

Universidad del Sureste

Licenciatura en Medicina Humana

Materia:

Fisiopatología

Tema:

Investigación de LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

Docente:

Dr. Marco Polo Rodríguez Alfonso

Alumna:

Vanessa Estefanía Vázquez Calvo

Semestre y grupo:

2 B

Comitán de Domínguez, Chiapas a; 14 de Junio de 2020.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

Definición:

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.

Partes a las que afecta:

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.

- Piel → erupciones
- Pulmones → Serositis
- Articulaciones → Artritis
- Riñón → glomerulonefritis
- SNC → Trastornos neuropsiquiátricos
- Sangre → anemia y trombopenia

Etiología:

El origen es desconocido; ya que se considera multifactorial sin embargo, como se trata de una enfermedad autoinmune, hay distintos factores que juegan un rol clave en el sistema inmunológico y provocar lupus. Estos factores pueden ser :

- Exposición a la luz solar → fotosensibilidad a los rayos ultravioletas
- Hormonas → estrógenos femeninos → píldoras anticonceptivas
- Ambientales
- Genéticos

Prevalencia:

El lupus eritematoso sistémico tiene una mayor prevalencia en mujeres que hombres con una relación de 10:1, sin embargo, al presentarse en hombres existe una mayor probabilidad de compromiso renal, manifestaciones cutáneas, citopenias, serositis, afectación neurológica, trombosis, enfermedad cardiovascular, hipertensión, vasculitis y una mayor tasa de mortalidad al año que en las mujeres.

Mecanismos:

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

Genéticos:

Genes HLA (Human Leukocyte Antigen System): 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.

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.

Epigénéticos:

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.

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.

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.

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.

Génética

Cuando existe predisposición genética el riesgo de desarrollar LES aumenta, se evidencia su asociación con antígenos (HLA II, DR2-DR3), defectos del complemento (C1.C1r, C1s, C2, C4, C5 y C8). La epigenética está recibiendo gran atención en LES ya que procesos epigenéticos como: la metilación del ADN, modificaciones post-traduccionales de histonas y ARN no codificante desempeñan un rol importante en la expresión genética.

Al tener el LES más predilección por el sexo femenino, se atribuye que las hormonas femeninas tienen un rol importante en su desarrollo, así como también ciertos fármacos como por ejemplo: Hidralazina, penicilamina D que provocan daño en la metilación del ADN, alteran la expresión genética, provocando lupus inducido por drogas o lupus farmacológico. La radiación ultravioleta (UV) es un factor bien descrito en LES, ya que los efectos de esta induce rupturas en el ADN, generando partículas de ácido nucleico, provocando muerte celular al incrementar la apoptosis de los queratinocitos. La luz UV produce una exacerbación del 70%, siendo la fotosensibilidad un predictor importante, formado parte de los criterios para el diagnóstico de Lupus.

Un desequilibrio entre la apoptosis y eliminación de desechos nucleares es una característica en LES, estas células normalmente son eliminadas pero cuando su número excede lo normal, provocan una respuesta inmune que activa sensores de ácido nucleico y receptores tipo Toll (TLR), varias células expresan TLR en su superficie como células T y B, células dendríticas, macrófagos y células no inmunes como células epiteliales y fibroblastos, el complemento también tiene un rol importante en la fagocitosis de estas células y restos de desecho por lo tanto alteraciones de sus componentes provoca una eliminación deficiente de los mismos, especialmente disminución de C1q se lo considera un fuerte factor para desarrollar LES.

También existen citoquinas asociadas a LES como: factor de necrosis tumoral (TNF), Interleucina-4 (IL-4, IL-6, IL-10) y su efecto es producir autoanticuerpos e inflamación.

El factor activador de células B (BAFF) el cual ayuda a la homeostasis de la células B, cuando sus niveles están exageradamente aumentados disminuyen la eficacia de selección de células B provocando clones autorreactivos persistente y en estudios se conoce que niveles séricos de BAFF están aumentados en pacientes con Lupus.

Los neutrófilos son reguladores importantes en la inmunidad innata como adaptativa y en LES presentan defectos en su fagocitosis, estos neutrófilos defectuosos tienen mayor predisposición a la netosis, que no es más, que un mecanismo de muerte celular, conocido como trampas extracelulares de neutrófilos (NET) el cual puede experimentar modificaciones, siendo éste, una pieza importante para el desarrollo de antígenos nucleares y producción de autoanticuerpos.

Glomerulonefritis

Los mecanismos asociados al desarrollo de daño de órganos blanco, son responsables del desarrollo de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Uno de los principales mecanismos estudiados es la activación de las cascadas del complemento secundario a la presencia de depósitos de complejos inmunes, al igual que el reclutamiento de neutrófilos que liberan constantemente enzimas de degradación y especies reactivas de oxígeno que llevan al daño tisular. Adicionalmente, se han identificado la presencia de monocitos de funcionamiento aberrante en las zonas con estímulo pro-inflamatorio constante, en donde desarrollan actividad de reparación tisular descontrolada. Se ha identificado la presencia de infiltrados de linfocitos B y T en el intersticio que se asocian al desarrollo de falla renal. Este mecanismo es el más común en la glomerulonefritis.

Existen muchas cascadas de liberación de múltiples cito-quinas derivadas de células de la inmunidad innata y adaptativa, que contribuyen al mantenimiento de ambientes proinflamatorios crónicos que llevan a la alteración del endotelio. El daño estructural y funcional secundario a este ambiente proinflamatorio lleva al desarrollo de disfunción de vasos arteriales y venosos, desarrollo de eventos trombóticos y aterosclerosis prematura en los pacientes con lupus. Estos eventos trombóticos y microangiopáticos son los responsables del compromiso del sistema nervioso y en parte del compromiso renal. Adicionalmente, los queratinocitos de la piel al estar expuestos a luz ultravioleta inducen apoptosis, liberación de material antigénico y desarrollo de una respuesta autoinmune.

Marcadores serológicos

Anticuerpos Antinucleares

Los ANA son anticuerpos que se presentan en un amplio número de enfermedades, pero se consideran como marcadores serológicos clave para el diagnóstico de LES, es así que los últimos 50 años ha tenido gran relevancia, ya que forman parte de los criterios de clasificación de Lupus.

Los ANA son una amplia gama de moléculas que se dividen en dos grupos. El primero son anticuerpos que reconocen el ADN, nucleosomas e histonas como: anticuerpos contra antígenos de ADN de cadena sencilla (Anti-ADNss), anticuerpos contra antígenos de ADN de cadena doble (Anti-ADNs), anti-nucleosoma (anti-Nuc). El segundo incluye ANA que se adhieren a complejos de ARN, se dirigen a los componentes proteicos de los complejos pequeños ribonucleoproteínas nucleares (snRNPs) y son otras especificidades de ANA que integran en el perfil serológico de los pacientes con Lupus: Anti-nucleosomas (anti-Nuc), anti-ribonucleoproteína (anti-RNP), anti-Ro, anti-La. Pero solos los anti-ADNs y Anti-Sm forman parte de los criterios para LES.

Clasificación de síntomas

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-Sm (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.

Es importante mencionar que 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, hidroxicloroquina), 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.

BIBLIOGRAFIA:

1. Raul N. Ondarza Vidaurreta. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES). (2017). *Revista de Educación Bioquímica*. Pág. 21- 26. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2017/reb171d.pdf>
2. Jorge Bruce Flores. Factores asociados al desarrollo de daño de órganos blanco en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. (2018). *Revista colombiana de reumatología*. Recuperado de: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232018000200075
3. Becerra Aguilar María Belén. ANÁLISIS DE ANTICUERPOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. (2019). *Universidad técnica de machala*. Pág. 11-13. Recuperado de: <http://186.3.32.121/bitstream/48000/13718/1/BECERRA%20AGUILAR%20MARIA%20BELE N.pdf>