, G.G., SANTAMARIA, C.L.C., PÉREZ, L., et als.: Recognition of Streptococcus pyogenes and skin autoantigenes in guttate psoriasis. *Arch. Med. Res. 1998, vol.29 (2), 143-8*
39. YAMAMOTO, T., KATAYAMA I., NISHOKA K.: Clinical análisis of staphylococcal Superatigen hyperreactive patients with psoriasis vulgaris. *Eur. J. Derm. 1998 vol.8 (5), 325-9.*
40. FRY, L.: An Atlas of psoriasis. *The Parthenon Publishing Group Limited.* 1997, Casterton Hall, Canforth Lanes. LA 62 LA. U.Kingdom.
41. NORRIS, D. TRAVERS and LEUNG.: Lincocytic activation in pathogenesis of Psoriasis. *J. Invest. Derm.*1997. vol. 109, n° 1,pag. 1-7.
42. GUPTA A.K., MATTERSON E.L., ELLIS C.N. et al.: Cyclosporin in the treatment of Psoriasis arthritis. *Annales of the Rheumatic Diseases. 1989,125:507-510.*
43. M.A. DE RIE AND J.D. BOS.: Chapter 14: Cyclosporin and Immunotherapy. In "*Texbook of Psoriasis*" Edited by P. Van de Kerkhof 1999, Blackwell Science Ltd.
44. GOTTLIEB, S.L., GILLEAUDEAU P, JOHNSON R et l.: Response of psoriasis to a Lymphocyte-selective toxin (DAB389 Il-2) suggests a primary immune but not Keratinocyte, pathogenic basis. *Nature Medicine 1995,1,442-47*
45. COVEN, T.R., MURPHY, F.P, GUILLEANDEAN, P, et al.: Trimethylpsoralen bath PUVA is a remitive treatmen for psoriasis vulgaris. *Arch.Derm.*1998,vol.134 (10), 1263-8
46. COVEN, T.R., WALTERS, I.B., CARDINALES ET AL.: PUVA induced lymphocyte apoptosis: mechanism of action in psoriasis. *Photoderm.Photoimmun and Photomedic.* 1999, vol. 15 (1), 22-7.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN
DEL
EXCMO. SR. D. JUAN JIMÉNEZ COLLADO

EXCMO. SR. PRESIDENTE

EXCMOS. SRES. ACADÉMICOS

SEÑORAS Y SEÑORES

La Real Academia Nacional de Medicina cumple hoy con una de sus obligaciones, tal vez la más importante, de incorporar en su seno a aquellas personalidades relevantes de la Ciencia que han contribuido al avance y mejor desarrollo de la Medicina Española.

Por designación de la Real Academia Nacional de Medicina he recibido el honroso encargo de ostentar su representación en este acto de bienvenida a la vez que de confirmación como nuevo Académico de Número del Excmo. Sr. Prof. Dr. D. ALFREDO ROBLEDO AGUILAR, misión que cumpla con gozo por cuanto a la amistad forjada hace años, se unen los méritos relevantes que gracias a su esfuerzo y constancia, le han hecho merecedor de un puesto preeminente tanto en la docencia e investigación universitaria como en su especialidad.

Natural de la Ceiba, capital del Departamento Atlántico y segundo puerto de mar por su importancia de la Libre, Soberana e Independiente Republica de Honduras, tierra pisada por vez primera por Colón en 1502. La Ceiba se encuentra situada entre dos núcleos históricos: Trujillo, fundada en 1525 por FRANCISCO DE LAS CASAS, GIL GONZÁLEZ DÁVILA y sus 110 adelantados, y Villa de Navidad, primer enclave de Cortes, también en 1525, territorio que hoy junto al guatemalteco, fue sede del antiguo y culto imperio maya. Su nombre le fue dado por los primitivos pobladores en recuerdo al majestuoso árbol que se alzaba a orillas del mar Caribe, en el lugar donde hoy convergen las dos más importantes avenidas, y en el que fue tal su grandiosidad que aseguraban que era la escalera que Dios utilizaba cuando bajaba del cielo a visitar la tierra.

Cuando en esta ciudad de apenas 200.000 habitantes, declarada por el Gobierno como la Capital Ecoturística de Honduras, que mantiene hoy día el marco propio de la arquitectura colonial caribeña, se pasea por sus calles perfumadas por la suave brisa marina, se oye a sus mujeres de rasgos dulces y armoniosos susurrar:

*La Ceiba es una sintonía
de perfumes, sol y mar.*

*La Ceiba es un cantar luminoso y jaranero
con un aire marinero de señorío y azahar
que por tener, tiene, unos ojos de mujer
que enamoran solo al recordar*

Frente a ese cielo limpio, frente a ese mar encalmado, ALFREDO ROBLEDÓ pasa sus primeros años; de él recibe la serenidad, la visión clara y profunda que será norte de su vida. *Al mar, dice Foxá, lo fabricó la luna por decreto de Dios; las mareas no son como creían los románticos españoles, la respiración de los grandes monstruos sumergidos; por el contrario, la luna hizo palpar al mar con el jadeo de un pecho henchido de amor; el mar fue luego la matriz, la semilla de la vida.*

A los pocos años abandona Honduras, pues su padre médico español que allí ejerce, tal vez comprometido con ese ideal que desde el siglo XVI consideraba a la América de habla hispana como el vehículo más adecuado para el traslado de lo mejor de nuestra cultura y saberes, contrae fiebres palúdicas que condicionan su actividad profesional, instalándose la familia en Navia de Suarna, pequeño pueblo de la comarca de Os Ancares, Lugo, en el que Robledo inicia sus estudios primarios para seguidamente cursar el Bachillerato en los Escolapios de Pamplona y la obligada reválida en Zaragoza. En el transcurrir de estos años, nuevamente la familia cambia de lugar, pues su padre es nombrado Jefe de Servicio de Dermatología del Hospital Civil de Navarra; no obstante, por expreso deseo familiar, se matricula y realiza los estudios de Medicina en la Universidad Complutense, que finaliza con un brillante expediente en 1954, estudios que compatibiliza con el trabajo y la clínica, pues dos años antes, 1952, obtiene por Oposición la Plaza de Alumno Interno de la Beneficiencia Provincial de Madrid en la Especialidad de Dermatología y Venereología, Hospital de San Juan de Dios, adscrito al Servicio del Prof. Saiz de Aja que mantiene hasta 1954 en que ingresa y realiza los estudios en la prestigiosa Escuela Profesional dirigida por el Prof. GAY PRIETO que le certifica su título de Especialista, con el que obtiene por oposición la plaza de Médico de la Lucha Antivenérea de Sanidad Nacional y

la de Médico especialista de Dermatología. Seguidamente obtiene también por Concurso-Oposición la Plaza de Médico Becario de la Seguridad Social en la Especialidad de Dermatología y Venereología, plaza que disfruta en el periodo 1957-59, ya que en 1959 también por Oposición es nombrado Médico Interno de la Beneficiencia Provincial de Madrid, puesto que mantiene hasta 1962 y que simultánea con la de Adjunto Asociado y Jefe Asociado de Dermatología en la Fundación Jiménez Díaz, integrada durante estos cursos académicos en los planes de estudio de la Universidad Complutense, etapa esta tal vez determinante en su futuro, pues requerido por el Prof. GÓMEZ ORBANEJA se integra en el ambiente creativo e innovador de su fundador. Allí permanece y va formándose bajo la dirección del Prof. GÓMEZ ORBANEJA durante años; con él y dirigido por él realiza su Tesis Doctoral que es calificada de Sobresaliente Cum Laude. ROBLEDÓ con cariño y agradecimiento recuerda siempre que la Fundación Jiménez Díaz fue su razón y época más gozosa, pues en ella se formó y convivió con grandes maestros de la Medicina española, adquiriendo la necesaria madurez, soporte éste que tiene más que ver con la experiencia que hemos vivido y no tanto con los años que hemos cumplido. Por ello, es sabedor que la Medicina moderna ha ido cambiando, sus fabulosas conquistas han producido en las actuales generaciones una lógica embriaguez; sin embargo, en principio y fin, en su íntima esencia, la Medicina que nace del hombre y es hecha por el hombre desde su más profunda raíz, es limitada como todo lo humano, aunque su conocimiento, como bien reclama HIPÓLITO DURÁN, implica y exige el necesario conocimiento de la totalidad de los procesos que pueden afectar al organismo. De esta manera, es posible la especialización verdadera y útil y nunca, si la especialización se edifica sobre el conocimiento de una parcela con ignorancia del resto.

Esta Medicina que se nos presenta hoy, fragmentada en saberes parciales, eso sí, muy profundos, es diferente, muy diferente. El hombre completo inquieta, por ello es despiezado como una máquina y aunque cada pieza tiene su sabio especialista, al final resulta que ese hombre se ha convertido en una articulación de mecanismos.

Naturalmente esto es exagerado y dista de la verdad, aunque alguna sí hay.

En 1965, se convocan dos Cátedras de Dermatología, Cádiz y Santiago de Compostela, a las que optan doce opositores, pruebas a las que se presenta por vez primera y en palabras a él modestamente oídas, "para calentar motores"; sus ejercicios brillantes, son de una gran riqueza y profundidad temática y conceptual a los que acompaña una evidente experiencia clínica en los ejercicios prácticos, por lo que las gana y es propuesto con el nº 1,

motivo que le induce elegir y ocupar la Cátedra de la Universidad de Santiago de Compostela; el otro opositor que obtuvo Cátedra fue el gran maestro de la Dermatología y entrañable amigo JOSÉ CABRÉ, Catedrático que durante un tiempo ocupó Cátedra en la Universidad Complutense y luego en la Central de Barcelona.

Hoy en día, para algunos desconocedores, o mejor, deseosos de desconocer el verdadero rigor universitario, es obligado recordar que gracias al sistema de Oposiciones tan discutido, tuvo la Universidad española la fortuna de escoger y sentar en sus Cátedras, de llevar a sus laboratorios y a sus clínicas, grandes maestros. Tal y como yo aún concibo aquellas pruebas de cultura y capacidad, hoy dolorosamente suplantadas, servían siempre para contrastar el oro puro y diferenciarlo de aleaciones engañosas. La mediocridad propende a calificar de extraordinariamente inteligentes, cuantos pensamientos confusos le son elaborados con insanos intereses. La oscuridad y confusión han dado muchas veces fama de sabios a ignorantes audaces.

En Santiago de Compostela rápidamente se impregna de su milenar saber y tradicional linaje universitario, allí permanece hasta 1981, allí se encuentra con una modesta Cátedra huérfana de recursos, con escasa dotación y asume en primera persona, la dura realidad que refleja como la Universidad nunca tuvo un fácil camino, ni siquiera en los días de su alumbramiento y aún menos cuando la folclorización de la LRU no fue suficiente para aniquilarla. Se enfrenta con redoblado empeño al reto aceptado de su escasez, creando servicios clínicos, áreas asistenciales, laboratorios de histopatología, inmunofluorescencia y micología, incorpora y adquiere con gran sacrificio, medios y aparatajes de radioterapia... nuevos todos en aquella Universidad, revitalizando y dando un nuevo aire a la Sección Gallega de la Academia Española de Dermatología y Venereología de la que es su presidente durante seis años y culmina con la creación de una Escuela, que supo ofrecer estudios de capacitación de postgrado y de reciclaje, en conexión íntima con la especialidad, su puesta al día y proyección, en el complejo ámbito de la salud, dentro siempre del status universitario y también siempre fuera, distante, al arbitrio de iniciativas profesionales.

En 1981 en virtud de concurso de traslado, ocupa la Cátedra de Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense hasta el año 2001, fecha de su jubilación, etapa en la que es testigo del cambio de Planes de Estudio, la nefasta cesión demanial, yo diría mejor demencial de los hospitales universitarios, la jerarquización de servicios asistenciales en ocasiones independientes a la Cátedra... cambios que siendo obligadamente asumidos, en nada modifican su carácter, manteniendo siem-

pre la verdad de su proyecto y vida académica, porque Robledo bien sabe, que con ese don maravilloso de la edad, se recoge gozosamente la sazón de la cosecha, disfrutando de los frutos de una vida dedicada a una función, a una disciplina, a una tensión creadora imposible de ser abatida.

Personalmente considero que el hombre debe de vivir con arreglo a unos preceptos responsablemente elaborados, los cuales si se acatan, le permiten obrar rectamente; el fundamento de una vida consiste en vivir la verdad, obrar honorablemente y cumplir los compromisos al pie de la letra.

Las sinceras palabras que dedica como recuerdo a sus maestros, prueban de modo definitivo la nobleza de sus sentimientos. Fiel a sus maestros, sabe y manifiesta aún hoy en día que su presencia y recuerdos son únicos, que en su siembra dejaron mucho de sí, llevándose un poco de nosotros. Con especial emoción y sentimiento filial, vive la imagen siempre presente de su padre, quien motivado a ultranza, fijo en su visión e ideal, importándole el pasado en la medida en que imaginaba el futuro, diseñó sin miedo su obra: su proyecto vital fue su hijo.

Hay profesores que solo saben enseñar su asignatura, son sabios a medias, sabios de libros de texto y lección recién aprendida; otros como ALFREDO ROBLEDO, enseñan lo que saben, que es mucho, transmitiendo además personalidad, sosiego e inteligencia para entender el laberinto de la vida. Es uno de esos contados maestros que se tiene la feliz oportunidad de conocer dentro y fuera de la Universidad, que domina todo acerca de su parcela en ese maravilloso mundo de fantasía y realidades del cuerpo del hombre, que ha acabado por ser muy suyo, regalando con un ademán de quitarle importancia, muchísimo más de lo que aparenta dar.

Poseedor de una personalidad sensible y receptiva, en la que se puede confiar, capaz de emocionarse ante los más sencillos gestos de afecto y amistad, capaz de conmoverse ante el sufrimiento y dolor y también como no, rebelde a la injusticia o violencia destructiva y todo ello, asumido en una libertad de conciencia, libertad de pensamiento y anchura de espíritu para así recibir en él las experiencias de la vida.

Su trato siempre cariñoso y delicado hace para los que bien le conocemos que nunca sería posible aplicarle aquel viejo dicho: *hay días, quizás porque la noche fue de luna llena, que algunos se levantan con la agresividad a flor de piel.*

El saber se puede aprender, el señorío nunca.

Lector infatigable, le gusta empaparse de cuanto del arte se desprende,

porque para ALFREDO ROBLEDOS, el arte no constituye sólo un producto cultural, sino que integra además una especie de texto vivo a través del cual cabe leer, mejor diría desgranar, la esencia cambiante del hombre a lo largo de los tiempos.

El nuevo Académico posee un hondo concepto de la amistad, para él es planta delicada y frágil; bien sabe que en la amistad todos los deseos, preocupaciones y esperanzas nacen y son compartidas con sana y verdadera pasión, a veces en silencio pero siempre con gozo y fidelidad.

En el transcurrir de una vida, es necesario detener el caminar para así mejor reflexionar sobre nuestro proyecto y analizar las etapas que jalonan nuestra andadura. ALFREDO hizo suyas aquellas palabras del esplendoroso románico de ROSALÍA DE CASTRO "Ama y haz que te quieran. Cuando esté dentro de ti la raíz del amor, ninguna otra cosa sino el bien podrá salir de tu corazón". Ha formado con Inma y sus cuatro hijos una familia, pilar sin duda alguna recio y estable en su existencia, en el que al igual que el viejo saber de esa Galicia verde y rumorosa del Maestro Mateo para él tan arraigada "el hombre no gana el corazón de la mujer por sus propios sacrificios, sino por los que ella misma le ofrece".

Es esta una realidad para los que con ellos hemos podido convivir.

La información fiable sobre la presencia y el cómo y por qué de la psoriasis, ha llenado páginas en la Historia de la Medicina. Enfermedad desde antiguo conocida, CORNELIO CELSO, ilustre médico del siglo de CÉSAR AUGUSTO, agrupa por vez primera a la leuco y al alfo, dos enfermedades que modifican el color natural de la piel, color que para GALENO era a semejanza del nervio inundado de sangre, una mezcla de blanco y rojo. Durante siglos, se consideró producida por la presencia de una pituita viscosa y densa, tal y como la describiera GALENO, en gran parte debido a un desarreglo en las propiedades alimentarias; cuando en lugar de sangre se origina pituita o al menos sangre pituitosa de la que se nutre la piel, ésta se torna blanca. Es más, Platón, consideraba que la pituita produce dos afecciones: cuando es retenida por el cerebro provoca epilepsia, pero si sale de allí y circula por todo el cuerpo, origina psoriasis.

A lo largo del discurso de ingreso hemos visto como su etiopatogenia es aún nebulosa, desconocida, aunque se sugieren factores que a modo de vectores desencadenantes, provocan su aparición. Es curioso como algunos hoy sugeridos: estímulos físicos, raza, clima, edad, alteraciones endocrinas, estrés..., fueron ya dados en la antigüedad. HIPÓCRATES la relaciona con la época del año, ya que en primavera, debido a la suavidad de la temperatu-

ra, los humores se agitan para así llegar a las partes más alejadas, penetran en la piel y producen la enfermedad. Para ARISTÓTELES, las mujeres la padecen en menor número debido a las purgaciones menstruales, por lo que sus cuerpos, al igual que el de los niños, son más ligeros y compactos, no así en las ancianas que, a semejanza de los edificios viejos, tienen grietas en las que se deposita la sangre pituitosa. AVENZOAR considera que el ejercicio activo puede provocarla; el sueño y la vigilia deben para GALENO mantener un ritmo mesurado, porque aquel permite la digestión de los jugos crudos, y visto que en esta dolencia los jugos son abundantes, requiere dormir. Igualmente sugiere se evite la tristeza y la aflicción, así como las prácticas sexuales, especialmente si se realizan con el estómago vacío, ya que impiden mantener el calor innato y tornan los miembros fríos. AVICENA impone un riguroso plan dietético, porque al ser ya de por sí dificultoso el vaciado de los humores, es imprescindible un riguroso control de la ingesta: nada de alimentos fríos como el pescado, cereales, pastas de harinas, alimentos grasos como el cerdo, jabalí, faisán..., por el contrario recomienda beber vino añejo, fuerte y generoso en vez de agua, que puede ser nociva.

Desgraciadamente, mi condición de anatómico me hace no estar a la altura de los conocimientos necesarios para ofrecer la justa valoración de este magistral y actualizado discurso de ingreso; no obstante, las hoy imprescindibles bases de embriología y genética de nuestra especialidad, me permiten valorar en mucho alguno de los aspectos desarrollados.

La piel, unidad anatomofuncional y órgano diferenciado por la suma e influencia mutua de dos diferentes esbozos laminares, es el órgano más extenso del cuerpo humano; sus estadios histodiferenciativos se realizan en fases muy precoces del desarrollo, exactamente en embriones humanos de 2-3 somitos, 19 a 20 días de gestación, coincidiendo con el cierre del neuroporo anterior, tal y como demostramos en 1977-81.

De los elementos estructurales más interesantes de la piel, cabe considerar el pigmento y los queratinocitos; el primero, si bien se encuentra en las células tanto en la epidermis como del dermis, es más abundante a nivel del stratum germinativo. Existen hoy en día numerosos interrogantes en relación con la pigmentación cutánea, a destacar por ejemplo: de dónde proceden, cuál es el origen de las células pigmentarias o mejor, potencialmente pigmentarias, pues sólo un escaso número de ellas llegan a formar pigmento.

El origen de las células con potencialidad pigmentaria tanto en anfibios, aves como en mamíferos en los que se ha podido abortar experimentalmente, se ha aclarado hasta tal punto que las teorías que asignaban su origen a la

transformación de elementos del dermis, del endomesenquima o en linfocitos que fagocitaban hematíes, sólo tiene un valor histórico.

Las células con potencialidad pigmentaria derivan únicamente de la cresta neural; en experiencias por nosotros realizadas en 1980-81-85 mediante extirpaciones, injertos y trasplantes homo y heterotípicos de estos elementos celulares, pudimos comprobar de modo específico y selectivo la capacidad prospectiva de esta cuarta hoja embrionaria.

Los queratinocitos, elementos celulares con capacidad para la síntesis de proteínas estructurales que codifican el citoesqueleto celular, son fuente de expresión de genes exógenos, tal y como comprobaron MORGAN R. y BARRADAN K. en 1987 mediante el desarrollo de vectores retrovirales capaces de producir hormona de crecimiento. Esta evidencia experimental, que en síntesis consiste en trasducir queratinocitos humanos inmortalizados en cultivo con un retrovirus recombinante portador del gen de la hormona de crecimiento humano, demostró que la GH era sintetizada y exportada por los queratinocitos, aunque sólo de forma temporal. No obstante, este tipo de experiencia demuestra como las células epidérmicas pueden ser capaces de integrarse funcionalmente en el mecanismo secretor que normalmente es patrimonio de determinados órganos endocrinos.

Más recientemente, CHOATEK y KHAVARI P. en 1997 han conseguido mantener la expresión de diferentes genes en cultivo 40 semanas, por lo que experimentalmente han obtenido y parece ser posible, que parches o acúmulos laminares de queratinocitos productores-exportadores de una determinada proteína, por ejemplo, el factor IX en hemofílicos, pueda reemplazar los usos terapéuticos hoy empleados. No es de extrañar que para LARCHER F. y col. en 1999 a vista de la relativa facilidad con que estos cultivos son trasplantados, pueda la piel ser considerada como una vía o sistema útil de abordaje de terapia génica.

El autorreconocimiento y la tolerancia, natural y adquirida, se induce y mantiene en dependencia a la capacidad del linfocito T. En 1985 precisamos al igual que Bach J. F. el modo de acción de las células T auxiliares caracterizadas por el fenotipo antigénico OKT4+ Y Leu3+, definidos por anticuerpos monoclonales. Las células T auxiliares reconocen al antígeno en asociación con los antígenos de histocompatibilidad de clase II, aunque se considera por regla general que la respuesta no puede desarrollarse hasta que el complejo del antígeno y la molécula de clase II es reconocido como inmunogénico; en caso contrario, la respuesta inmunitaria no tiene lugar.

Recientemente, la estructura primaria de los receptores de las células T ha sido analizada mediante ingeniería genética: esquemáticamente consiste

en una molécula bicatenaria muy semejante aunque distinta a las inmunoglobulinas; también recientemente han sido aportadas nuevas informaciones sobre las células T supresoras reconocidas en el hombre como células T citotóxicas del fenotipo antigénico PKT8. Leu2. Los correspondientes anticuerpos monoclonales reconocen en la superficie de las células T supresoras, una molécula implicada en la viabilidad del antígeno de clase I.

Estas consideraciones biológicas realizadas para así cumplir con la tradición de quien contesta al nuevo Académico de Número, resaltan aún más la labor completa y muy personal realizada por el Prof. Robledo Aguilar, que representa el trabajo de muchos años, conquistado a lo largo de una vida de actividad incesante, de sacrificio, ilusiones y también, como no, de orgullo por una responsabilidad asumida.

Hoy has sido recibido como Académico de Número de esta Real Academia Nacional de Medicina; vas a ocupar, quiera Dios por muchos años el sillón número 18 que antes fue de eminentes hombres de Ciencia, entre ellos de tus maestros Profesores Gómez Orbaneja y Gay Prieto.

Es sin duda alguna un don precioso, acaso el más alto que un hombre de Ciencia pueda recibir, cargado de compromiso y obligaciones y como no, de satisfacciones y amaneceres gozosos, dádiva maravillosa para ser feliz, clave de esa anhelada y siempre buscada perfección y nunca, nunca, tardío crepúsculo.

HE DICHO