

Epidemiología. Diferencias étnicas en la esclerosis sistémica

Jorge Rojas-Serrano

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Tlalpan. México.

Resumen

El objetivo de esta revisión es analizar las diferencias en la epidemiología, las manifestaciones clínicas y la gravedad de la esclerosis sistémica en los diferentes grupos étnicos. La revisión se limita a la esclerosis sistémica en su variedad difusa y limitada.

Se seleccionó los artículos más relevantes del tema y se presenta la información en 3 apartados: diferencias en la epidemiología de la esclerodermia entre grupos étnicos diferentes; diferencias en la expresión clínica de la enfermedad entre grupos étnicos diferentes, y factores que pudieran explicar esas diferencias.

De los grupos étnicos estudiados, los blancos tienen menores incidencia y prevalencia de la enfermedad. Además tienen menor frecuencia de manifestaciones inflamatorias y tienden a presentar con mayor frecuencia la variedad limitada de la esclerosis sistémica. Estas diferencias se ven reflejadas en la mejor supervivencia de los blancos respecto a otros grupos étnicos. Hasta el momento, no se ha logrado identificar el origen de estas diferencias.

Es probable que factores genéticos y ambientales sean la causa de las diferencias encontradas en la expresión de la enfermedad entre los diferentes grupos étnicos estudiados.

Palabras clave: Esclerosis sistémica difusa y limitada. Grupos étnicos. Diferencias en epidemiología y expresión clínica. Factores genéticos y ambientales.

Epidemiology. Ethnic differences in systemic sclerosis

To review the differences in the epidemiology, clinical manifestations, and severity of systemic sclerosis in different ethnic groups. This review considers only limited and diffuse forms of systemic sclerosis. The most relevant articles about ethnic differences in systemic sclerosis were selected. The information is presented in three sections: differences in the epidemiology of systemic sclerosis between ethnic groups;

differences in clinical manifestations between ethnic group, and factors that may explain these differences. Of the different ethnic groups studied, whites have less incidence and prevalence of systemic sclerosis. Whites also have less frequency of inflammatory manifestations, and have a higher frequency of limited skin disease compared with other ethnic groups. These differences may result in the better survival of whites compared with no whites. The origin of these differences has not been discovered so far. It is probable that genetic and environmental factors may play a role in the expression of disease, producing the differences found among the ethnic groups.

Key words: Limited and diffuse systemic sclerosis. Ethnic groups. Differences in epidemiology and clinical manifestations. Genetic and environmental factors.

Introducción

La esclerosis sistémica (ES) o esclerodermia es una enfermedad crónica del tejido conjuntivo que se caracteriza por inflamación y fibrosis de la piel, los vasos sanguíneos, los tejidos osteomusculares y los órganos internos. Las manifestaciones clínicas y la gravedad de la enfermedad son variables, algunos pacientes tienen sólo acrosclerosis y fenómeno de Raynaud, y otros, por el contrario, tienen un curso agresivo con esclerodermia difusa y daño de órganos diana¹. También hay variabilidad en los autoanticuerpos presentes en los pacientes, que se correlacionan con algunas manifestaciones clínicas. Debido a esta variabilidad, es probable que el curso de la ES se modifique por factores genéticos o ambientales. El objetivo de este trabajo es revisar las diferencias en cuanto a la epidemiología de la enfermedad, las manifestaciones clínicas y la gravedad de la ES en los distintos grupos étnicos. Nos limitaremos a la ES tanto en su forma difusa como en la limitada² y omitiremos las formas localizadas de ES.

Diferencias en la epidemiología de la esclerosis sistémica en diferentes grupos étnicos

La ES es una enfermedad poco frecuente³ y sólo a partir de 1980 se contó con una definición uniforme de los casos⁴. En cuanto a las diferencias en la prevalencia y la in-

Correspondencia: Dr. J. Rojas-Serrano.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
Calzada de Tlalpan 4502. Sección XVI, Tlalpan. 14080 México DF. México.
Correo electrónico: jorroses@aol.com

cidencia de la ES entre los distintos grupos étnicos, el primer trabajo analizó la incidencia de la ES revisando todos los diagnósticos de los pacientes hospitalizados del condado de Shelby (Tennessee, Estados Unidos) de 1947 a 1968. Entre los hallazgos, se informó una incidencia mayor aunque no significativa en las mujeres jóvenes afroamericanas respecto a la de los blancos⁵. En otro estudio con similar metodología, Steen et al⁶ estudiaron la incidencia de la ES en el condado de Allegheny (Pennsylvania, Estados Unidos) en el período de 1963 a 1982. En ese estudio también se observó que las pacientes afroamericanas presentaban la ES a una edad menor que los blancos. En un estudio específicamente diseñado para evaluar las diferencias raciales entre mujeres afroamericanas y blancas en cuanto a la edad de inicio de la ES, la extensión, las manifestaciones clínicas, la incidencia y la supervivencia, Laing et al⁷ encontraron que las mujeres afroamericanas tenían mayor incidencia de ES que las mujeres blancas; estas pacientes tenían una media de edad al inicio de la enfermedad menor que las mujeres blancas (44,5 y 51,5 años; $p < 0,001$). Un estudio reciente⁸ fue diseñado para conocer la prevalencia, la incidencia, la supervivencia y las características clínicas de la ES en 3 condados de Detroit durante el período 1989-1991. Basados en 706 casos verificados de ES, la prevalencia inicial fue de 242 casos por millón, con una incidencia anual de 19,3 casos nuevos por millón. La prevalencia estimada fue mayor en mujeres que en varones y en negros que en blancos y el compromiso pulmonar fue casi el doble en negros. El promedio de supervivencia fue de 11 años. Todos esos estudios indican que los afroamericanos, principalmente las mujeres, tienen mayor incidencia de ES y a edad más joven que los blancos. La prevalencia de ES en poblaciones europeas o estadounidenses es de 2,1-25,3 casos por cada 100.000 habitantes⁹. En Estados Unidos, la prevalencia varía entre grupos étnicos. Arnett et al¹⁰ informaron que los miembros de la tribu Choctaw que viven en el estado de Oklahoma tienen una alta prevalencia de ES: 66/100.000 habitantes durante el período 1990-1994. Al estratificar a los miembros de este grupo étnico en indígenas Choctaw sin mestizaje y con mestizaje, la prevalencia en el primer grupo fue de 469/100.000 y en el segundo grupo, de 31/100.000 habitantes. En contraste, en los indígenas Choctaw que viven en otro estado, no se encontraron casos de ES a pesar de compartir haplotipos del complejo principal de histocompatibilidad (HLA). Estos hallazgos indican un papel importante de los factores ambientales en la ES.

Diferencias en la expresión clínica de la enfermedad entre grupos étnicos diferentes

En cuanto a la expresión clínica de la enfermedad, hay importantes diferencias entre los diferentes grupos étni-

cos. Los pacientes afroamericanos tienen mayor frecuencia de ES difusa, manifestaciones inflamatorias, hipertensión pulmonar, derrame pleural, miopatía, insuficiencia renal y fibrosis pulmonar grave que los blancos^{7,11,12}. Los indígenas Choctaw tienen una presentación clínica uniforme: el 88% tiene fibrosis pulmonar y anticuerpos antitopoisomerasa I positivos, además de una alta frecuencia de ES difusa¹⁰. De manera consistente, los blancos tienen menor frecuencia de enfermedad difusa cuando se los compara con otros grupos étnicos aparte de los afroamericanos, como son los "hispanos" (en su mayoría estadounidenses de origen mexicano), japoneses y tailandeses^{7,11,13}. Además, los blancos tienen una mayor frecuencia de anticuerpos anticentrómero y menor frecuencia de anticuerpos antitopoisomerasa I^{11,14,15} y menor frecuencia de anticuerpos contra Ro/ssa y anti-RNP que los pacientes afroamericanos¹⁵. Las diferencias en la expresión clínica de la enfermedad se pueden observar incluso en los pacientes que tienen el autoanticuerpo antitopoisomerasa I. Kuwana et al¹⁶ compararon a pacientes afroamericanos, japoneses e indígenas Choctaw, todos con antitopoisomerasa I. Nuevamente, los pacientes blancos tenían menor frecuencia de fibrosis pulmonar intersticial y mejores tasas de supervivencia que los demás grupos étnicos. La diferencia en la mortalidad fue principalmente por afección pulmonar en los otros grupos étnicos. Un aspecto importante es que, si bien todos eran antitopoisomerasa I positivos, los autoanticuerpos de los diferentes grupos étnicos diferían en el sitio de unión a la topoisomerasa I. La mayor supervivencia de los blancos respecto a los pacientes afroamericanos y otros grupos étnicos ha sido un hallazgo coherente con otros estudios^{17,18} y parece estar relacionado con la mayor frecuencia de enfermedad difusa en los no blancos y, por lo tanto, la mayor frecuencia de daño de órganos diana. En la ciudad de México¹⁹ se ha observado una menor frecuencia de crisis renales, daño grave de la piel (puntaje de la escala de Rodnan > 40) e insuficiencia cardíaca al compararlo con lo informado en una cohorte en que el 94% de la población era blanca²⁰.

Factores que podrían explicar las diferencias

No se ha identificado factores ambientales o socioculturales que puedan explicar las diferencias encontradas entre los diferentes grupos étnicos. Niert et al²¹ llevaron a cabo un estudio para determinar si el nivel educación, el sexo, la duración de la enfermedad y su clasificación influían en las manifestaciones clínicas. Después de ajustar a los pacientes afroamericanos y blancos por las variables anteriores, las diferencias entre las manifestaciones clínicas de ambos grupos étnicos persistían, lo que refuerza el concepto de que las diferencias clínicas y serológicas entre los diferentes grupos étnicos son

TABLA 1. Autoanticuerpos antitopoisomerasa I y anticentrómero, haplotipos HLA asociados y su asociación con el grupo étnico

Autoanticuerpo	Haplotipo HLA	Grupo étnico
Antitopoisomerasa I	DRB1*1101; *1104, DQA1*0501	Blancos
	DQB1*0301; DPB1*1301	Afroamericanos
	DRB1*1502; DQA1*0102; DQB1*0601	Japoneses
	DPB1*0901; DRB1*0803; DQA1*0102; DPB1*1301	
	DRB1*1104; DQA1*0501; DQB1*0301	Hispanos
	DRB1*1104; DQA1*0401; DQB1*0402	
Anticentrómero	DRB1*0101; DQA1*0101; DQB1*0501	Blancos
	DRB1*0401; DQA1*0101; DQB1*0301	
	DRB1*01; DQB1*0501	Hispanos
	DR1*04; DQB1*0501	

HLA: haplotipos del complejo principal de histocompatibilidad. Modificado de Simeon et al²³.

reales. Se ha encontrado diferencias en algunos aspectos entre los grupos étnicos, como el tratamiento de la ES, debido a que los afroamericanos e hispanos tienen un inadecuado control de la enfermedad; sin embargo, esto no puede explicar en su totalidad las diferencias clínicas e inmunológicas entre los diferentes grupos étnicos¹¹.

La variación genética podría explicar las diferencias. En un estudio de 3 cohortes se determinó que las familias con historia de un familiar con ES son más susceptibles a que otro integrante presente ES que las familias sin historia de ES; no obstante, el riesgo absoluto para cada miembro de la familia con antecedentes de ES es bajo (< 1%)²². En España, la mortalidad por ES es 4 veces la de la población general. El deterioro pulmonar y el renal son factores de riesgo independientes, asociados con disminución de la supervivencia. No se ha hecho estudios de HLA en esa población²³. En México, se analizaron los antígenos de clases I, II y III del complejo principal de histocompatibilidad en 41 pacientes mestizos mexicanos con ES, 113 familiares de primer grado y 85 controles. El HLA DR5 (DRB1*1104) confiere susceptibilidad a ES y se asoció con las formas difusas y limitadas de ES, pero no con el síndrome de CREST²⁴.

La concordancia de enfermedad es del 5,9% entre gemelos dicigotos y del 4,2% en monocigotos, pero la concordancia para anticuerpos antinucleares (1:40) fue del 90% en los monocigotos y de un 40% en los dicigotos; a títulos de 1:80, la concordancia fue del 70 y el

40%, respectivamente²⁵. Se han descrito también asociaciones entre alelos HLA, los diferentes grupos étnicos y patrones de autoanticuerpos²⁶ (tabla 1). Estos hallazgos indican que los factores genéticos son importantes en la patogenia de la ES; no obstante, tiene que haber factores ambientales que desencadenen el proceso de enfermedad en los sujetos con predisposición genética.

Conclusiones

Existen diferencias en la frecuencia y la gravedad de la enfermedad, y en el pronóstico en los diferentes grupos étnicos estudiados hasta el momento. Los blancos tienen una menor incidencia de ES, tienden a presentar la forma limitada de la enfermedad, tienen mayor supervivencia y menos manifestaciones inflamatorias, al compararlos con otros grupos étnicos. Es probable que factores genéticos y ambientales estén implicados en estas diferencias. Hasta el momento, no se ha logrado determinar el origen de las diferencias encontradas en los diferentes grupos étnicos.

Bibliografía

1. Medsger TA Jr. Systemic sclerosis (scleroderma): clinical aspects. En: Kopman WJ, editor. Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology. 14.^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 1590-624.
2. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets, and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988;15:202-5.
3. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003;29:239-54.
4. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1980;23:581-90.
5. Medsger TA, Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med*. 1971;74:714-21.
6. Steen VD, Oddis CV, Conte CG, Janoski J, Ziegler G, Medsger TA. Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania. *Arthritis Rheum*. 1997;40:441-5.
7. Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB, Mayes MD, Gallavan RH, Burns CJ, et al. Racial differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis Rheum*. 1997;40:734-42.
8. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2246-55.
9. Lawrence RC, Hochberg MC, Kelsey JL, McDuffe FC, Medsger TA, Felts WR, et al. Estimates of the prevalence of selected arthritic and musculoskeletal diseases in the United States. *J Rheumatol*. 1989;16:427-41.
10. Arnett FC, Howard RF, Tan F, Moulds JM, Bias WB, Durban E. Increased prevalence of systemic sclerosis in a native American tribe in Oklahoma. Association with an Amerindian HLA haplotype. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1362-70.
11. Reveille JD, Fischbach M, McNearney T, Friedman AW, Aguilar MB, Lisse J. Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparison of clinical sociodemographic, serologic and immunogenic determinants. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;30:332-46.
12. Steen VD, Conte C, Owena GR, Medsger TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1994;37:1283-9.
13. McNeilage LJ, Younuchaiyud U, Whittingham S. Racial differences in antinuclear antibody patterns and clinical manifestations of scleroderma. *Arthritis Rheum*. 1989;32:54-60.

14. Reveille JD, Durban E, Goldstein R, et al. Racial differences in the frequencies of scleroderma related autoantibodies. *Arthritis Rheum.* 1992;35:216-8.
15. Nietert PJ, Mitchell HC, Bolster MB, Shaftman SR, Tilley BC, Silver RM. Racial variation in clinical and immunological manifestations of systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2006;33:263-8.
16. Kuwana M, Kaburaki J, Arnett FC, Howard RF, Medsger TA, Wright TM. Influence of ethnic background on clinical and serological features in patients with systemic sclerodid and anti-DNA topoisomerase I antibody. *Arthritis Rheum.* 1999;42:465-74.
17. Medsger TA, Masi AT, Rodnan GP, Benedek TG, Robinson H. Survival with systemic sclerosis (scleroderma). A life table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. *Ann Intern Med.* 1971;75:369-76.
18. Nietert PJ, Silver RM, Mitchell HC, Shaftman SR, Tilley BC. Demographic and clinical factors associated with in hospital death among patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2005;32:1888-92.
19. Rojas-Serrano J, Codina-Velázquez H, Medrano-Ramírez G, et al. Low frequency of severe organ involvement in Mexican mestizo patients with systemic sclerosis with diffuse scleroderma. [en prensa].
20. Steen V, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2437-44.
21. Niet PJ, Mitchell HC, Bolster MB, Shaftman SR, Tilley B, Silver RM. Racial variation in clinical and immunological manifestations of systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2006;33:263-8.
22. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1359-62.
23. Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, Solans R, Selva A, Villar M. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:71-5.
24. Vargas-Alarcon G, Granados J, Ibanez de Kasep G, Alcocer-Varela J, Alarcon-Segovia D. Association of HLA-DR5 (DR11) with systemic sclerosis (scleroderma) in Mexican patients. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13:11-6.
25. Ferghali-Bostwick C, Medsger TA, Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1956-63.
26. Tan FK. Systemic sclerosis: the susceptible host (genetics and environment). *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29:211-37.