

Epidemiología y genética de la psoriasis

Epidemiology and genetics of psoriasis

Edgardo N. Chouela¹

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad multifactorial, condicionada por numerosos genes que influyen las distintas manifestaciones clínicas de la enfermedad, así como su prevalencia e incidencia en distintas poblaciones étnicas.

En los países con mejores estadísticas, la prevalencia oscila entre el 0,2 y el 4,8%, mientras que la incidencia en los Estados Unidos es de 150.000 casos nuevos por año y en el Reino Unido, de 14 por 10.000 personas por año.

Se han descrito numerosos locus que confieren susceptibilidad a la enfermedad, conocidos como PSORS; el PSORS I es el de mayor frecuencia en la población de ascendencia europea, y está relacionado con el MHC (complejo mayor de histocompatibilidad).

Otros locus menos frecuentes están relacionados también con distintos aspectos de la inmunidad innata y adquirida, así como con el control de la queratinización. Mediante la detección de polimorfismos de un solo nucleótido, se han descrito otros genes que podrían influenciar y conferir riesgo de padecer psoriasis, aunque ninguno de ellos es patognomónico de la enfermedad ni sirve como biomarcador ya sea para el diagnóstico, pronóstico o como respuesta terapéutica a un medicamento en particular (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(3): 236-239).

Palabras clave:

psoriasis, prevalencia, incidencia, genética.

ABSTRACT

Psoriasis is a multi-factorial disease regulated by numerous genes influencing the varied clinical manifestations of the entity, as well as their prevalence and incidence in different ethnic populations. In countries with trustworthy statistics, prevalence oscillates between the 0, 2 and the 4, 8%, whereas the incidence in the United States of America is of 150,000 new cases per year and in the United Kingdom is of 14 /10,000 person-year. Numerous locus have been described that confer susceptibility to the disease, known as PSORS, being PSORS I the one with greatest frequency in the population of European ancestry and related to the MHC. Others loci, less frequent, are also related to different aspects from the innate and acquired immunity, as well as to the control of the keratinization. By means of the detection of polymorphisms of a single nucleotide, other genes have been described that could influence and confer risk of suffering psoriasis, although none of them is specific of the disease nor serve as biomarker for the diagnosis, prognosis or therapeutic response to a specific treatment (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(3): 236-239).

Keywords:

psoriasis, prevalence, incidence, genetics.

Fecha de recepción: 24/4/2012 | Fecha de aprobación: 2/4/2011

¹ Profesor titular de Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Director del Centro de Investigaciones Dermatológicas

Correspondencia: Edgardo N. Chouela, J. E. Uriburu 1590, CP 1114, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina. chouela@gmail.com

La psoriasis es una enfermedad cuyos datos de prevalencia tienen un rango amplio de acuerdo con diferencias en el origen étnico de las poblaciones estudiadas y también por la metodología empleada (análisis de registros de pacientes de la seguridad social, de consultas a centros hospitalarios, estudios de población en los cuales se diagnostica la enfermedad independientemente de si la misma generó una consulta al sistema de salud).

La mayoría de los mismos revela una prevalencia que varía del 0,2 al 4,8% de la población, con un promedio para Europa del 2% y para los Estados Unidos del 2,2 al 2,6%. En este país se diagnostican 150.000 casos nuevos por año, con una población total de 308.000.000 de personas afectadas estimada para 2009.¹⁻²

Otro estudio determina una prevalencia del 3,15% en los Estados Unidos, de los cuales el 17% tiene una forma clínica moderada a severa. También estima en el 0,4 % la prevalencia de pacientes con psoriasis no diagnosticada, que en general correspondería a un estrato social bajo y de pobre nivel educativo.³

No existen estudios consistentes de prevalencia en América Latina, aunque es interesante destacar que no se encontraron casos de psoriasis en 26.000 indígenas americanos de la región andina.⁴ Dado el mestizaje de la población latinoamericana, es previsible que la prevalencia de la psoriasis sea menor en nuestros países que en las poblaciones de origen europeo. La prevalencia en Asia es menor, y diferentes estudios la estiman entre el 0,3 y el 1,2%.⁵

Los datos de prevalencia de la artritis psoriásica son aún más escasos. En los Estados Unidos se considera que el 0,5% de la población padece esta patología. *La National Psoriasis Foundation* de los Estados Unidos estima que el 23% de los pacientes con psoriasis padece también de artritis psoriásica.¹ Los estudios de incidencia son muy pocos, en parte debido a la evolución propia de la enfermedad, con remisiones y exacerbaciones, y a la falta de registros adecuados que la reflejen. La incidencia de psoriasis, de acuerdo con el diagnóstico inicial realizado por médicos de cabecera de Gran Bretaña y registrado en una base de datos de 1.500 médicos, fue de 14 por 10.000 personas-año. Las infecciones y el tabaquismo fueron factores de riesgo independientes.⁶

Otro estudio realizado con datos de un registro de salud del condado de Olmsted, Minnesota, Estados Unidos, demuestra una incidencia de 78,9 por 100.000 habitantes. Lo más interesante es que, en esa población, la incidencia de psoriasis aumentó significativamente en los últimos treinta años. Otra conclusión fue que no existían diferencias de sobrevivencia entre los psoriásicos y el resto de la población.⁷

La psoriasis puede comenzar en cualquier momento de la vida, desde el nacimiento hasta edad muy avanzada, aunque en general suelen aparecer sus primeras manifestaciones entre los 15 y los 30 años de vida, sin diferencias en cuanto al sexo.

TABLA 1

Tipo de psoriasis vulgar	Edad de comienzo	Antecedentes familiares	HLA Cw6	Tipo de evolución
Tipo I	Menor a 40 a	+++	+++	Inestable
Tipo II	Mayor de 40 a	+	+	Estable

TABLA 2

Locus de susceptibilidad	Cromosoma en que se localiza	Genes involucrados
PSORS 1	6p 21.3	HLA-Cw*0602
PSORS 2	17q24-q25	SLC9A3R1/NAT9 RAPTOR
PSORS 3	4q34	Gen que regula respuesta a IFN- α
PSORS 4	1q21.3	Genes ligados a queratinas y a la inmunidad innata
PSORS 8	16q12-13	CARD15 (relacionado a psoriasis y Enf. de Crohn)
PSORS 9	4q28-31	Gen de la IL-15

Henseler y Christophers⁸ diferenciaron dos tipos de psoriasis de acuerdo con el comienzo de la enfermedad. En el tipo I la edad de comienzo es antes de los 40 años, suelen tener antecedentes familiares, en general son portadores de un antígeno de histocompatibilidad en particular, el HLA-Cw6, y suelen tener una evolución más inestable de la enfermedad. El tipo II, en cambio, comienza luego de los 40 años, no suelen tener antecedentes familiares y no tienen HLA-Cw6, con una evolución más estable de la psoriasis. Estas observaciones fueron realizadas en poblaciones europeas, pero no parecen ser válidas en otros grupos genéticos, ya que en asiáticos estas características no se cumplen¹ (tabla 1).

Desde hace años se conoce que existe una predisposición genética para padecer psoriasis, aunque sólo un tercio de los pacientes tiene un pariente de primer grado con la enfermedad. En estudios realizados en gemelos monocigotas, la concordancia de la enfermedad en ambos hermanos variaba entre el 35 y el 73%. Es decir menor al 100%, como se ve en las enfermedades con una herencia mendeliana simple.⁹ De acuerdo con estudios realizados en grandes poblaciones de pacientes psoriásicos, se observó que si ambos padres padecen la enfermedad, el 41% de sus descendientes también la padecerá, el 14% si sólo uno está afectado y el 6% en el caso de un hermano afectado.¹

Un fenómeno interesante es el de la impronta genética, mecanismo por el cual un gen se expresa o no dependiendo del sexo del progenitor que lo transmite. En el caso de la psoriasis, es más probable que los hijos de un padre con psoriasis tengan la enfermedad que en el caso de que sea la madre la

afectada. El mismo fenómeno de impronta genética se puede observar en la artritis psoriásica.¹

Hoy se considera a la psoriasis como una enfermedad multifactorial, en la cual varios genes (poligénica) interactúan con factores ambientales, tales como traumas, estrés, infecciones, medicamentos, para desencadenar y/o agravar las manifestaciones clínicas. Diversos estudios genéticos han determinado que existen locus de susceptibilidad para padecer la psoriasis, denominados PSORS (tabla 2)

Se han descrito hasta ahora 9 locus; el PSORS 1 el más importante.¹⁰ La artritis psoriásica está aún más condicionada genéticamente que la psoriasis cutánea.¹¹ El PSORS 1, que es el que confiere mayor susceptibilidad para padecer psoriasis, reside en la zona del cromosoma 6 (6p 21.3) que codifica el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y que a su vez está asociado con un desequilibrio de enlace con el alelo HLA-Cw*0602, lo que significa que este gen está ubicado en dicho alelo o muy cerca del mismo.^{9,11}

En los pacientes de psoriasis se encuentra sólo en el 60-65% de los mismos. Por otro lado, está presente en el 15% de los individuos sin psoriasis, lo que indica que es necesaria la presencia de otros genes para conferir la susceptibilidad a la enfermedad.^{1,12-14}

Otros locus PSORS se encuentran en otras regiones del genoma y han sido estudiados en poblaciones que difieren genéticamente unas de otras, así que la relación de algunos de ellos con la psoriasis está cuestionada. PSORS 2, en el cromosoma 17q24-q25, es sede de genes como el SLC9A3R1/NAT9 y RAPTOR, que están asociados a enfermedades mediadas inmunológicamente.¹⁵

PSORS 3 se ubica en el cromosoma 4q34 y está relacionado con el comienzo de la psoriasis en edad temprana. En esa región del genoma se ubica un gen que codifica para una proteína que regula la respuesta a la producción del IFN- α . Los ratones deficientes de este gen desarrollan una dermatitis psoriasiforme mediada por LT CD8+.¹⁶

PSORS 4 se localiza en el cromosoma 1q21.3, donde se encuentra el complejo de diferenciación epidérmica, sede de numerosos genes involucrados en la regeneración epidérmica responsables de la hiperplasia secundaria al proceso de cicatrización, tales como las queratinas K6, K16, K17, K74 y K75. También se activan genes involucrados en la inmunidad innata, tales como la beta-defensina 2 (hBD-2) y el complejo de proteínas S100A7, S100A8 y S100A9.¹⁰ Las proteínas sintetizadas por estos genes están ligadas a la activación de la inmunidad innata, que tiene un importante rol en la fisiopatología de la psoriasis y también pueden ser responsables del fenómeno de Koebner.¹⁷

Un gen que confiere susceptibilidad tanto para psoriasis como para enfermedad de Crohn, denominado CARD15, se ubica en el cromosoma 16q12-13, donde se ha ubicado al locus PSORS 8.¹

PSORS 9, en el cromosoma 4q28-31, contiene el gen de la IL15. Un estudio reciente demostró que los pacientes con psoriasis tienen una asociación significativa con cuatro SNP (Single Nucleotide Polimorfism), asociados a una mayor actividad de expresión genómica de esta interleucina, lo cual sugiere que estas mutaciones pueden no ser "silenciosas" y causar algún cambio en la función de estos genes, contribuyendo al fenotipo de la psoriasis.¹³

Además de los locus mencionados, mediante la técnica de detección de polimorfismos de un nucleótido se han ubicado ciertas alteraciones en los genes que codifican para el receptor de la IL-23, ubicado en el cromosoma 1 p31, ligando la porción P40 de la IL12, ubicado en el cromosoma 5q 33. Estas variantes de estos genes están asociadas con riesgo de susceptibilidad para la psoriasis y la enfermedad de Crohn, aunque no para la artritis psoriásica.¹²

En otros genes no relacionados con los PSORS, se observaron variantes de SNP que confieren susceptibilidad a la psoriasis. Son el TNFAIP3 y el TNIP1, ambos relacionados con la señal pro inflamatoria NF-kB, que regula la liberación de TNF-alfa. Las proteínas sintetizadas por estos genes actúan como un freno a la respuesta inmune desencadenada por la activación de la inmunidad innata. Ciertas variantes de estos genes están relacionadas con un mayor riesgo de artritis reumatoidea y lupus eritematoso.

El TNFAIP3 ha sido asociado con un aumento de riesgo de enfermedad coronaria en ratones portadores del mismo. En resumen, los defectos en estos genes podrían amplificar una respuesta inflamatoria porque interferirían con la normal retroalimentación negativa de la señal de NF-kB y, por lo tanto, vincularían a la psoriasis con otras enfermedades mediadas inmunológicamente por un lado y con un mayor riesgo de padecer patología coronaria.¹¹⁻¹⁸

El gen que codifica la IL-13, ubicado en el cromosoma 5q31, puede presentar polimorfismos que confieren un riesgo moderado de padecer psoriasis, en especial artritis psoriásica. Es importante mencionar que ciertos alelos de este gen pueden interactuar con otros que se activan en los fumadores, lo que favorece una aparición más temprana de la enfermedad. Es decir que el efecto del tabaco anularía una acción protectora de estos genes. Esta observación, que aún debe ser corroborada por un número mayor de estudios, se correlaciona con la observación clínica sobre del efecto nocivo del tabaquismo en los pacientes con psoriasis.¹⁹⁻²⁰

Ciertos polimorfismos en el gen que sintetiza el receptor de la tirosina fosfatasa tipo 22 (PTPN22) confieren susceptibilidad para la psoriasis tipo I, de comienzo de edad temprana, posiblemente porque niveles alterados de este factor de transcripción pueden influenciar la función de los LT.²¹ En la artritis psoriásica, ciertos HLA son más frecuentes comparados con los controles. El HLA B-27 está asociado a compromiso espinal, mientras que los HLA B-38 y HLA B-39 ocurren con

más frecuencia entre pacientes con artritis periférica.²² Todavía falta recorrer un largo camino en la investigación genética, epidemiológica y genómica para que mediante el estudio del genoma de un individuo podamos determinar el riesgo de padecer psoriasis en primer lugar, y luego determinar cuál será el fenotipo de ese paciente en particular.

Bibliografía

- Gudjonsson J.E., Elder J. T. Psoriasis: epidemiology, *Clin. Dermatol.*, 2007, 25: 535-546.
- US Census Bureau Resident Population Projections: 2009 to 2050 (online) The 2010 Statistical Abstract. The National Data Book. <http://www.census.gov/prod/2009pubs/10statab/pop.pdf> Consulta: 12 de junio de 2010.
- Kurd S.K., Gelfand J.M. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: Results from NHANES 2003-2004, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008, 60: 218-224.
- Farber E.M., Nall L. Epidemiology: natural history and genetics. Roenigk Jr H.H., Maibach H.I., editores, *Psoriasis*, New York, Dekker, 1998, 107-157.
- Yip S.Y. The prevalence of psoriasis in the Mongoloid race, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1984, 10: 965-968.
- Huerta C., Rivero E., García Rodríguez L.A. Incidence and Risk Factors for Psoriasis in the General Population, *Arch. Dermatol.*, 2007, 143: 1559-1565.
- Icen M., Crowson C.S., McEvoy M.T., Dann F.J. *et al.* Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: A population-based study, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2009, 60: 394-401.
- Henseler T., Christophers E. Psoriasis of early and late onset: Characterization of two types of psoriasis vulgaris, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1985, 13: 450-456.
- Elder J.T., Nair R.P., Guo S.W., Henseler T., *et al.* The Genetics of Psoriasis, *Arch. Dermatol.*, 1994, 130: 216-224.
- Fan X., Yang S., Huang W., Wang Z.M. *et al.* Fine Mapping of the Psoriasis Susceptibility Locus PSORS1 Supports HLA-C as the Susceptibility Gene in the Han Chinese Population *PloS, Genet.*, 2008, March 4, consulta el 10 de junio de 2010.
- Elder J.T. Genome-wide association scan yields new insights into the immunopathogenesis of psoriasis, *Genes and Immunity*, 2009, 10: 201-209.
- Hüffmeier U., Lascorz J., Böhm B., Lohmann J. *et al.* Genetic Variants of the IL-23R Pathway: Association with Psoriatic Arthritis and Psoriasis Vulgaris, but No Specific Risk Factor for Arthritis, *J. Invest. Dermatol.*, 2009, 129: 355-358.
- Gudjonsson J.E. Analysis of global gene expression and genetic variation in psoriasis, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2007, 57: 365.
- Duffin K.C. y Krueger G.G. Genetic Variations in Cytokines and Cytokine Receptors Associated with Psoriasis Found by Genome-Wide Association, *J. Invest. Dermatol.*, 2009, 129: 827-833.
- Oudot T., Lesueur F., Guedj M., De Cid R. *et al.* An Association Study of 22 Candidate Genes in Psoriasis Families Reveals Shared Genetic Factors with Other Autoimmune and Skin Disorders, *J. Invest. Dermatol.*, 2009, 129: 2637-2645.
- Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis, *Clin. Dermatol.*, 2007, 25: 563-567.
- Chen H., Toh T.K., Szeverenyi I., Ong R.T. *et al.* Association of Skin Barrier Genes within the PSORS4 Locus Is Enriched in Singaporean Chinese with Early-Onset Psoriasis, *J. Invest. Dermatol.*, 2009, 129: 606-614.
- Nair R.P., Ding J., Duffin K.C., Helms C. *et al.* Psoriasis Bench to Bedside Genetics Meets Immunology, *Arch. Dermatol.*, 2009, 145: 462-464.
- Setty A.R., Curhan G., Choi H.K. Smoking and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II, *Am. J. Med.*, 2007, 120: 953-959.
- Duffin K.C., Freeny I.C., Schrodri S.J., Wong B. *et al.* Association between IL13 Polymorphisms and Psoriatic Arthritis Is Modified by Smoking, *J. Invest. Dermatol.*, 2009, 129: 2777-2783.
- Smith R.L., Warren R.B., Eyre S., Ke X. *et al.* Polymorphisms in the PTPN22 region are associated with psoriasis of early onset, *Br. J. Dermatol.*, 2008, 158: 962-968.
- Rahman P., Elder J.T. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis, *Ann. Rheum Dis.*, 2005, 64(Suppl II): 1137-1139.

* CASO CLÍNICO | RESPUESTAS

Respuestas correctas al caso clínico:

1: b; 2: b y d; 3: a, b, c, d y e; 4: c.

Comentario: en el contexto de un paciente trasplantado e inmunosuprimido, los siguientes datos orientaron al diagnóstico de sarcoma de Kaposi: presencia de lesiones nodulares infiltradas, crónicas y asintomáticas; ausencia de nódulos subcutáneos dolorosos o de tipo angioma; ausencia

de fiebre y de epidemiología compatibles con patología infecciosa (*Bartonella* o micobacterias). La biopsia confirmará la sospecha clínica. Complementan el estudio del paciente: rutina de laboratorio completa, videoendoscopia digestiva alta y tomografía axial computada de tórax, abdomen y pelvis, con el fin de descartar su extensión visceral y estadificar la enfermedad. El compromiso visceral asienta principalmente en ganglios

linfáticos, pulmón y tracto gastrointestinal y, en menor medida, afecta hígado y bazo. Generalmente es suficiente la disminución de la dosis de los inmunosupresores o el cambio del esquema inmunosupresor para la regresión de las lesiones. En estadios avanzados puede asociarse tratamiento quimioterápico con antraciclina liposomales.

Bibliografía

- Einollahi B. Kaposi Sarcoma After Kidney Transplantation, *Transplantation*, 2007, 1:2-11.
- Balasubramanian P., Mehmi M., Abdullah A., Moritz Kaposi-Beyond his sarcoma, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2007, 56: AB34.
- Schwartz R., Micali G., Nasca M., Scuderi L. Kaposi sarcoma: a continuing conundrum, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008, 59:179-206.
- Paghdal K., Schwartz R. Sirolimus (rapamycin): From the soil of Easter Island to a bright future, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2007, 57: 1046-1050.