

## Lupus eritematoso sistémico: el lobo domado

No hay enfermedad que haya atraído la atención de más especialidades médicas que el lupus eritematoso sistémico (LES). Existen, a la primera quincena de junio de 2008, 50.969 referencias sobre LES en la base de datos Scopus, de las cuales 7.286 son revisiones. En el presente número de **MEDICINA & LABORATORIO** dos “lupólogos” reconocidos hacen una revisión de lo que es este síndrome [1]. Sin embargo, esta no es una revisión más, pues la experiencia de quienes la escriben, sustentada por el gran número de referencias propias, garantiza una actualización privilegiada, como si se tratara de una ronda médica en el Hospital Clínico de Barcelona, en donde laboran José Gómez-Puerta (colombiano) y Ricard Cervera (catalán), autores de la revisión.

El LES es el prototipo de las enfermedades autoinmunes no órgano específicas, y se caracteriza por un amplio espectro de manifestaciones clínicas que varían de un paciente a otro, lo que caracteriza su heterogeneidad. La etiología es multifactorial. Factores genéticos y medioambientales, principalmente, son responsables de la pérdida de la tolerancia inmune y el desencadenamiento de la respuesta inflamatoria autoinmune, la cual puede ser, a su vez, influenciada por otros factores tales como los endocrinos y socioeconómicos. Gómez-Puerta y Cervera los describen y resumen las características clínicas y terapéuticas del síndrome [1].

La primera parte de la revisión tiene que ver con la perspectiva histórica, en la cual los autores rescatan el origen del término “lupus” (lobo, en latín), acuñado entre el siglo XII y XIII por el médico italiano Rogerius Salernitanus [2]. Posteriormente, y luego de recordar los criterios diagnósticos, Gómez-Puerta y Cervera resumen su epidemiología.

Uno de los aspectos novedosos de la epidemiología de las enfermedades autoinmunes es la agrupación de características comunes y su agregación familiar, que ha permitido conglomerarlas como un solo rasgo fenotípico de “autoinmunidad” con manifestaciones diversas en función del órgano(s) o sistema(s) afectado(s) (tabla 1). Estas características comunes epidemiológicas tienen una sustentación fisiopatológica en la cual existen varias etapas infraclínicas que anteceden la aparición de los signos y síntomas clínicos [3]. En efecto, actualmente es posible predecir las enfermedades autoinmunes [4]. En el caso del LES, el antecedente familiar de enfermedad autoinmune en familiares de primer grado, la presencia de ciertos alelos de susceptibilidad (HLA-DRB1\*0301 y TNF2, principalmente) y la presencia en suero de autoanticuerpos específicos (anti-RNP, anti-Sm y anti-DNA) confieren un riesgo superior a 400% de desarrollar el síndrome en los años venideros a la determinación de estos factores, llamados precisamente de riesgo [4].

Se ha mencionado la alta heterogeneidad del LES, la cual es evidente entre pacientes y entre grupos de pacientes. Tal fenómeno se explica por el carácter genético complejo de la enfermedad. Esto significa que existen varios genes cuyo polimorfismo interactúa con factores medioambientales, los cuales en conjunto (genes y medio ambiente) son responsables tanto de la susceptibilidad a desarrollar el síndrome, como de la edad y forma de presentación del mismo. En población Latinoamericana, incluyendo la Colombiana, dos alelos de riesgo han sido confirmados: el HLA-DRB1\*0301 [5] y alelo -308 A del promotor del gen que codifica para el factor de necrosis tumoral alfa, conocido también este alelo como TNF2 [6]. No obstante,

**Tabla 1.** Características compartidas por las enfermedades autoinmunes que sustentan su origen común

- Autoinmunidad familiar. Agregación familiar de diversas enfermedades autoinmunes
- Poliautoinmunidad. El riesgo de padecer una segunda enfermedad autoinmune es inversamente proporcional a la edad de aparición de una primera
- Mayor prevalencia en mujeres en función de la edad de aparición de la enfermedad
- Los factores genéticos pueden ser comunes (por ejemplo, *HLA-DRB1*, *STAT4*, *BAK1*, *IRF5*, *CTLA4*)
- La severidad es inversamente proporcional a la edad de aparición de la enfermedad
- Los mecanismos fisiopatológicos son similares
- Los agentes medioambientales pueden ser afines para diversas enfermedades autoinmunes (por ejemplo, tabaquismo, infecciones)
- La mezcla racial (ancestría) y el gradiente latitudinal influyen en su presentación (edad de aparición y severidad)
- Signos y síntomas compartidos (autoanticuerpos como el factor reumatoide o los anticuerpos antinucleares, manifestaciones clínicas como el fenómeno de Raynaud, entre otros)
- Un mismo medicamento puede ser eficaz en varias enfermedades autoinmunes (por ejemplo, rituximab)

estos dos factores no son específicos del LES, ya que son factores de riesgo común para varias enfermedades autoinmunes. En efecto, los factores genéticos de las enfermedades autoinmunes son de dos tipos: unos comunes para varias de ellas y otros específicos [7].

Los factores medioambientales que favorecen el síndrome LES pueden ser divididos en infecciosos y no-infecciosos. Dentro de los primeros están el virus del Epstein-Barr y el citomegalovirus [8]. Dentro de los segundos, la luz ultravioleta y el cigarrillo son los más importantes [3, 9]. Estos factores medioambientales participan como “gatillo” de la enfermedad y de sus manifestaciones en individuos susceptibles (aquellos que poseen factores genéticos tanto comunes como específicos).

Gomez-Puerta y Cervera hacen una completa descripción de las principales manifestaciones clínicas del LES a la luz de la enorme experiencia adquirida con el proyecto “Euro-Lupus”, que consiste en el estudio prospectivo de una cohorte de 1.000 pacientes seguidos desde el inicio del síndrome [10]. De las características observadas en sus pacientes se resalta cómo la prevalencia de éstas varía con el curso del LES. Particular énfasis se hace de la nefritis lúpica, uno de los factores de supervivencia más importantes. La prevalencia de la nefritis lúpica en el proyecto “Euro-Lupus” es significativamente menor que la observada en población Latinoamericana, incluida la colombiana, en donde ésta es del 52,5% [11, 12]. El Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL), observó que la nefritis lúpica es significativamente más frecuente en mestizos y afro-latinoamericanos que en blancos; que la falla renal aguda o crónica y la hipertensión arterial son más frecuentes en mestizos que en blancos y que los afro-latinoamericanos presentan una frecuencia significativamente mayor de síndrome nefrótico en comparación con la población blanca [12]. Esto indica que la ancestría y el gradiente latitudinal juegan un papel muy importante en las manifestaciones clínicas del LES (tal como ocurre en otras enfermedades autoinmunes) (tabla 1).

Es importante recalcar que si bien cerca del 80% de la nefritis lúpica aparece en el primer año del síndrome, ésta se puede presentar en cualquier etapa de la evolución. Por esta razón la toma de la presión arterial, el citoquímico de orina y el perfil lipídico no pueden faltar en la evaluación regular de pacientes con LES. Recientemente hemos descrito la nefritis lúpica tardía como aquella que aparece luego de 5 años de evolución del LES independientemente de la edad de aparición de los primeros síntomas [13]. Ésta se caracteriza por su asociación al síndrome de Sjögren secundario, al compromiso pulmonar y al síndrome antifosfolípido [13].

Finalmente, esta revisión nos pone al día en los tres frentes terapéuticos del LES y en las medidas prácticas de reducción y prevención de los efectos indeseables de los inmunosupresores, incluyendo los glucocorticoides. Nos recuerdan Gómez-Puerta y Cervera que el tratamiento del LES es individualizado: no se tratan enfermedades sino enfermos. Del lobo se dirá entonces que al cabo de los siglos ha sido domado.

**Juan-Manuel Anaya, MD, D.Sc (c).**

Médico especialista en Medicina Interna y Reumatología

Profesor Titular Corporación para Investigaciones Biológicas y Universidad del Rosario

Estudiante de Doctorado, Facultad de Biología, Universidad de Antioquia

Correo electrónico: anayajm@gmail.com

Medellín, Colombia, junio 2008

## Bibliografía

1. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Lupus eritematoso sistémico. *Medicina & Laboratorio* 2008; 14: 311-323.
2. Iglesias-Gamarra A. Historia del lupus. Panamericana; Bogotá, 2003.
3. Anaya JM, Shoenfeld Y, Correa PA, García-Carrasco M, Cervera R. Autoinmunidad y Enfermedad Autoinmune. Medellín, Corporación para Investigaciones Biológicas, 2005.
4. Ortega-Hernández OD, López-Guzmán S, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Predicción de las enfermedades autoinmunes: mito, realidad y riesgo. *Med* 2008; 16: 57-74.
5. Castaño-Rodríguez N, Díaz-Gallo LM, Pineda-Tamayo R, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Meta-analysis of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 polymorphisms in Latin American patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 322-330.
6. Lee YH, Harley JB, Nath SK. Meta-analysis of TNF-alpha promoter -308 A/G polymorphism and SLE susceptibility. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 364-371.
7. Anaya JM, Gomez LM, Castiblanco J. Is there a common genetic basis for autoimmune diseases? *Clin Dev Immunol* 2006; 13: 185-195.
8. Barzilai O, Sherer Y, Ram M, Izhaky D, Anaya JM, Shoenfeld Y. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in autoimmune diseases are they truly notorious? A preliminary report. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1108: 567-577.
9. Costenbader KH, Karlson EW. Cigarette smoking and systemic lupus erythematosus: a smoking gun? *Autoimmunity* 2005; 38: 541-547.
10. Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, Allegri F, Annunziata P, Aydtug AO, et al. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the “Euro-Lupus Project”. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 180-186.
11. González Naranjo LA, Vásquez Duque GM, Uribe Uribe O, Ramírez Gómez LA. Nefropatía lúpica. Presentación clínica, clasificación y tratamiento. *Rev Colomb Reumatol* 2006; 13: 307-333.
12. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among “Hispanics”. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 1-17.
13. Varela DC, Quintana G, Somers EC, Rojas-Villarraga A, Espinosa G, Hincapié ME, et al. Delayed lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1044-1046.