



TEMA 1 -2021:

Rol del Staphylococcus aureus en la patogénesis del Lupus Eritematoso Sistémico

Recibido: 13/11/2019

Aceptado: 18/02/2021

¹ Gabriel Calderón Valverde Rita

² Daniel Casares Fallas2

¹ Médico y Cirujano. Universidad de Costa Rica. gabrielcald@gmail.com

² Médico y Cirujano. Residente de Medicina Interna, Universidad de Costa Rica. Hospital San Juan de Dios. dcasaresf@hotmail.com

Resumen

La patogénesis de las enfermedades autoinmunes, entre ellas el Lupus Eritematoso Sistémico, implica una compleja interrelación multifactorial difícil de elucidar. Múltiples agentes infecciosos han sido vinculados en la ecuación, no obstante, no existe causante concreto asociado al desarrollo del Lupus. El rol del Staphylococcus aureus en la gestación de la desregulación inmunológica del Lupus es enigmático, sin embargo, existe evidencia que correlaciona sus superantígenos bacterianos con reacciones inmunológicas similares al Lupus; similarmente, aquellos pacientes con diagnóstico previo de Lupus, colonizados por dicho agente, presentan un fenotipo de la enfermedad asociado a mayores manifestaciones renales, cutáneas y articulares que asocian una mayor gama de seropositividad por distintos anticuerpos.

Abstract

Autoimmune diseases, including Systemic Lupus Erythematosus, bear a complex pathogenesis which encompasses complex reactions between various factors. A series of infectious agents have been associated with the development of the disease, nonetheless there's no definite culprit for Lupus' wrongdoings. Staphylococcus aureus' accountability around immune dysregulation continues to be enigmatic, nevertheless its bacterial superantigen has been correlated with SLE-like inflammation and already-diagnosed individuals colonized by the bacteria express a particular disease phenotype associated with greater cutaneous, renal and articular manifestations, as well as a broader spectrum of antibody seropositivity.

Palabras clave

Lupus Eritematoso Sistémico; LES; Patogénesis; Staphylococcus aureus; Saureus; Superantígeno; SAGs; Autorreactividad

Key words

Systemic Lupus Erythematosus; SLE; Pathogenesis; Staphylococcus aureus; S. aureus; Super-antigen; SAGs; Auto-reactivity

Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) corresponde a una enfermedad autoinmune caracterizada por la sobreproducción de autoanticuerpos dirigidos contra los ácidos nucleicos y sus proteínas de unión. La enfermedad deriva en inflamación crónica y manifestaciones multisistémicas diversas, las que varían desde cuadros graduales, insidiosos y progresivos hasta eventos fulminantes y fatales^(1,2).

La patogénesis del LES es compleja y abigarrada e involucra a pacientes con una predisposición genética de base, en el contexto de catalizadores ambientales o estocásticos que conllevan a la activación del sistema inmune innato y linfocitos T y B autorreactivos⁽²⁾.

Las infecciones virales, bacterianas o parasíticas se consideran dentro de los factores de riesgo ambientales implicados en la pérdida de la autotolerancia y la desregulación en la función inmunológica. Los agentes etiológicos mayormente asociados corresponden a los virus, entre ellos el Epstein-Barr, el Citomegalovirus, los virus de Herpes humano tipo 7 y 8, el virus de Papiloma Humano, el Dengue, el virus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1) y el VIH^(2,3).

Recientemente, existe un aumento en el interés acerca del rol del microbioma intestinal y dérmico en la patogénesis del LES⁽⁴⁾. Se han realizado múltiples estudios que asocian al Staphylococcus aureus con la patogénesis de múltiples condiciones autoinmunes, entre ellas la Esclerosis Múltiple, el síndrome de Guillain-Barré, la hepatitis autoinmune, las vasculitis ANCA, la nefropatía por IgA, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante⁽⁵⁾. siguiente artículo intenta orientar acerca del posible rol del Staphylococcus aureus en la patogénesis de la enfermedad y los mecanismos fisiopatológicos asociados.

Materiales y métodos

El artículo fue realizado a partir de una revisión de las bases de datos de PubMed, ScienceDirect y de la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS).

Discusión

Existe un diverso grupo de mecanismos fisiopatológicos asociados a la patogénesis infecciosa del LES. La mayoría de las teorías propuestas gira alrededor de la activación de linfocitos T y B autorreactivos.

- **Tabla 2.** Características clínicas e inmunológicas de los pacientes con LES y colonización por S.aureus⁽⁴⁾

Etiopatogénesis	Mecanismo
Imitación molecular	Activación de células T autorreactivas por epítomos estructuralmente similares a proteínas propias
Superantígenos virales y bacterianos	Activación masiva de Linfocitos mediante Superantígenos.
Propagación de epítomos	Aumento en la presentación de un mismo antígeno que conlleva a la activación de Linfocitos autorreactivos
Activación de espectadores	Expansión y división de células T previamente activadas en un sitio con inflamación.
Alteración de la apoptosis	Material nuclear no digerido genera señales sobre células B autorreactivas con la subsecuente producción de anticuerpos antinucleares.

Inicialmente, se ha propuesto que muchos de los agentes infecciosos involucrados, incluyendo el *S.aureus*, contienen estructuras protéicas con potencial antigénico, o epítomos, que guardan una cercana relación estructural con antígenos del propio cuerpo. La semejanza entre los antígenos patogénicos y los autoantígenos induce una desorientación del sistema inmunológico, la cual culmina en una respuesta autoinmune⁽¹⁾.

Por otro lado, existen teorías que asocian a los superantígenos bacterianos (SAGs) como iniciadores en la activación de los linfocitos autorreactivos. Los SAGs corresponden a moléculas protéicas con propiedades inmunológicas únicas; su unión al Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II (HLA-II) y al Receptor de Células T (TCR) induce una activación inmune masiva con una liberación excepcional de citoquinas (6). Se estima que un 50-60% de los Linfocitos T CD4+ o CD8+ expuestos a los superantígenos van a llevar a cabo una activación inmunológica, en comparación a que solo 1 de cada 105 o 106 serán activados por antígenos convencionales⁽⁷⁾.

Uno de los ejemplos mejor descritos entre la interacción del *S.aureus* y el proceso de autoinmunidad se ha realizado en estudios en la vasculitis sistémica de Granulomatosis con Poliangeítis (GPA). En este caso, se ha observado que un 63% de los pacientes con diagnóstico de GPA son portadores nasales de *S. aureus*, lo que se asocia con mayor actividad de la enfermedad y un aumento en la tasa de recaídas. Ciertas moléculas como los SAGs, las hemolisinas, el ácido teicóico o secuencias cortas de ADN se han asociado con interacciones inmunológicas que propician autorreactividad de células T, monocitos y granulocitos neutrófilos⁽⁵⁾.

En un estudio realizado por Chowdhary et al. se expuso de forma crónica a un grupo de ratones genéticamente predisuestos a desarrollar reacciones inflamatorias similares a LES - determinado por su expresión de HLA – DQ6, DQ8 o DQ3 – a microdosis de superantígeno de *S.aureus*. Al final del estudio, la totalidad de ratones expuestos a los SAGs presenta-

ban positividad para Anticuerpos Antinucleares (ANA) y niveles significativamente elevados de Anticuerpos anti-ADN de doble cadena (Anti-dsDNA) y Anticuerpos Anti-Smith (Anti-Sm) en comparación al grupo control. Similarmente, dichos animales, presentaban hallazgos histológicos semejantes a aquellos presentes en pacientes con LES: infiltración mononuclear periglomerular y perivascular, asociados a depósitos glomerulares de inmunocomplejos y complemento⁽⁷⁾.

Se propone que en sujetos colonizados por *S.aureus* se presenta una absorción sistémica crónica de diversos superantígenos. El reconocimiento inmunológico de dichos SAGs conlleva a la activación masiva de clones de Linfocitos T CD4+ y CD8+, incluyendo aquellas compuestas por Linfocitos autorreactivos – principalmente en individuos con una predisposición genética mediada por las características de su HLA clase II⁽⁷⁾.

La señalización del HLA clase II, a causa de los SAGs, en células presentadoras de antígenos resulta en una elevación de la Interleucina 12 (IL-12) y el Interferón gamma (IFN- γ), propiciando una respuesta tipo Th1 muy similar a la documentada en el LES⁽⁷⁾.

Aproximadamente un 30% de individuos en la población general se encuentran colonizados por *S. aureus*; la mayoría de estas colonizaciones son intermitentes y tan solo un 20% persistente. Un estudio realizado por Conti et al, comparó la prevalencia de colonización nasal por *S. aureus* en pacientes con LES contra pacientes sanos; asimismo, se compararon las características clínicas e inmunológicas de los pacientes con LES colonizados (SA+) vs los pacientes con LES libres de *S. aureus* (SA -)⁽⁴⁾.

A lo largo del estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la prevalencia de colonización nasal por *S. aureus* en pacientes sanos versus aquellos pacientes con un diagnóstico previo de LES. Sin embargo, sí se evidenciaron múltiples diferencias clínicas e inmunológicas entre los pacientes SA+ y los SA -⁽⁴⁾.

Tabla 2. Características clínicas e inmunológicas de los pacientes con LES y colonización por S.aureus⁽⁴⁾

Características	
Clínicas	↑ Manifestaciones Renales
	↑ Manifestaciones cutáneas
	↑ Manifestaciones articulares
	↑ Tendencia a enfermedad persistentemente activa
Inmunológicas	▲ Anti-dsDNA
	▲ Anti-Sm
	▲ Anti-SSA
	▲ Anti-SSB
	▲ Anti-RNP
Tratamiento	Requerimientos de glucocorticoides

Conclusiones

El desarrollo de enfermedades autoinmunes como el LES, involucra un diverso número de factores poligénicos, ambientales y aleatorios que no se encuentran totalmente dilucidados. Algunas teorías exponen a los factores infecciosos como importantes catalizadores de la inmunopatogénesis de la enfermedad. El S.aureus, y en particular sus toxinas superantigénicas, funcionan como intensos activadores del sistema inmunológico y conllevan a reacciones inflamatorias semejantes a aquellas observadas en pacientes con el diagnóstico de LES.

Asimismo, los pacientes con diagnóstico de LES que se encuentran colonizados por el S. aureus presentan características fenotípicas distintas – caracterizadas por mayor positividad de varios autoanticuerpos, mayor actividad de la enfermedad en órganos vitales como el riñón y mayores requerimientos de esteroides para el control de la enfermedad – en comparación a aquellos pacientes libres del microorganismo.

A pesar de las manifestaciones clínico-inmunológicas asociadas a la colonización del S. aureus, no existe un claro nexo de causalidad entre la presencia del microorganismo y el desarrollo de la enfermedad. En tanto, es necesario realizar estudios que logren discernir sobre el impacto de esta bacteria en pacientes con predisposición al desarrollo de condiciones autoinmunes o en los pacientes con el diagnóstico de LES

Bibliografía

1. Rigante D Mazzone M Esposito S. *The cryptic interplay between systemic lupus erythematosus and infections*. Autoimmun Rev 2014;13(2):96-102.
2. Choi J Kim S Craft J. *The pathogenesis of systemic lupus erythematosus—an update*. Curr Opin Immunol 2012;24(6):651-657.
3. Nelson P Rylance P Roden D Trela M Tugnet N. *Viruses as potential pathogenic agents in systemic lupus erythematosus*. Lupus 2014;23(6):596-605
4. Conti F Ceccarelli F Iaiani G et al. *Association between Staphylococcus aureus nasal carriage and disease phenotype in patients affected by systemic lupus erythematosus*. Arthritis Res Ther 2016;18(1).
5. Seyyed Mousavi M Mehramuz B Sadeghi J et al. *The pathogenesis of Staphylococcus aureus in autoimmune diseases*. Microb Pathog 2017;111:503-507.
6. Sähr A Förmer S Hildebrand D Heeg K. *T-cell activation or tolerization: the Yin and Yang of bacterial superantigens*. Front Microbiol 2015;6.
7. Chowdhary V Tilahun A Clark C et al. *Chronic Exposure to Staphylococcal Superantigen Elicits a Systemic Inflammatory Disease Mimicking Lupus*. J Immunol 2012;189(4):2054-2062.

Declaración de conflicto de intereses

No existe conflicto de interés.