

HLA en pacientes con asociación de lupus-psoriasis familiar

HLA patients with an association of familial lupus-psoriasis

Baltazar Ángel Paniagua¹, María Estela Fiad², Alicia Sylvina Quenardelle³, Manuel Fernando Giménez⁴, Patricia María Fabiana Motta⁵ y Alicia María Habegger de Sorrentino⁶

Resumen

Lupus y psoriasis son enfermedades autoinmunes de etiología multifactorial, en las que intervienen factores genéticos y no genéticos. Dentro de los factores genéticos, el más estudiado ha sido el antígeno leucocitario humano (HLA) o complejo mayor de histocompatibilidad, en la región del cromosoma 6. Presentamos los HLA de pacientes de tres generaciones en una familia con diferentes formas de lupus cutáneo, dos de ellos asociados con psoriasis, y los comparamos con 7 individuos sanos de la misma familia. No se encontró un HLA que confiera susceptibilidad o protección en relación con estas patologías. (Dermatol Argent 2009;15(3):196-199).

Palabras clave: HLA, asociación genética, lupus, psoriasis.

Abstract

Lupus and psoriasis are autoimmune diseases with multifactorial etiology, in which genetic and non-genetic factors intervene. Among the most commonly studied genetic factors is the Human Leukocyte Antigen (HLA) or Major Histocompatibility Complex in the region of chromosome 6. We analysed HLA along three generations of patients having different forms of cutaneous lupus, all in the same family. Two of them had psoriasis as well. Results were compared using seven healthy members of the same family as controls. We did not find HLA with greater susceptibility or protection in relation to these diseases. (Dermatol Argent 2009;15(3):196-189).

Key words: HLA, genetic association, lupus, psoriasis.

Fecha de recepción: 14/4/09 | **Fecha de aprobación:** 23/4/09

1. Médico concurrente de 5º año.
2. Jefa de trabajos prácticos de la Cátedra de Dermatología, de la Universidad Nacional del Nordeste.
3. Instructora de la Concurrencia de Dermatología.
4. Profesor titular de la Cátedra de Dermatología, de la Universidad Nacional del Nordeste y Jefe de Docencia e Investigación de la Concurrencia en el Centro Dermatológico "Manuel María Giménez".
5. Médica del Servicio de Histocompatibilidad.
6. Jefa del Servicio de Histocompatibilidad del Hospital "Julio C. Perrando". Resistencia. Provincia del Chaco. Rep. Argentina.

Correspondencia

Baltazar Angel Paniagua: Pasaje Bertaca 870 - Resistencia - Chaco - Rep. Argentina.
Tel.: 03722689337 | e-mail: baltazarpaniagua@hotmail.com

Introducción

El lupus es una patología autoinmune con una ocurrencia de 2,6 casos cada 100.000 habitantes, de reconocida predisposición genética.¹ El espectro clínico es variable; se observan desde formas cutáneas, como lupus eritematoso discoide (LED), hasta formas sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico (LES), rápidamente progresivo y con compromiso multiorgánico, que se asocian a HLA DR2 y DR3.²⁻³

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta del 1 al 3% de la población mundial.¹ Tiene base genética, patogenia inmune y la influencia de múltiples factores que determinan desde formas leves con placas eritematoescamosas aisladas hasta una variante generalizada eritrodérmica con compromiso articular en algunos casos.

Sólo un locus ha sido confirmado para susceptibilidad a psoriasis (PSORS1), localizado en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), en el cromosoma 6.⁴ Múltiples alelos de HLA han sido asociados a psoriasis: HLA-A1, A2, B13, B17, Cw6, DR7 y DQ.⁵

Este trabajo tiene como objetivo observar el genotipo y el fenotipo de pacientes con lupus cutáneo y psoriasis asociados, que sugieran la susceptibilidad a padecer estas patologías, *versus* individuos sanos de una misma familia y compararlos con la bibliografía actual.

Casos clínicos

Caso 1

Paciente de 61 años, sexo masculino. Comenzó hace 30 años con placas eritematosas de bordes netos y atrofia folicular localizadas en pabellón auricular y cara (**Foto 1**).

Histopatología: se observa infiltrado linfocitario ubicado en la dermis con predominio perivascular y perianexial.

Diagnóstico compatible con LED.

Laboratorio: factor antinuclear (FAN) y anticuerpo anti-DNA: negativo.

Tratamiento: recibió tratamiento con hidroxiquina 6 mg/kg/día y fotoprotección que cumplió en forma irregular.

Evolución: hace tres años presenta placas eritematoescamosas en cuero cabelludo y codos (**Foto 2**) acompañadas de artralgia de manos.

Se realiza nuevo examen histopatológico que informa: paraqueratosis gruesa laminar y acantosis psoriasiforme que encierran microabscesos de Munro.

Diagnóstico compatible con psoriasis.

Laboratorio: factor reumatoideo (FR) negativo, FAN y anti-DNA negativos.

Radiografía de manos: osteólisis proximal falángica. Se inicia tratamiento con metotrexato (MTX) 15 mg/semana y ácido fólico, con buena respuesta.

Tipificación genética:

Haplotipo HLA:

A* 01-B* 1517-DRB1*13-DQB1*0604

A* 23-B* 1503/1554-DRB*11-DQB1*0301,0309,0313

Caso 2

Paciente de 24 años, sexo masculino. Al examen físico presenta placas eritematosas infiltradas con cicatriz cribiforme en ambas regiones preauriculares, de tres años de evolución (**Fotos 3 y 4**).

Histopatología: infiltrado linfocitario en todo el espesor de la dermis, perivascular, perianexial, intersticial y difuso.

Diagnóstico compatible con lupus tímido.

Laboratorio: FAN y anticuerpo anti-DNA negativo.

Tratamiento: hidroxiquina 6 mg/kg/d y fotoprotección, con buena respuesta.

Tipificación genética:

Haplotipo- HLA:

A* 01-B* 1517-DRB1*13-DQB1*0604

A* 31-B* 3543-DRB*04-DQB1*0302

Caso 3

Paciente de 14 años, sexo femenino, comienza hace 2 años con placas eritematosas de bordes netos con

Foto 1. Caso 1. Placas eritematoescamosas en frente y atrofia folicular localizadas en mejillas y nariz.



Foto 2. Caso 1. Placas eritematoescamosas en codo.

cicatriz cribiforme localizadas en mejillas y nariz (**Foto 5**). En región interescapular presenta placas eritematoescamosas (**Foto 6**).

Histopatología (mejilla): hiperqueratosis, granulosis en área suprabasal. Membrana basal conectiva engrosada y ondulada.

Diagnóstico compatible con (LED).

Histopatología (región interescapular): paraqueratosis con pústula espongiiforme de Kogoj, acantosis por elongación de pliegues epidérmicos que se interdigita con papilas dérmicas.

Diagnóstico compatible con psoriasis.

Laboratorio: FAN y anti-DNA negativo.

Tratamiento: hidroxiquina 6 mg/kg/día y protección solar.

Tipificación genética:

Haplotipo HLA:

A* 32B* 18-DRB1*04-DQB1*0302

A* 31-B* 3543-DRB*04-DQB1*0302

Comentario

La psoriasis y el lupus son 2 enfermedades de etiología multifactorial con base genética muy importante. Una variedad de genes estarían comprometidos en ellas, y los factores ambientales juegan un rol principal en el desarrollo de estas patologías. En algunos casos se encuentra asociación familiar.



Foto 3. Caso 2. Placas eritematosas infiltradas, con cicatriz cribiforme en región preauricular izquierda.



Foto 4. Caso 2. Placas eritematosas infiltradas, con cicatriz cribiforme en región preauricular derecha.

Existe escasa bibliografía de la asociación de lupus-psoriasis, sobre todo con lupus cutáneo. Al realizar su examen encontramos que a mediados de siglo XX se publican estudios de observación clínica; luego, con el desarrollo de nuevos conocimientos, se comienzan a comunicar asociaciones de HLA en el cromosoma 6 y, en los últimos años, se han hallado genes resistentes a ambas entidades. La primera serie sobre la ocurrencia de esta asociación en una misma familia fue publicada en 1962, en 4 integrantes de ella: 2 con psoriasis, 1 con LED y 1 con pitiriasis rubra pilaris.⁶ En otro trabajo, de 1964, se analizaron 520 casos de LES: el 0,6% se asoció con psoriasis.⁷ En 1980 se estudiaron 27 pacientes con lupus y psoriasis, de los cuales 4 familiares tenían antecedentes de psoriasis y 2 de lupus.¹ En 1984, Hays y cols. aportan 4 pacientes con LES y psoriasis, pero no consanguíneos; y por último en 2003, Astudillo y cols. comunicaron 3 casos de pacientes con LES y psoriasis.⁸⁻⁹ En 1993 se describió, en 91 pacientes con HLA B8, DR3, DQ6 y C4A, un aumento del riesgo relativo de desarrollar LES.¹⁰ En 1996 se observó en 124 pacientes con psoriasis que la asociación A2,B13, Cw6,DR7,DQA1*0201 y A1,B17,Cw6,DR7,DQA1*0201 conlleva mayor riesgo de contraer la enfermedad.⁵ La psoriasis se asocia a partir de 1999 al cromosoma 1 y luego a los cromosomas 4, 5, 6, 9,17,19 y 20.^{4,11-16}

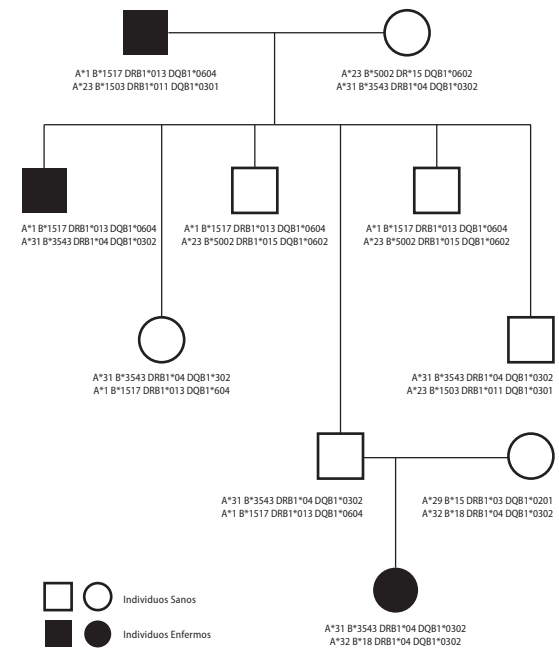


Gráfico 1. Esquema de la tipificación genética familiar, de 3 generaciones.

La región más estudiada es el complejo mayor de histocompatibilidad en el cromosoma 6, con mayor susceptibilidad para psoriasis.⁴ En el cromosoma 5, una citoquina sugiere susceptibilidad no solo para psoriasis sino también para enfermedad de Crohn y artritis reumatoidea.¹³ El locus 20p13 predispone para psoriasis independientemente del cromosoma 6 y también para otras enfermedades inflamatorias como el asma y la dermatitis atópica.⁴ El lupus, a partir del 2001, se asoció al cromosoma 1 y en sucesivos trabajos a los cromosomas 2, 3, 4, 10, 13, 16, 18 y 20.¹⁷⁻²¹ Al principio predominaban las comunicaciones clínicas que trataban de asociar variantes fenotípicas con datos filiatorios. El comienzo de los estudios genéticos anunciaba el descubrimiento del gen responsable y con ello la cura definitiva para estas patologías. Pero esto no fue así, el patrón de herencia aún sigue siendo incierto. No obstante, se ha avanzado mucho en el pronóstico y tratamiento, que se ha logrado con pequeños aportes, como el nuestro. No hemos encontrado en la bibliografía consultada un estudio sobre lupus cutáneo y psoriasis en una misma familia en tres generaciones sucesivas. Con respecto a los HLA realizados a nuestros pacientes, ninguno mostró asociación con susceptibilidad o protección a desarrollar estas enfermedades cuando fueron comparados con los individuos sanos consanguíneos.

Foto 5. Caso 3. Placas eritematosas de bordes netos con cicatriz cribiforme localizadas en mejillas y nariz.



Foto 6. Caso 3. Placas eritematoescamosas en región interescapular, algunas con centro claro.

Esto sugiere probablemente que el HLA no sería el principal factor comprometido en el desarrollo de estas patologías y es esperable que otros genes en este u otro cromosoma sean los responsables. Esto motivaría el desarrollo de futuras investigaciones.

Referencias

1. Millns J, Muller S. The Coexistence of Psoriasis and Lupus Erythematosus. *Arch Dermatol* 1980;116:658-663.
2. Eroglu G, Kohler P. Familial systemic lupus erythematosus: the role of genetic and environmental factors. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002;61:29-31.
3. Rood M, Van Krugten M, Zanelli E, Van Der Linden M, et al. TNF-308A and HLA- DR3 alleles contribute independently to susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 1999;43:129-134.
4. Lesueur F, Lefèvre C, Has C, Guilloud-Bataille M, et al. Confirmation of psoriasis Susceptibility loci on chromosome 6p21 and 20p13 in French families. *J Invest Dermatol* 2007;127:1403-1409.
5. Ikäheimo I, Silvennoinen-Kassinen S, Karvonen J, Järvinen T, et al. Immunogenetic profile of psoriasis vulgaris: Association with haplotypes A2,B13,Cw6,DR7,DQA1*0201 and A1,B17,Cw6,DR7,DQA1*0201. *Arch Dermatol Res* 1996;288:63-67.
6. Lerner M, Braverman I. Psoriasis, Lupus Erythematosus, and Pityriasis Rubra Pilaris. *Arch Dermatol* 1962;85:109-110.
7. Dubois E, Tuffanelli D. Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *JAMA* 1964;190:104-111.
8. Hays S, Camisa C, Luzar M. The coexistence systemic lupus erythematosus and Psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:619-622.
9. Astudillo L, Sailer L, Barreiro M, Dahan S, et al. Psoriasis and systemic Lupus erythematosus: a rare association with specific therapeutic problems. *Ann Med Interne* 2003;154:3-6.
10. Goldstein R, Sengar D. Comparative studies of the major histocompatibility complex in French Canadian and non-French Canadian Caucasians with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993;36:1121-1127.
11. Capon F, Novelli G, Semprini S, Clementi M, et al. Searching for psoriasis susceptibility genes in Italy: genome scan and evidence for a new locus on chromosome 1. *J Invest Dermatol* 1999;112:32-35.
12. Sagoo G, Tazi-Ahnini R, Barker J, Elder J, et al. Meta-analysis of genome-wide studies of psoriasis susceptibility reveals linkage to chromosome 6p21 and 4q28-q31 in Caucasian and Chinese Hans population. *J Invest Dermatol* 2004;122:1401-1405.
13. Friberg C, Björck K, Nilsson S, Inerot A, et al. Analysis of chromosome 5q31-32 and psoriasis: confirmation of a susceptibility locus but no association with SNPs within SLC22A4 and SLC22A5. *J Invest Dermatol* 2006;126:998-1002.
14. Sun L, Li W, Yang S, Fan X, et al. Evidence for a novel psoriasis susceptibility locus at 9q33-9q34 in Chinese Hans. *J Invest Dermatol* 2007;127:1140-1144.
15. Speckman R, Wright Daw J, Helms C, Duan S, et al. *Hum Genet* 2003;112:34-41.
16. Hensen P, Windemuth C, Hüffmeier U, Rüschemdorf F, et al. Association scan of the novel psoriasis susceptibility region on chromosome 19:evidence for both susceptible and protective loci. *Exp Dermatol* 2003;12:490-496.
17. Chen J, Wang C, Lu S, Chou Y, et al. Association of apoptosis-related Microsatellite polymorphisms on chromosome 1q in Taiwanese systemic lupus erythematosus patients. *Clin Exp Immunol* 2006;143:281-287.
18. Cantor R, Yuan J, Napier S, Kono N, et al. Systemic lupus erythematosus genome scan: support for linkage at 1q23, 2q33, 16q12-13, and 17q21-23 and novel evidence at 3p24, 10q23-24, 13q32 and 18q22-23. *Arthritis Rheum* 2004;50:3203-3210.
19. Xing C, Gray-McGuire C, Kelly J, Garriot P, et al. Genetic linkage of systemic lupus erythematosus to 13q32 in African American families with affected male members. *Hum Genet* 2005;118:309-321.
20. Johansson C, Krijánsdóttir H, Gröndal G, Steinsson K, et al. Characterization of a susceptibility locus for SLE, SLEB5, on chromosome 4p14-13. *Scand J Immunol* 2006;64:308-313.
21. Gaffney P, Langefeld C, Graham R, Ortmann W, et al. Fine-mapping chromosome 20 in 230 systemic lupus erythematosus sib pair and multiplex families: evidence for genetic epistasis with chromosome 16q12. *Am J Genet* 2006;78:747-758.