

Evaluación del estado inmunológico de pacientes pediátricos con Lupus Eritematoso Sistémico

Roffé G¹, Nazr M¹, Etcheverry M², Balbaryski J¹, Gaddi E¹

Resumen

Introducción. El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una patología autoinmune sistémica, cuya prevalencia en niños ha sido estimada en 20/100000 (0,02%). El curso de la enfermedad incluye periodos de inactividad, y brotes de reactivación. Estos períodos pueden ser caracterizados por los niveles de diferentes parámetros humorales y celulares, incluyendo las subpoblaciones linfocitarias. Tanto el número como el compromiso funcional de los linfocitos T y B naïve y memoria, estarían directamente implicados en la patogénesis del LES.

Objetivo. Describir el cuadro inmunológico en 20 niños con LES con distinto nivel de actividad de la enfermedad, y compararlo con un grupo de niños sanos.

Resultados. La mayor incidencia de manifestaciones articulares y cutáneas se asoció con un período de actividad de la enfermedad. Este grupo de niños presentó mayores niveles de inmunoglobulinas y menores de los fragmentos C3 y C4 del complemento. Los pacientes lúpicos presentaron niveles significativamente incrementados de LTCD8+, con disminución de los LTCD4+ y células "natural killer". Dentro de la población de LTCD4 se observó disminución significativa de las células naïve CD45RA+CD62L+, con aumento en las de memoria central CD45RA-CD62L+ y células regulatorias CD25++CD127-. La población con LES activo presentó niveles de LTCD8 naïve CD45RA+CD62L+ mayores que el grupo inactivo y el control. Se observó aumento en los LBCD19+ de memoria IgD-CD27+ y en la población IgD-CD27-.

Conclusión. La evaluación clínica inmunológica en pacientes lúpicos permitiría precisar pautas predictivas sobre el desarrollo del proceso autoinmune.

Palabras Clave: Lupus eritematoso sistémico, Lupus pediátrico, poblaciones linfocitarias

Summary

Introduction. Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune pathology with 20/100000 (0.02%), paediatric prevalence. The disease can present phases of wellness that alternate with periods of clinical and immunological activation. Different humoral and cellular parameters, including lymphocytes subsets, are used to characterize the phases of the disease. The number and function of naïve and memory T and B lymphocytes subsets are involved in SLE pathogenesis.

Aim. To describe immunological features in 20 children with SLE in different periods of the disease and to compare with a healthy control group.

Results. Joints and cutaneous manifestations were associated with an active phase of illness. Increased immunoglobulin and decrease of C3 and C4 levels were also recorded in this group of patients. LTCD8+ significantly increased, and LTCD4+ and natural killer diminished percentage levels, were observed in children with SLE. Higher frequency in central memory CD45RA-CD62L+ and regulatory CD25++CD127-LTCD4 subsets, and low percentage of naïve CD45RA+CD62L+ cells, were found in SLE group's patients. Conversely, LTCD8+ naïve CD45RA+CD62L+ cells were found significantly increased in the group with active disease in comparison with inactive and control groups. A similar increase in memory IgD-CD27+ and IgD-CD27- , LBCD19+ cells, was also observed.

Conclusion. Clinical and immunological evaluation of SLE paediatric patients could contribute to development predictive norms about autoimmune process.

Key words: Systemic Lupus Erythematosus, paediatric Lupus, lymphocytes subsets

Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica, que se presenta tanto en la edad pediátrica como en la adulta^{1, 2}. La prevalencia en niños ha sido estimada en 20/100000 (0,02%)². Afecta todos los órganos del individuo, desde la piel hasta

1 División Inmunología, Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde.

2 Sección Reumatología, Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde.

Dirección Postal: Georgina Roffé. División Inmunología, Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde. Montes de oca 40 (1270) CABA. E-mail: georro87@gmail.com

las articulaciones^{2,3} pero la principal causa de morbi-mortalidad en niños es la afección renal, siendo en muchos de ellos la primera manifestación clínica al debut³. Otra complicación grave si bien es más frecuente en adultos, es la encefalitis lúpica.

El curso de la enfermedad incluye periodos de inactividad, sin manifestaciones clínicas aparentes, y brotes de reactivación². Estos periodos de actividad se caracterizan desde el laboratorio por aumento en el título de auto-anticuerpos como los factores antinucleares (FAN) o los anti ADN (a-ADN), y el aumento en la concentración de las inmunoglobulinas séricas (hipergammaglobulinemia), con disminución en los componentes del sistema complemento C3 y C4. El monitoreo de la actividad de la enfermedad se lleva a cabo mediante el uso de un score llamado SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Activity Index)^{2,5} el cual incluye criterios tanto clínicos como de laboratorio, asignándole a cada uno un valor numérico⁵. El valor obtenido de la suma total indica el nivel de actividad de la enfermedad y se lo utiliza en el seguimiento y control de la terapéutica implementada^{4,6}.

En los últimos años, diferentes autores han realizado estudios comparativos los niveles de diferentes subpoblaciones linfocitarias, tanto T (LT) como B (LB), entre pacientes lúpicos y controles sanos^{4,6}. Se ha encontrado una correlación aceptable entre los niveles de subpoblaciones funcionales de LB y el estado de actividad de la enfermedad^{4,7}. Se supone además, que tanto el número como el compromiso funcional de las subpoblaciones naive (N) y memoria (M) de los LB estarían directamente implicados en la patogénesis del LES^{7,8}, observándose también modificaciones, en las poblaciones de LT regulatorios (Tregs)^{9,10}. Dichos estudios fueron realizados en pacientes adultos, y no se cuenta con suficiente información de lo que sucede en pacientes pediátricos¹¹.

Los objetivos del presente trabajo fueron describir los niveles de diferentes parámetros humorales y celulares en pacientes pediátricos con LES con distintos grados de actividad de la enfermedad, y compararlos con los de una población de niños sanos.

Material y Método

Diseño. Se realizó un trabajo prospectivo observacional, transversal y analítico.

Población. Se estudiaron 20 niños con diagnóstico de LES, según criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR), seguidos

en el servicio de Reumatología del HGNPE, en tratamiento con diferentes esquemas terapéuticos. Fueron excluidos pacientes lúpicos que presentaran patologías que pudieran alterar la funcionalidad del sistema inmune, como ser Inmunodeficiencias Primarias, infección por HIV, otra enfermedad autoinmune asociada y pacientes lúpicos en tratamiento con el anticuerpo monoclonal Rituximab, dado el efecto selectivo sobre la población de LB. Veinte niños sanos que asistieron al Laboratorio Central del HGNPE para estudios pre-quirúrgicos de cirugías traumatológicas programadas, fueron incluidos como grupo control. A estos niños se les realizaron las mismas determinaciones inmunológicas que a los pacientes con LES.

Los pacientes seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión, fueron incorporados de modo secuencial al estudio durante el periodo Noviembre 2014 - Diciembre 2015.

Métodos. Se obtuvieron muestras de sangre entera anticoagulada con EDTA para las determinaciones celulares. Alícuotas de suero se utilizaron para el dosaje de inmunoglobulinas (Igs), C3, C4 y auto-anticuerpos. Los niveles de Igs G, A y M, los factores C3 y C4, y el factor reumatoideo (FR) fueron determinados por nefelometría (Image Beckman Coulter). Las determinaciones de FAN y a-ADN fueron realizadas mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) y los antígenos nucleares extraíbles (ENA) mediante ensayo inmunoenzimático (ELISA). Los valores de corte utilizados para estas pruebas fueron los establecidos por consenso en pediatría: FAN > 1/40, a-ADN > 1/10, ENA > 1/10.

Las poblaciones y subpoblaciones linfocitarias se estudiaron mediante citometría de flujo (FACScalibur-Becton Dickinson) y anticuerpos monoclonales específicos. Se determinaron los niveles porcentuales de LT totales CD3+, LT "helper" CD4+, LT citotóxicos CD8+, células NK CD3-CD16/56+, LBCD19+, y LT activados CD3+HLA-DR+. En la determinación de subpoblaciones funcionales de LTCD4 y LTCD8 se utilizaron los anticuerpos CD45RA y CD62L. Según la expresión de los mismos se definieron las subpoblaciones N (CD45RA+ CD62L-), memoria central (MC) (CD45RA-CD62L+), memoria efectora (ME) (CD45RA-CD62L-) y terminalmente diferenciados (TD) (CD45RA+CD62L-). Se definieron los Tregs mediante la marcación CD4+CD25++CD127-. Por último, las subpoblaciones de LBCD19+ fueron tipificadas mediante la expresión de IgD y CD27 en N (IgD+CD27-), memoria no "swicht" (MNS) (IgD+CD27+), memoria "swicht" (MS) (IgD-CD27+), y dobles ne-

gativos (DN) (IgD-CD27-). Todas las muestras fueron procesadas dentro de las 24 horas siguientes a su obtención.

Se consideró un valor de SLEDAI mayor o igual a 5 como indicador de enfermedad activa. Este valor, de consenso en la bibliografía^{4,8}, es además el utilizado en el servicio de Reumatología del HGNPE.

Consideraciones éticas. Tanto pacientes como controles que accedieron a participar del estudio fueron debidamente informados de los alcances del mismo, y se solicitó y obtuvo el consentimiento y/o asentimiento correspondiente. El trabajo contó con la aprobación del Comité de Ética en Investigación del HGNPE (N° de Registro 493/14).

Método estadístico. Los resultados fueron recolectados en una base de datos y analizados mediante pruebas estadísticas adecuadas. Para las variables continuas se utilizó el test de ANOVA para comparar la varianza entre grupos, y luego un test de comparaciones múltiples (Student-Newman-Keuls), con un nivel de significancia $p < 0.05$.

Resultados

Características clínicas de la población estudiada

Durante el período de 12 meses que abarcó el estudio, se evaluaron 20 pacientes con diagnóstico de LES, 15 mujeres y 5 varones, con edades comprendidas entre 11 y 18 años. Todos los pacientes estaban tratados con esquemas

terapéuticos adaptados a las manifestaciones clínicas y a la evolución del proceso autoinmune. En función de los diferentes compromisos clínicos y la positividad de los datos de laboratorio que conforman el SLEDAI, y con el valor de corte utilizado, la población se dividió en dos grupos. El grupo con enfermedad activa (SLEDAI ≥ 5) comprendió 7 niños, mientras que los restantes 13 presentaban enfermedad inactiva (SLEDAI < 5).

El control estuvo compuesto por veinte niños sanos (12 mujeres y 8 varones) con edades comprendidas entre 10 y 18 años. Las características de sexo y edad previamente mencionadas permitieron que ambos grupos, controles y pacientes lúpicos, fueran comparables entre sí. Si bien la manifestación renal fue el hallazgo de presentación más frecuente de la enfermedad lúpica, en la población estudiada no se observaron diferencias en su incidencia según el grado de actividad del proceso autoinmune. La presencia de un mayor compromiso cutáneo y articular se asoció con períodos de actividad de la enfermedad, mientras que manifestaciones hematológicas como anemia y leucopenia, si bien con una baja incidencia, se repartieron de modo similar en ambos grupos de pacientes lúpicos.

Los 7 pacientes con LES activo recibían tratamientos con corticoides, mientras que la totalidad de pacientes en estado inactivo tenían hidroxi-cloroquina como principal agente terapéutico. (Tabla 1).

TABLA N°1

Características clínicas de los pacientes lúpicos evaluados, según estado de la enfermedad.

Grupo	N	Edad (media \pm SD)	SLEDAI (mediana)	Compromiso					Medicación		
				Renal	Cutáneo	Articular	Hematológico		Corticoides	OH-Cloroquina	Otros Inmunosupresores
							Anemia	Leucopenia			
LES activo	7	13,9 \pm 2,0	6	3 (43%)	3 (43%)	2 (28%)	1 (14%)	2 (28%)	7	4	5
LES inactivo	13	14 \pm 1,1	0	5 (38%)	2 (15%)	1 (8%)	2 (15%)	3 (23%)	9	13	11

Inmunidad humoral y poblaciones linfocitarias

Los pacientes con LES presentaron niveles significativamente elevados de IgM e IgA con respecto al grupo control (119 mg/dL vs. 50 mg/dL y 223 mg/dL vs. 148 mg/dL, respectivamente), y menores niveles de C3 y C4 (82 mg/dL vs. 100 mg/dL y 13 mg/dL vs. 25 mg/dL, respectivamente). Al comparar los parámetros humorales según el grado de actividad de la enfermedad se comprobó que el grupo con enfermedad activa presentó niveles mayores de Igs y menores de C3 y C4 que los grupos inactivo y control. (Tabla 2). El 90% de los pacientes con LES presentaron resultados positivos para FAN. La mediana del título de positividad en los pacientes inactivos fue de 160, mientras que en los activos de 640, sin diferencia significativa entre ambos. El grupo de pacientes con enfermedad activa, presentó además niveles porcentuales de positividad de anti - ADN y de ENA, superiores al de los pacientes con enfermedad inactiva (Tabla 2).

La totalidad de pacientes lúpicos, independientemente de su grado de actividad de la enfermedad, presentaron porcentajes significativamente menores de LTCD4+ (35,6% vs. 45,5%), mayores de LTCD8+ (34,7% vs. 25,3%), y disminución de células NK (5,9% vs. 10,1%), con respecto al grupo de niños sanos. No se obtuvieron diferencias significativas en los porcentajes de LB y LT activados HLADR+.

El grupo de pacientes con enfermedad inactiva presentó niveles porcentuales incrementados significativamente de LT totales CD3+ y LT citotóxicos CD8+, y una disminución significativa de LT "helper" CD4+, que los niños del grupo control. Los pacientes con enfermedad activa presentaron un incremento significativo de los LT

activados CD3+HLA-DR+, con respecto al grupo control. Valores porcentuales de LB CD19+ incrementados significativamente respecto al grupo control y al de pacientes con enfermedad inactiva, fueron observados en los niños con enfermedad activa. (Figura 1)

Subpoblaciones de LTCD4+

Los pacientes lúpicos en su totalidad, presentaron un porcentaje significativamente menor de LTCD4+ N (CD45RA+CD62L+) (42,6% vs. 54,2%), con un aumento significativo en los de MC (CD45RA-CD62L+) (47,6% vs. 29,3%) y Tregs (CD4+CD25++CD127-) (12,5% vs. 5,2%), con respecto al grupo de niños sanos. Los pacientes del grupo inactivo presentaron niveles menores de LTCD4+ N, que los niños con enfermedad activa y el control. Ambos grupos de pacientes con LES presentaron mayor porcentaje de células de MC y Tregs que el grupo control (Figura 2).

Subpoblaciones de LTCD8+

No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con LES y el grupo control en los niveles porcentuales de las subpoblaciones de LTCD8+. Sin embargo los pacientes con LES en actividad presentaron un porcentaje significativamente mayor de CD8 N (CD45RA+CD62L+) que los grupos inactivo y control (66,5% vs. 53,23% vs. 56,8%, respectivamente).

Subpoblaciones de LB CD19+

El estudio de las subpoblaciones de LB permite relacionar la proporción de LB N con los LB M, responsables de la producción de los anticuerpos asociados al LES. El grupo de 20 pacientes lúpicos presentó un aumento significativo en

TABLA N°2

Niveles de los parámetros humorales C3, C4, IgG, IgA, IgM, FAN, a-ADN y ENA, en pacientes lúpicos según el grado de activación de la enfermedad y en el grupo control.

Grupo	N	IgG (mg/dL)	IgA(mg/dL)	IgM(mg/dL)	C3 (mg/dL)	C4 (mg/dL)	FAN+ (mediana titulo)	a-DNA+	ENA+
LES activo	7	1548,6*°	302,2*°	159,1*°	60,9*°	8,4*°	86% (640)	28%	57%
LES inactivo	13	1107,6*°	186,5*°	97,5*°	95,4*°	15,1*°	92% (160)	7%	46%
Co	20	1124	148*	50*	100*	25,5*	NC	NC	NC

* Diferencia significativa ($p < 0.05$) entre grupo activo y Co, ° entre activo e inactivo, § entre inactivo y Co. NC: no corresponde.

FIGURA N°1

Distribución porcentual de las poblaciones linfocitarias T totales CD3, LT "helper" CD3+CD4, LT citotóxicos CD3+CD8, células "Natural Killer" CD3-CD16/56+, LB CD19+, y células T activadas CD3+HLADR+, en los grupos Activo, Inactivo y Control (*p<0,05).

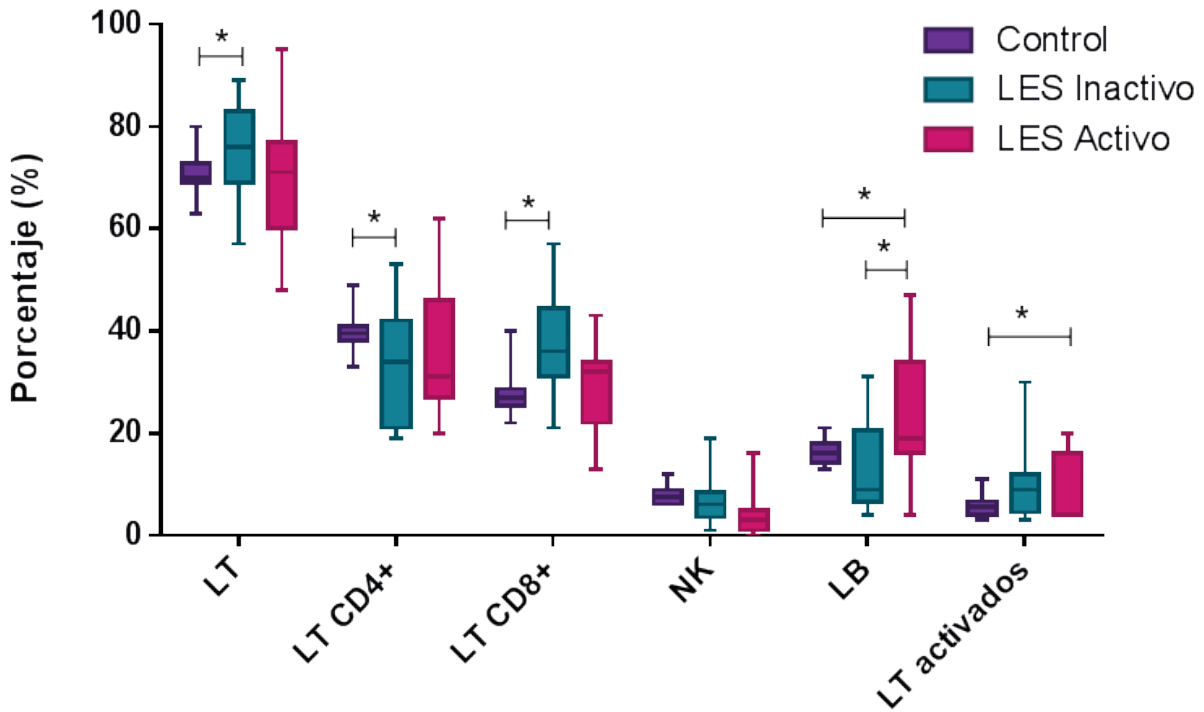


FIGURA N°2

La frecuencia de las diferentes subpoblaciones de LTCD4+ fue determinada mediante los anticuerpos monoclonales CD45RA y CD62L. En función de la expresión de los mismos se clasificaron en cuatro poblaciones. LTCD4+ naive CD45RA-CD62L+, LTCD4+ de memoria central (MC) CD45RA-CD62L+, LTCD4+ de memoria efectora (ME) CD45RA-CD62L-, y células terminalmente diferenciadas (TD) CD45RA+CD62L-. Las células TCD4+ regulatorias (Tregs) fueron tipificadas mediante los anticuerpos monoclonales CD25 y CD127. Los diagramas de cajas representan los percentilos 25 y 75 y la mediana de la distribución porcentual de subpoblaciones de LTCD4+ en los grupos Activo, Inactivo y Control (*p<0,05).

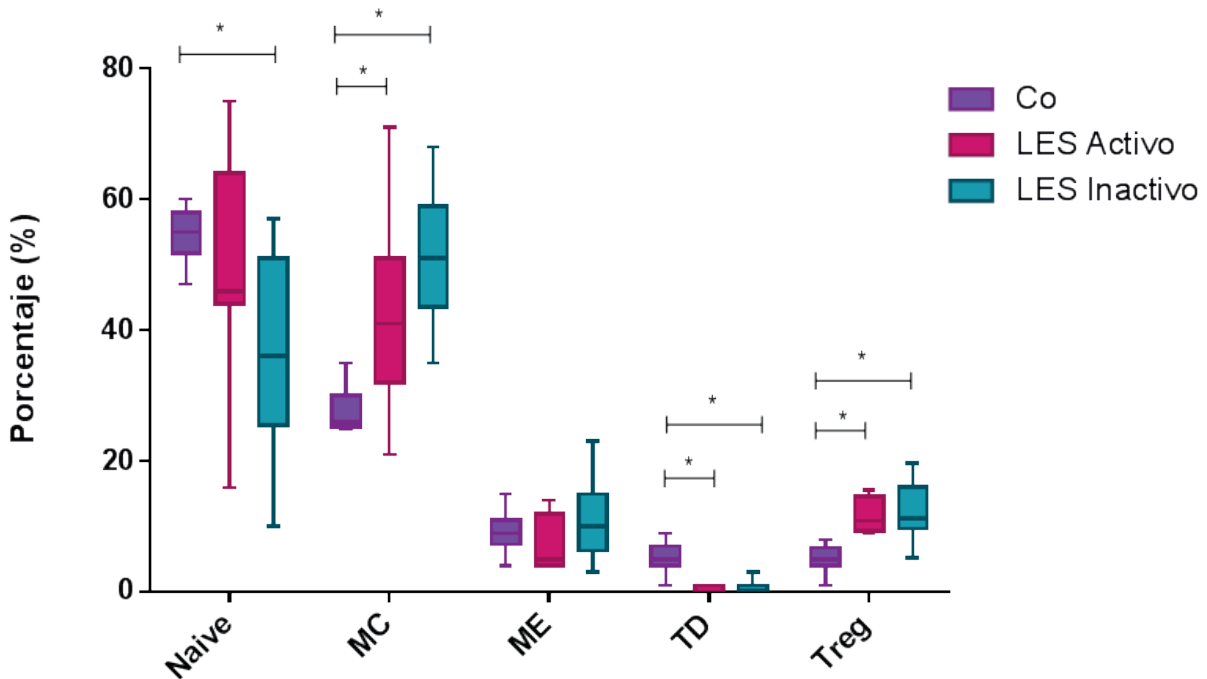
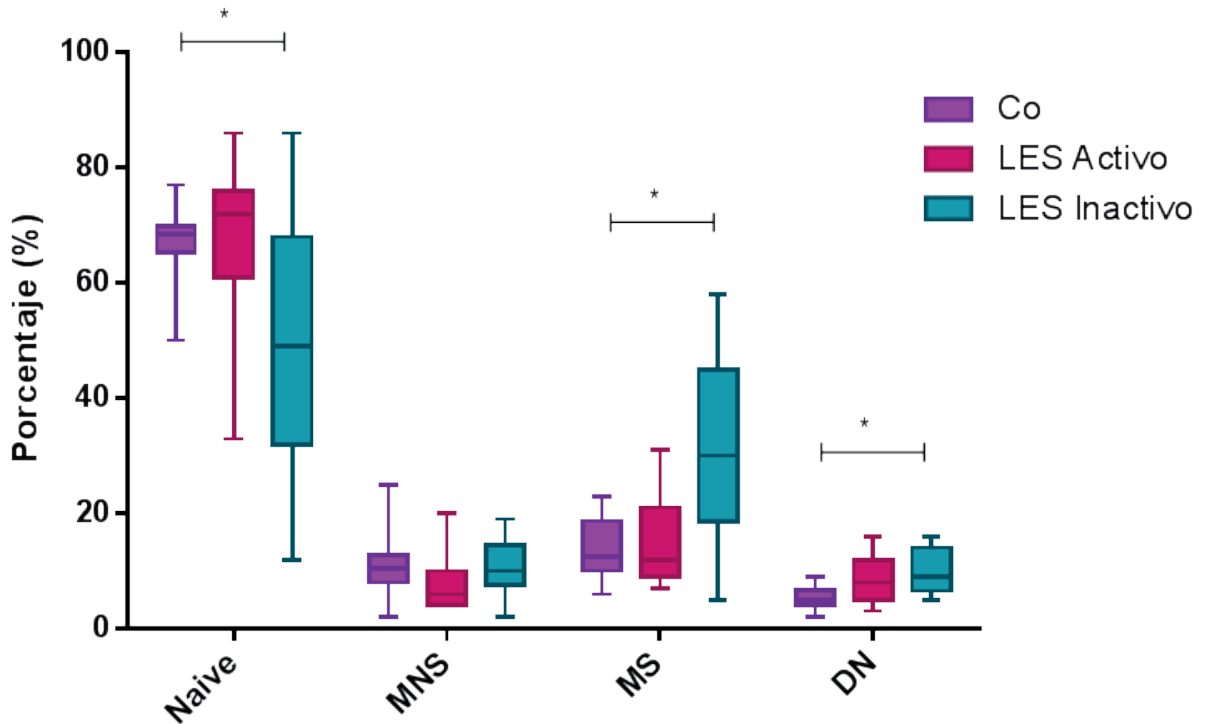


FIGURA N°3

La frecuencia de diferentes subpoblaciones de LBCD19+ fue determinada mediante anticuerpos monoclonales IgD y CD27. En función de la expresión de los mismos se identifican cuatro subpoblaciones. LBCD19+ naive IgD+CD27-, LBCD19+ memoria "no-swicht" (MNS) IgD+CD27+, LBCD19+ memoria "swicht" (MS) IgD-CD27+ y población CD19+ doble negativa (DN) IgD-CD27-. Los diagramas de cajas representan los percentilos 25 y 75 y la mediana de la distribución porcentual de subpoblaciones de LBCD19+ en los grupos Activo, Inactivo y Control (*p<0,05).



los LB de MS (IgD-CD27+) y una disminución en los LB N (IgD+CD27-) con respecto al grupo control (25,4% vs. 14,3% y 55,4% vs. 68,1%, respectivamente). Por otro lado, este mismo patrón de distribución se observó en pacientes con enfermedad inactiva con respecto al grupo control y con enfermedad activa, presentando además una amplia dispersión de valores alrededor del valor de la mediana. Los LB DN, IgD-CD27-, se encontraron aumentados significativamente en ambos grupos de pacientes con LES, respecto al grupo control (Figura 3). No se obtuvo una adecuada correlación al comparar el índice SLEDAI con los niveles porcentuales de LB MS y DN.

Discusión

En este estudio se analizó el comportamiento de los niveles porcentuales de las poblaciones y subpoblaciones linfocitarias en pacientes pediátricos con LES, junto con parámetros inmunológicos humorales. A su vez se compararon

estos mismos datos con los obtenidos en niños sanos. Los pacientes con LES fueron divididos al momento de realizar los estudios inmunológicos en dos grupos, según presentaran enfermedad activa o no, en base al índice SLEDAI, tratando de establecer diferencias entre ambos y frente al grupo control.

En los pacientes lúpicos y de un modo independiente del estado de actividad de la enfermedad, se encontró una nivelación entre los valores porcentuales de LTCD4+ y LTCD8+. La disminución relativa de los "helper" en función del aumento de los citotóxicos es una presencia constante en esta patología. Dicho hallazgo, observado también en pacientes adultos¹², forma parte del complejo cuadro de activación inmune intrínseca acompañante del proceso autoinmune. Sin embargo este hallazgo se contrapone con la normalidad porcentual de los LB, células principalmente dedicadas a la producción de los auto-anticuerpos, y de la expresión de marcadores de activación como el antígeno HLA-DR sobre los LT. Probablemente las variaciones

en la respuesta del sistema inmune de cada paciente, el diferente tiempo de evolución de la enfermedad, y los diversos esquemas inmunosupresores aplicados, podrían estar condicionando la falta de uniformidad en la respuesta celular.

Con respecto a la distribución de las subpoblaciones linfocitarias de LTCD4+ en los pacientes lúpicos, y en modo similar a lo propuesto por otros autores^{10,12}, los mismos presentaron un aumento relativo en las células de MC CD45RA-CD62L+, en detrimento del número de células N CD45RA+CD62L+. Esta alteración en la distribución se relacionaría con la menor necesidad del sistema inmune de la provisión de nuevas células y el reacomodamiento hacia una respuesta humoral más potente y dirigida por el incremento de células de memoria. Estas células desempeñan un papel fundamental en el reconocimiento antigénico propio y en la activación tanto de LB como de células citotóxicas.

Las células T regulatorias son fundamentales en el mecanismo de regulación de la respuesta inmune⁹. Sin embargo, diversos trabajos muestran resultados opuestos en cuanto a su capacidad regulatoria en distintas patologías^{9,10}. En la población de pacientes lúpicos estudiada se obtuvo un aumento significativo en los niveles porcentuales de Tregs, independiente del grado de actividad de la enfermedad. El mayor número de niños con enfermedad lúpica en estado inactivo observado en nuestro estudio, por un lado se relacionaría con el incremento porcentual de Tregs y por otro, al tratamiento inmunosupresor implementado. De todos modos, y según distintos autores⁹, sería necesario conocer también el valor absoluto de las células regulatorias como así mismo su capacidad funcional. Estas premisas no pudieron ser establecidas en nuestro estudio.

Los niveles porcentuales de LTCD8+ citotóxicos no presentaron en líneas generales diferencias significativas con respecto a los controles sanos. Sin embargo, el aumento de las células N CD45RA+CD62L+ en el grupo de pacientes con enfermedad activa, probablemente se relacione con la necesidad por parte del sistema inmune de contar con linfocitos nuevos, inmaduros, capaces de interactuar con la mayor carga antigénica y con la presencia de neo-antígenos, características propias de esa etapa del proceso autoinmune.

La distribución de las subpoblaciones de LB CD19+ mostró una disminución significativa en pacientes lúpicos de las células N IgD+CD27-, con aumento en los LB de MS IgD-CD27+, cé-

lulas encargadas de la actividad secretoria de auto-anticuerpos patogénicos. Esta distribución concuerda con lo reportado en bibliografía tanto en adultos^{4,8} como en población pediátrica¹³. También se comprobó un aumento en los LB DN IgD-CD27-, hallazgo también descrito en otras patologías autoinmunes e incluso durante la infección por HIV⁸. Si bien no se conoce adecuadamente la función de esta subpoblación, se sabe que es fuente de producción de auto-anticuerpos de baja especificidad, sobre todo en casos en donde la vía normal de maduración celular está alterada o bloqueada por diferentes razones.

Con respecto a los parámetros humorales se observó que los pacientes lúpicos presentaron valores aumentados en las inmunoglobulinas, con un aumento significativo en IgM e IgA en relación al grupo control. Estos resultados, asociados a la positividad de los FAN y a-ADN, fueron más evidentes en el grupo con enfermedad activa. Contrariamente a lo esperado este grupo no presentó un aumento simultáneo en los LB de MS responsables de la producción de autoanticuerpos, aumento sí observado en el grupo inactivo. Este comportamiento discordante probablemente esté condicionado por el efecto selectivo sobre las subpoblaciones funcionales de linfocitos B, del tipo de tratamiento inmunosupresor implementado y la duración del mismo. Así mismo, la falta de homogeneidad observada en la distribución de los niveles de dichas poblaciones linfocitarias, también podría estar relacionadas con las premisas terapéuticas previamente mencionadas^{8,11}. Con respecto a los niveles observados de los fragmentos C3 y C4, ambos presentaron una disminución significativa en los pacientes con LES en relación a la población normal. Este comportamiento refleja el consumo de tales fragmentos como consecuencia de la activación del sistema complemento por la formación y depósito de inmunocomplejos². La mayor incidencia de manifestaciones clínicas en los períodos de actividad de la enfermedad, está relacionada con la activación policlonal del sistema inmune, evidenciada por la hipergammaglobulinemia, y a la acción patogénica del complemento^{2,3}.

Para finalizar, consideramos que si bien el comportamiento de varios de los parámetros ensayados muestra diferencia con datos aportados por la bibliografía, los resultados de este estudio son importantes puesto que no se cuenta con información suficiente de lo que ocurre en el curso de la enfermedad lúpica en pediatría. Consideramos que sería de interés incrementar

el número de pacientes y realizar el seguimiento de los mismos, a fin de obtener de los datos humorales y celulares pautas predictivas sobre la evolución del cuadro autoinmune. Por otro lado, el análisis simultáneo clínico-inmunológico al debut de la enfermedad, permitiría evaluar la distribución de las diferentes poblaciones linfocitarias sin la interferencia de medicación inmunomoduladora, y conocer como tales poblaciones sufren cambios cuantitativos y funcionales como consecuencia del tratamiento aplicado.

Conclusión

Las complejas causas genéticas, inmunitarias, ambientales, conducentes a la aparición y progresión de la enfermedad lúpica, representan un desafío para el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas. Los pacientes lúpicos en su totalidad, presentaron un porcentaje significativamente menor de LTCD4+ naive, con un aumento

en los de memoria central y regulatorios, con respecto al grupo de niños sanos. Pacientes con LES en actividad mostraron un porcentaje significativamente mayor de LTCD8+ naive que los grupos inactivo y control. Se observó un aumento significativo en los LB de memoria "switch" con disminución en los LB naive en la totalidad de pacientes lúpicos, con respecto a los controles. Los pacientes con enfermedad activa presentaron niveles más elevados de Igs y menores de C3 y C4 que los grupos inactivo y control. Además, presentaron niveles porcentuales de positividad de anti-ADN y de ENA superiores al de los pacientes con enfermedad inactiva.

El ensayo de marcadores clínicos e inmunológicos reproducibles y confiables, asociados en especial a los mecanismos inmunológicos de base, permitiría contribuir tanto al diagnóstico de la patología como al eficaz monitoreo de los períodos de actividad y remisión de la enfermedad.

Bibliografía

- 1- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
- 2- Silverman E, Eddy A, Cassidy and Petty's Textbook of Pediatric Rheumatology. Chapter 21: Systemic Lupus Erythematosus. 6^o Edition, 2011.
- 3- Rina M, Brunner H. Pediatric Lupus – Are There Differences in Presentation, Genetics, Response to Therapy, Damage Accrual Compared to Adult Lupus? *Rheum Dis Clin North Am.* 2010 February; 36(1): 53–80
- 4- Jacobi M, Odendahl M., Reiter K, et al. Correlation between circulating CD27high plasma cells and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 2003; 48: 1332- 42
- 5- Miniño M. Índice de actividad lúpica y tratamiento del lupus eritematoso en dermatología. *Dermatología Rev Mex* 2008; 52:20-28.
- 6- Dolff S, Wilde B, Patschan S, Durig J, et al. Peripheral Circulating Activated B-cell Populations are Associated with Nephritis and Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Scan J Immunol* 2007; 66: 584-90.
- 7- Jacobi A, Reiter K, Mackay M, et al. Activated memory B cell subsets correlate with disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58: 1762-73.
- 8- Rodríguez-Bayona B, Ramos-Amaya A, Pérez-Vene J, et al. Decreased frequency and activated phenotype of blood CD27 IgD IgM B lymphocytes is a permanent abnormality in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Research & Therapy* 2010; 12:108.
- 9- Pan X, Yuan X, Zheng Y, Wang W, Shan J, et al. Increased CD45RA+FoxP3low Regulatory T Cells with Impaired Suppressive Function in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *PLoS ONE* 2012; 7: e34662.
- 10- Konstantia M, Ehrenstein M. Regulatory T-cells in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *FEBS Letters* 2011; 585: 3603–10.
- 11- Dörner T, Lipsky P. Correlation of circulating CD27 high plasma cells and disease activity in systemic lupus erythematosus. www.lupus-journal.com, *Lupus* 2004; 13: 283-89.
- 12- Maldonado A, Mueller Y, Thomas P, Bojczuk P, O'Connors C, Katsikis P. Decreased effector memory CD45RA+CD62L- CD8+ T cells and increased central memory CD45RA-CD62L+ CD8+ T cells in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2003; 5:91-96.
- 13- Odendahl M, Keitzer R, Wahn U, et al. Perturbations of peripheral B lymphocyte homeostasis in children with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:851-58.
- 14- Dörner T, Jacobi A, Lee J, et al. Abnormalities of B cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol Methods* 2011; 363:187-97.
- 15- Szymanska Mroczek E, Ippolito G, Rogosch T, et al. Differences in the composition of the human antibody repertoire by B cell subsets in the blood. www.frontiersin.org. 2014; 5, 96.