

MONITORITZACIÓ DE LES SUBPOBLACIONS CEL·LULARS T EN LA MIOCARDIOPATIA DILATADA

J. BAS, A. ROMEU, A. SIERRA, L. BANCHS,* C. PALLARÈS,* M. COROMINAS,
L. URBIZTONDO, M. MESTRE i E. BUENDIA

Servei d'Immunologia i Servei de Cardiologia*.
Hospital de Bellvitge «Prínceps d'Espanya». Barcelona.

Introducció

La miocardiopatia dilatada (MCD) es pot considerar com a resultat de diversos processos patològics que afecten la musculatura cardíaca produint una dilatació principalment ventricular que causa una insuficiència cardíaca congestiva. Encara que hagin estat demostrats alguns factors de risc tals com l'alcohol, la hipertensió, el puerperi, parasitosis i infeccions víriques, no és clar si potencien o causen directament la malaltia (1). A més, existeixen cada cop més dades que involucren el Sistema Immunitari com un dels mecanismes etiopatogènics de la MCD. D'una banda, l'existència d'una susceptibilitat genètica, associada a determinats haplotips HLA (2) i el fet que pugui esdevenir en el puerperi, igual que algunes malalties autoimmunitàries, suggereixen una etiologia autoimmunitària primària. D'altra banda, en el cas d'MCD subseqüent a una infecció, existeixen nombroses evidències que la lesió del miocardi és secundària a l'atac del sistema immunitari contra estructures tissulars en les quals es localitza l'agent infecciós (1, 3, 4). Malgrat això, encara no està esclarit el paper del sistema immunitari en la patogènia d'aquesta malaltia. Les dades de què es disposa no permeten assignar un paper important a la immunitat humoral en la patogènesi de la MCD (5-7). Quant a la immunitat cel·lular, existeix controvèrsia sobre una possible disminució de l'activitat del compartiment supressor (8-11). L'anàlisi de les subpoblacions limfocitàries en la sang perifèrica ha revelat l'existència d'alteracions de l'índex CD4/CD8 però tant la seva magnitud com les alteracions descrites en les subpoblacions estudiades varien molt (12-15). Aquestes diferències rauen possiblement en els diversos criteris de selecció de malalts i en el moment del curs de la malaltia en el qual es realitzen les anàlisis. És ben conegut que les determinacions puntuals de paràmetres immunitaris tenen poc valor intrínsec ja que aquests poden variar en el decurs de moltes patologies, inclosa l'MCD (16). En aquest context es presenta una monitorització immunològica de malalts d'MCD en un intent de relacionar els paràmetres humorals i cel·lulars amb les troballes clíniques.

Material i mètodes

Pacients

Van ésser estudiats 31 malalts (23 homes i 8 dones) de 48 ± 13 anys amb MCD diagnosticada mitjançant paràmetres clínics i hemodinàmics (índex del volum telediastòlic IVTD ≥ 110 mL/m² i fracció d'ejecció FE ≤ 55). Els pacients que presentaven qualsevol altre procés que afectés el sistema immunitari o que rebien alguna terapèutica immunomoduladora van ser sistemàticament exclosos. El període de monitorització fou de $14,4 \pm 5$ mesos. El grup de control el composaren 28 individus sans. D'acord amb el seu índex mitjà CD4/CD8, es va establir un valor de 2,2 (la mitjana més dos desviacions estàndard de l'índex del grup control) per dividir els malalts en dos grups al final del seguiment: DCM1, amb un índex mitjà CD4/CD8 menor de 2,2 ($n = 10$) i DCM2, amb un índex mitjà CD4/CD8 major de 2,2 ($n = 21$).

Mètodes

Els nivells sèrics dels factors del Complement C3, C4 i C3P, així com les immunoglobulines A, G i M varen mesurar-se mitjançant immunonefelometria. La presència d'autoanticossos circulants (anti-ADN, nuclear, múscul llis, mitocondria, tiroglobulina, fracció microsomal, cèl·lula parietal i miocardi) va detectar-se mitjançant immunofluorescència indirecta. Es varen definir les subpoblacions limfocitàries com a CD3+ (limfòcits T), CD4+ (T col·laboradors), CD8+ (T supressors), utilitzant anticossos monoclonals (sèrie OKT) i Igs+ (cèl·lules B) usant anticossos policlonals (anti Fc), quantificant-se mitjançant microscòpia d'epifluorescència. Els càlculs estadístics varen ser realitzats mitjançant els tests U de Mann-Whitney i Khi-quadrat. Les diferències es varen considerar a un nivell de significació $\alpha < 0,05$.

Resultats

No varen ser detectades diferències significatives entre els paràmetres humorals dels malalts amb MCD i el grup de control. Durant tot el seguiment la concentració d'immunoglobulines va ser sempre normal i no es van apreciar signes d'activació del complement (taula 1).

TAULA 1. Concentracions mitjanes d'immunoglobulines i fraccions del complement en mg/dl i desviacions estàndard

	Control	MCD1	MCD2
IgA	250 $\pm$ 60	202 $\pm$ 72	288 $\pm$ 140
IgG	1050 $\pm$ 175	1276 $\pm$ 409	1147 $\pm$ 232
IgM	150 $\pm$ 45	127 $\pm$ 54	205 $\pm$ 82
C3	112 $\pm$ 15	129 $\pm$ 26	139 $\pm$ 21
C4	24 $\pm$ 5	25 $\pm$ 7	26 $\pm$ 7
C3P	31 $\pm$ 6	29 $\pm$ 5	32 $\pm$ 5

Només set dels trenta-un malalts presentaren autoanticossos, contra cèl·lules parietals (3 casos), nucli (2 casos), micromosomes (1 cas) i ADNn (1 cas); és de destacar l'absència d'anticossos antimiocardi. Així doncs, no es pot demostrar un paper important dels mecanis-

mes humerals en la patogènesi d'aquesta malaltia. En canvi, es va observar un persistent augment de l'índex CD4/CD8 en el grup de malalts amb MCD causat per una disminució en el percentatge de cèl·lules T CD8+. En el grup DCM1 es va observar a més una disminució significativa de la subpoblació CD4+ (fig. 1).

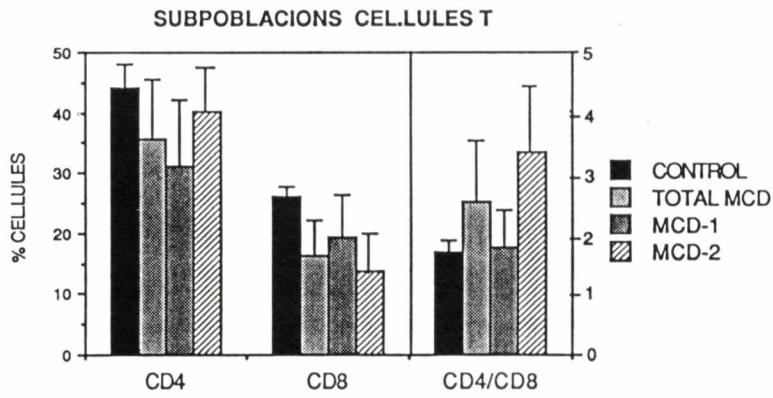


Fig. 1. mitjana dels percentatges de les subpoblacions T en tot el seguiment.

Les alteracions més importants de l'índex CD4/CD8 es corresponen amb malalts de pitjor evolució (grup DCM2) i les menors, als de millor pronòstic (grup DCM1). L'evolució de les subpoblacions en el decurs del seguiment fou irregular, produint-se increments transitoris de l'índex CD4/CD8 que es normalitzaven posteriorment (fig. 2a). Aquestes exacerbacions foren molt més marcades en el grup DCM2 (fig. 2b).

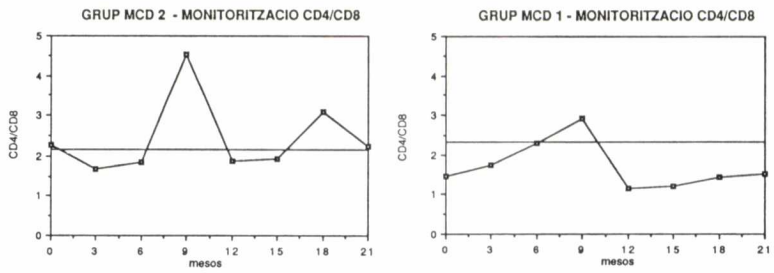


Fig. 2. a) seguiment de l'índex CD4/CD8 d'un malalt del grup MCD2; b) id. d'un malalt del grup MCD1.

D'altra banda, l'índex mitjà de cada malalt sembla relacionar-se amb el curs de la seva malaltia, tal com reflectien els paràmetres electrocardiogràfics (dades no mostrades) i hemodinàmics, observant-se correlacions significatives entre IVTD i FE amb l'índex CD4/CD8 ($P < 0.05$) (fig. 3).

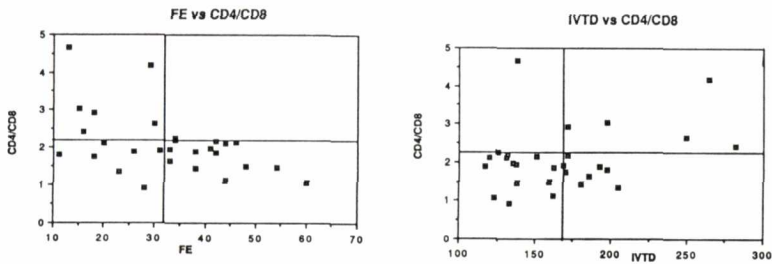


Fig. 3. representació dels valors de la fracció d'ejecció (FE) i de l'índex del volum telediastòlic (IVTD) dels malalts de MCD front el seu índex mitjà CD4/CD8.

Discussió

Malgrat l'existència de treballs indicant la presència d'alteracions en el compartiment humoral (12, 17, 18), les dades obtingudes no permeten donar suport a la hipòtesi que els mecanismes humorals tinguin un paper important en la patogènesi de l'MCD, d'acord amb altres autors (2, 14, 19). D'altra banda, els resultats obtinguts permeten suggerir que el descens en la subpoblació CD8+ és una característica d'aquesta malaltia, tal com indicaven estudis anteriors (1, 19). En la nostra opinió, existeixen dues raons causants de les discrepàncies entre autors: La primera és la selecció dels pacients. Creiem que no es poden comparar malalts amb diferents factors de risc ja que les alteracions immunològiques, d'existir, poden ser diferents. En el present estudi han estat descartats tots els individus que presentaven algun dels factors suara esmentats, per la qual cosa els resultats fan referència a una població força homogènia. En segon lloc es troba la fluctuació intraindividual. Una sola determinació de les subpoblacions limfocitàries no és suficient per involucrar mecanismes immunològics en la malaltia ja que aquesta determinació puntual pot ser influïda per qualsevol factor aliè a la malaltia, com pot ser un procés gripal o l'estrès. És per això que els estudis de seguiment són particularment útils en proporcionar una visió més completa del procés evolutiu de la malaltia. En aquest sentit hem observat, àdhuc entre els malalts amb MCD d'etiologia desconeguda, l'existència de dues possibles categories. La primera, representada pels pacients del grup MCD1, presenta lleus alteracions immunitàries a banda de la disminució de la subpoblació CD4+. En contraposició, el segon grup (DCM2) va mostrar alteracions considerables del quocient CD4/CD8 com a conseqüència d'una disminució en el percentatge relatiu de la subpoblació T citotòxica/supressora, presentant una forma més severa de la malaltia. La disminució de les cel·lules CD8+ ha estat observada en algunes malalties autoimmunitàries però es desconeix la seva significació i en el cas de la MCD no sembla factible que sigui conseqüència de l'aparició d'anticossos citotòxics, ja que en cap cas ha estat observada limfopènia, ni sembla poder ser explicada per l'emigració d'uns pocs clons reactius cap el teixit miocardiàc. Finalment, la correlació existent entre els paràmetres hemodinàmics estudiats i el quocient CD4/CD8 suggereixen que, si bé encara no es pot establir una relació causal, la monitorització de les subpoblacions limfocitàries és útil en el seguiment clínic d'aquesta malaltia.

Bibliografia

1. J. E. SANDERSON, D. KOECH, D. IHA and H. P. OJAMBO, As. J.: *Cardiol.* 55 (1985) 755.
2. T. TRUEMAN, R. A. THOMPSON, P. CUMMINS and W. A. LITTLER,: *Brit. Heart J.* 43 (1980) 122.
3. J. L. ANDERSON, J. H. GREENWOOD and H. KAWANISHI,: *Br. Heart J.* 46 (1981) 410.
4. A. B. KIRSNER, E. V. HESS and N. O. FOWLER,: *Am. Heart J.* 86 (1973) 625.
5. R. ECKSTEIN, W. MEMPEL, and H. D. BOLTE,: *Circulation* 65 (1982) 1224.
6. R. E. FOWLES, C. P. BIEBER and E. B. STINSON,: *Circulation* 59 (1979) 483.
7. B. MAISCH, P. DEEG, G. LIEBAU and K. KOCHSIEK,: *Am. J. Cardiol.* 52 (1983) 1072.
8. K. BLACKETT and J. L. NGU,: *Br. Heart J.* 38 (1975) 605.
9. P. J. LOWRY, R. A. THOMPSON and W. A. LITTLER,: *Br. Heart J.* 50 (1983) 390.
10. G. W. DEC, I. F. PALACIOS, J. T. FALLON, H. T. ARETZ, J. WILLS, D.C.S. LEE and R. A. JOHNSON,: *N. Engl. J. Med* 312 (1985) 885.
11. A. MATSUMORI and C. KAWAI,: *Circulation* 66 (1982) 355.
12. P. J. LOWRY, M. D. GAMMAGE, T. A. GENTLE, M.I.D. BAYNHAM, R.A. THOMPSON and W. A. LITTLER,: *Br. Heart J.* 57 (1987) 458.
13. C. KISHIMOTO, A. MATSUMORI, N. TOMIOKA, T. SAKURAI and C. KAWAI, J.: *Cardiography* 16 (Suppl. IX) (1986) 19.
14. R. FRANCESCHINI, V. MESSINA, A. PETILLO, M. CORAZZA, L. BOTARO and R. GIANROSSI,: *Int. J. Cardiol.* 8 (1985) 113.
15. R.M. SACHS, P. Y. HATRON and J. LANFRANCHI,: *Am. J. Cardiol.* 57 (1986) 894.
16. R.M. SACHS, P. Y. HATRON, C. SAIZY and J. LANFRANCHI,: *Ann. Med. Interne* 136 (1985) 229.
17. G. F. FLETCHER, N. K. WENGER,: *Circulation* 37 (1968) 1032.
18. S. K. DAS, J. T. CASSIDY, V. N. DODSON, P. W. WILLIS,: *Br. Heart J.* 35 (1973) 965.
19. T. TRUEMAN, R.A. THOMPSON, P. CUMMINS, W.A. LITTLER,: *Br. Heart J.* 46 (1981) 296.