

VALORES ALTERADOS DE IL₂, IL₄, IL₅ E IL₁₀ SE ASOCIAN A ACTIVIDAD CLINICA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Grau García E¹, Feced Olmos C¹, Labrador Sánchez E¹, Ortiz-Sanjuán FM¹, Alcañiz Escandell C¹, Arévalo Ruales K¹, Chalmeta Verdejo I¹, De la Rubia Navarro M¹, Frago Gil JJ¹, González Mazarío R¹, González Puig L¹, Ivorra Cortés J^{1,2}, Martínez Cordellat I¹, Negueroles Albuixech R¹, Oller Rodríguez JE¹, Vicens Bernabeu E¹, Nájera Herranz C¹, Cánovas Olmos I¹, Hervás Marín D³, Fernández Matilla M⁴, Fernández-Llanio Comella N⁴, Castellano Cuesta JA⁴, Mayo F², Román Ivorra JA^{1,2}.

¹ Servicio de Reumatología. HUP La Fe. Valencia. ² Facultad de Medicina. UCV. Valencia. ³ Unidad de Bioestadística. IIS La Fe. Valencia. ⁴ Sección de Reumatología. H. Arnau de Vilanova. Valencia.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por alteraciones en el sistema inmune a nivel celular y humoral, siendo típica la desregulación en la producción de citoquinas. La IL2 es una citoquina antiinflamatoria en el LES, pero su disminución se relaciona con la activación del sistema Th2, y por tanto con la producción de citoquinas Th2 proinflamatorias como IL4, IL5, IL10 o IL13.

OBJETIVOS

Analizar la relación entre los niveles de IL2, IL4, IL5, IL10, IL13 e IL21 con los marcadores de la actividad clínica en el LES.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional transversal de 142 pacientes diagnosticados de LES y 35 controles sanos. Se realizó una evaluación clínica y analítica completa, y se obtuvieron datos demográficos, clínicos y analíticos. Los niveles de IL2, IL4, IL5, IL10, IL13 e IL21 se determinaron por métodos colorimétricos, estableciéndose el valor de corte para los niveles alterados en base a la estimación de percentiles de Harrell-David de la población control. El análisis bioestadístico se realizó con el software R.

RESULTADOS

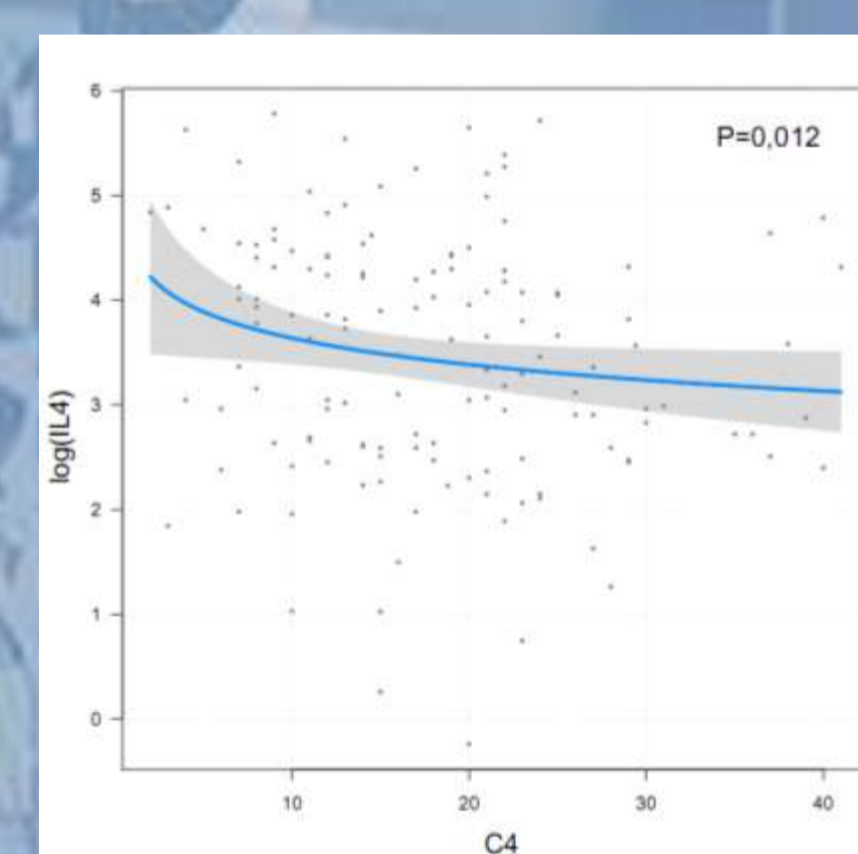
Los pacientes con LES presentan una disminución de IL2 (P=0,002) e IL4 (P=0,017), y un aumento de IL10 (P<0,001) respecto a la población control.

El valor medio de SLEDAI fue de 5,9±5,1, y se observa una asociación significativa entre niveles altos de IL10 y mayor actividad clínica (P=0,001). También hay una asociación con marcadores tradicionales de actividad como niveles bajos de C3 y el aumento de IL10 (P=0,005), C4 y el aumento de IL10 (P=0,006), IL4 (P=0,012) e IL21 (P=0,036); o la positividad de anti-DNA con la disminución de IL2 (P=0,045). El aumento de IL10 se asocia a positividad de ENAS (P=0,022). La presencia de citopenias y afectación articular se asociaba al aumento de IL10 (P<0,001 y P=0,015).

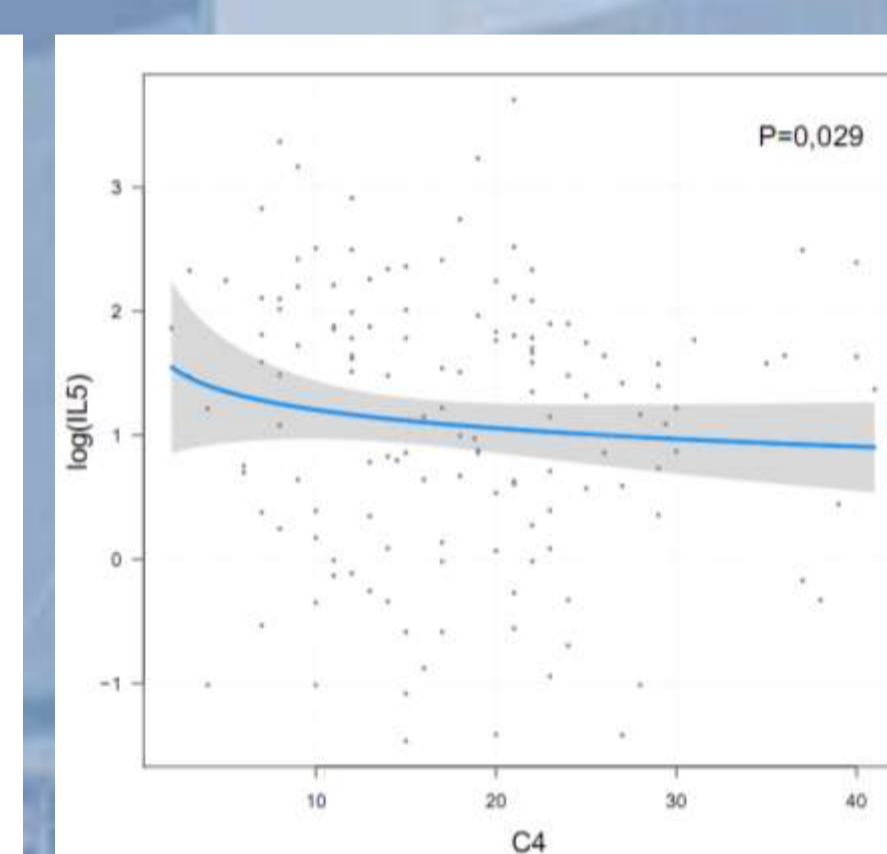
Se observa una asociación significativa entre valores bajos de IL2 con el descenso de IL4, IL13 e IL21 (P<0,001, P=0,03 y P<0,001 respectivamente). No se observa relación de IL2 con IL5 e IL10.

Se categorizaron los pacientes en función del nivel normal, alto o bajo para las seis moléculas. Aunque no se observa un perfil claro asociado a actividad clínica, los pacientes catalogados como nivel alto de IL10 se asocian a mayor actividad (P=0,001). Además entre los pacientes con positividad de anti-dsDNA predominan los categorizados como nivel alto de IL10 y nivel bajo de IL2, y entre los pacientes con complemento bajo predominan los categorizados como nivel alto de IL10.

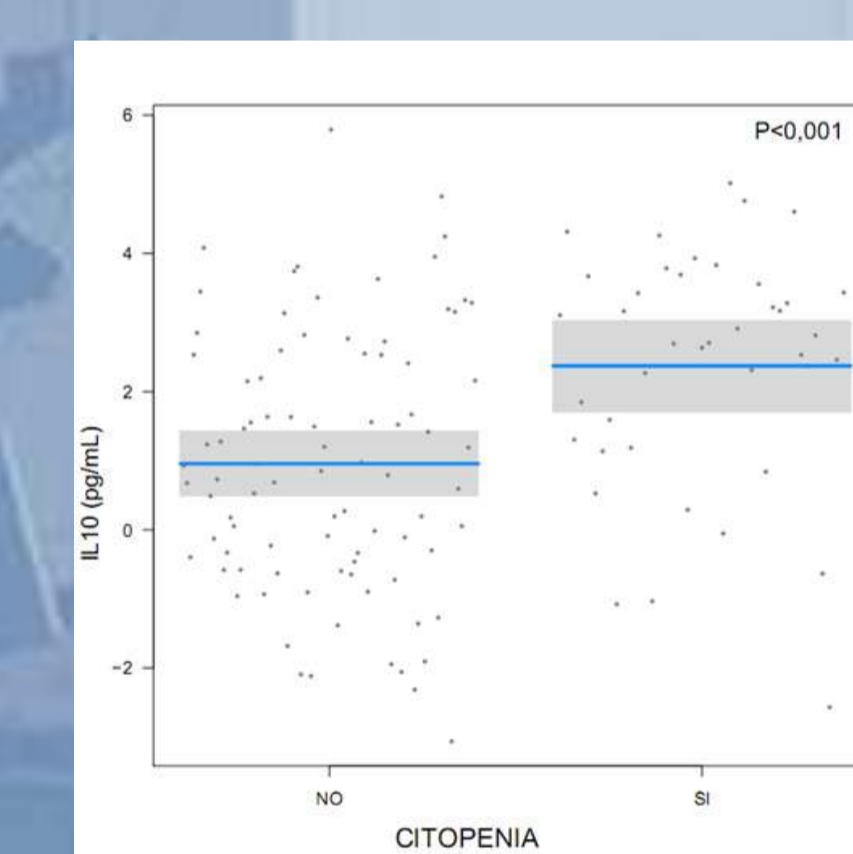
	CONTROLES SANOS N = 35 Media (DS) Mediana (1º, 3º Q.)	PACIENTES N = 142 Media (DS) Mediana (1º, 3º Q.)	PACIENTES vs CONTROLES SANOS
IL2 (pg/mL)	4,96 (4,5) 4,28 (1,1, 7,76)	4,34 (12,2) 1 (0,27, 4,5)	P=0,002
IL4 (pg/mL)	89,05 (70,18) 65,62 (39,49, 118,09)	58,65 (64,6) 37,66 (13,56, 75,05)	P=0,017
IL5 (pg/mL)	7,33 (8,59) 5,93 (2,96, 8,53)	5,18 (5,71) 3,8 (1,46, 6,56)	P=0,128
IL10 (pg/mL)	1,92 (3,67) 0,55 (0,11, 1,45)	12,29 (32,82) 3,28 (0,52, 13,94)	P<0,001
IL13 (pg/mL)	42,85 (93,05) 16,91 (13,39, 29,81)	44,97 (273,78) 12,69 (7,63, 23,54)	P=0,061
IL21 (pg/mL)	2,82 (3,35) 1,51 (0,44, 3,8)	3,18 (5,61) 0,54 (0,18, 4,34)	P=0,206



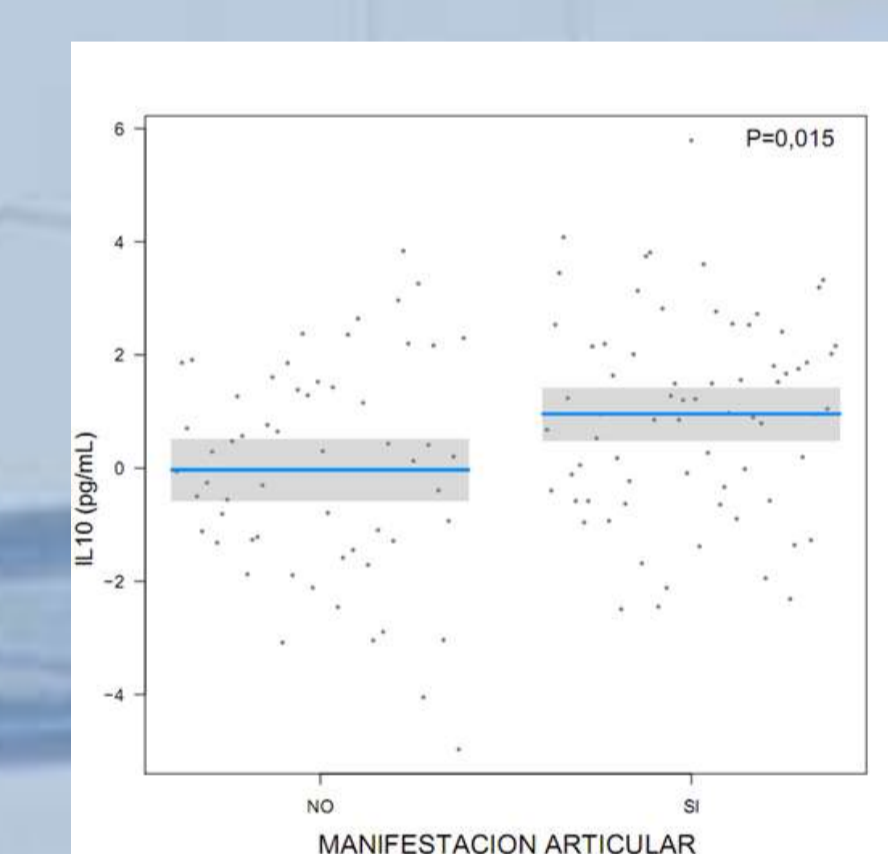
Distribución de la concentración de IL4 en función de los valores de C4



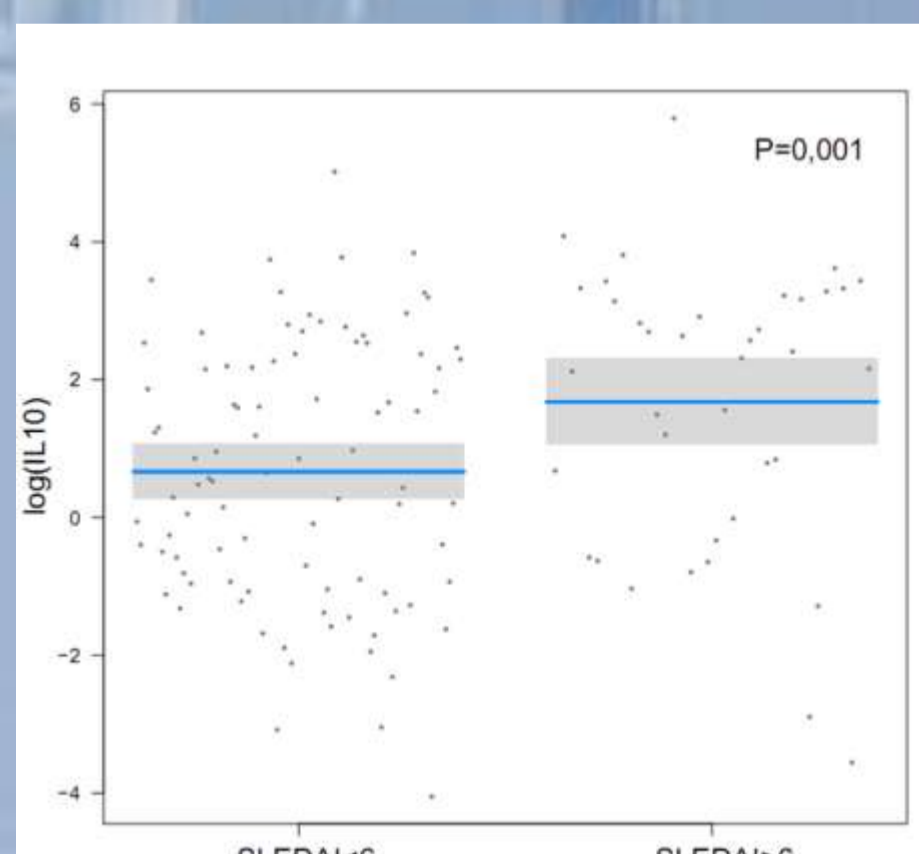
Distribución de la concentración de IL5 en función de los valores de C4



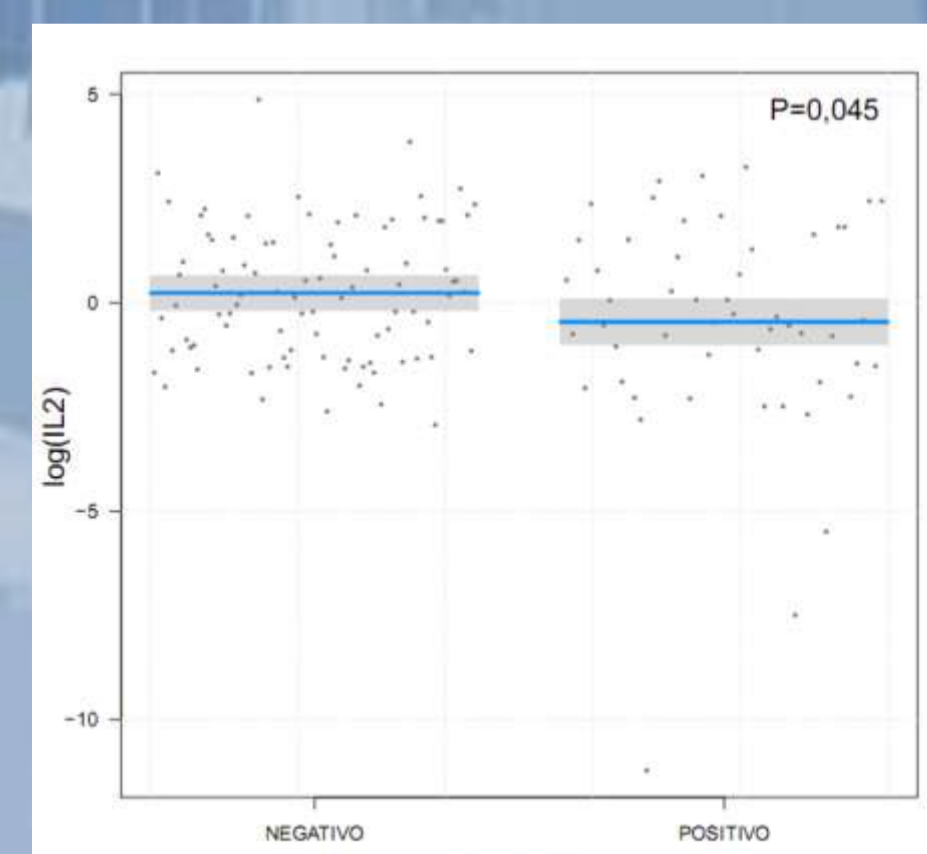
Distribución de la concentración de IL10 en función de la presencia de



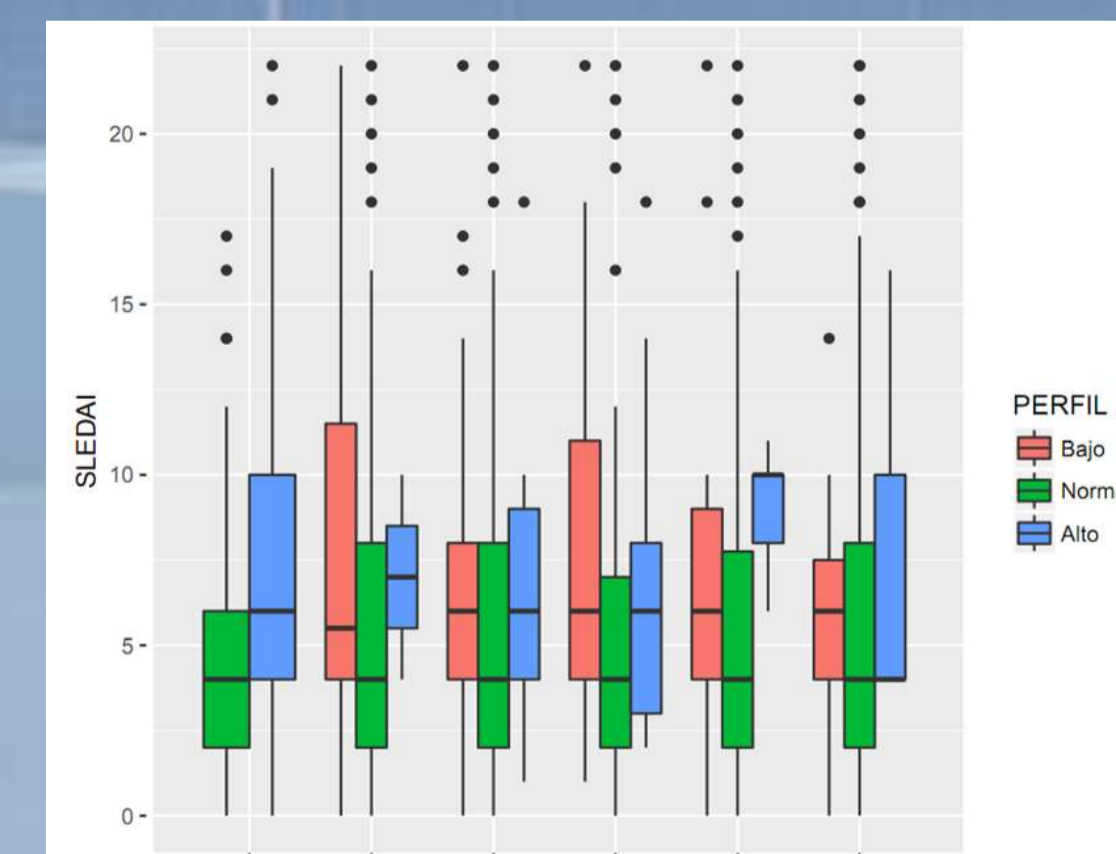
Distribución de la concentración de IL10 en función de la presencia de manifestaciones articulares



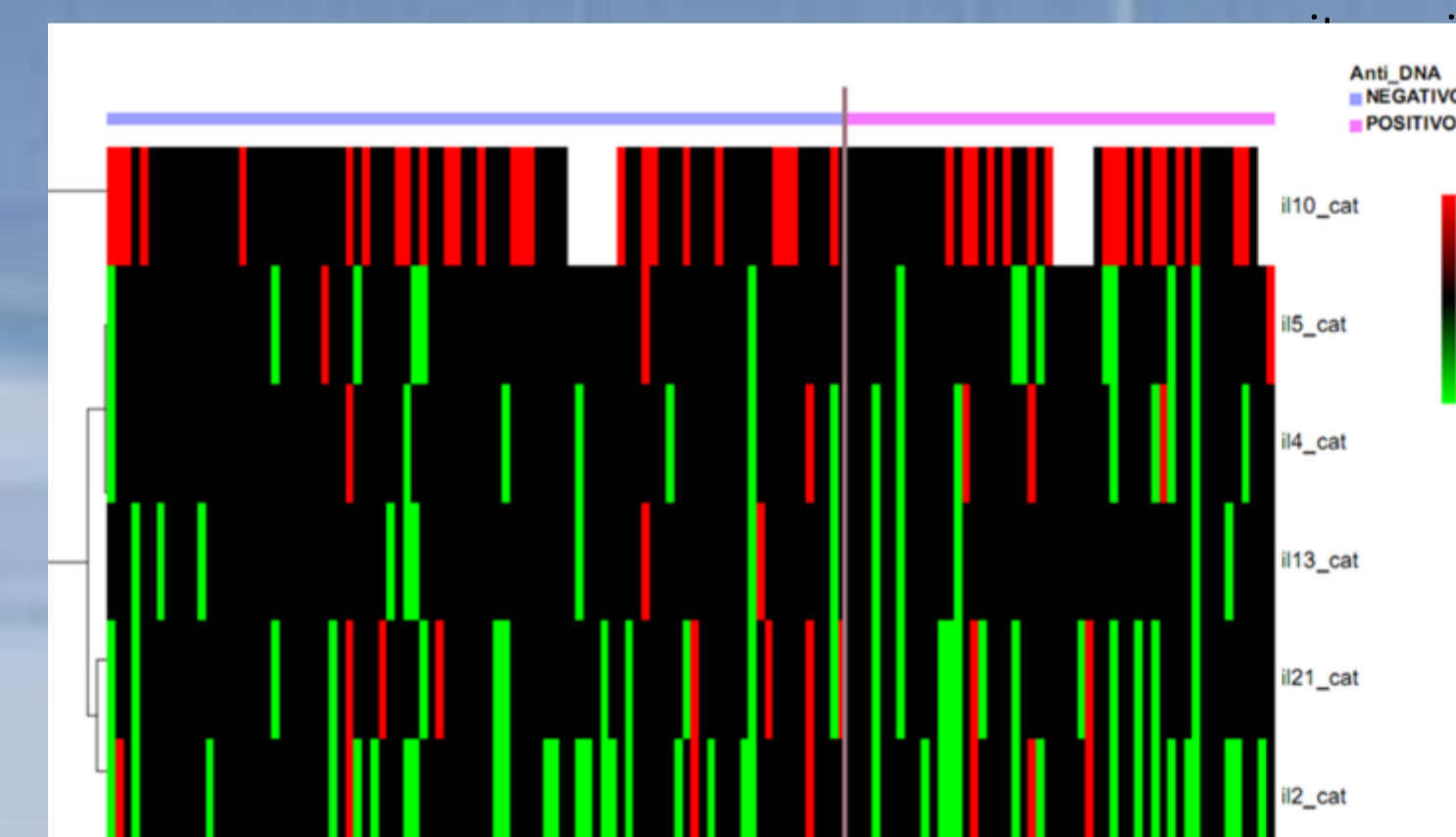
Distribución de la concentración de IL10 en función de los valores de SLEDAI



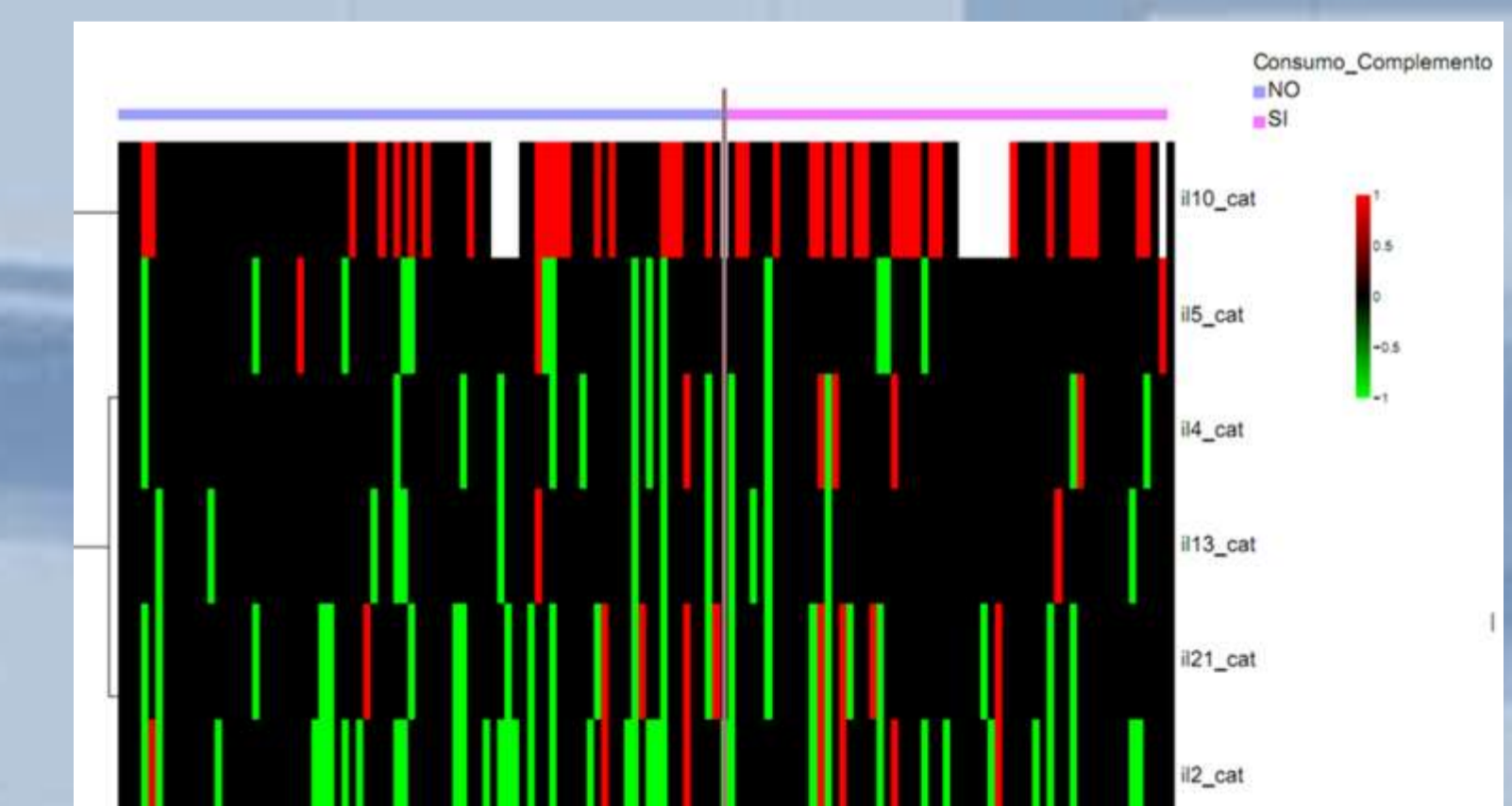
Distribución de la concentración de IL2 en función de los valores de anti-dsDNA



Distribución de los perfiles de citoquinas en función de los valores de SLEDAI



Heatmap de los perfiles de citoquinas en cada paciente según la positividad de anti-dsDNA



Heatmap de los perfiles de citoquinas en cada paciente según consumo de complemento

CONCLUSIONES

En nuestra serie observamos principalmente elevación de IL10 y disminución de IL2 e IL4. La IL10 parece ser el mejor biomarcador de actividad clínica, aunque los niveles alterados de otras citoquinas como IL2, IL4 e IL5 se asocian a biomarcadores tradicionales de actividad como niveles bajos de complemento o positividad de anti-DNA.