

Patogenia del Lupus Eritematoso Sistémico

Dr. Ernesto Cairoli
Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas,
Depto. Clínico de Medicina y Depto. Básico de Medicina,
Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Julio de 2009



HOSPITAL DE CLÍNICAS
"DR. MANUEL QUINTELA"

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

La función inmunitaria alterada:

- A) INMUNODEFICIENCIA**
- B) ENFERMEDAD POR HIPERSENSIBILIDAD**
- C) ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA**

Las ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS:

Patogenia con factores hereditarios, hormonales, infecciosos, ambientales y autoinmunes.

Afección anatómica y/o funcional de órganos y sistemas:

a) ORGANO ESPECÍFICA o

b) NO ORGANO ESPECIFICA o SISTEMICA

ENFERMEDADES AUTOINMUNES ORGANO ESPECIFICAS

ENFERMEDADES AUTOINMUNES NO ORGANO ESPECIFICAS o SISTEMICAS

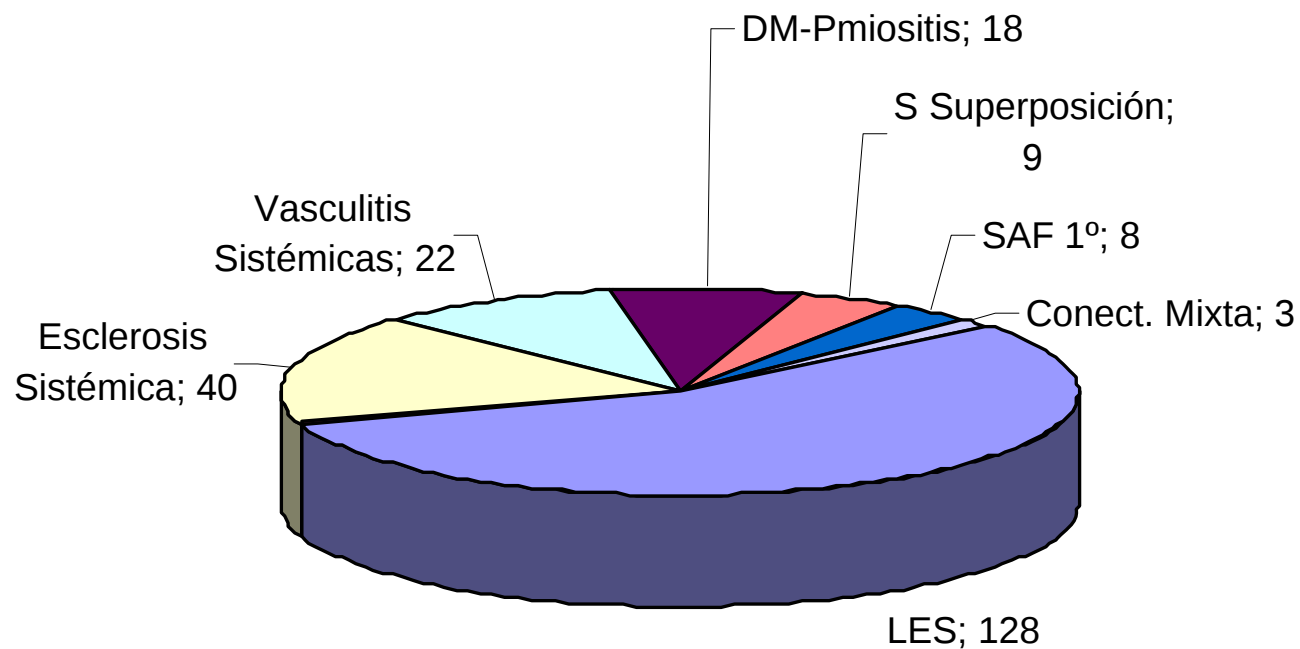
- Hipertiroidismo (Graves Basedow)
- Hipotiroidismo (Tiroiditis de Hashimoto)
- Diabetes Mellitus tipo 1
- Diabetes Mellitus tipo 2
- Síndrome poliglandular autoinmune
- Pénfigo vulgar
- Pénfigo foliáceo
- Alopecia autoinmune
- Vitiligo
- Anemia hemolítica autoinmune
- Púrpura trombocitopénico autoinmune
- Anemia perniciosa de A.Biermer
- Miastenia Gravis
- Esclerosis Múltiple (o en placa)
- Síndrome de Guillain-Barré
- Síndrome de Goodpasture
- Escleritis, Uveitis autoinmunes

- Lupus eritematoso sistémico
- Síndrome Antifosfolípido
- Esclerosis sistémica (esclerodermia)
- Síndrome de Sjögren
- Dermatomiositis
- Polimiositis
- Enf. Mixta del tejido Conectivo (Sind Sharp)
- Síndrome superposición (Sind Overlap)
- Síndromes Indiferenciados
- Artritis reumatoidea
- Artritis reumatoidea juvenil
- Artritis crónica juvenil (Enf. Still del Adulto)

- Vasculitis sistémicas primarias:
 - pequeño vaso
 - mediano vaso
 - grandes vasos

Policlínica de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Enero 2006 – Junio 2009 (228 pacientes con diagnóstico definitivo)



HISTORIA del LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

- Fines siglo X: Herbemius de Tours: primera descripción utiliza el término **lupus**
- 1845 Von Hebra F: seborrea congestiva en **alas de mariposa**
- 1851 Cazanave A: acuña el término **Lupus Eritematoso**
- 1895 Sir William Osler: describe las afecciones **sistémicas y en empujes**
- 1948 Hargraves M: describe fenómeno **células LE (origen inmunitario LES)**
- 1949 Hench: utilización de prednisona como tto.
- 1952 Brusting L: acuña **Lupus Eritematoso Diseminado**
- 1954 Harvey A: lo modifica por **Lupus Eritematoso Sistémico**
- 1957: Cepellini y Seligmann: anticuerpos anti-DNA
- 1971: definición de criterios diagnósticos por el ARA/ACR
- 1981: existencia de anticuerpos anti-smith (de la paciente Sthepanie Smith)
- 1982: nuevos criterios diagnósticos de ARA/ACR
- 1997: criterios diagnósticos actuales de LES ACR

LES: INCIDENCIA y PREVALENCIA

-RELACION MUJER / HOMBRE: 9 / 1

-EDAD DE PRESENTACION: 15 – 45 años

-INCIDENCIA:

-Europa: 3,8/100.000 hab.

-EUA: 7,6/100.000 hab. (California)

-Es creciente: 1965: 2/100.000 hab.

1977: 4,6/100.000 hab.

1992: 5,8/100.000 hab.

-PREVALENCIA:

-en EUA: 15 – 50 / 100.000 habitantes

Según la etnia:

- 206/100.000 en afro-americanos

- 36/100.000 en caucásicos

-ESTIMACION por extrapolación para URUGUAY:

15 - 50 cada 100.000 existirían entre 525 a 1750 LES

(aprox. 32,5 cada 100.000 = promedio 1137)

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

EPIDEMIOLOGIA DEL LES EN AMERICA-LATINA

The GLADEL Multinational Latin American Prospective
Inception Cohort of 1,214 Patients With Systemic
Lupus Erythematosus

Ethnic and Disease Heterogeneity Among “Hispanics”

*Bernardo A. Pons-Estel, MD, Luis J. Catoggio, MD, Mario H. Cardiel, MD, MSc,
Enrique R. Soriano, MD, Silvana Gentiletti, MD, Antonio R. Villa, MD, MSc, Isaac Abadi, MD,
Francisco Caeiro, MD, Alejandro Alvarellos, MD, and Donato Alarcón-Segovia, MD, PhD,
on behalf of the Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL)*

- 9 países, 34 centros, reclutando 1214 pacientes con menos de dos años de LES.
- Mestizos: 537 (44%), Blancos: 507 (42%), Afro-Latino: 152 (13%).
- Cada centro aporato 20 – 30 pacientes, media seguimiento 20 meses.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

PATOGENIA DEL LES

Enfermedad sistémica crónica, que evoluciona en empujes y remisiones.

De etiología desconocida y patogenia autoinmune.

Diversos factores genéticos, hormonales, ambientales, e inmunitarios, sumados a fenómenos disparadores.

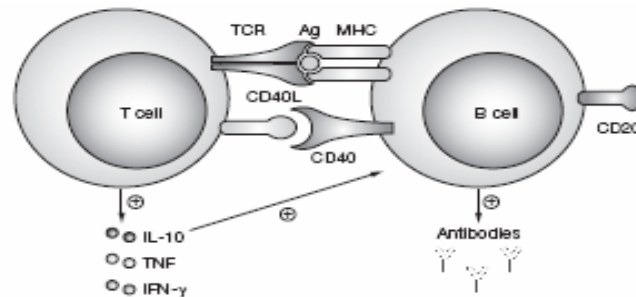
Susceptibilidad
genética

Factores
Hormonales

Factores
ambientales

Muerte celular
y Apoptosis

Alteración respuesta inmunitaria



Producción
autoanticuerpos

Cambios
citoquinas

Alteraciones
Linfocitos T y B

Alteraciones
Complemento

PÉRDIDA de la
AUTOTOLERANCIA

DEFECTO CLEARENCE
INMUNITARIO

Activación inmunitaria
e injuria endotelio vascular

Ateromatosis
acelerada

Hipertrombicidad

SAF y
Defecto hematológico

Injuria
neurológica

Injuria
renal

Lesión
articular

Derrame
seroso

Daño cutáneo-
mucoso

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

HIPOTESIS de la INMUNOPATOGENIA del LES

La formación de autoanticuerpos por Linfocitos B se debe a la combinación de una activación excesiva de Linfocitos T provocada por estímulos endógenos o exógenos sumado a la existencia de mecanismos reguladores insuficientes.

Peter Lipsky Cap 307. Internal Medicina Harrison 16º ed 2005

AUTOANTICUERPOS CARACTERISTICOS del LES

Table 2. Pathogenic Autoantibodies in Systemic Lupus Erythematosus.*					
Antigen Specificity	Prevalence† %	Main Clinical Effects	Source of Evidence		
			Clinical Studies	Studies of Tissues from Patients with Lupus	Animal Models
Anti-double-stranded DNA	70–80	Kidney disease, skin disease	ter Borg et al., ²³ Bootsma et al., ³¹ Tseng et al. ³²	Koffler et al. ²⁰	Ravirajan et al., ³³ Ehrenstein et al., ³⁴ Madaio et al. ³⁵
Nucleosomes	60–90	Kidney disease, skin disease	Amoura et al. ²⁶	Grootscholten et al., ³⁶ Kalaaaji et al., ³⁷ Kalaaaji et al. ³⁸	Kramers et al., ³⁹ van Bruggen et al. ⁴⁰
Ro	30–40	Skin disease, kidney disease, fetal heart problems	Buyon and Clancy, ⁴¹ Sontheimer et al. ⁴²	Mannik et al., ²⁵ Clancy et al., ⁴³ Maddison and Reichlin ⁴⁴	
La	15–20	Fetal heart problems	Buyon and Clancy ⁴¹	Mannik et al. ²⁵	
Sm	10–30	Kidney disease	McCarty et al. ⁴⁵	Mannik et al. ²⁵	
NMDA receptor	33–50	Brain disease	Yoshio et al., ⁴⁶ Lapteva et al. ⁴⁷	Kowal et al. ²⁷	Kowal et al. ²⁷
Phospholipids	20–30	Thrombosis, pregnancy loss	Alarcón-Segovia et al. ⁴⁸		Girardi et al., ⁴⁹ Pierangeli et al. ⁵⁰
α -Actinin	20	Kidney disease	Mason et al., ⁵¹ Becker-Merok et al. ²⁸		Mostoslavsky et al., ⁵² Deocharan et al. ⁵³
Clq	40–50	Kidney disease	Siegert et al. ²⁹	Mannik et al. ²⁵	

* NMDA denotes *N*-methyl-D-aspartate.

† Prevalence data were obtained from a number of sources, including Amoura et al.,²⁶ Kowal et al.,²⁷ Becker-Merok et al.,²⁸ Siegert et al.,²⁹ and Ehrenstein and Isenberg.³⁰

AUTOANTICUERPOS PACIENTES con LES LATINOAMERICA

Pons-Estel et al

Medicine • Volume 83, Number 1, January 2004

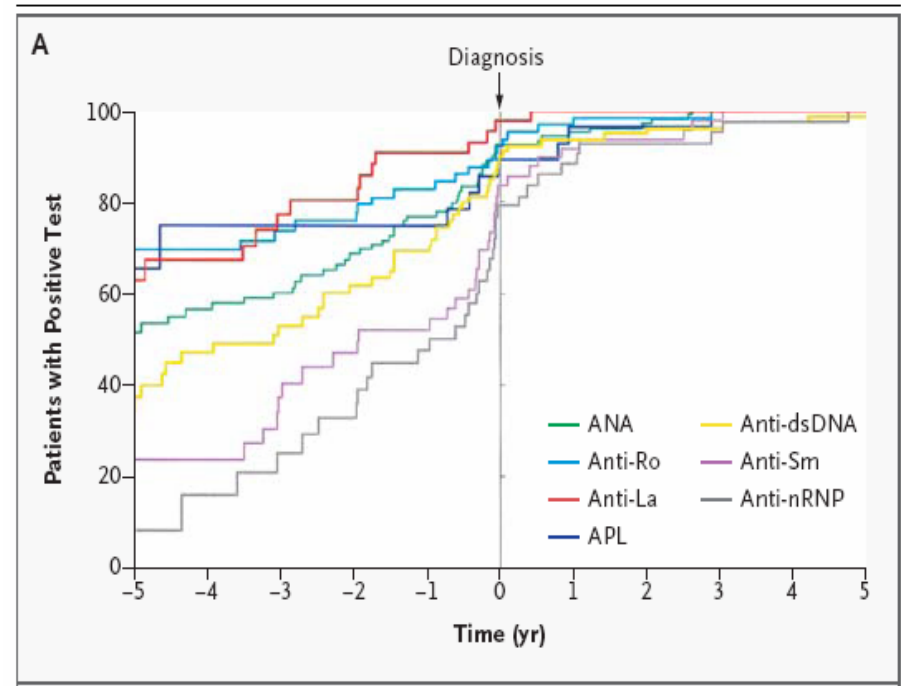
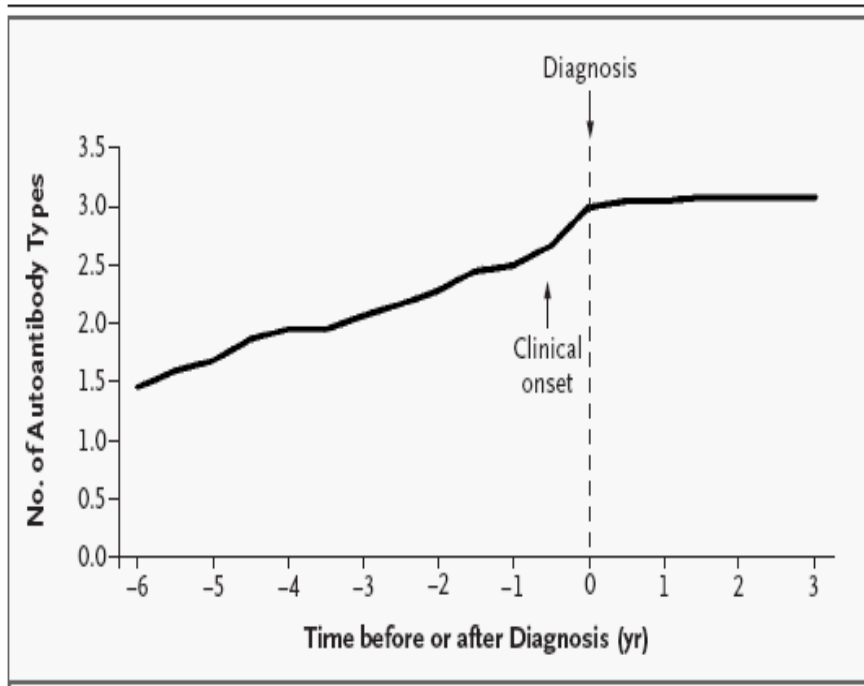
TABLE 9. Cumulative Immunologic Findings of SLE Patients in the GLADEL Cohort. Total and By Ethnic Groups

Variable	Total +/tested		Ethnic Group			Overall Comparison*	Pairwise Comparison*		
			White	Mestizo	ALA		W vs. M	W vs. ALA	M vs. ALA
			(%)	(%)	(%)				
Autoantibodies									
ANA	1,137/1,161	97.9	99.4	95.9	99.3	<0.0001	0.0001	1.0000	0.0368
High-anti-dsDNA	664/942	70.5	67.2	74.6	69.5	0.0674	0.0249	0.6594	0.2834
Anti-U1-nRNP	236/459	51.4	49.3	54.2	52.2	0.6539	0.3915	0.7075	0.7890
Anti-Sm	267/552	48.4	47.1	48.8	50.0	0.8693	0.7680	0.6502	0.9028
Anti-Ro (SSA)	247/506	48.8	50.2	46.5	47.5	0.7552	0.5305	0.7247	0.8968
Anti-LA (SSB)	141/483	29.2	26.1	31.4	35.0	0.2162	0.2883	0.1116	0.5764
Lupus anticoagulant	59/194	30.4	38.1	24.7	8.3	0.0411	0.0739	0.0543	0.2840
Anti-IgG anticardiolipin	262/518	50.6	55.0	48.7	41.4	0.1043	0.2108	0.0576	0.3286
Anti-IgM anticardiolipin	177/452	39.2	41.4	42.6	27.5	0.0783	0.8312	0.0472	0.0362
Complement									
Low C3	431/875	49.3	53.6	42.1	59.4	<0.0001	0.0018	0.3128	0.0024
Low C4	462/859	53.8	60.7	42.3	64.9	<0.0001	<0.0001	0.4822	0.0003
Low CH50	239/418	57.2	59.7	43.5	65.1	0.0077	0.0095	0.4390	0.0044
Low complement (any)	671/975	68.8	70.1	63.7	80.3	0.0013	0.0566	0.0289	0.0006

*Bold Numbers indicate significant differences.

INMUNOPATOGENIA DEL LES

LOS AUTOANTICUERPOS APARECEN AÑOS ANTES del INICIO CLINICO



Los mas precoces son anti-Cardiolipina, anti-Ro, anti-La y ANA.

INMUNOPATOGENIA DEL LES

ANTICUERPOS ANTI-DNA

TABLE 3. ORIGINS OF ANTIBODIES TO DNA.

Natural autoantibodies (normal repertoires of broadly self-reactive low-affinity antibodies)
Polyclonal B-cell activation
Specific antigenic stimulation
Bacteria (phospholipids, DNA, DNA-protein complexes)
Viruses
Chemical irritants (e.g., pristane)
DNA-protein complexes (e.g., nucleosomes, chromatin)
RNA-protein complexes
T-cell help
Activation by nucleosomal peptides
Activation by immunoglobulin peptides
Broadening cross-reactivity of vigorous immune responses
Determinant spreading in T and B lymphocytes
Degeneracy in the T-cell repertoire
Idiotypic network expansion

Hannanhs, B. NEJM 1998; 338:1359

ANTI-DNA “FISIOLOGICOS”

- Poliespecíficos
- de tipo IgM
- en bajo título
- con baja afinidad por el antígeno
- sin valor patogenico demostrado

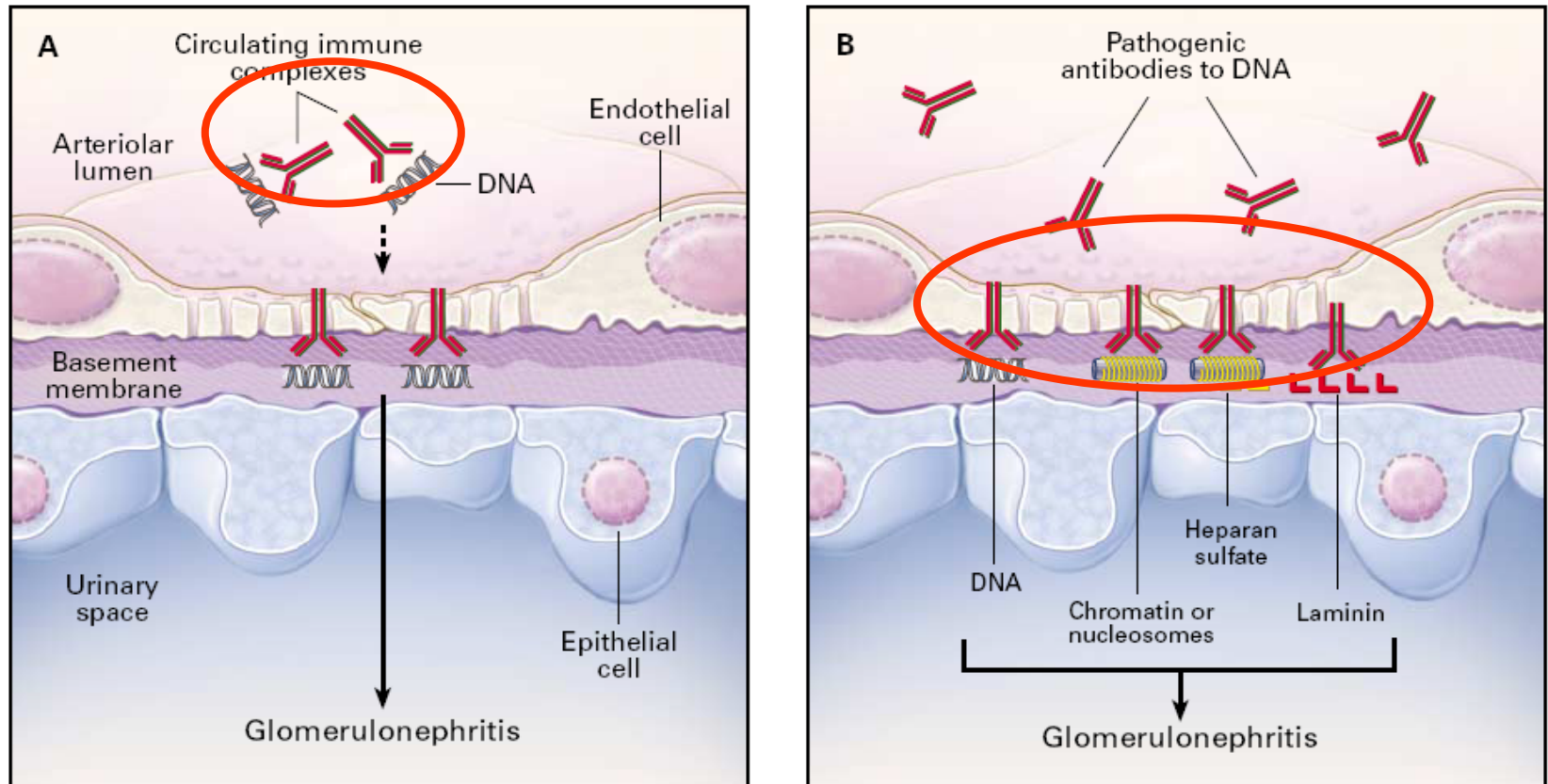
ANTI-DNA “PATOGENICOS”

- antígeno específicos
- de tipo IgG
- en elevado título
- con alta afinidad por el antígeno
- con poder patogénico:
 - son catiónicos –union a MBG (-)
 - fijan el complemento.

TITULO de CORTE: 1/20 o (200 U por ELISA)

INMUNOPATOGENIA DEL LES

Los ANTICUERPOS ANTI-DNA SON PATOGENICOS



“Cuando se realiza la detección de anti-DNA-ds en intervalos regulares de tiempo, **el aumento del título** sugiere un riesgo de exacerbación que se multiplica por tres en los **siguientes 3 meses**, independientemente de los síntomas. El **aumento brusco** del título es usualmente seguido de un empuje del LES en las **siguientes semanas**.”

LINFOCITOS B

Existe un incremento en el número de LB en PBMC todos sus estadios madurativos en los pacientes con LES activo

Los LB de pacientes con LES responden con mayor proliferación a estímulos fisiológicos.

Los LB de pacientes con LES tienen una respuesta exagerada a la IL-6

Existe un aumento en la producción policlonal de inmunoglobulinas

Existe un aumento de células plasmocitarias circulante (CD27+)

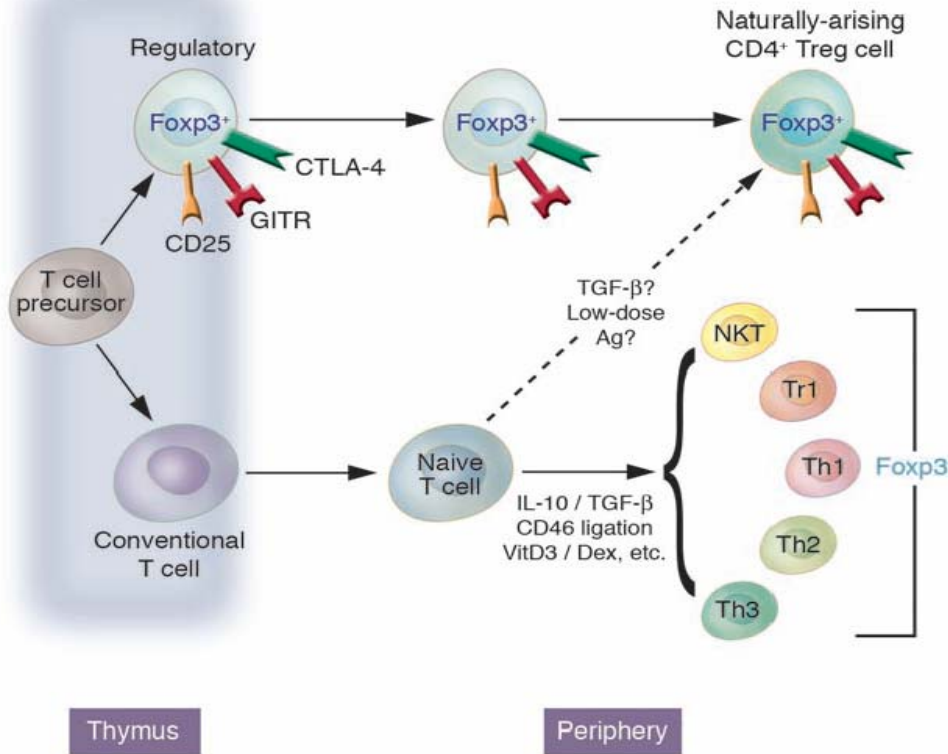
LINFOCITOS T

Los LT de PBMC si bien presentan marcadores de activación inmunitaria, tienen baja capacidad de proliferación así como una disminuida producción de IL-2.

La causa de la respuesta Th1 deficitaria en el LES es un tema controversial.

Se atribuye la menor respuesta Th1 a la elevada concentración de IL-10 documentada en pacientes con LES.

LINFOCITOS T REGULADORES (LTreg)



Bruce Worden, J. Clin. Invest.

Fehérvári Z. J Clin Invest 2004

LTreg Naturales

LTreg Adaptativos

Table 1 | A comparison of natural and adaptive regulatory T cells

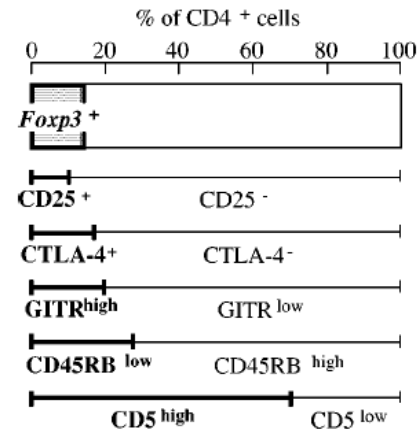
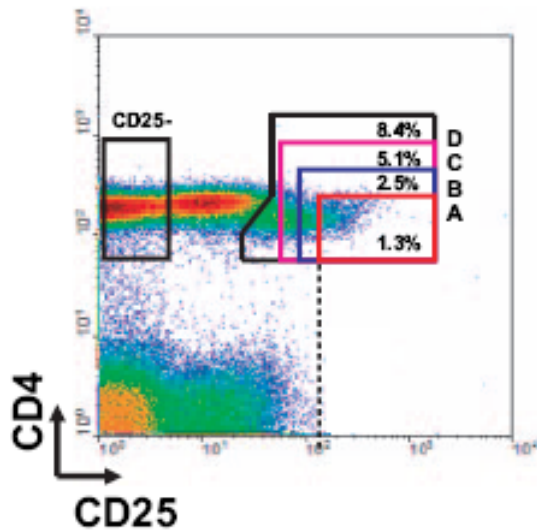
Feature	Natural T _{Reg} cells	Adaptive T _{Reg} cells
Site of induction	Thymus	Periphery
CD28-CD80/CD86 dependent	Yes	No
IL-2 dependent	Yes	Yes
CD25 expression	Yes (high)	Variable
Specificity	Self-antigens in thymus	Tissue-specific antigens and foreign antigens
Mechanism of effector-cell suppression	T-cell-T-cell/APC contact, cytokine independent	T-cell-T-cell/APC contact, cytokine dependent

APC, antigen-presenting cell; IL-2, interleukin-2; T_{Reg} cell, regulatory T cell.

Bluestone J. Nat Rev Immunol 2003

LINOCITOS T REGULADORES (LTreg)

LTreg naturales (o profesionales): CD4⁺ CD25^{high}



Miyara J Immunol 2005

ALTERACIONES EN LAS CITOQUINAS EN EL LES

- Menor respuesta y menor producción de IL-2
- Existe una elevada producción espontánea de IL-10 en monocitos y LB de PBMC
- Elevados niveles séricos de IL-10 se correlacionan con la actividad del LES
- El cultivo de PBMC de pacientes con LES inactivo en presencia de IL-10, demostró un aumento significativo en la producción de anticuerpos anti-DNA.
- La adición de IL-12 a cultivos de PBMC de pacientes con LES disminuyó la aumentada producción espontánea de IL-10 y de autoanticuerpos anti-DNA.

**LA RELACION IL-10 e IL-12 SERIA
CRUCIAL EN LA PATOGENIA DEL LES**

Th1

Th2

DEPURACION INEFICIENTE DE INMUNOCOMPLEJOS en el LES

- La depuración – clearance de inmunocomplejos realizada por los monocito-macrófagos se encuentra alterada.
- Existe una disminución en la función y número de receptores CR1 de la superficie celular.
- Los polimorfismos en los genes de receptores de IgG llevan a defectos en la captación de los Fc de dichos subtipos de Ig.

CRITERIOS CLASIFICACION del LES

- 1) Eritema Malar
- 2) Lupus Discoide
- 3) Fotosensibilidad
- 4) Ulceras orales
- 5) Artritis
- 6) Serositis
- 7) Alteración neurológica

- 8) Alteración renal

- 9) Alteración hematológica
- 10) Alteración inmunitaria
- 11) ANA positivos

Table 2. The 1982 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus*

Criterion	Definition
1. Malar rash	Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds
2. Discoid rash	Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur in older lesions
3. Photosensitivity	Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history or physician observation
4. Oral ulcers	Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by a physician
5. Arthritis	Nonerosive arthritis involving 2 or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling, or effusion
6. Serositis	a) Pleuritis—convincing history of pleuritic pain or rub heard by a physician or evidence of pleural effusion OR b) Pericarditis—documented by ECG or rub or evidence of pericardial effusion
7. Renal disorder	a) Persistent proteinuria greater than 0.5 grams per day or greater than 3+ if quantitation not performed OR b) Cellular casts—may be red cell, hemoglobin, granular, tubular, or mixed
8. Neurologic disorder	a) Seizures—in the absence of offending drugs or known metabolic derangements; e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance OR b) Psychosis—in the absence of offending drugs or known metabolic derangements, e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance
9. Hematologic disorder	a) Hemolytic anemia—with reticulocytosis OR b) Leukopenia—less than 4,000/mm ³ total on 2 or more occasions OR c) Lymphopenia—less than 1,500/mm ³ on 2 or more occasions OR d) Thrombocytopenia—less than 100,000/mm ³ in the absence of offending drugs
10. Immunologic disorder	a) Positive LE cell preparation OR b) Anti-DNA: antibody to native DNA in abnormal titer OR c) Anti-Sm: presence of antibody to Sm nuclear antigen OR d) False positive serologic test for syphilis known to be positive for at least 6 months and confirmed by <i>Treponema pallidum</i> immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test
11. Antinuclear antibody	An abnormal titer of antinuclear antibody by immunofluorescence or an equivalent assay at any point in time and in the absence of drugs known to be associated with "drug-induced lupus" syndrome

* The proposed classification is based on 11 criteria. For the purpose of identifying patients in clinical studies, a person shall be said to have systemic lupus erythematosus if any 4 or more of the 11 criteria are present, serially or simultaneously, during any interval of observation.

1997: eliminan Células LE e integran los anticuerpos anticardiolipina y el anticoagulante lúpico

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Lupus agudo
LES activo



Lupus subagudo anular
LES activo



Lupus crónico
Lupus discoide



LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Eritema periungueal
LES activo



Eritema palmar
LES activo



LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

MARCADORES DE ACTIVIDAD DEL LES

ACTIVIDAD LUPICA: CLINICA + PARACLINICA

MARCADORES CLASICOS

- 1) VES
- 2) COMPLEMENTEMIA (C3)
- 3) TITULO DE ANTI-DNAds
- 4) LEUCOPENIA / PLQTpenia
- 5) MICROHEMATURIA o PROTEINURIA

PROBABLES MARCADORES FUTUROS

Table 1. Potential biomarkers of disease activity in SLE*

Category	Promising	Possible	Unlikely
Serologic Classic		Anti-dsDNA Immune complexes Complement activation products	
Cytokines and cytokine receptors	IFN α sIL-2R (sCD25) sTNFR	IL-1Ra IL-6 IL-10 IL-12 p40 IL-13 IL-16 IL-18 TNF	IL-4 IFN γ IL-12 IL-15
Endothelial activation	sVCAM-1 Soluble thrombomodulin	sICAM-1 Measures of NO production	Soluble E-selectin
Soluble cell surface molecules		sCD27 sCD40L (CD154) Soluble HLA class I BlyS	sFas
Miscellaneous		Kynurenine/tryptophan quotient Leucine aminopeptidase	
Urinary		IL-6 von Willebrand factor sVCAM-1	Glycosaminoglycans
Cellular	CD27 ^{high} plasma cells	Immunoglobulin free light chains CD8+, DR+ T cells CD19+ B cells CD4+, CD80+ T cells CD40L+ lymphocytes	$\gamma\delta$ T cells Double-negative T cells

MARCADORES DE ACTIVIDAD EN EL LES

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 50, No. 7, July 2004, pp 2048–2065
DOI 10.1002/art.20345
© 2004, American College of Rheumatology

REVIEW

Biomarkers in Systemic Lupus Erythematosus

II. Markers of Disease Activity

Gabor G. Illei, Edward Tackey, Larissa Lapteva, and Peter E. Lipsky

**AUN SOMOS INCAPACES DE PREDECIR o PREVENIR LA RECAIDA,
asistimos al impacto del empuje y atenuamos las secuelas**

MARCADORES DE ACTIVIDAD EN EL LES

Table 1. Potential biomarkers of disease activity in SLE*

Category	Promising	Possible	Unlikely
Serologic		Anti-dsDNA	
Classic		Immune complexes	
		Complement activation products	
Cytokines and cytokine receptors	IFN α	IL-1Ra	IL-4
	sIL-2R (sCD25)	IL-6	IFN γ
	sTNFR	IL-10	IL-12
		IL-12 p40	IL-15
		IL-13	
		IL-16	
		IL-18	
		TNF	
Endothelial activation	sVCAM-1	sICAM-1	Soluble E-selectin
	Soluble thrombomodulin	Measures of NO production	
Soluble cell surface molecules		sCD27	sFas
		sCD40L (CD154)	
		Soluble HLA class I	
		BLyS	
Miscellaneous		Kynurenine/tryptophan quotient	
		Leucine aminopeptidase	
Urinary		IL-6	Glycosaminoglycans
		von Willebrand factor	
		sVCAM-1	
		Immunoglobulin free light chains	
Cellular	CD27 ^{high} plasma cells	CD8+, DR+ T cells	γ/δ T cells
		CD19+ B cells	Double-negative T cells
		CD4+, CD80+ T cells	
		CD40L+ lymphocytes	

EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics

G Bertsias,¹ J P A Ioannidis,² J Boletis,³ S Bombardieri,⁴ R Cervera,⁵ C Dostal,⁶ J Font,⁵ I M Gilboe,⁷ F Houssiau,⁸ T Huizinga,⁹ D Isenberg,¹⁰ C G M Kallenberg,¹¹ M Khamashta,¹² J C Piette,¹³ M Schneider,¹⁴ J Smolen,¹⁵ G Sturfelt,¹⁶ A Tincani,¹⁷ R van Vollenhoven,¹⁸ C Gordon,¹⁹ D T Boumpas¹

Monitoring

SLE is often complicated by exacerbations and flares of varying severity. Several global and organ-specific activity indices are used in the evaluation of SLE patients in routine clinical practice and in clinical trials.²⁶⁻²⁸ More commonly used are the British Isles Lupus Assessment Group Scale (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measure (ECLAM), and the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI). These indices have been developed in the context of long-term observational studies, are good predictors of damage and mortality, and reflect changes in disease activity.²⁹⁻³¹ The committee encourages the use of at least one of these indices for the monitoring of disease activity. In addition, new clinical manifestations (skin lesions,³² anaemia, lymphopenia, or thrombocytopenia,³³⁻³⁴ low serum C3 and/or C4 concentrations,³⁵⁻³⁶ anti-dsDNA,³³⁻³⁷⁻³⁸ and anti-C1q titres³⁹) correlate with disease severity and can predict future flares.

