

Lupusul eritematos sistemic

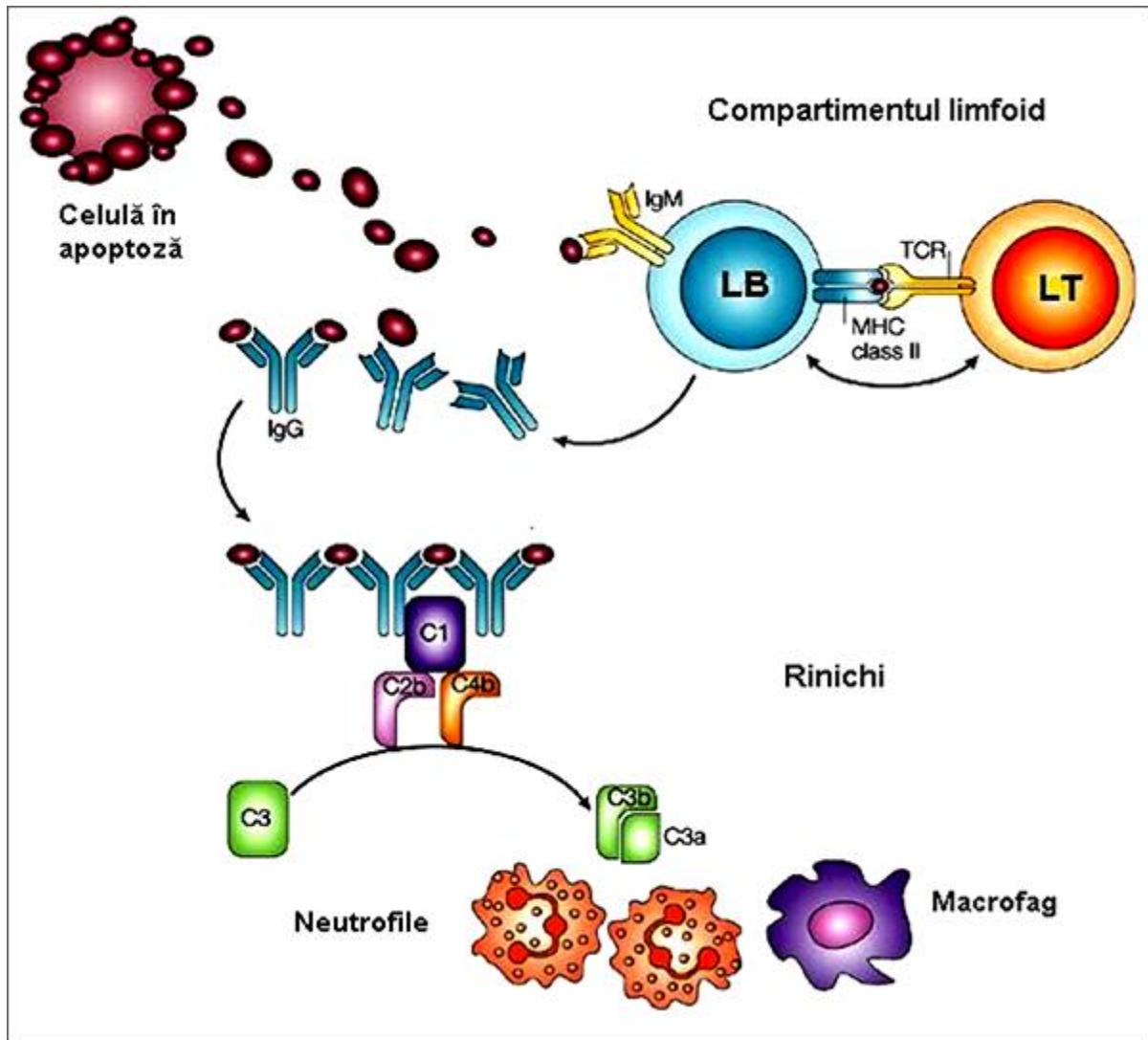
Articol scris de Dr. Borbil Septimiu

Lupusul eritematos sistemic (LES) este forma cea mai severa a bolii lupice, implicand leziuni cutanate si organice multiple. Afectiunea, prototip al bolii autoimune, se caracterizeaza prin formarea excesiva de AAc fata de constituentii nucleari si prin leziuni tisulare mediate de CI (12).

Etiologia LES este necunoscuta, factorii ce declanseaza/intretin (predispozitia genetica, deficiente LT, hiperreactivitatea LB, deficientele C, infectii virale, efectul diversilor hormoni, radiatia u.v.) suferinta fiind ipotetici. Substantele medicamentoase, mai des implicate sunt: blocantele canalelor calciului, inhibitorii enzimelor de conversie ai angiotensinei, terbinafina, procainamida, izoniazida, hidralazina, penicilamina, anticonvulsivantele, diureticele tiazidice, agentii cu fluorouracil, IFN si agentii anti-TNF- α (24). Acestia induc formarea de Ac-antiself, fenomen cu implicatii clinice majore. Dintre AAc sintetizati, mai studiati sunt ANA, decelabili la 100% dintre pacienti. Studiul AAc (IgG) le-a relevat specificitatea pentru multe tinte localizate la nivel nuclear (ADN-ul dublu catenar, histonele etc). Imunoreglarea deficitara [hiperreactivitatea LT, cu dominanta LTh2 si supresia deficitara a LB (sinteza excesiva de AAc)], specifica LES, ingreuneaza intelegerea patogenezei. Ulterior, survine pierderea tolerantei imune, diminuarea clearance-ului celulelor apoptotice/CI si dereglarea retelei idiotipice de control a productiei Ac (8)

In imunopatologia omului, se mentioneaza Ac antinucleozomici. Nucleozomii, eliberati in apoptoza, prin actiunea endonucleazelor, pot fi tinta AAc anti-ADN dublu catenar si formeaza CI cu Ac antinucleozomi. Dejica (2006) considera ca LES este prototipul bolii autoimune sistemice, exprimat prin hipergamaglobulinemie importanta si raspuns umoral specific antinucleozomi si antiribonucleoproteine” (12). Idiotipii, determinanti antigenici ai moleculei Ig, sunt imunogeni, comportandu-se aidoma Ag, provocand sinteza Ac antiidiotipici, fiind, in esenta, Ac anti-Ac. Acestia, la randul lor, prezinta idiotipi pe situsul combinativ, declansand sinteza unui alt set de Ac antiidiotipici, motiv pentru care rolul pe care il detin, in patogeneza LES, dereglarea retelei idiotipice, nu poate fi ignorat. Pe scurt, expunerea la un Ag nu provoaca doar un raspuns anticorpnic, ci un lant perpetuu de reactii ale acestuia. Ac antiidiotipici regleaza idiotipia fata de anti-ADN, in sangele subiectilor cu LES, prezenta acestei situatii fiind asociata cu remisia bolii. Supraproductia AAc, care la subiectii sanatosi este prevenita de o retea idiotipica, este deficitara in LES (8).

La caine, se considera ca Ag nucleare importante sunt un grup de proteine ribonucleare. In faza activa a bolii se inregistreaza o limfopenie marcanta, ce implica LTCD4+ si LTCD8+, crescand raportul CD4+/CD8+ (6 fata de 2,3 la indivizii sanatosi). Scaderea numarului LTCD8+, este direct proportionala cu severitatea procesului, iar revenirea la valori apropiate celor normale denota un efect terapeutic pozitiv.



Nivelul ridicat al IgG, intalnit la numerosi pacienti cu lupus, se datoreaza asocierii acestuia si cu frecventa redusa a celulelor NKT, considerand ca acestea ar putea avea un potential rol protector in patogeneza LES (14,15), utilizarea unor agonisti ai celulelor NKT fiind utila in terapia afectiunii (13).

La caine, se descrie un caz in care vaccinarea cu un vaccin viu, modificat, continand Ag provenind de la parvovirus, si de la virusurile bolii Cárre, parainfluenzei si hepatitei a precipitat debutul LES. La aceasta specie, leziunile lupice tisulare sunt urmare hipersensibilitatii de tip III 174. Modificarile serologice specifice afectiunii pot fi induse cainilor/soarecilor sanatosi, prin intermediul extractelor cell-free, fapt ce sugereaza implicarea unui agent infectios. La caine/om, pe fondul LES, se inregistreaza valori mai scazute ale factorilor timici circulanti, comparativ cu indivizii sanatosi.

De obicei, CI contin AAc (IgG), alaturi de ADN (frecvent). Depunerea CI circulante pe membrana bazala glomerulara se datoreaza incarcaturii electropozitive a primelor si negativa a celei din urma. In mod normal, CI sunt indepartate de catre sistemul fagocitar mononuclear, persistenta in circulatie, la un titru crescut, in conditiile unui clearance deficitar, conducand la depunere tisulara. CI depuse in tesuturi, activarea mastocitelor si a fagocitelor (mediata de FcR al AAc), alaturi de activarea C, provoaca raspuns inflamator. Acesta este indus prin produsi solubili, inclusiv C3a/C5a, care atrag/activeaza PMN, mononuclearele, mastocitele/bazofilele, eliberand mediatorii specifici si activand limfocitele cu granulatii mari (8).



Activarea trombocitelor conduce la agregarea acestora, formarea de microtrombi, eliberarea compusilor vasoactivi si cresterea permeabilitatii vasculare. Productia sporita a SRO, eliberarea enzimelor hidrolitice si secretia citokinelor provoaca distructie tisulara directa. In bolile mediate de CI, remanenta acestora determina vasculita, serozita, leziuni cutanate si glomerulonefrita. Clearance-ul deficitar al CI circulante este influentat de urmatoarele cai de actiune ale C: 1. activarea continua a C mentine solubilitatea CI; 2. activarea C conduce la opsonizarea CI circulante cu componentele si/sau fragmentele C; 3. produsii de degradare ai C1q si ai C3 joaca un rol major in fixarea CI, in internalizarea lor si in eliberarea consecutiva a mediatorilor inflamatiei.

Boala lupica se caracterizeaza prin diverse anomalii ale SI care implica LB/LT, alaturi de celulele liniei monocitar-macrofagice, motiv pentru care se produce activarea policlonala a primelor, iar in cele din urma, sinteza sustinuta de AAc, alaturi de formarea CI. LB ocupa o pozitie centrala in patogeneza LES, boala fiind considerata un model al

hiperactivarii acestora. In acest context, LB serveste ca APC, elaboreaza citokine, influenteaza activitatea LT si sintetizeaza AAc, dupa diferentierea in plasmocit (12).

LT prezinta, la randul lor, numeroase anomalii. In sangele periferic numarul lor total este de regula redus, situatie datorata prezentei Ac antilimfocitari si ca urmare a apoptozei induse de activarea subpopulatiilor LT. Disfunctiile subseturilor LT sunt prezentate in tabelul urmator. In LES exista un dezechilibru al functiei subseturilor LT, amplificandu-se LTh si diminuand activitatea LTs si nivelul timulinei serice, rezultand hiperfunctia LB si anticorpogeneza excesiva.

Concomitent, se inregistreaza o productie alterata a citokinelor si exprimarea defectuoasa a CAM pe celulele imune. LT au rolul de pivot. Desi contributia acestui set, la declansarea raspunsului autoanticorpic este bine documentata, participarea LT, in calitate de mediatori directi ai distructiilor tisulare, este mai putin cunoscuta. Nefrita lupica, spre exemplu, este perceputa ca o entitate mediata de Ac. Cu toate acestea, Ac nu sunt responsabili, in totalitate, de instituirea leziunilor renale. Inflamatia interstitiala, direct proportionala cu afectarea renala, prefigureaza instituirea, la pacientii cu LES, a insuficientei renale (1). Mai mult, terapiile ce tintesc LT sau infiltratul LT de la nivelul rinichilor amelioreaza nefrita lupica la soareci (2), iar lipsa Ac nu previne instituirea nefritei la soarecii modificati genetic, ale caror LB sunt incapabile sa secrete Ac. Cu toate ca la acestia lipsesc depozitele glomerulare de CI, infiltratul interstitial/perivascular, este evident (10).

La subiectii cu LES, LT periferice prezinta anumite caracteristici, cum ar fi nivelul inalt al CD44 si capacitatea de migratie sporita, ce le confera capacitatea patogena (5,17). In LES, LT ce infiltreaza rinichii exprima anumiti markeri fenotipici cum ar fi intensificarea expresiei CD44 si a fosforilarii proteinelor asociate acesteia (ezrina, radixina, moesina). Manifestari similare celor renale sunt intalnite si in leziunile cutanate din anumite tipuri de LES, unde, in tesuturile afectate, LT CD4+ si CD8+ abunda. Elementele enumerate si absenta LTreg, indica ca LT au un rol semnificativ in leziunile tardive, producand citokine/chemokine si sustinand raspunsul autoimun cronic (16).

Rata de consum a C periferic si depozitele glomerulare masive de C sunt elemente importante in nefrita lupica, iar inhibarea activarii C constituie o modalitate de tratare a nefritei lupice experimentale (4,6). Deficienta C poate conduce la fenomene autoimune datorate ratei de clareance necorespunzatoare a celulelor apoptotice. Dovada in acest sens o constituie faptul ca la soareci, C1q este fixata la celulele apoptotice (19), iar subiectii cu deficiente ale componentei au probleme cu eliminarea acestor celule (21). Epurarea defectuoasa a acestei surse de AAg poate contribui la exprimarea autoimunitatii din LES. In lupus, componentele timpurii ale caii clasice de activare a C sunt benefice, datorita implicarii in epurarea CI si a celulelor apoptotice. Cu toate acestea, mecanismele mediate prin receptorul Fc si prezenta depozitelor abundente de CI anuleaza beneficiile datorate componentelor timpurii (7). La om, nefrita lupica este asociata frecvent cu prezenta AAc anti-C1q. Ac anti-MBL, identificati uneori in LES nu au relevanta in nefrita lupica (20).

Celulele sistemului fagocitar macrofagic sunt importante pentru clearance-ul CI si al celulelor senescente/ apoptotice. Macrofagele capteaza, proceseaza si prezinta peptidele LT, interactionand cu acestea si lansand, in final, semnale de activare secundara prin CAM si prin

moleculele stimulative de la suprafata celulelor. In cele din urma, macrofagele secreta citokine (IL-1, IL-10, IL-12, TNF α , IL-6), care furnizeaza semnale accesorii si reglatoare pentru ambele seturi de limfocite. Cu toate acestea, macrofagele au o capacitate mai redusa de activare a LT, motiv pentru care, in LES, se produce o diminuare a functiei proliferative a acestora din urma (8).

Deficientele ereditare ale C1q, C1r, C1s, C4 si C2 cresc susceptibilitatea la LES, 75-90% dintre oamenii cu deficienta homozigota C1/C4 dezvoltand LES ori sindroame lupice (11). Totodata, la acesti subiecti, se inregistreaza o susceptibilitate crescuta pentru infectii si pentru glomerulonefrita (deficienta C2). Deficientele C conduc la gestionarea necorespunzatoare a CI, la diminuarea ratei de clearance a materialului apoptotic si la inducerea unei tolerante aberante a LB (22).

In LES, deficientele dobandite ale proteinelor C pot fi urmare a AAc directionati contra unuia dintre componentele C sau activarii/consumului datorate CI (23). Prezenta C3d pe suprafata hematiilor unora dintre pacienti, sugereaza faptul ca C4 este produs si consumat (18). Anomaliile apoptozei sunt o caracteristica a afectiunii, limfocitele „patogene” supravietuind timp indelungat, fenomenul fiind unul dintre mecanismele patogenetice in LES. Apoptoza exagerata elibereaza extracelular Ag intracelulari, realizandu-se cadrul optim declansarii raspunsului autoimun si de constituire a CI. In conditii normale, celulele apoptotice sunt fagocitate de macrofage, chiar in faza precoce a declansarii procesului apoptotic, evitandu-se procesul sau RI. Excesul estrogenilor, nivelul scazut al androgenilor, hiperprolactinemia etc., contribuie la aparitia/intretinerea alterarilor imune din LES (12). Rolul prostaglandinelor/tromboxanilor in patogeneza LES, pe modele murine, nu a fost demonstrat (3).

Abrevieri

AAc – autoanticorp, Ac – anticorp, Ag – antigen, ANA – anticorp antinuclear, APC - celula prezentatoare de antigen, C - sistemul complement; CAM - molecule de adeziune, CI – complexe imune, IL – interleukina, LB - limfocit, B, LT - limfocit T, LTh - LT helper, LTreg – LT reglator, LTs – LT supresor, MBL - mannan-binding lectin, PMN - polimorfonucleare, SRO - specii reactive de oxigen, TNF - factor de necroza tumorală

BIBLIOGRAFIE:

1. Abe S., Amagasaki Y., Iyori S., Konishi K., Kato E., Sakaguchi H. – (1989) Significance of tubulointerstitial lesions in biopsy specimens of glomerulonephritic patients – *Am.J.Nephrol.*, 9, 30–37.
2. Adalid-Peralta L., Mathian A., Tran T., Delbos L., Durand-Gasselín I., Berrebi D., Peuchmaur M., Couderc J., Emilie D., Koutouzov S. – (2008) Leukocytes and the kidney contribute to interstitial inflammation in lupus nephritis - *Kidney Int.*, 73, 172–180.
3. Archer R.L., Cunningham A.C., Moore P.F., Potter J.A., Bliven M.L., Otterness I.G. – (1989) Effects of dazmegrel, piroxicam and cyclophosphamide on the NZB/W model of SLE - *Agents Actions*, 27(3-4), 369-74.
4. Austin H.A., Boumpas D.T., Vaughan E.M., Balow J.E. – (1994) Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data - *Kidney Int.*, 45, 544–550.
5. Bacon P.A. – (2005) Endothelial cell dysfunction in systemic vasculitis: new developments and therapeutic prospects – *Curr.Opin.Rheumatol.*, 17, 49–55.
6. Bao L., Haas M., Kraus D.M., Hack B.K., Rakstang J.K., Holers V.M., Quigg R.J. - (2003) Administration of a soluble recombinant complement C3 inhibitor protects against renal disease in MRL/lpr mice – *J.Am.Soc.Nephrol.*, 14, 670–679.

7. Berger S.P., Daha M.R. – (2007) Complement in glomerular injury – *Semin.Immunopathol.*, 29(4), 375–384.
8. Borbil S. - (2011) *Imunodermatologia la caine si pisica* - Ed. Risoprint, Cluj-Napoca.
9. Carroll M.C. – (2004) A protective role for innate immunity in SLE, *Nature Reviews Immunology* 4, 825-831.
10. Chan O.T., Hannum L.G., Haberman A.M., Madaio M.P., Shlomchik M.J. – (1999) A novel mouse with B cells but lacking serum antibody reveals an antibody-independent role for B cells in murine lupus – *J.Exp.Med.*, 189, 1639–1648.
11. Cohen R.A., Bayliss G., Crispin J.C., Kane-Wanger G.F., Van Beek Christine A., Kyttaris V.C., Avalos Ingrid, Yu C.Y., Tsokos G.C., Stillman I.E. – (2008) T cells and in situ cryoglobulin deposition in the pathogenesis of lupus nephritis – *Clin.Immunol.*, 128(1), 1–7.
12. Dejica D. - (2006) *Tratat de imunoterapie*, Ed. Mega, Cluj-Napoca.
13. Forestier C., Molano A., Im J.S., Dutronc Y., Diamond B., Davidson A., Illarionov P.A., Besra G.S., Porcelli S.A. – (2005) Expansion and hyperactivity of CD1d-restricted NKT cells during the progression of SLE in (New Zealand Black x New Zealand White)F1 mice – *J.Immunol.*, 175(2), 763-70.
14. Gabriel L., Morley B.J., Rogers N.J. – (2009) The role of iNKT cells in the immunopathology of SLE – *Ann. N Y Acad.Sci.*, 1173, 435-41.
15. Godó M., Sessler T., Hamar P. - (2008) Role of invariant natural killer T (iNKT) cells in systemic lupus erythematosus – *Curr.Med.Chem.*, 15(18),1778-87.
16. Hasan T., Stephansson E., Ranki A. – (1999) Distribution of naive and memory T-cells in photoproved and spontaneous skin lesions of discoid lupus erythematosus and polymorphous light eruption - *Acta Derm.Venereol.*, 79, 437–442.
17. Li Y., Harada T., Juang Y.T., Kyttaris V.C., Wang Y., Zidanic M., Tung K., Tsokos G.C. – (2007) Phosphorylated ERM Is Responsible for Increased T Cell Polarization, Adhesion, and Migration in Patients with SLE – *J.Immunol.*, 178, 1938–47.
18. Manzi S., Navratil J.S., Ruffing M.J., Liu C.C., Danchenko N., Nilson S.E., Krishnaswami S., King D.E., Kao A.H., Ahearn J.M. – (2004) Measurement of erythrocyte C4d and complement receptor 1 in SLE - *Arthritis Rheum.*, 50, 3596–3604.
19. Nauta A.J., Trouw L.A., Daha M.R., Tijmsa O., Nieuwland R., Schwaeble W.J., Gingras A.R, Mantovani A., Hack E.C., Roos A. - (2002) Direct binding of C1q to apoptotic cells and cell blebs induces complement activation – *Eur.J.Immunol.*, 32, 1726–1736.
20. Seelen M.A., Trouw L.A., van der Hoorn J.W., Fallaux-van den Houten F.C., Huizinga T.W., Daha M.R., Roos A. - (2003) Autoantibodies against mannose-binding lectin in SLE – *Clin.Exp.Immunol.*, 134, 335–343.
21. Taylor P.R., Carugati A., Fadok V.A., Cook H.T., Andrews M., Carroll M.C., Savill J.S., Henson P.M., Botto M., Walport M.J. - (2000) A hierarchical role for classical pathway complement proteins in the clearance of apoptotic cells in vivo – *J.Exp.Med.*, 192, 359–366.
22. Truedsson L., Bengtsson A.A., Sturfelt G. – (2007) Complement deficiencies and SLE – *Autoimmunity*, 40, 560–566.
23. Tsokos G.C., Gordon C., Smolen J. – (2007) *SLE: A Companion to Rheumatology* – Elsevier, Amsterdam, 1–608.
24. Vedove C.D., Del Giglio M., Schena D., Girolomoni G. - (2009) Drug-induced LE – *Arch.Dermatol.Res.*, 301(1), 99-105.

Foto atazare Revista Veterinarul;
Sursa foto:allpetsmacomb.com