

β 2-microglobulina un biomarcador de actividad en pacientes con lupus eritematoso sistémico

β 2-microglobulin a biomarker of disease activity in systemic lupus erythematosus patients

Esther Casablanca^a, María de los Ángeles Terán de Baudoin^b, Luis Fernando Sosa Tordoya^c

^a Instituto de Servicios de Laboratorio de Diagnóstico e Investigación en Salud. Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas.

^b Universidad Mayor de San Andrés. La Paz, Bolivia.

^c Facultad de Medicina, Cátedra de medicina III, Capítulo de nefrología, Universidad Mayor de San Andrés. La Paz, Bolivia.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 23 10 2019.

Aceptado: 11 03 2020.

Palabras clave:

Lupus Eritematoso Sistémico;
 β 2-Microglobulina.

Key words:

Lupus Erythematosus Systemic;
 β 2-Microglobulin.

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, caracterizada por daño crónico a órganos o sistemas, caracterizada por la activación anormal de linfocitos T y/o B debido a una presentación y reconocimiento antigénico anormal que favorece la producción de citoquinas pro inflamatorias y auto-anticuerpos fijadores de complemento que promueven la formación y depósito de complejos inmunes con el consecuente daño celular. También se caracteriza por periodos cíclicos de brote y remisión de la enfermedad. La búsqueda de biomarcadores clínicamente útiles para conocer de manera anticipada un brote de la enfermedad aún está en curso, entre los biomarcadores se sugiere que la β 2-microglobulina (β 2M) puede ser útil para evaluar la actividad del LES.

El objetivo del estudio fue correlacionar la concentración de β 2M sérica con los marcadores comúnmente evaluados para establecer la actividad del LES.

Material y método. La población de estudio consistió en 119 pacientes con LES activo y no activo (57 pacientes control, 42 pacientes con LES activo y 20 pacientes con LES inactivo) los cuales firmaron su consentimiento para participar en el estudio. El grupo control correspondía a pacientes sin antecedentes clínicos y familiares de enfermedad autoinmune. El grupo de pacientes con LES cumplía al menos 4 criterios de clasificación de LES del Colegio Americano de Reumatología. La concentración de β 2M se midió por ELISA. La actividad del LES fue evaluada mediante parámetros clínicos, niveles séricos de anti-ds-DNA, fracción del complemento C3 y C4. Los niveles de β 2M fueron asociados con marcadores serológicos de anti-nucleosoma, anti-C1q y creatinina.

Resultados. El estudio reveló diferencia significativa en los niveles séricos de β 2M ($p < 0.001$) entre los tres grupos de estudio, en los pacientes con LES activo se observó una mediana 5,4 ug/mL, P_{25} 3,17 ug/mL P_{75} 6,72 ug/mL; el grupo control presentó una mediana menor al grupo LES activo de 1,8 ug/mL P_{25} 1,6 ug/mL P_{75} 1,9 ug/mL y al grupo de LES inactivo con mediana de 3,25 ug/mL P_{25} 2,63 ug/mL P_{75} 3,55 ug/mL. Además, se observó correlación de resultados entre la concentración de β 2M y niveles de anti-ds-DNA ($p < 0,01$; $r = 0,595$) y niveles séricos del complemento C3 ($p < 0,01$; $r = -0,519$) y C4 ($p = 0,019$; $r = -0,345$).

Conclusiones. La medición de la β 2M sérica puede ser un biomarcador útil para evaluar la actividad de la enfermedad del LES siempre y cuando sea empleado con otros test de laboratorio que se utilizan de manera rutinaria para evaluar la actividad de LES.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: csblnc13@gmail.com.

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2020.03.009>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2019 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



SUMMARY

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease, characterized by chronic damage to organs or systems, due to abnormal activation of T and/or B-lymphocytes, caused by abnormal antigenic presentation and recognition that gives the production of pro-inflammatory cytokines and complement-fixing autoantibodies that promote formation of immune complexes and cellular damage. It is also characterized by cyclic periods of activation and remission. The search for clinically useful biomarkers for early knowledge of disease outbreak is going; biomarkers suggest that β 2-microglobulin (β 2M) is useful for evaluating the activity of the SLE.

The objective of this study was to analyze the relationship between serum β 2M concentrations with markers of SLE activity.

Material and methods. One hundred nineteen patients were included (control 57, active SLE 42 and inactive SLE 20) who signed their consent to participate in the study. The control group corresponded to patients without clinical and family history of autoimmune disease. The patients group with SLE met at least four criteria of the American Society of Rheumatology for lupus diagnostic. β 2M concentration was measured using an ELISA test. SLE activity was evaluated by clinical parameters, serum levels of anti-ds-DNA, complement levels C3 and C4. β 2M levels were associated with anti-nucleosome, anti-C1q and creatinine.

Results. The study revealed a significant difference between the three study groups ($p < 0,01$), in active SLE group a median 5,4 ug/mL, P_{25} 3,17 ug/mL P_{75} 6,72 ug/mL was observed. The control group presented a lower median to the active SLE group of 1,8 ug/mL P_{25} 1,6 ug/mL P_{75} 1,9 ug/mL and to the inactive SLE group with a median 3,25 ug/mL P_{25} 2,63 ug/mL P_{75} 3,55 ug/mL. In addition, correlation of results was observed between β 2M concentration and anti-ds-DNA levels ($p < 0,01$, $r = 0,595$) and complement serum level C3 ($p < 0,01$, $r = -0,519$) and C4 ($p = 0,019$; $r = -0,345$).

Conclusion. β 2M serum measurement can be a useful biomarker to assess the SLE activity as long as it is used with other laboratory tests that are routinely used to evaluate the activity of SLE.

INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones heterogéneas del lupus eritematoso sistémico (LES) son causadas por la desregulación crónica del sistema inmune y la producción de auto-anticuerpos patógenos de alta afinidad que conducen al daño progresivo de órganos^{1,2}. La patogenia del LES es compleja y está asociada a varios eventos como ser: activación anormal y/o excesiva de linfocitos T, B y células dendríticas, incremento de la apoptosis celular, deficiencia en el aclaramiento de células apoptóticas y la depuración inadecuada de inmunocomplejos³. La activación excesiva de linfocitos B da como resultado la sobreproducción de auto-anticuerpos. Tras la secreción de auto-anticuerpos y su unión a los antígenos nucleares o citoplasmáticos se forman los correspondientes inmunocomplejos, fundamentalmente DNA/anti-DNA, con capacidad para depositarse en diferentes tejidos. Posteriormente, la interacción del sistema del complemento-inmunocomplejos promueve inflamación local y/o lesión de órganos^{4,5}.

En la práctica diaria, la actividad del LES se evalúa con el uso de herramientas estandarizadas y validadas, una de las más empleadas es el índice de actividad de la enfermedad sistémica de lupus eritematoso 2000 (SLEDAI-2K), que incluye entre otros la evaluación de las fluctuaciones de niveles de complemento C3 y C4, anticuerpos anti-DNA de doble cadena, además se incluye en la evaluación serológica de un marcador de laboratorio recientemente propuesto: anti-C1q^{6,7}. En la actualidad se

busca conocer el valor diagnóstico de nuevos biomarcadores que ayuden de manera adelantada a predecir el inicio de eventos de reactivación de la enfermedad.

La β 2M es una proteína no glicosilada de bajo peso molecular (11,8 kDa), forma parte de la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad clase I, presente en todas las células nucleadas^{8,9}. Diariamente el organismo sintetiza de 50-200 mg de β 2M con vida media de 2 hrs. La β 2M es exclusivamente depurada por el riñón, atraviesa la filtración glomerular (95%) y la reabsorción tubular proximal (99%), por tanto, los niveles de β 2M en suero y orina reflejan la función del glomérulo y de los túbulos proximales. Existen estudios que reportan la utilidad de monitorear los niveles séricos de β 2M en pacientes con LES para predecir daño renal^{5,10-12}.

Los niveles de β 2M pueden incrementarse principalmente en pacientes que padecen enfermedades linfoproliferativas, insuficiencia renal y enfermedades autoinmunes¹¹. Hasta el momento, se han realizado pocos estudios que han abordado la relación entre la actividad del LES y la concentración sanguínea β 2M^{7,10,13,14}. Por lo antes mencionado, el presente estudio tiene como objetivo correlacionar los niveles de β 2M sérica con niveles de creatinina y los marcadores clínicos de seguimiento del LES (anti-ds-DNA, niveles de complemento, anti-nucleosoma, anti-C1q) en población boliviana en general y paceños en particular.

MATERIAL Y METODOS

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Universidad Mayor de San Andrés de la ciudad de La Paz, Bolivia. Mediante muestreo por conveniencia se incorporaron 119 pacientes (109 mujeres y 10 varones), los cuales firmaron su consentimiento para participar en el estudio. Los pacientes fueron divididos en tres grupos: 57 pacientes control sanos, 42 pacientes con LES activo y 20 pacientes con LES inactivo, la actividad de la enfermedad se evaluó mediante la ficha clínica, niveles de anti-ds-DNA y niveles de complemento. El grupo control correspondía a pacientes sin antecedentes clínicos o familiares de lupus u otra enfermedad autoinmune. Todos los pacientes con LES cumplieron con al menos 4 criterios del Colegio Americano de Reumatología para la clasificación de LES. A toda la población en estudio se realizó las siguientes pruebas: anticuerpos anti-ds-DNA determinado por test de ELISA (Trinity, USA), β2-microglobulina, anticuerpos anti-nucleosoma y anticuerpos anti-C1q determinados por test de ELISA (ORGENTEC, Alemania). Todos los ensayos de las pruebas de inmunoserología se realizaron empleando las instrucciones de los fabricantes de los kits comerciales.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS, las variables cuantitativas se describieron usando mediana y percentil 25 y 75, para datos categóricos se usó frecuencia y porcentaje, para las pruebas no paramétricas el análisis se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney, para comparar 3 o más grupos la prueba de Kruskal - Wallis (pacientes control, pacientes LES activo y pacientes LES inactivo). La prueba de correlación de Rho de Spearman se utilizó para correlacionar los niveles séricos de β2M con otras variables (marcadores serológicos). Las diferencias se consideraron significativas con un valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

Los resultados de las características demográficas y clínicas de los pacientes del grupo caso, LES activo y LES inactivo se muestran en la Tabla 1. La mediana de edad fue de 27 con P_{25} 24 P_{75} 30 años. De los 62 pacientes caso, 22 pacientes tenían antecedentes de nefropatía lúpica (35,4%). El análisis estadístico muestra que existe diferencia significativa entre los tres grupos de estudio a nivel de las variables anticuerpos anti-ds-DNA, anticuerpos anti-nucleosoma, niveles de complemento C3 y C4 con una $p < 0,01$. Así mismo se observó que, en las variables niveles de creatinina sérica y edad de diagnóstico de LES no existe diferencia significativa $p > 0,05$.

Los niveles séricos de β2M fueron significativamente mayores en pacientes con LES activo ($p < 0,01$), con una mediana de 5,4ug/mL (P_{25} 3,17 y P_{75} 6,72ug/mL); el grupo control presentó una mediana de 1,8 ug/mL y la mediana en los pacientes con LES inactivo, fue de 3,25 ug/mL. (Tabla 1 y Figura 1).

Figura 1. Niveles séricos de β2-microglobulina en pacientes con LES y control

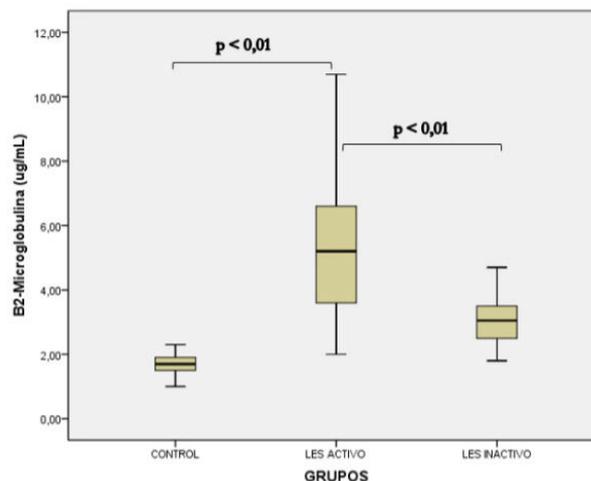


Tabla 1. Comparación de las características demográficas y datos serológicos de los distintos grupos de estudio

Variables	Grupo control (n=57)			Grupo LES activo (n=42)			Grupo LES inactivo (n=20)			Test Kruskal-Wallis	
	Mediana	P ₂₅	P ₅₀	Mediana	P ₂₅	P ₅₀	Mediana	P ₂₅	P ₅₀	Chi-cuadrado	valor-p
Edad (años)	27	24	30	34,5	27	42,5	40,5	36,25	47,25	3,34	0,342
Sexo	53 (F) : 4 (M)			38 (F) : 4 (M)			18 (F) : 2 (M)			10,92	0,01*
Edad de diagnóstico (años)	---	---	---	26,5	20	35	33,5	30,25	41,5	2,68	0,101
anti-ds-DNA (UI/mL)	29,1	26,52	31,37	200,9	106,25	330,8	32,8	28,1	39,45	79,01	<0,01
anti-Nucleosoma (U/mL)	---	---	---	274,4	72,65	427,9	20,39	14,67	30,3	80,33	<0,01
anti-C1q (U/mL)	3,45	2,2	5,07	6,35	1,55	13,32	1,98	0,83	6,37	7,93	0,019
C3 (mg/dL)	---	---	---	78,6	67,5	102,6	118	100,1	123,9	10,27	<0,01
C4 (mg/dL)	---	---	---	10,2	8,15	14,45	24,4	16,7	30	12,77	<0,01
β2 microglobulina (ug/mL)	1,8	1,6	1,9	5,4	3,17	6,72	3,25	2,63	3,55	77,78	<0,01
Creatinina (mg/dL)	---	---	---	0,8	0,7	0,9	0,85	0,77	1,02	0,56	0,453

*Prueba de Friedmann.

La figura 2 muestra que los niveles séricos de β 2M se correlacionan de forma positiva con los niveles de anticuerpos anti-ds-DNA ($r=0,595$, $p<0,01$) [A], con niveles de anticuerpos anti-nucleosoma ($r=0,778$, $p<0,01$) [B] y con los niveles de anti-C1q ($r=0,515$, $p<0,01$) [C]; pero no así con los niveles de creatinina sérica ($r=0,370$, $p=0,08$) [F], por otro lado, tiene una correlación negativa con los niveles de complemento (C3 $r=-0,519$, $p<0,01$; C4 $r=-0,345$, $p=0,019$) [D y E].

DISCUSIÓN

Actualmente, la medición de niveles de β 2M ha ganado importancia como marcador de laboratorio para monitorear la actividad del LES y predecir daño renal. La búsqueda de biomarcadores sensibles que puedan establecer de manera adelantada la activación del LES previo a la fase clínica motiva a los investigadores de diferentes países a evaluar la utilidad clínica de diversos marcadores séricos o urinarios entre ellos la β 2M. Este estudio reveló lo siguiente: el grupo control presentó niveles bajos de la β 2M; en los pacientes con LES activo hubo un incremento de los niveles de β 2M en el 73,81%¹⁴, datos que se correlacionan con los niveles de ds-DNA y niveles de complemento (C3, C4) siendo estadísticamente significativos (figura 2); en pacientes con LES inactivo el 25% presentaron niveles altos de β 2M ($\geq 3\text{ug/mL}$), datos similares han sido reportados por varios investigadores Kim *et al.*¹⁵, Badr *et al.*¹⁰ y Ooi *et al.*¹⁶, este último examinó 39 pacientes con LES y 15 pacientes control demostrando que existen diferencia significativa entre ambos grupos. También el investigador Maury *et al.*⁵ obtuvo diferencia significativa en los niveles séricos de β 2M en el grupo control frente a los niveles séricos en pacientes con LES. Si bien no se conoce con precisión la causa de la elevación de la β 2M en el LES, se conoce que niveles séricos de β 2M aumentan en las enfermedades autoinmunes debido a que están relacionados con la proliferación y actividad de los Linfocitos T y B que da como producto una mayor síntesis de antígenos leucocitarios humanos¹³, al mismo tiempo se incrementa el número de Linfocitos B que sintetizan inmunoglobulinas lo cual se asocia con la fase activa de la enfermedad de LES, se ha demostrado que la β 2M protege a los anticuerpos IgG de su degradación y su deficiencia favorece el catabolismo de los anticuerpos IgG, reduciendo también la especificidad de los anticuerpos producidos en respuesta a la activación timo dependiente y timo independiente¹⁷.

Por otro lado, en el presente estudio evidenció correlación positiva entre los niveles séricos de β 2M y niveles de anticuerpos anti-ds-DNA, anti-nucleosoma, niveles de creatinina y niveles de anti-C1q. Al respecto, los investigadores Zychowska *et al.* y Skare *et al.*^{13,7} demostraron una correlación positiva entre los niveles de β 2M y los niveles de ds-DNA. Por otra parte, se determinó una correlación negativa frente a los componentes del complemento C3 y C4; Skare *et al.*⁷ obtuvieron resultados similares en un grupo de 129 pacientes con LES (C3 $r=-0,23$, $p=0,007$), Zychowska *et al.*¹³ reportaron correlación negativa entre los niveles de β 2M frente a los niveles de complemento C4 ($r=-0,3$, $p<0,05$); pero no así para los niveles de C3 en una población de 69 pacientes con LES.

Los investigadores Skare *et al.*⁷ y Astor *et al.*¹⁸ también evaluaron la β 2M como biomarcador de daño renal en pacientes con LES, encontraron una correlación positiva entre niveles de β 2M y niveles de creatinina; en el presente estudio se obtuvo una correlación positiva pero no fue estadísticamente significativa ($r=0,370$, $p=0,08$). Los niveles séricos de creatinina que actualmente son empleados para la evaluación de la función renal (función glomerular y no tubular) tiene varias limitaciones como ser: la dependencia de la masa muscular, edad, género; por el contrario, la β 2M es eliminada a un ritmo constante en individuos sanos y fácilmente filtrada y reabsorbida por los túbulos proximales, de manera independiente de la constitución física del paciente.

Si bien el número de estudios que evalúan la importancia de β 2M como biomarcador de actividad del LES es escaso, los autores de estos estudios consideran que es viable incluir β 2M en el proceso de evaluación de la actividad del LES y monitorear la concentración de β 2M en pacientes lúpicos durante diferentes períodos de actividad de la enfermedad.

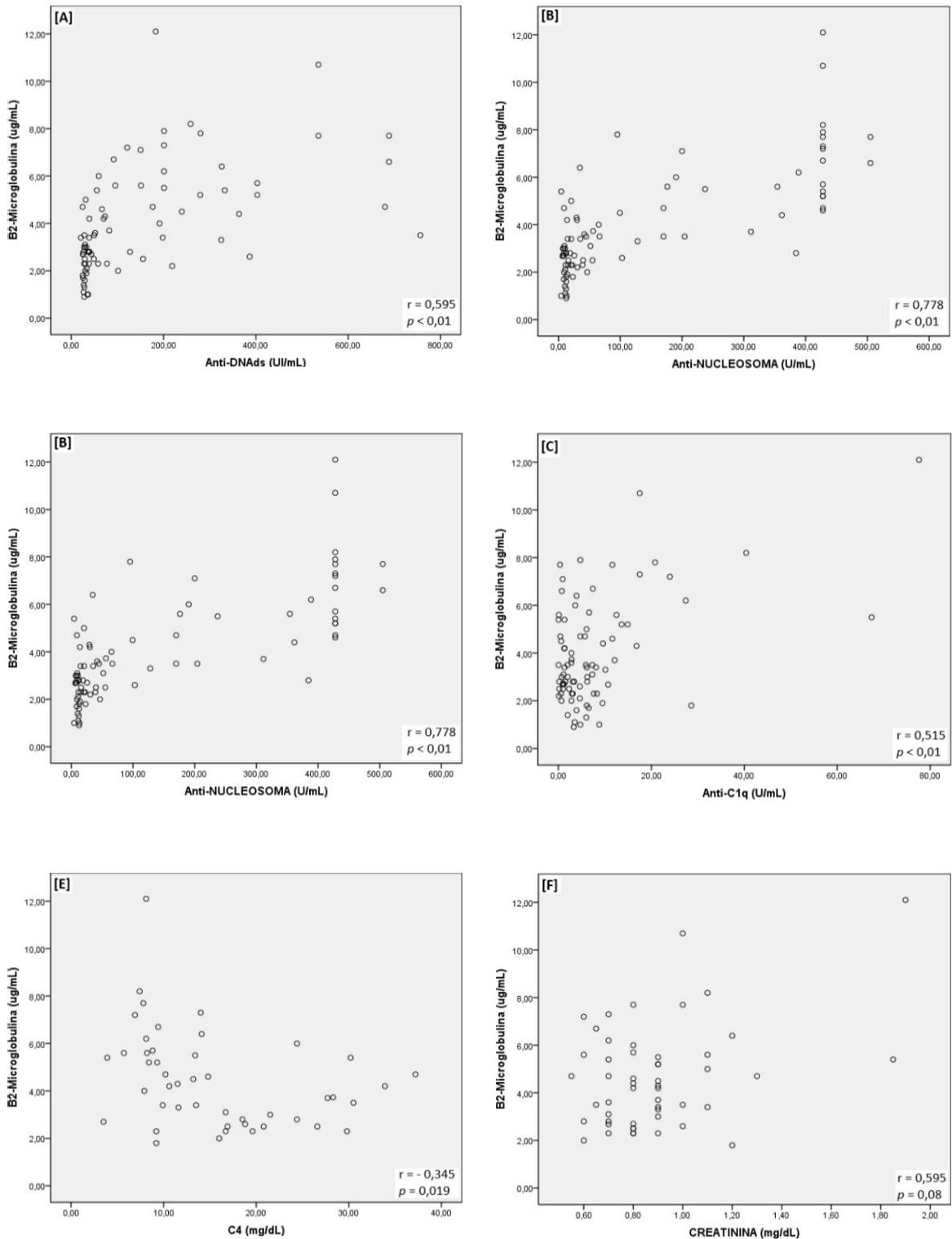
CONCLUSIÓN

Los datos obtenidos en el presente estudio sugieren que la medición de la β 2M sérica puede ser un biomarcador útil para evaluar la actividad de la enfermedad del LES siempre y cuando sea empleado con otros test de laboratorio que se utilizan de manera rutinaria para evaluar la actividad de LES.

Declaración de conflicto de interés

Este estudio fue financiado con recursos concursables IDH de La Universidad Mayor de San Andrés en la gestión 2014-2015.

Figura 2. Correlación entre niveles séricos de β 2-microglobulina con marcadores serológicos



A) Niveles de anticuerpos anti-ds-DNA, B) Niveles de anticuerpos anti-nucleosoma, C) Niveles de anti-C1q, D) Niveles de complemento C3, E) Niveles de complemento C4, F) Niveles de creatinina sérica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hannahs B. Lupus eritematoso sistémico. 2012. En Longo D, Kasper D, Jameson J, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J. *Harrison Principios de Medicina Interna*. México D.F.: McGraw-Hill. 2724-2735
2. Bertias G, Cervera R, Boumpas D. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. En *EULAR, Guidness EULAR*. 2012; 476-505.
3. Sifuentes W, García M, Boteanu A, Iglesias L, Zea A. Nuevas dianas terapéuticas en el lupus sistémico (parte 1/2). *Reumatol Clin*. 2012; 8(4), 201-207. <https://doi.10.1016/j.reuma.2012.01.012>.
4. Silva C. Inmunopatogenia del Lupus Eritematoso Sistémico, Parte I: Factores Predisponentes y Eventos Iniciales. *Revista Chilena de Reumatología*. 2009; 108- 113.
5. Maury C, Helve T, Sjoblom C. Serum β 2-Microglobulin, Sialic Acid, and C-Reactive Protein in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatol Int*. 1982; 2:145- 149.
6. Bennett M, Brunner H. Biomarkers and Updates on Pediatrics Lupus Nephritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013; 39(4), 833-853. <https://doi.10.1016/j.rdc.2013.05.001>.
7. Skare T, Ferri K, Santos M. Systemic lupus erythematosus activity and beta 2 microglobulin levels. *Sao Paulo Med J*. 2014; 132:239-242. <https://doi.10.1590/1516-3180.2014.1324703>.
8. Li L, Dong M, Wang XG. The Implication and Significance of Beta 2 Microglobulin: A Conservative Multifunctional Regulator. *Chinese Medical Journal*. 2016; 129(4), 448-455. <https://doi.10.4103/0366-6999.176084>.
9. Madureira M, Moscoso G, Nishida S, Mastroianni G. Serum Beta 2-Microglobulin/Cystatin C Index: A Useful Biomarker in Lupus Nephritis? *Nephron Extra*. 2012; 2: 169-176. <https://doi.10.1159/000339643>.
10. Badr A, El-Melligy D, Mostafa H, El Deeb S. Evaluation of Beta2-Microglobulin as a Possible Biomarker for Assessment of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus and Chronic Kidney Disease. *World Journal of Medical Sciences*. 2015; 12(1), 26-35. <https://doi.10.5829/idosi.wjms.2015.12.1.91185>.
11. Argyropoulos C, Chen S, Ng Y, Roumelioti M, Shaffi K, Singh P, Tzamaloukas A. Rediscovering Beta-2 Microglobulin as a Biomarker across the Spectrum of Kidney Diseases. *Frontiers in Medicine*. 2017; 4(73), 1-25. <https://doi.10.3389/fmed.2017.00073>.
12. Veldhuisen D, Ruilope L, Maisel A, Damman K. Biomarkers of renal injury and function: diagnostic, prognostic and therapeutic implications in heart failure. *European Heart Journal*. 2016; 37, 2577-2585. <https://doi.10.1093/eurheartj/ehv588>.
13. Zychowska I, Suszek D, Dryglewska M, Majdan M. β 2-microglobulin as a marker of systemic lupus erythematosus activity. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2018; 27(3), 379-382. <https://doi.10.17219/acem/68291>.
14. Font J, Coca A, Molina R, Ballesta A, Cardellach F, Ingelmo M, Balague A, Balcells A. Serum β 2-Microglobulin as a Marker of Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1986. <http://dx.doi.org/10.3109/03009748609102089>.
15. Kim H, Jeon J, Yoon J, Suh C. Beta 2-microglobulin can be a disease activity marker in systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci*. 2010; 339:337-340. <https://doi.10.1097/MAJ.0b013e3181d26dfb>.
16. Ooi B, Ooi Y, Pesce A, Pollak V. Antibodies to beta 2-microglobulin in the sera of patients with systemic lupus erythematosus. *Immunology*. 1977; 33:535-341.
17. Pollard K, Hultman P, Toomey C, Cauvi D, Kono D. β 2-microglobulin is required for the full expression of xenobiotic-induced systemic autoimmunity. *J Immunotoxicol*. 2011 Jul-Sep;8(3):228-37. doi: 10.3109/1547691X.2011.583614.
18. Astor BC, Muth B, Kaufman DB, Pirsch JD, Michael Hofmann R, Djamali A. Serum β 2-microglobulin at discharge predicts mortality and graft loss following kidney transplantation. *Kidney Int*. 2013 Oct;84(4):810-7. doi: 10.1038/ki.2013.172.