

## Las arbovirosis como detonadoras de Lupus Eritematoso Sistémico

Jesús Reyna-Figueroa<sup>1</sup>, Valeria Mejía-Martínez<sup>1</sup>, Francisco Javier Fernández-Clamont<sup>1,2</sup>

1) Instituto de Salud de Estado de México.

2) Secretaría de Salud del Estado de México.

### RESUMEN

Actualmente, resulta relevante a nivel clínico y epidemiológico el vínculo entre algunas infecciones virales y la autoinmunidad, induciendo la exacerbación patologías como el lupus eritematoso sistémico en personas con predisposición genética; sin embargo, aún no queda clara la relación y los mecanismos a través de los que se dan las interacciones virus-huésped y el impacto de ciertos virus en el desarrollo de la enfermedad autoinmune, aún no se han dilucidado del todo. Aunado a la clásica respuesta inmune desencadenada por virus y el mimetismo molecular, ha existido una asociación del papel de la activación directa de la respuesta innata por los ácidos nucleicos virales y la modulación epigenética de la respuesta inmune; los resultados más recientes muestran que la autoinmunidad inducida por virus puede activarse mediante varios mecanismos, por lo que, es necesaria una mayor comprensión de dichos mecanismos moleculares relacionados con la autoinmunidad inducida por virus.

### ABSTRACT

Currently, the link between some viral infections and autoimmunity is relevant at the clinical and epidemiological level, inducing the exacerbation of pathologies such as systemic lupus erythematosus in people with a genetic predisposition; however, the relationship and mechanisms through which virus-host interactions occur and the impact of certain viruses on the development of autoimmune disease are not yet fully elucidated. In addition to the classical immune response triggered by viruses and molecular mimicry, there has been an association of the role of direct activation of the innate response by viral nucleic acids and epigenetic modulation of the immune response; The most recent results show that virus-induced autoimmunity can be activated by several mechanisms, therefore, a better understanding of these molecular mechanisms related in virus-induced autoimmunity is necessary.



Jesús Reyna Figueroa.

Instituto de Salud de Estado de México. Avenida Independencia oriente 1009, col. Reforma y Ferrocarriles Nacionales. C. P. 50070, Toluca, Méx.

Correo electrónico: jesusreynaf@gmail.com

Citar como: Fernández Clamont FJ, Mejía MV, Reyna FJ. Las arbovirosis como detonadoras de Lupus Eritematoso Sistémico. Invest Clin Mexiq; 2023; 2 (5) : 44-46

## Introducción

Tres infecciones transmitidas por el artrópodo *Aedes aegypti*: dengue, zika y chikungunya (CHICKV), han sido consideradas como problemas de salud pública mundial, y su interacción con enfermedades de origen inmunológico han sido motivo de estudio en los últimos años, su relación con otras patologías es compleja y multidireccional, ya que estos patógenos capaces de gatillar la patogénesis de enfermedades autoinmunes por varios mecanismos, como el mimetismo molecular, la difusión del epítipo o por la estimulación policlonal por superantígenos entre otros, como sucede con el lupus eritematoso sistémico (LES); enfermedad autoinmune multisistémica de etiología multifactorial<sup>1</sup>; algunas publicaciones han sugerido la posibilidad de que enfermedades producidas por Alpha virus; particularmente dengue, pueden gatillar o agravar la aparición de LES<sup>2,3</sup>, con la limitante de que faltan estudios estructurados que establezcan si existe una asociación real entre ambas enfermedades.

### Relación entre las infecciones virales y el desarrollo de enfermedades autoinmunes

Por otro lado, como parte del cuadro clínico de chikungunya se describen dolor articular y muscular, que pueden ser incapacitantes y como complicaciones se han reportado alteraciones reumáticas, músculo esqueléticas y poliartritis destructiva<sup>4,5</sup>, algunos de los cuales se consideran parte del cuadro clínico de LES, lo que hace pensar que ambos comparten mecanismos de la inflamación; lo que favorece que la infección produzca LES o la agrave<sup>4-6</sup>.

Para algunos Arbovirus como Dengue, existen reportes como el de Fontes y colaboradores, donde se notifica un caso de una paciente femenina de 25 años, que desarrolló características clínicas compatibles con una enfermedad autoinmune, las cuales revirtieron una vez que mejoró la infección<sup>7</sup>; situación que también es reportada por Morel y colaboradores en tres casos de niños con dengue que desarrollaron un cuadro clínico similar: los tres con mejoría clínica una vez que pasó la etapa aguda de la infección<sup>8</sup>.

El primer reporte propone que la severidad de la infección se correlaciona con la cantidad de células infectadas, representada por títulos virales elevados en la fase aguda, o por altas concentraciones de ARN viral y proteína no-estructural de dengue (NS1); lo que teóricamente apoya el conocimiento de la existencia de mediadores inmunes

circulantes durante el inicio de la enfermedad<sup>3,7</sup>; para que pueda sustentarse la asociación entre la viremia prolongada y la presentación de sintomatología compatible con lupus, como eritema facial y las artralgias. La viremia por dengue puede gatillar LES por formación de complejos inmunes en pacientes con predisposición para desarrollar enfermedades autoinmunes<sup>1,2</sup>.

Para el CHIKV, existen reportes previos, donde se establece que el virus fue el disparador del síndrome de hiperferritinemia, en una mujer y un hombre de 21 y 32 años respectivamente, que desarrollaron enfermedad de Still posterior a la coinfección de dengue y CHIKV. La explicación inmunológica propuesta, para establecer la relación entre CHIKV y LES, se basa en la elevación de interleucina 18 (IL18), interleucina 2 (IL-2), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) e interferón gamma (MIG) en niños con infección aguda por CHIKV y en la disminución de estos al presentarse viremia prolongada y en la similitud observada en pacientes con LES, donde IL-18 estimula la producción de interferón gama e incrementa el efecto de IL-12; niveles altos de estas citocinas han sido detectados en fluidos biológicos y tejidos de modelos animales e individuos con enfermedades inmunológicas graves. IL-18 actualmente es reconocida por jugar un papel importante en LES, en el inicio de los eventos patogénicos y como efector de daño orgánico en las fases tardías. IL-18, citocina que en LES se asocia a una deficiencia adquirida, jugando un papel importante en el control de autoinmunidad, actúa como factor de crecimiento de linfocitos T y activa la proliferación de linfocitos B. El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) por su parte, promueve la maduración de células precursoras localizadas en la médula ósea a neutrófilos; en LES, este factor se encuentra disminuido e incluso se ha propuesto como tratamiento de la neutropenia que se presenta en el paciente con LES que está infectado, debido a su efecto inmunomodulador. Finalmente, MIG, es producida con mayor medida por los monocitos en pacientes con LES, lo cual supone juega un papel importante en las alteraciones inmunológicas de la enfermedad<sup>5</sup>.

La probabilidad de viremia prolongada y el comportamiento inmunológico arriba descrito es factible, si se toman en cuenta estudios como el de Petitdemange y colaboradores, donde se establece que la respuesta de células NK en pacientes infectados con dengue (DENV-2+) y con CHIKV es diferente, considerándose que para el primero la activación y expansión de las células NK es transitoria y sus niveles

después de un mes del inicio de la enfermedad regresaron a la normalidad; mientras que los pacientes infectados con CHIKV se presentan cargas virales más elevadas durante la fase aguda y además persiste la cantidad de células NK de manera prolongada. La etapa aguda de la infección con CHIKV puede favorecer la presentación de LES, debido a que perpetua el ambiente inflamatorio, como se puede observar cuando estos desarrollan artralgia crónica<sup>5</sup>.

Estudios de la infección en ratones y en biopsias de humanos infectados con CHICKV, han demostrado la presencia del virus en el músculo esquelético, en inserciones de las vainas tendinosas de los músculos, en el tejido conjuntivo localizado debajo de la pared sinovial de las articulaciones y en la dermis profunda, siendo la célula diana principal el fibroblasto, lo cual puede inducir alteraciones inflamatorias similares a las de LES<sup>8</sup>.

La posibilidad de que el CHIKV, al igual que dengue, pueda gatillar o alterar el curso clínico de LES durante la persistencia de la viremia, puede ser difícil de explicar en los casos nuevos de LES, por la similitud en algunas de sus características clínicas<sup>2,4</sup>. Aun así, la presentación concomitante o simultánea de ambas enfermedades, es algo poco referido en los casos reportados.

### Referencias bibliográficas

1. Berkun Y, G. Zandman-Goddard, O. Barzilai, M. Boaz, Y. Sherer, B. Larida, et al. Infectious antibodies in systemic lupus erythematosus patients. *Sage Journals*. Octubre 2009; Vol.18, 1129-1135) Disponible en: <https://journals.sagepub.com/home/lup>  
DOI: 10.1177/0961203309345729
2. Talib SH, Bhattu S, Bhattu R, Deshpande S, Dhiphale D. Dengue fever triggering systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: A case report. *International Medical Case Reports Journal*. 2013;6:71–5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3818025/>  
DOI: 10.2147/IMCRJ.S50708
3. Wiwanitkit V. Weak binding affinity of immunoglobulin G, an explanation for the immune mimicking theory in pathophysiologic findings in the recovery phase of Dengue. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2005;1(3):239–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17292087/>  
DOI: 10.1016/j.nano.2005.06.002
4. Foissac M, Javelle E, Ray S, Guérin B, Simon F. Post-Chikungunya rheumatoid arthritis, Saint Martin. *Emerg Infect Dis*. 2015 Mar;21(3):530-2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4344282/>  
DOI: 10.3201/eid2103.141397. PMID: 25695499; PMCID: PMC4344282.
5. Betancur J-F, Navarro E-P, Echeverry A, Moncada PA, Cañas CA, Tobón GJ. Hyperferritinemic syndrome: Still's disease and catastrophic antiphospholipid syndrome triggered by fulminant chikungunya infection: A case report of two patients. *Clinical Rheumatology*. 2015;34(11):1989–92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26233722/>  
DOI: 10.1007/s10067-015-3040-9
6. Morel Z, Ramírez A. Autoimmune response in children with dengue. case reports. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2014;10(4):257–9. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/en-pdf-S2173574314000586> DOI: 10.1016/j.reumae.2014.03.008
7. Jardim DL, Tsukumo DM, Angerami RN, Carvalho Filho MA, Saad MJ. Autoimmune features caused by Dengue fever: A case report. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2012;16(1):92–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22358365/>  
DOI: 10.1590/s1413-86702012000100018
8. Bishop CR, Caten FT, Nakaya HI and Suhrbier A (2022) Chikungunya patient transcriptional signatures faithfully recapitulated in a C57BL/6J mouse model. *Front. Immunol*. 13:1092370.  
DOI: 10.3389/fimmu.2022.1092370