

# Lupus eritematoso sistémico

Angela Midgley, University of Liverpool, Reino Unido

Traducción: Jesús Gil, Instituto de Biología Molecular, Mainz, Alemania

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una **enfermedad autoinmune** multisistémica grave con recaídas y remisiones. El nombre de lupus sistémico implica que casi cualquier órgano o sistema en el organismo puede verse afectado, y se trata de la clásica patología que presenta múltiples síntomas. El inicio de la enfermedad puede ocurrir a cualquier edad, pero típicamente lo hace en mujeres jóvenes adultas, siendo la ratio mujer a hombre de 9:1.

## LES juvenil

El lupus juvenil (JLES) es la forma de LES que aparece en la infancia. Es una condición relativamente rara con una prevalencia incierta en el Reino Unido, aunque se estima en torno a 0,36 – 0,9 por cada 100.000 niños por año, siendo mayor en individuos no caucásicos, especialmente en poblaciones afroamericanas, hispanas y asiáticas. El inicio de la LES juvenil ocurre en torno a los 18 años, típicamente entre los 12 y los 16 años, y supone alrededor del 20% de todos los casos de LES.

La complejidad de esta enfermedad se ve reflejada en los muchos síntomas clínicos e inmunológicos en los que se basa el diagnóstico, el cual se guía por los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología para LES en adultos, que también se ha usado para diagnosticar a la población juvenil. Esta clasificación consiste en 11 criterios (que incluyen erupción malar, ulceración oral o nasal, nefritis y positivo para el test de anticuerpos nucleares), de los cuales tienen que cumplirse 4, simultáneamente o de forma periódica, antes de que se pueda establecer un diagnóstico.

Parece que la inmunopatogénesis está afectada por una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales, lo que provoca la activación de todos los componentes del sistema innato y adaptativo.

## Disfunción del sistema inmunitario

La enfermedad se caracteriza por la producción de autoanticuerpos (dirigidos frente a antígenos nucleares propios), inflamación y daño orgánico. La presencia de autoanticuerpos se ha observado en el suero de la mayoría de pacientes antes del inicio de los síntomas clínicos, y se han correlacionado ciertos niveles de autoanticuerpos con la actividad de la enfermedad, lo que apoya la idea de que estos autoanticuerpos podrían ser mediadores de la patología. Se piensa que estos autoanticuerpos forman complejos inmunes anticuerpo-antígenos nucleares, que se depositan en los tejidos y favorece inflamación local, lo que origina daño tisular. La saturación de los procesos fisiológicos para eliminar de forma segura los residuos apoptóticos amplifica la exposición al autoantígeno.

Los **neutrófilos** son los leucocitos más abundantes en sangre periférica en humanos y uno de los primeros en responder a amenazas microbianas. Sin embargo, en LES, se ha reportado una disfunción tanto en su función como en su proceso de muerte programada.

Se piensa que un aumento de la formación y una reducción de la retirada de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs, por sus siglas en inglés) podría servir como fuente de autoantígenos. En pacientes con JLES también se ha observado un patrón génico en granulocitos, que podría estar relacionado con la presencia de una población de neutrófilos inflamatorios, conocidos como granulocitos de baja densidad.

El papel del sistema innato en el desarrollo del LES está respaldado por las observaciones de que una mayoría de pacientes muestran incremento de la expresión de genes regulados por interferones de tipo I (IFN) (referido como patrón de IFN).

Las células dendríticas plasmacitoides (pDCs, por sus siglas en inglés) son las principales productoras de IFNs de tipo 1 en respuesta a infecciones virales. En LES, estas células también producen IFN tras el reconocimiento de ácidos nucleicos endógenos por receptores de tipo Toll (TLRs, por sus siglas en inglés), cuya producción podría venir del aumento de apoptosis y NETs.

Los IFNs de tipo 1 contribuyen a la pérdida de tolerancia y a la activación de células T y B autorreactivas que producen autoanticuerpos.

Los **linfocitos B** son las células del sistema inmunitario que producen anticuerpos. Una activación y proliferación inadecuadas de células B de memoria autorreactivas en la periferia son característicos del LES.

Los **linfocitos T** también contribuyen a la progresión de la enfermedad y a su patología. Se han aislado linfocitos T reactivos frente a autoanticuerpos nucleares en sangre periférica de pacientes con LES. Además, en estos pacientes, los linfocitos T muestran una señalización anormal y secretan citocinas que promueven inflamación. Las células T reguladoras (células importantes en el mantenimiento de la tolerancia), también se han visto que están presentes en menor cantidad en afectados con LES, y presentan una función supresora alterada.