

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

Raul N. Ondarza Vidaurreta

Facultad de Medicina, UNAM e Instituto Nacional de Salud Pública, INSP
ondarza@unam.mx

LES es una enfermedad autoinmune crónica, donde el sistema inmunológico ataca a sus propias células produciendo inflamación y daño, debido a la unión de nuestros anticuerpos a las células del organismo y al depósito de complejos antígeno-anticuerpo.

El término lupus deriva del nombre latín para "lobo", debido a que el rostro inflamado del paciente adopta una similitud con la cara de este animal. La enfermedad normalmente se exhibe en la nariz y en las mejillas; un eritema malar con forma de alas de mariposa. El término se atribuye al médico del siglo XII Rogerius, quien lo utilizó para describir el eritema malar clásico.

Puede afectar cualquier parte del organismo, los sitios más frecuentes son la piel (erupciones), el Sistema Nervioso Central, SNC (trastornos neuropsiquiátricos), los pulmones (serositis), articulaciones (artritis) y riñón (glomerulonefritis). Los trastornos de la sangre como la anemia y la trombocitopenia también pueden estar presentes.

La historia de esta enfermedad se puede dividir en tres periodos: clásico, neoclásico y moderno.

La medicación útil para el padecimiento se descubrió en 1894 cuando, por primera vez, se conoció que la quinina era una terapia efectiva. Cuatro años después, el uso de salicilatos en conjunción con la quinina muestra ser todavía más eficiente. Éste fue el mejor tratamiento disponible para los pacientes a mediados del siglo XX, hasta que Hench descubrió el efecto de los corticoesteroides en el tratamiento del LES.

¿Qué es?

El LES o lupus es una enfermedad autoinmune crónica, donde el sistema inmunológico ataca a sus propias células produciendo inflamación y daño, debido a la unión de nuestros anticuerpos a las células del organismo y al depósito de complejos antígeno-anticuerpo.

Puede afectar cualquier parte del organismo, los sitios más frecuentes son el corazón, las articulaciones, la piel, los pulmones, los vasos sanguíneos, el hígado, los riñones y el sistema nervioso.

El curso de la enfermedad es impredecible con períodos de crisis alternados con remisión, se presenta más comúnmente en los africanos y en las mujeres. Las primeras manifestaciones se observan frecuentemente entre los 15 y 45 años de edad. Hasta el momento no hay una cura, por lo que los síntomas se tratan principalmente con corticoesteroides e inmunosupresores.



(2013). Eritema malar con la forma típica de alas de mariposa [fotografía]. Tomada de <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lupusfoto.jpg#/media/File:Lupusfoto.jpg>

Etiología

El origen es desconocido; sin embargo, como se trata de una enfermedad autoinmune, hay distintos factores que pueden influir en el sistema inmunológico y provocar lupus.

La exposición a la luz solar podría ser un factor de la patología, ya que muchos individuos con lupus tienen fotosensibilidad a los rayos ultravioleta. Asimismo, las hormonas, en concreto los estrógenos femeninos (píldoras anticonceptivas), se han propuesto como causantes de la enfermedad al

acelerar su aparición en mujeres genéticamente predispuestas.

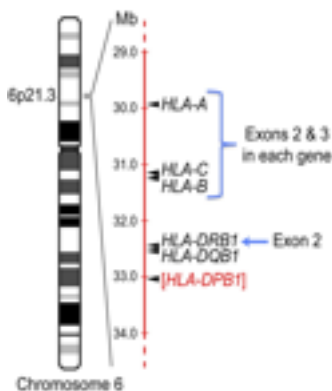
Mecanismos

Hay cuatro mecanismos por medio de los cuales se piensa que se desarrolla el lupus: genéticos, epigenéticos, ambientales y por medicamentos.

Genéticos

Las investigaciones indican que el lupus puede tener un vínculo genético, aunque varios genes necesitan verse afectados y los más importantes se localizan en el cromosoma 6. En el 95 % de los casos, la susceptibilidad genética al lupus está causada por múltiples genes y su identificación ha sido lenta, ya que parece que son diferentes los genes que participan en los variados grupos étnicos. A continuación, se mencionarán:

Genes *HLA* (*Human Leukocyte Antigen System*): debido a que el lupus es una enfermedad autoinmune, los científicos estudiaron primero los genes que controlan el sistema inmune; es decir, todos los de la familia HLA que se localizan en el brazo corto del cromosoma 6. Este cromosoma contiene, además del HLA, al gen *RUNX1* también llamado *AML1*, un factor de transcripción.



Deitiker, P. (2006). Mapa del locus HLA en el cromosoma 6 del humano. Tomada de <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:HLA.svg#/media/File:HLA.svg>

El *HLA* o Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), constituido por más de 100 genes y con un papel importante en el trasplante de órganos; cifra las proteínas de la superficie celular con propiedades antigénicas y se le divide en 3 clases:

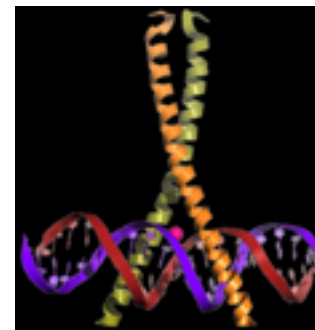
Genes *HLA* de la clase I: estos genes tienen muy poca relación con el lupus.

Genes *HLA* de la clase II: varios genes de este grupo están relacionados al lupus. En un estudio se les dividió en subtipos de acuerdo a varias pruebas sanguíneas, lo que permitió sugerir que no es una enfermedad, sino varias enfermedades parecidas.

Genes *HLA* de la clase III: varios genes de este grupo están relacionados al lupus, los *C4A*, *C2* y ciertas variantes de genes *TNF* elevan el riesgo en algunos grupos étnicos.

Estos genes pueden ser el resultado de una herencia aleatoria, ya que quienes padecen lupus tienen alterados los sitios del gen *RUNX-1*, que puede ser la causa de este padecimiento, encontrado también en personas con psoriasis y artritis reumatoide.

El gen *RUNX1* cifra la subunidad alfa de la proteína CREB (*Camp Response Element-Binding*) involucrada en la regulación de la hemopoyesis y en la supervivencia celular.



(2009). CREB. Tomada de <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:CREB.png#/media/File:CREB.png>

Las proteínas CREB son factores de transcripción, los cuales se unen a secuencias de ADN llamadas *elementos de respuesta Camp* y, por lo tanto, aumentan o disminuyen la transcripción de ciertos genes. Estas proteínas se expresan en varios animales incluyendo al hombre.

Genes del complemento

Menos del 5 % de los pacientes con lupus deben su susceptibilidad genética a un simple gen y varios de ellos se relacionan al "sistema del complemento" que es parte del sistema inmune.

Los genes *C1q* del cromosoma 1 algunas veces cifran una variante de la proteína *C1q* del complemento, la cual es menos eficiente que la usual. Las deficiencias de otras proteínas del complemento

indican también una relación con el lupus, las cuales son cifradas por los genes *C4A* y *C2* del cromosoma 6 y los genes *C1r* y *C1s* del cromosoma 12.

El gen *MBL2* del cromosoma 10 es la clave para una proteína que se une al azúcar manosa. En las poblaciones españolas y afroamericanas, ciertas variantes de este gen son más comunes en individuos con lupus.

Otros genes:

Al correlacionar el genoma humano con genes de lupus se encontró que una parte del brazo corto del cromosoma 1 fue positivo lo mismo que otras regiones de los cromosomas 2, 6, 14, 16 y 20.

Epigenéticos

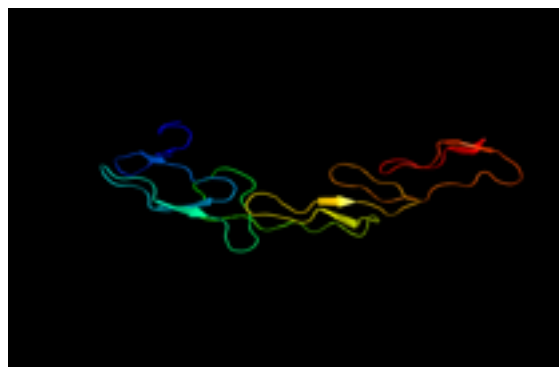
En primer lugar se deben tomar en cuenta los mecanismos epigenéticos que contribuyen al dimorfismo por género, ya que los genes relacionados con la inmunidad en el cromosoma X desmetilado acentúan la severidad del síndrome en mujeres con lupus.

Por el contrario, en los hombres con un solo cromosoma X se requiere de una mayor predisposición genética y/o un mayor grado de desmetilación del DNA para poder desarrollar el síndrome con una severidad igual que en la mujer. La anterior descripción ayuda a explicar por qué existe una predisposición para que el lupus afecte a las mujeres, así como el efecto del gen descrito en el cromosoma X en los pacientes.

Se debe recordar que los patrones de metilación se establecen durante la diferenciación celular, silenciando los genes inadecuados o innecesarios para la promoción de una cromatina condensada, la cual es inaccesible a los factores de transcripción. Precisamente, el gen que cifra a la proteína *CD40*, el cual está localizado en el cromosoma X, es un gen sensible a la metilación.

La proteína *CD40* es un receptor que se localiza en la superficie de las células del sistema inmunológico y se encuentra principalmente en linfocitos B y en células presentadoras de antígeno, tales como los macrófagos y células dendríticas foliculares, en tanto que su ligando *CD40L* se sitúa en la superficie de los linfocitos T.

En los seres humanos la deficiente expresión o la sobreproducción de estas moléculas de superficie de los linfocitos tiene implicaciones clínicas importantes, puesto que los pacientes que no expresan *CD40*



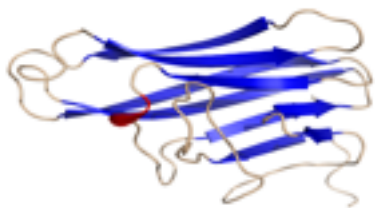
Estructura de la proteína CD40 cifrada por el gen localizado en el cromosoma X. McWhirter SM, Pullen SS, Holton JM, Crute JJ, Kehry MR, Alber T (Jul 1999). "Crystallographic analysis of CD40 recognition and signaling by human TRAF2". Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 96 (15): 8408-13.

son incapaces de efectuar una respuesta inmune dependiente de la inmunoglobulina IgG, por otro lado los pacientes con enfermedades autoinmunes tienen sobreexpresión de estas moléculas y sus linfocitos son refractarios a la apoptosis.

La interacción de estos receptores tiene un papel importante en la inducción y regulación de la respuesta inmune humoral y celular, ya que está implicada en la proliferación y diferenciación de los linfocitos B y de una gran variedad de estirpes celulares que expresan *CD40* e influye además, de manera importante, en las funciones efectoras de los linfocitos T regulando la expresión de moléculas que estimulan y activan a los macrófagos, células NK y endoteliales.

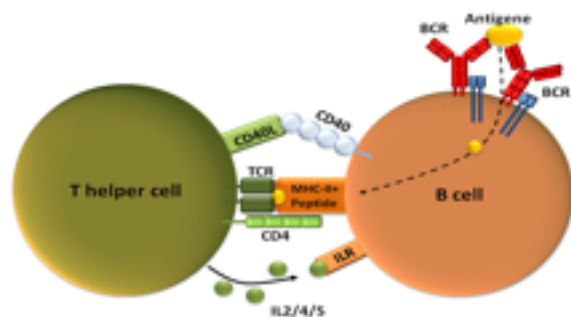
Las células NK (*natural killer*, "asesina natural" en español) son un tipo de linfocitos pertenecientes al sistema inmune. Aunque el ligando *CD40L* se describió originalmente en linfocitos T, su expresión también se ha encontrado en una variedad de células que incluyen a las plaquetas, células madre (*mast cells*), basófilos, linfocitos así como a células no hematopoyéticas (células de músculo liso y epiteliales).

El *CD40L* es una proteína miembro de la superfamilia de moléculas TNF (Factor de la Necrosis Tumoral) del grupo de las citocinas o interleucinas liberadas por las células del sistema inmune que intervienen en la inflamación y destrucción celular secundaria a la artritis reumatoide, así como en otras patologías.



Herati, R. (2007). Estructura del CD40L de humano. Tomada de http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human_CD40L_Crystal_Structure.rsh.png#/media/File:Human_CD40L_Crystal_Structure.rsh.png

En la siguiente figura se muestra la activación de una célula T Helper (TH2) y una célula B así como la interacción de varias moléculas como la de CD40L de la célula TH2 con la CD40 de la célula B.



(2010). Activación de células B dependiente de células T. Tomada de http://commons.wikimedia.org/wiki/File:T-dependent_B_cell_activation.png#/media/File:T-dependent_B_cell_activation.png

Cambios en la metilación del DNA

La primera prueba de los cambios aberrantes en los patrones de metilación del DNA en el desarrollo del lupus, es que las células T de pacientes muestran DNA totalmente hipometilado. Otras pruebas de la metilación del DNA en la presencia del lupus proceden de los estudios con drogas o medicamentos que desmetilan el DNA.

Una de las drogas más conocidas que se emplean para desmetilar el DNA es la 5-azacitidina, un análogo de la citosina, que se incorpora al DNA cuando se sintetiza de novo. El tratamiento con esta droga causa una amplia hipometilación del genoma, resultando en una expresión alterada de varios genes.

Otras drogas desmetilantes son la procainamida, un inhibidor de las enzimas DNA metiltransferasas

(DNMT1 y DNMT3) y la hidralazina, que disminuye los niveles durante la mitosis.

Recientemente se ha demostrado que la desmetilación de los promotores específicos de varios genes, contribuye a una sobreexpresión aberrante. Estos cambios se presentan en genes como la perforina, cuya desmetilación contribuye a la aniquilación de los monocitos. La perforina es una proteína citolítica presente en los gránulos de los linfocitos (CTLs) y en las células NK.

Modificaciones en las histonas

Tal y como sucede con el papel que juega la metilación del ADN en las alteraciones en lupus, hay que tomar en cuenta que las modificaciones de las histonas también están relacionadas.

En forma similar a los estudios de metilación del DNA en lupus, la mayor evidencia sobre el papel que juegan los cambios en la modificación de las histonas procede del uso de drogas epigenéticas. Por ejemplo, el uso de inhibidores de la desacetilasa de histonas sugiere que la desacetilación está involucrada en la expresión de ciertos genes asociados con esta enfermedad.

Uno de los inhibidores de esta enzima es la trichostatina A (TSA) que revierte la expresión de los genes de las células T humanas, las cuales son fundamentalmente inmunosupresoras.

Resultados parecidos han sido obtenidos con otros inhibidores como el ácido suberoilánilida hidroxámico, el cual no sólo es capaz de revertir la expresión aberrante de ciertos genes sino de modular la enfermedad renal.

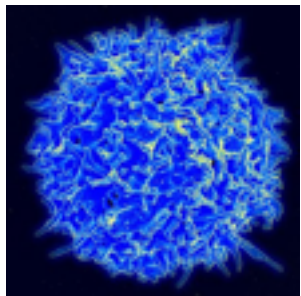
Estos resultados seguramente van a contribuir a la comprensión de los mecanismos que operan en la enfermedad, pero además en el empleo de terapias epigenéticas para el tratamiento o prevención del LES.

Ambientales

El lupus se presenta en los individuos que son genéticamente susceptibles a esta enfermedad, sobre todo cuando se enfrentan a determinados agentes ambientales. Según lo que se sabe, la contribución ambiental está mediada por la desmetilación del ADN de los linfocitos-T o células-T.

Los factores ambientales no sólo pueden agravar el estado de un lupus ya existente, sino que también

pueden desencadenar un inicio de la enfermedad. Entre las causas de este tipo se incluyen ciertos medicamentos como algunos antidepresivos y antibióticos, el estrés extremo, la exposición a la radiación ultravioleta y hormonas e infecciones.



NIAID. (2010). Microfotografía de un linfocito T humano del sistema inmune de un donador sano [fotografía]. Tomada de http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Healthy_Human_T_Cell.jpg#/media/File:Healthy_Human

Todo lo anterior indica que los agentes ambientales como el estrés oxidativo y la dieta, se combinan para inhibir la metilación del ADN de las células T y que las células epigenéticamente modificadas, causan autoinmunidad tipo lupus en gente genéticamente predispuesta, lo mismo que sucede en los ratones.

Por medicamentos

Hay un lupus inducido por medicamentos, el cual es un estado reversible que normalmente se produce en pacientes que han sido tratados de una enfermedad a largo plazo.

El lupus inducido por drogas imita al lupus sistémico, por lo general una vez que el paciente ha dejado el tratamiento no se repiten ni signos ni síntomas de esta enfermedad. Actualmente hay cerca de 40 medicamentos en uso que pudieran causar este estado; si bien, las drogas más comunes son la procainamida, la hidralacina y la quinidina que causan en la mayoría de los pacientes genéticamente susceptibles al lupus.

Fisiopatología

El lupus es el resultado de la interacción entre ciertos genes de predisposición y factores ambientales, que dan lugar a respuestas inmunológicas anormales.

La perturbación inmunológica central en los pacientes con lupus es la producción de autoanticuerpos dirigidos a varias moléculas en el núcleo, el citoplasma y la superficie celular, además de las moléculas como IgG y factores de la coagulación.

Diagnóstico

No existe una prueba inequívoca para el diagnóstico, por lo que este se basa en la clínica y los hallazgos analíticos. La elevación del anticuerpo antinuclear (ANA, por sus siglas en inglés) a títulos de 1:40 o más es el criterio diagnóstico más sensible. Los anticuerpos antinucleares son inmunoglobulinas dirigidas contra antígenos nucleares, los cuales se unen a epítopes de moléculas de DNADN, RNA o proteínas de localización nuclear o citoplasmática.

Los ANA forman el pilar principal de un estudio serológico para lupus. Otros estudios rutinarios efectuados son los niveles del sistema del complemento, enzimas del hígado y un recuento completo de la sangre.

Clasificación

El Colegio de Reumatología de Estados Unidos estableció 11 criterios en 1982, que se revisaron en 1997, como instrumento de clasificación para poner en funcionamiento la definición de lupus en las pruebas clínicas.

Un paciente debe presentar 4 de los 11 síntomas que enseguida se anotan, ya sea simultáneamente o en serie, durante un determinado periodo de observación, para ser clasificado como lupus.

1. *Rash malar* (o rash en alas de mariposas, área rojiza que cubre las mejillas y la nariz)
2. Lupus discoide (manchas rojas y escamosas en la piel que causa heridas)
3. Fotosensibilidad (reacción adversa a la luz solar)
4. Úlceras orales
5. Artritis
6. Afectación renal
7. Neurológicas:
 - a) Convulsiones
 - b) Psicosis
8. Serositis:
 - a) Pleuritis (inflamación de la membrana de los pulmones)
 - b) Pericarditis (inflamación de la membrana del corazón)
9. Hematológicas:
 - a. Anemia hemolítica (bajo recuento de glóbulos rojos) con reticulosis.

- b. Leucopenia (bajo recuento de glóbulos blancos)
- c. Linfocitopenia (bajo recuento de linfocitos)
- d. Trombocitopenia (bajo nivel plaquetario)

10. Inmunológicas:

- a. Anticuerpos anti-ADN
- b. Anticuerpos anti-SLM (son proteínas que fueron descubiertas en un paciente con una forma de *Systemic I Lupus Erythematosus* [SLE])
- c. Falso positivo para sífilis o positivo a anticuerpos antifosfolípidos

11. Positivo a fluorescencia de anticuerpos antinucleares

Algunos pacientes pueden tener lupus sin presentar cuatro de los síntomas y se asocia a otras manifestaciones, además de las que se mencionaron.

Tratamiento

El lupus es una enfermedad crónica que no tiene cura, pero existen algunos medicamentos como los corticoesteroides y los inmunosupresores que la pueden controlar y prevenir los brotes.

Los fármacos antirreumáticos, modificadores de la enfermedad, actualmente en uso son los antimaláricos (por ejemplo, hidroxiclороquina), la azatioprina y el micofenolato. La ciclofosfamida se usa para nefritis severa u otras complicaciones de órganos dañados.

Los pacientes que requieren esteroides frecuentemente pueden desarrollar obesidad, diabetes y osteoporosis; de ahí que los esteroides se deben evitar siempre que sea posible. Algunas medidas como evitar los rayos solares (para prevenir problemas derivados de la fotosensibilidad) también pueden tener algún efecto.

Pronóstico

En la década de los 50 la mayoría de los pacientes diagnosticados con LES vivían menos de 5 años, pero los avances en el diagnóstico y el tratamiento, han aumentado la supervivencia al punto en que más de un 90 % de los pacientes ahora vive más de 10 años y muchos pueden vivir relativamente bien sin que se presenten síntomas.

El caso más común de muerte es la infección debido a la inmunosupresión como resultado de los medicamentos usados para controlar la enfermedad. El pronóstico es normalmente peor para hombres

y niños que para mujeres y si los síntomas siguen presentes después de los 60 años, el padecimiento tiende a tomar un curso más benigno.

Epidemiología

La prevalencia en la población se encuentra entre 4 y 250 casos por cada 100 000 habitantes; sin embargo, estas estadísticas varían en distintas partes del mundo, encontrándose que, por ejemplo en Norteamérica, Asia y en el norte de Europa afecta a 40 de cada 100 000 habitantes, con una mayor incidencia entre la población hispana y afroamericana.

Cerca de un 90 % de los casos corresponde al grupo de mujeres en edad fértil y la padecen de 5 a 15 veces más a menudo que los hombres. Esta enfermedad parece estar más extendida entre mujeres.

Aparece, sobre todo, al final de la segunda década de vida del paciente y al principio de la tercera. Puede iniciarse antes de la pubertad en un 20 % de los casos. Solamente en un 10-15 % de los casos tiene su comienzo a partir de los 50 años.

Las personas con parientes que sufren de LES, de artritis reumatoide o de púrpura trombocitopénica (TTP) tienen un riesgo ligeramente más elevado que la población en general. Una persona con uno de los padres o un hermano con el padecimiento, tiene un 10 % más de posibilidad de desarrollarla; sólo un 5 % de los niños nacidos de padres con lupus desarrollará la enfermedad.

Referencias

- Cale, C. M., Morton, L. y Goldblatt, D. (2007). Cutaneous and other lupus-like symptoms in carriers of X-linked chronic granulomatous disease: incidence and autoimmune serology. *Clinical and Experimental Immunology*, 148(1):79-84.
- Chung, S. A., Taylor, K. E., Graham, R. R., Nititham, J., Lee, A. T., Ortmann, W. A., et ál. (2011). Differential genetic associations for systemic lupus erythematosus based on Anti-dsDNA autoantibody production de Bakker PIW, editor. *PLOS Genetic*, 7(3).
- Costa-Reis, P. y Kathleen, E. (2013). Genetics and Epigenetics of Systemic Lupus Erythematosus. *Current Rheumatology Reports*, (15), 369.
- Cui, Y., Sheng, Y. y Zhang, X. (2013) Genetic susceptibility to SLE: recent progress from GWAS. *Journal of Autoimmunity*, (41), 25-33.
- De Ravin, S. S., Naumann, N., Cowen, E. W., Friend, J., Hilligoss, D., Marquesen, M., et ál. (2008).

- Chronic granulomatous disease as a risk factor for autoimmune disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 122(6), 1097-1103.
- Deapen, D., Escalante, A., Weinrib, L., Horwitz, D., Bachman, B., Roy Burman, P., et ál. (1992). A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatology Journal*, 35(3), 311-318.
- Han, J. W., Zheng, H. F., Cui, Y., Sun, L. D., Ye, D. Q., Hu, Z., et ál. (2009). Genome-wide association study in a Chinese Han population identifies nine new susceptibility loci for systemic lupus erythematosus. *Nature Genetics*, 41(11), 1234-1237.
- Harley, J. B., Alarcón-Riquelme, M. E., Criswell, L. A., Jacob, C. O., Kimberly, R. P., Moser, K. L., et ál. (2008). Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PTK, KIAA1542 and other loci. *Nature Genetics*, 40(2), 204-210.
- Lee, Y. H., Witte, T., Momot, T., Schmidt, R. E., Kaufman, K. M., Harley, J. B., et ál. (2005). The mannose-binding lectin gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus: two case-control studies and a meta analysis. *Arthritis Rheumatology Journal*, 52(12), 3966-3974.
- Ohlenschlaeger, T., Garred, P., Madsen, H. O., Jacobsen, S. (2007). Mannosebinding lectin variant alleles and the risk of arterial thrombosis in systemic lupus erythematosus. *The New England Journal of Medicine*, 351(3), 260-267.
- Sanford, A. N., Suriano, A. R., Herche, D., Dietzmann, K., Sullivan, K. E. (2006). Abnormal apoptosis in chronic granulomatous disease and autoantibody production characteristic of lupus. *Rheumatology Oxford*, 45(2), 178-181.
- Truedsson, L., Bengtsson, A. A., Sturfelt, G. (2007). Complement deficiencies and systemic lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity*, 40(8), 560-566.