

Una mirada al Lupus Eritematoso y la piel

A look at Lupus erythematosus and the skin

Julio E. Valdivia-Silva^{1,2,*}, Alfredo Cárdenas-Rivera³

RESUMEN

Lupus eritematoso (LE) es una enfermedad inflamatoria autoinmune de tejido conectivo caracterizada por autoanticuerpos patógenos y complejos inmunes atribuidos a pérdida en la tolerancia inmunológica. El componente cutáneo, el cual aparece en la mayoría de pacientes con la enfermedad, puede presentar manifestaciones específicas o inespecíficas de LE. En esta mini revisión, nosotros nos enfocamos en actualizar algunos conceptos de la inmunopatología y describir nuevos jugadores que disparan el proceso de la enfermedad cutánea.

Dermatol Peru 2015; 25 (3): 130-134

ABSTRACT

Lupus erythematosus (LE) is an inflammatory connective tissue disease of generalized autoimmunity characterized by pathogenic autoantibodies and immune complexes, attributed to loss of immune tolerance. Cutaneous involvement, which appears in the majority of patients with the disease, can present as LE-specific or LE-nonspecific manifestations. In this mini review, we focus on the current concepts in immunopathology and describe new players which are triggering the process of the cutaneous disease.

LUPUS ERITEMATOSO Y SU MANIFESTACIÓN

El Lupus eritematoso (LE) es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune, intermitente, degenerativa y multisistémica, de etiología multifactorial no bien definida¹, caracterizada por la producción de anticuerpos contra componentes celulares propios (auto-antígenos)². Afecta principalmente a mujeres (relación hombres : mujeres de 1:10), llegando a una incidencia de 1 cada 1,000 mujeres en

algunos grupos poblacionales afroamericanas y de 1.8 cada 100 mil en mujeres caucásicas³. Alrededor del 85% de las personas con LE sistémica (LES) presentará manifestaciones cutáneas en el curso de la enfermedad, pero solo 10-40% de personas con la forma cutánea de la enfermedad (lupus eritematoso cutáneo o CLE) desarrollará posteriormente la enfermedad sistémica⁴. De manera importante, la piel es uno de los principales órganos afectados en esta enfermedad, solamente superado por las lesiones en las articulaciones.²

El Lupus eritematoso cutáneo (CLE) se define como el espectro de enfermedades exclusivamente confinadas a la piel, cuya fisiopatología está relacionada al lupus eritematoso donde además comparten criterios histopatológicos y moleculares comunes⁵. Es importante tener en cuenta que algunas lesiones también pueden ser encontradas en personas saludables como hallazgos cutáneos aislados y hay que ser cuidadosos durante el diagnóstico.⁵

Las lesiones cutáneas son muy diversas, por lo que el CLE se ha clasificado en diferentes subtipos de acuerdo al patrón de infiltrado inflamatorio histopatológico característico: CLE agudo (ACLE), CLE subagudo (SCLE), CLE crónico (CCLE) y CLE intermitente (ICLE). Adicionalmente la forma crónica (CCLE), que es la más común, se divide en *discoide* (DLE), *panicular* (LEP) y *sabañón o pernio*

1. Chemokines Biology Research Laboratory, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, México DF.

2. Life Sciences Division, NASA Ames Research Center, Moffett Field, 94035, CA, USA.

3. Grupo de Investigación en Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional San Agustín de Arequipa, Perú.

(CHLE)⁶. La principal forma de presentación es la discoide y puede ocurrir como un proceso localizado en áreas foto-expuestas por encima del cuello o como procesos generalizados por encima y debajo del cuello. Las lesiones típicas se presentan como máculas, pápulas o placas eritematosas, que al resolverse característicamente dejan una cicatriz atrófica y falla en la pigmentación (con hipopigmentación central e hiperpigmentación periférica)³.

La ACLE (agudo) clínicamente se presenta como un eritema malar (“en alas de mariposa”), acompañado de lesiones eritematosas en zonas expuestas.³

El SCLE (subagudo) se caracteriza por lesiones papuloescamosas eritematosas, placas psoriasiformes o placas anulares policíclicas; frecuentemente localizadas en zona de extensión en brazos, hombros, V del cuello, espalda y menos comúnmente en la cara. A diferencia de la anterior, este subtipo usualmente no deja cicatriz, aunque esporádicamente se han descrito despigmentaciones.³

Recientemente se ha agregado el subtipo Tumidus (LET) caracterizado por una marcada infiltración linfocítica perivascular y el subtipo *Profundus* (LEP) con sus características paniculitis lobulares subcutáneas.⁴

Todos estos subtipos no son mutuamente excluyentes, pudiéndose presentar simultáneamente diferentes subtipos en el mismo paciente.⁵

Clínicamente, las lesiones cutáneas se dividen en lesiones específicas y no específicas⁵. Dentro de las específicas están: Reacción liquenoide tisular, cambios vasculares de los queratinocitos basales, hiperqueratosis, adelgazamiento de la membrana epidérmica, infiltrado de células mononucleares perivasculares o perifoliculares, depósitos dérmicos de mucinas. Dentro de las lesiones no específicas se consignan: anomalías vasculares (vasculitis, vasculopatía, fenómeno de Raynaud), ulceración de mucosas, alopecia y fotosensibilidad.⁵

UNA VISIÓN A LA INMUNOPATOLOGÍA

El lupus eritematoso cutáneo ha sido frecuentemente asociado positivamente a daño inflamatorio ocasionado por la radiación ultravioleta (UV) (Tabla 1). Esta asociación que comparte con el cáncer y otras enfermedades crónicas inflamatorias y autoinmunes como psoriasis, se ha visto evidente desde que comparten mecanismos inflamatorios iniciales luego de irradiación, aunque no se sabe aún que dispara uno u otro cuadro. De manera importante las lesiones cutáneas del lupus eritematoso sistémico son también similares aunque los mecanismos parecen ser reacciones en cadena que llegan a la piel en lugar de ser un mecanismo intrínseco de origen en este órgano. De manera importante, en ambos casos, tanto en el CLE o en la forma cutánea del LES la radiación UVB y en menor grado la UVA se relacionan a la aparición o recrudecimiento de las lesiones dérmicas, corroborado a que el 73% de los pacientes con CLE presenta fotosensibilidad³. Los mecanismos mediante los cuales la radiación activa el proceso inflamatorio ha sido descrito ampliamente por nosotros en revisiones anteriores, sin embargo uno de los procesos que parecen cruciales es la activación del inflamosoma. En este caso pareciera que este sistema se activa debido a la falta de una adecuada eliminación de células y cuerpos apoptóticos producto del daño en la epidermis y en la dermis. Esto incrementa la probabilidad de reconocimiento de proteínas o péptidos propios (autoantígenos) presentes en la superficie de los cuerpos apoptóticos como son los fragmentos de DNA bicatenario y otros que normalmente se encuentran inaccesibles al sistema inmune. Las células presentadoras de antígeno (APCs) implicadas en el reconocimiento de estos autoantígenos como las Células Dendríticas plasmocitoides (pDCs) iniciarían el proceso de presentación a células T autoreactivas tanto en la zona local y en los ganglios linfáticos de drenaje. Como ya se sabe, las pDCs son residentes habituales de la piel y se caracterizan por la expresión de

Tabla 1. Características de la radiación UV en la generación de CLE.

Características	UVB	UVA
▲ Moléculas que absorben la radiación	ADN, aminoácidos, melanina, ácido	Melanina
▲ Daño directo al ADN	Incrementada	Moderado
▲ Producción de especies reactivas de oxígeno	Mínima	Incrementada
▲ Profundidad de penetración	Epidérmica	Dérmica
▲ Efectos epidérmicos	Adelgazamiento del estado córneo, enlentecimiento de apoptosis, transcripción y liberación de citocinas en queratinocitos	Apoptosis inmediata
▲ Efecto en células Langerhans	Inactivación, migración	Mínimo

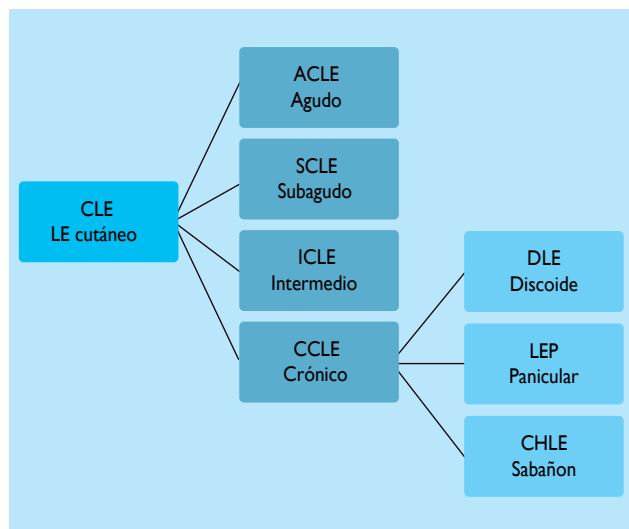


Figura 1. Clasificación del lupus eritematoso cutáneo.

INF- α . Aunque por sí mismas son incapaces de unirse al DNA bicatenario en condiciones fisiológicas, Lande y col (2007) demostraron que es imprescindible la presencia del péptido antimicrobiano (AMP) LL37 para la interacción del DNA bicatenario y las pDCs; esto demostrado en pacientes con psoriasis⁷. Curiosamente, este péptido está relacionado a una activación sostenida del inflamósoma. Posteriormente Kreuter y col (2011) comprobaron que no solamente el péptido antimicrobiano LL37 podía estar incrementado y relacionado a esta interacción, sino que también otros como los AMPs HBD-2, hBD-3 tenían funciones similares y se encontraban en lesiones de pacientes tanto con CLE como con Psoriasis. De manera interesante, la presencia de estos péptidos antimicrobianos pueden explicar la baja incidencia de sobreinfecciones de estas lesiones.⁸

De esta manera, las pDCs productoras de Interferón α (INF- α) aumentan la producción en presencia de esos autoantígenos¹. INF- α favorece una respuesta celular

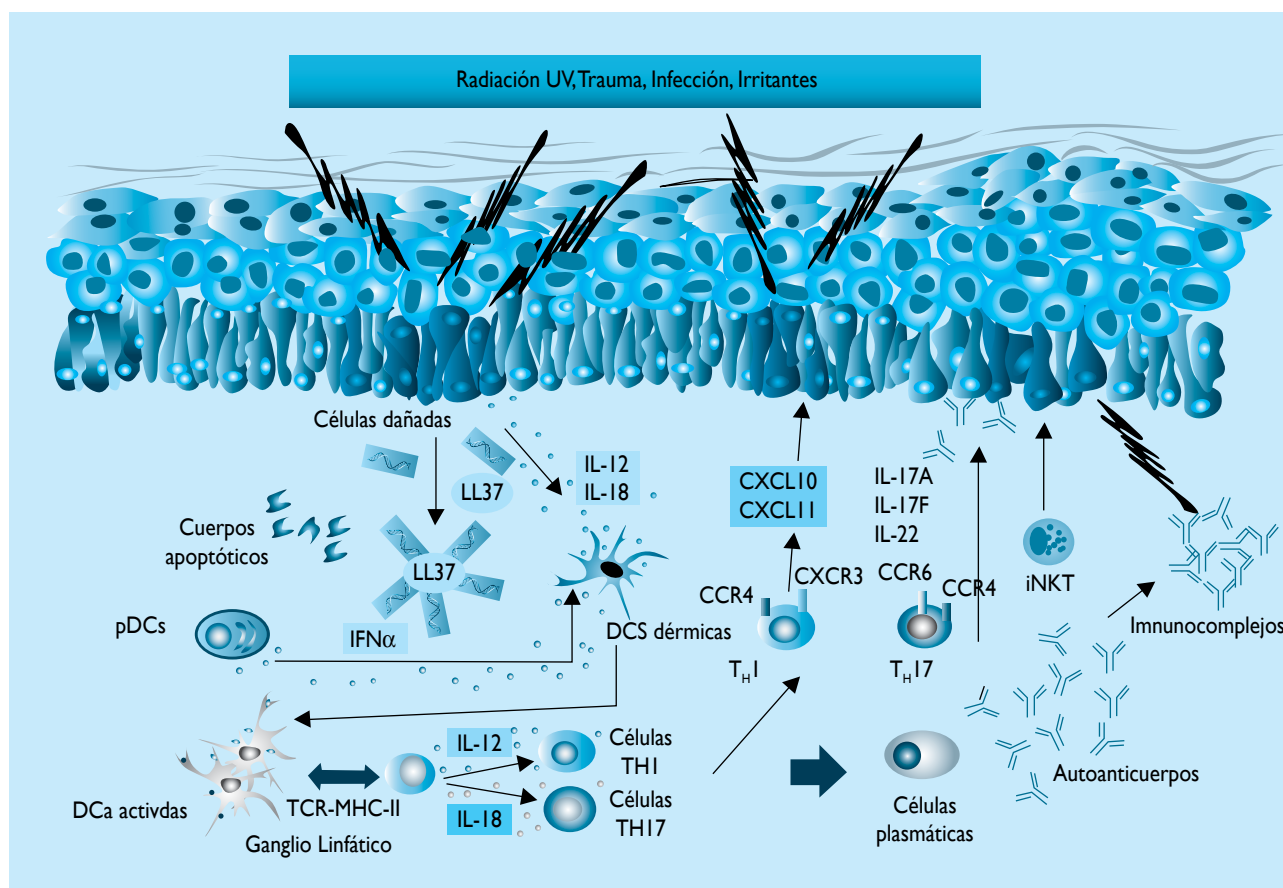
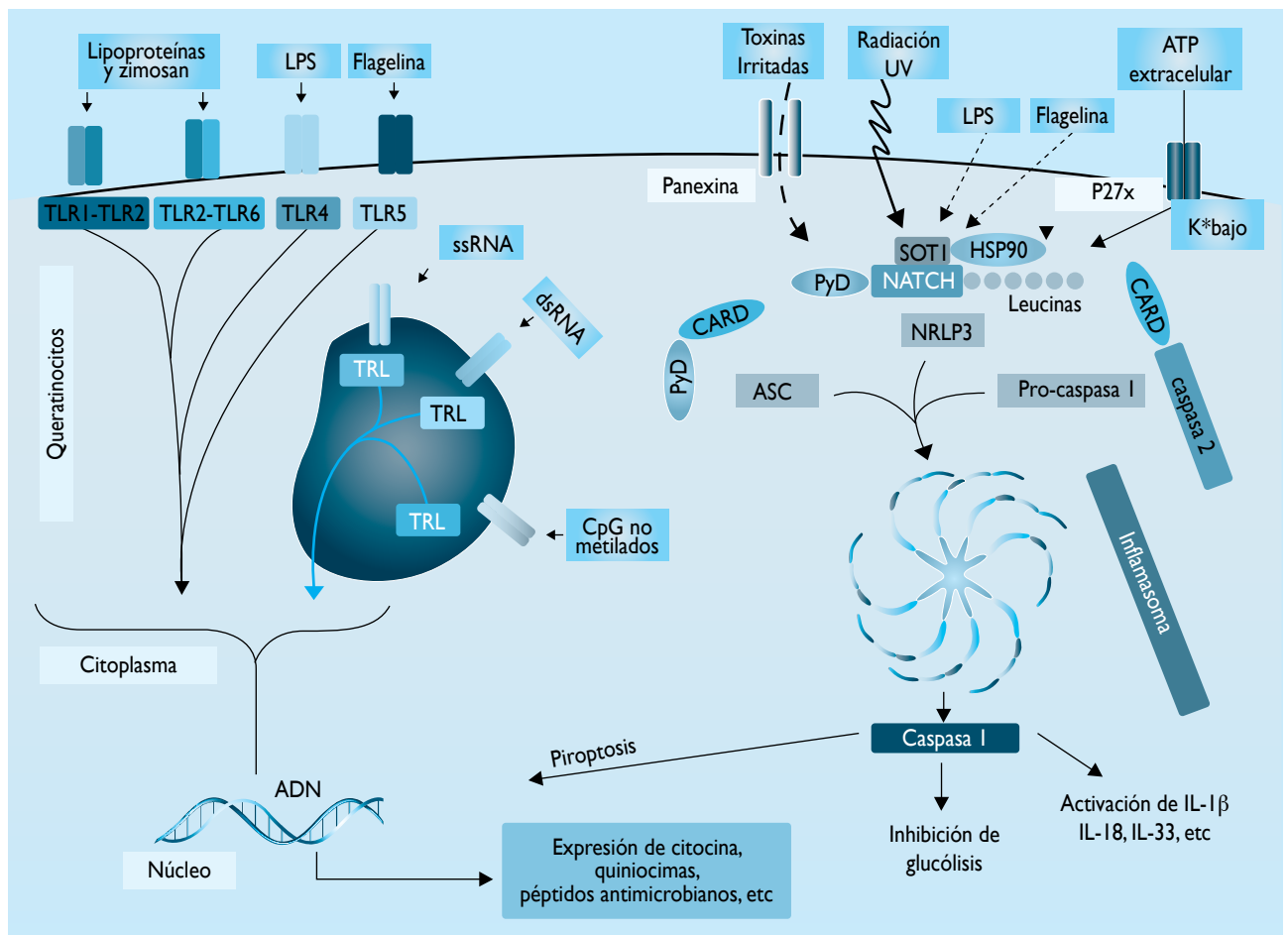


Figura 2. Inmunopatogenia del lupus eritematoso cutáneo. Procesos inflamatorios en la epidermis y dermis, principalmente la radiación UV inician procesos de daño y activación de vías inmunes que ante una deficiente eliminación de células dañadas y cuerpos apoptóticos reconocen autoantígenos disparando la respuesta inmunológica que se hace crónica en la enfermedad. La activación del inflamósoma y la posterior liberación de interferón-alfa por las células dendríticas plasmacitoides (pDCs) potencia el proceso. La formación de autoanticuerpos se debe a la activación de células B en células plasmacitoides. Los autoanticuerpos a su vez ocasionan mayor daño formando inmunocomplejos.

citotóxica T_H1 ampliamente relacionada a enfermedades autoinmunitarias y promueve el reclutamiento de linfocitos $CXCR3^+$ a la zona de inflamación, gracias a la quimiocina IP10/CXCL10 (proteína inducida por interferón) que además inhibe la angiogénesis, reprimiendo la proliferación y migración de células endoteliales al activar a su vez la expresión de una de las llamadas *proteína de unión a guanilato-1⁶*. Corroborando este mecanismo, en biopsias de lesiones cutáneas obtenidas de 21 pacientes con CLE activo, Wenzel y col (2005) halló niveles elevados de $INF-\alpha$ en la dermis y epidermis, que correlacionaban estrechamente con niveles elevados del receptor de quimioquinas $CXCR3$, su ligando IP10/CXCL10 y la proteína MxA (inducida específicamente por interferones tipo I), aunque en sangre periférica hubo disminución significativa de linfocitos $CXCR3^{+1}$ comparando con personas sanas. Por otro lado, los estudios de Maczynska y col (2006) demostraron un incremento selectivo de dos importante citocinas inflamatorias relacionadas a inflamación y a respuestas T_H1 y T_H17 , la IL-12 e IL-18 se encontraban elevadas en subgrupos de pacientes con

SCLE ANA-positivos, mientras que los niveles séricos de otras citocinas como IL-1 β , IL-6 y $TNF-\alpha$ no tuvieron diferencias estadísticamente significativas⁹. IL-18, anteriormente llamado “factor inductor de $INF-\gamma$ ”, e IL-12 son secretadas por macrófagos y células dendríticas y favorecen la maduración de linfocitos a T_H1 , la activación de NK y la secreción de $TNF-\alpha$ e $INF-\gamma$ ⁹. Aunque T_H1 es el subtipo de células T clásicamente relacionadas a enfermedades autoinflamatorias los nuevos subtipos como T_H17 y T_H22 han demostrado ser más agresivos y quizás más preponderantes en esta enfermedad. Las células T_H22 y T_H17 son células T $CD4^+$ efectoras autoreactivas que están siendo encontradas en diversos procesos autoinmunes como LES, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y psoriasis. De manera interesante, en LES, la respuesta T_H22 se encuentra relacionada preferentemente a las lesiones cutáneas, mientras que la T_H17 a la nefritis lúpica. T_H22 se caracteriza por secretar las citocinas IL-22, además de la IL-13 e IL-26¹⁰. Hofmann y col (2013) encontraron un subtipo especial de células T presentes en las lesiones de CLE, las NKT o llamadas también Natural Killer de cadena



invariante, caracterizadas por la presentación de un receptor de células T invariante a diferencia del altamente variable de las células T convencionales. Aunque la relación de estas células con la enfermedad aún es desconocida, las NKT se han asociado a respuestas crónicas donde la activación inflamatoria no puede ser controlada. Las NKT han mostrado roles duales luego de activaciones inespecíficas en diversas enfermedades, aunque su rol central es la inmunotolerancia. Esto sugeriría que estas células podrían estar fallando en el control de la inflamación lo que ocasionaría su acumulación como también se ha descrito en otros desordenes de la piel como hipersensibilidad de contacto, dermatitis atópica, psoriasis y cáncer de piel.¹¹

Aunque el motivo de esta corta revisión es dar una actualización de los estudios recientes en CLE, claramente se evidencia que el proceso inflamatorio presente en Lupus lleva a exponer antígenos que no deberían ser expuestos al sistema inmune. Los mecanismos de como un tipo de inflamación si lleva a este proceso y otro no, es aun motivo de investigación. En este camino, muchos investigadores han tratado de buscar marcadores propios inflamatorios de las formas de lupus pero no han podido ser coherentes en los resultados. Por ejemplo, aunque la expresión del marcador de inflamación HLA-DR en linfocitos T de sangre periférica mostró estar incrementada significativamente en 24 pacientes y correlacionaba positivamente con la actividad de las lesiones de CLE¹², otros marcadores serológicos como velocidad de eritrosedimentación, proteína C reactiva

y anticuerpos anti DNA bicatenario, usados en LES, no han sido útiles para predecir la actividad de CLE.¹²

REFERENCIAS

1. Wenzel, J. et al. Enhanced type I interferon signalling promotes Th1-biased inflammation in cutaneous lupus erythematosus. *J. Pathol.* 205, 435-42 (2005).
2. Uva, L. et al. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis.* 2012, 834291 (2012).
3. Lin, J. H., Dutz, J. P., Sontheimer, R. D. & Werth, V. P. Pathophysiology of cutaneous lupus erythematosus. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 33, 85-106 (2007).
4. Wenzel, J., Zahn, S., Bieber, T. & Tüting, T. Type I interferon-associated cytotoxic inflammation in cutaneous lupus erythematosus. *Arch. Dermatol. Res.* 301, 83-6 (2009).
5. *Clinical and Basic Immunodermatology.* 1-799 (Springer Verlag London, 2008).
6. Naschberger, E. et al. Increased expression of guanylate binding protein-1 in lesional skin of patients with cutaneous lupus erythematosus. *Exp. Dermatol.* 20, 102-6 (2011).
7. Lande, R. et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 449, 564-9 (2007).
8. Kreuter, A. et al. Expression of antimicrobial peptides in different subtypes of cutaneous lupus erythematosus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 65, 125-33 (2011).
9. Maczynska, I. et al. Proinflammatory cytokine (IL-1beta, IL-6, IL-12, IL-18 and TNF-alpha) levels in sera of patients with subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE). *Immunol. Lett.* 102, 79-82 (2006).
10. Yang, X. et al. Th22, but not Th17 might be a good index to predict the tissue involvement of systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Immunol.* 33, 767-74 (2013).
11. Hofmann, S. C. et al. Invariant natural killer T cells are enriched at the site of cutaneous inflammation in lupus erythematosus. *J. Dermatol. Sci.* 71, 22-8 (2013).
12. Wenzel, J., Henze, S., Brähler, S., Bieber, T. & Tüting, T. The expression of human leukocyte antigen-DR and CD25 on circulating T cells in cutaneous lupus erythematosus and correlation with disease activity. *Exp. Dermatol.* 14, 454-9 (2005).

*Autor correspondiente: Dr. Julio E. Valdivia-Silva MD., PhD.
jvaldivias@iibiomedicas.unam.mx

Recibido: 10-06-15
Aceptado: 24-06-15