

MECANISMES DE PRODUCCIÓ DELS DÈFICITS IMMUNITARIS

TERESA ESPAÑOL I BOREN

Unitat d'Immunologia. Residència Sanitaria Vall d'Hebron. Barcelona.

La resposta immunitària és un conjunt de mecanismes destinats a l'eliminació de les agressions exteriors, com els gèrmens, i interiors, del propi organisme, com la transformació blàstica cel·lular. Aquestes funcions són realitzades per un conjunt de cèl·lules limfomonocitàries i els productes sintetitzats per aquestes com són les Ig i les limfocines.

Hi ha molt diversos processos patològics que tenen com a principal causa etiopatogènica anomalies de la resposta immunitària i, així en les infeccions cròniques repetides per gèrmens poc patògens, habitualment es diagnosticaran els estats de defecte immunitari o immunodeficiències, i en les malalties al·lèrgiques la resposta immunitària es exagerada, per excés, i provoca lesions secundàries. Entre altres, aquestes malalties són:

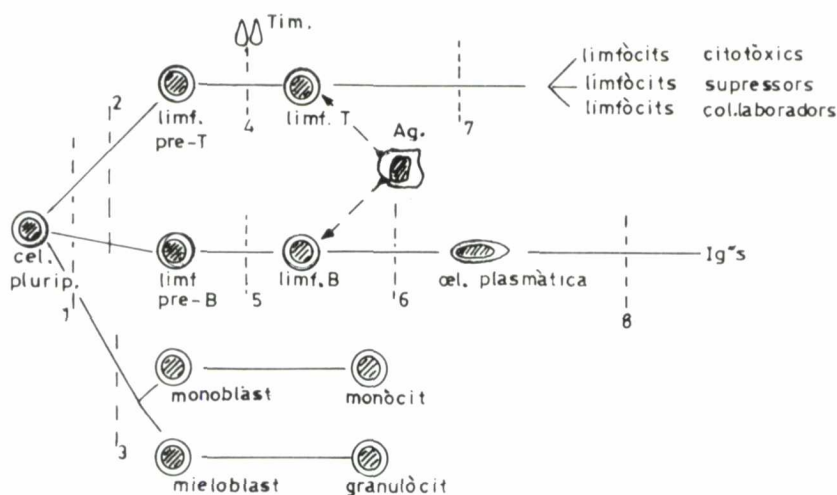
- malalties per defecte de quantitat i qualitat de la resposta immunitària, o *immunodeficiències*.
- malalties per excés de resposta immunitària, o malalties al·lèrgiques.
- malalties per anomalies en la regulació de la resposta immunitària, o per resposta contra antigens propis, com les malalties autoimmunitàries.

Les immunodeficiències poden ser degudes a defectes congènits del desenvolupament i maduració del sistema immunitari que són les *immunodeficiències primàries* (IDP), o poden produir-se per efecte de drogues, infeccions, etc., que són les *immunodeficiències secundàries* o *adquirides*.

Les *immunodeficiències primàries*, algunes d'elles *hereditàries*, es diagnostiquen en els primers anys de la vida del malalt, la majoria per la seva incapacitat de resposta enfront de les infeccions, amb severitat variable segons el grau de defecte i el tipus de cèl·lules afectes. Així, en el defecte de síntesi d'anticossos o hipogammaglobulinèmia, les formes amb herència lligada al sexe, sense cèl·lules B madures, són de pitjor pronòstic que les formes autosòmiques recessives amb cèl·lules B, o les hipogammaglobulinèmies de presentació en l'adult (hipogammaglobulinèmia comuna variable). En totes elles es presenten infeccions bacterianes de repetició, amb especial incidència en les vies respiratòries i l'aparell digestiu, que són dos grans vies d'entrada dels gèrmens, i les pneumònies i la diarrea en són les manifestacions clíniques més freqüents.

En els defectes de la resposta de les cèl·lules T, són les infeccions víriques per fongs i gèrmens oportunistes, les més freqüents. En les IDP combinades es presenten els dos tipus d'infeccions, i en els defectes de les cèl·lules fagocítiques es donen abscessos repetits per bacteris encapsulats. Així, segons les manifestacions clíniques i el tipus d'infecció, es pot fer la sospita diagnòstica del defecte immunitari involucrat. El diagnòstic de confirmació es fa amb els estudis biològics adequats.

La classificació clàssica d'algunes de les IDP més ben definides s'ha fet per la localització del defecte cel·lular. En les anomalies del desenvolupament de les cèl·lules B, es diferencien l'agammaglobulinèmia tipus Bruton, amb absència de cèl·lules B madures en la sang perifèrica, dels defectes de síntesi d'anticossos com la hipogammaglobulinèmia comuna variable, o dèficits de síntesi de subclasses, o el dèficit aïllat d'Ig A, que tenen cèl·lules B, però no cèl·lules plasmàtiques ni capacitat funcional. En els defectes de tota la línia limfoide, hi ha les immunodeficiències combinades, i entre els defectes dels leucòcits, la malaltia granulomatosa crònica. En l'esquema següent es fixen algunes d'aquestes entitats, però n'hi ha moltes altres formes, menys severes i definides, que es van coneixent a mida que coneixem els diversos mecanismes implicats en aquest complex sistema:



- 1-Disgenèsia reticular
- 2-Immunodeficiència severa combinada
- 3-Malaltia granulomatosa crònica
- 4-S. de DiGeorge
- 5-Agammaglobulinèmia lligada al sexe
- 6-Hipogammaglob. comuna variable
- 7}-Defectes funcionals diversos
- 8}

Actualment es coneixen mecanismes concrets responsables de defectes de la resposta immunitària com són els defectes enzimàtics responsables de la incapacitat de proliferació cel·lular, o els defectes genètics de la síntesi d'algunes proteïnes essencials per a la resposta immunitària, com les proteïnes del sistema del complement. Així, una nova classificació podria estar basada en mecanismes fisiopatològics com:

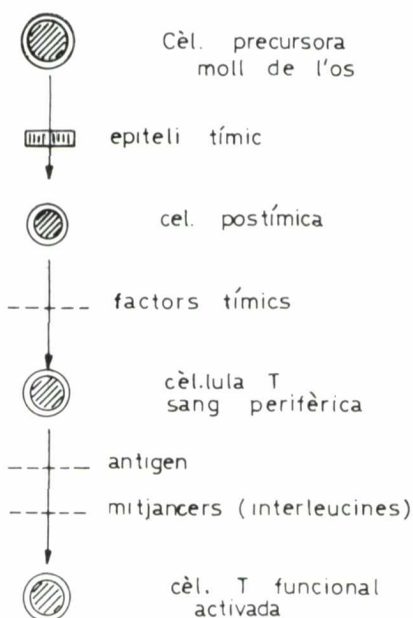
- Defectes de les cèl·lules pluripotents de moll de l'os:
 - Agranulocitosi
 - Agammaglobulinèmia
 - Immunodeficiència severa combinada (IDSC)
- Defectes de maduració:
 - Síndrome d'hiper-IgM
 - Dèficit d'IgA
- Defectes de la capacitat d'activació cel·lular:
 - Síndrome de Wiskott-Aldrich
 - Hipogammaglobulinèmia variable comuna
- Defectes enzimàtics que inhibeixen la funció cel·lular:
 - Dèficit d'ADA i PNP
 - Malaltia granulomatosa crònica
- Defectes en la interacció cel·lular:
 - Absència d'antígens HLA classe II
 - Defectes en proteïnes de la membrana dels leucòcits
- Defectes de síntesi de proteïnes:
 - Defectes del sistema del complement
- Defectes dels òrgans de maduració limfoide:
 - Síndrome de DiGeorge

També ens podríem basar en les anomalies funcionals detectades en algunes d'aquestes entitats, d'expressió clínica tan heterogènia, possiblement per la suma de diversos defectes:

- Defectes de les cèl·lules T col·laboradores
 - Immunodeficiència severa combinada
 - Hipogammaglobulinèmia transitòria de l'infant
 - Hipogammaglobulinèmia variable comuna
- Defectes de les cèl·lules supressores
 - Dèficit de PNP
- Excés de cèl·lules supressores
 - Hipogammaglobulinèmia variable comuna.
 - Dèficit aïllat d'Ig A.

Algunes de les entitats descrites han aportat molta informació sobre els diferents estadis de diferenciació i maduració limfoide. En la IDSC s'han descrit anomalies especialment de les cèl·lules T, ja que hi ha, en algunes formes, cèl·lules B que activades «in vitro» amb mitògens i cèl·lules T normals produïrien Ig. Clínicament es manifesten amb defecte de la resposta humoral i cel·lular, i les infeccions que presenten són bacterianes i víriques, però en alguns casos, reconstituïts amb trasplantament de moll d'os, s'ha pogut observar que les cèl·lules B es mantenen del receptor i es produïa síntesi d'anticossos, mentre les cèl·lules T eren de donant. Així el defecte humoral era secundari al defecte de col·laboració T, i probablement també dels factors —interleucines— sintetitzades per les cèl·lules T activades.

Els defectes en la maduració i diferenciació de les cèl·lules T són complexos, i de gran repercussió en tota la resposta específica. Se'n coneixien diverses fases, i poden esquematitzar-se:



El defecte pot iniciar-se en un defecte de les cèl·lules precursors, com seria en les formes per defectes enzimàtics i herència coneguda, en què es busca el gen o els gens responsables del defecte.

Les anomalies del tim, tant per anomalia embriològica (S. de DiGeorge) com del desenvolupament de la glàndula i absència de la producció de factors maduratiu, que són, moltes vegades, condicionats genèticament, són una causa important de defecte immunitari.

Els defectes dels receptors de membrana, o dels receptors per les interleucines, serien la causa dels defectes en la capacitat d'activació i resposta a l'antigen, en les formes que tenen cèl·lules T a sang perifèrica, però no són efectives en la seva maduració a cèl·lules

citotòxiques, per falta de senyal intracel·lular, i potser també de l'activitat metabòlica adequada. Entre aquestes IDSC es troben els efectes de característiques HLA en la membrana limfocitària, descrits en famílies consanguínies (s. del limfòcit pelat) i que han ajudat a entendre el paper dels antígens HLA en la presentació dels determinants antigènics a la cèl·lula T iniciadora de la resposta específica.

La descripció dels defectes enzimàtics del metabolisme de les purines, com el dèficit d'adenosina-desaminasa (ADA) i de purinanucleòtid-fosforilasa (PNP), associats a la IDSC, especialment autosòmica recessiva, demostra la participació de l'activitat metabòlica intracel·lular en la maduració i proliferació de les cèl·lules. També la descripció dels defectes en el metabolisme de la glucosa intraleucocítica i la reducció de la seva capacitat oxidativa, i per tant bactericida en la malaltia granulomatosa crònica (defecte de NADH) ha facilitat informació sobre els mecanismes antiinfecciosos, al mateix temps permet el diagnòstic de portadores del defecte i el diagnòstic prenatal.

Les diferències clíniques i biològiques que es troben entre formes diverses d'hipogammaglobulinèmies han demostrat les diferents etapes de maduració de les cèl·lules B. Així, en l'agammaglobulinèmia lligada al cromosoma X (malaltia de Bruton) el defecte maduratiu es troba en les cèl·lules precursors, i *in vitro* no són susceptibles de ser induïdes a la fase posterior, i en la forma d'hipogammaglobulinèmia comuna variable, de menor severitat clínica i millor pronòstic, es troben cèl·lules B i el defecte sembla més condicionat per defecte en la col·laboració T, i, en algunes formes, en anomalies de la regulació i la supressió de la resposta als antígens. La important incidència de processos autoimmunitaris en aquesta forma d'immunodeficiència seria explicable per les mateixes causes.

Encara que les IDP es van descriure per primer cop fa tan sols 36 anys, se'n coneixen ara prop de 100 formes diverses, que han contribuït al coneixement dels mecanismes implicats en la defensa contra les agressions antigèniques. Al mateix temps les mesures terapèutiques utilitzades en aquests malalts han fet conèixer aplicacions per a altres malalties relacionades (gammaglobulina en algunes malalties autoimmunitàries, trasplantament de moll d'os en malalties tumorals, etc), i els estudis genètics per localitzar els gens defectuosos han aportat coneixements sobre les característiques d'herència dels receptors de membrana, de la síntesi d'Ig i, en un futur pròxim, de la majoria de les molècules implicades en la resposta immunitària.

Immunodeficiències secundàries

Hi ha algunes malalties en què, entre les seves manifestacions clíniques i biològiques, es detecta una situació d'immunodeficiència secundària que, si bé pot ser transitòria i es corregeix amb el guariment de la malaltia primària, també pot quedar de forma permanent, però en qualsevol cas cal diagnosticar-la i tractar-la. Es coneixen diversos mecanismes de producció d'aquesta mena d'immunodeficiència:

- per *pèrdues excessives* de proteïnes i elements essencials de la nutrició, tal com ocorre en les diarrees cròniques, malalties inflamatòries del sistema digestiu, algunes malalties renals o en els grans cremats, i també per pèrdua de les cèl·lules immunocompetents com després de l'esplenectomia, de la irradiació limfàtica o del drenatge del conducte toràcic.
- per *defecte de síntesi* proteica, com en les hepatopaties cròniques.

- per *falta d'aportació* dels elements essencials de la nutrició, com és el cas de la malnutrició proteico-calòrica o en defectes específics de vitamines i/o oligoelements com en l'acrodermatitis enteropàtica per defecte de zinc.
- per l'acció de *drogues immunosupressores* utilitzades en els tractaments antitumorals i malalties autoimmunitàries (aquest mecanisme s'ampliarà en les taules rodones que seguiran a aquesta introducció).
- en certes *infeccions víriques*, especialment les produïdes per virus limfotòpics com Epstein-Barr, citomegalovirus i virus de la immunodeficiència humana (aquest tema es desenvoluparà més extensament en una taula rodona). En alguns casos com la rubèola congènita el dèficit pot ser permanent.
- per *infeccions* per gèrmens de vida *intracel·lular*, com la tuberculosi i la lepra.
- i en alguns *processos tumorals* com el mieloma, les leucèmies limfoides cròniques i el limfoma de Hodgkin.

És fàcil d'entendre que els defectes d'elements necessaris per a la resposta immunitària, com ocorre en les pèrdues proteiques de les cèl·lules limfoides o en els defectes de producció, facin disminuir la capacitat de resposta antiinfecciosa, i que la seva substitució pot ser essencial per superar el procés inicial.

En les immunodeficiències secundàries als tractaments antiinflamatoris i immunosupressors es busca aconseguir una disminució de la resposta «excessiva i mal dirigida», com en les malalties autoimmunitàries, i els efectes poden ser no específics, com els corticoides, o dirigits contra alguna activitat immunitària específica, com és inhibir la síntesi d'anticossos o la proliferació de limfòcits citotòxics. També es pot aconseguir l'acceptació d'un teixit trasplantat induint tolerància envers els antígens nous, i per supressió de la capacitat de reconeixement i rebuig d'aquests; les drogues utilitzades són cada cop més específiques, de tal manera que solament s'afectin les cèl·lules citotòxiques i, en el futur, les cèl·lules específiques per als antígens tissulars implantats; així queda intacta la resposta enfront d'altres antígenes, especialment les infeccions.

És obvi que el control de la quantitat d'immunosupressió induïda per fàrmacs ha de ser ben monitoritzada per obtenir els defectes necessaris i prou, i s'han de conèixer molt bé les conseqüències de cada tipus de droga per a corregir el defecte en cas d'excés. Els estats d'immunodeficiència secundària a infeccions víriques són de creixent reconeixement i importància clínica. Les anomalies derivades són especialment importants en les infeccions per virus limfotòpics, que poden anul·lar el funcionament i, algunes vegades de manera permanent, la capacitat de resposta d'aquestes cèl·lules, i per tant faciliten la persistència dels virus i les infeccions per altres gèrmens.

Alguns virus són molt freqüents en la població, com el citomegalovirus (CMV) i el virus Epstein-Barr, i se sap que poden produir símptomes importants en la infecció congènita (CMV) i ser responsables de proliferacions tumorals (limfoma de Burkitt) i d'hipogammaglobulinèmies transitòries (virus EB). Els mecanismes de destrucció cel·lular, o d'inducció de l'activació d'oncogens no són del tot coneguts, però la investigació que es fa actualment donarà força llum sobre algunes malalties canceroses.

Recentment, per expansió de la infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH), el diagnòstic de l'estat immunitari postinfecció s'ha generalitzat a altres infeccions víriques, i a gèrmens de vida intracel·lular, com la tuberculosi, i facilitarà la seva comprensió i actituds terapèutiques a desenvolupar.

Virus que infecten limfòcits i monòcits humans

Virus de DNA

Hepatitis B
Herpes
Epstein-Barr
Citomegalovirus

Cèl·lules infectades

Limfòcits T i B
Limfòcits T
Limfòcits B
Limfòcits i Monòcits

Virus de RNA

Rubèola
Xarampió
Parotiditis
Influença A

Limfòcits T i B
Limfòcits i Monòcits
Limfòcits T i B
Limfòcits i Monòcits

Retrovirus

HTLV I i II
VHI

Limfòcits T
Limfòcits T₄, (B) Monòcits

En alguns processos tumorals es produeixen importants dèficits per disminució del nombre de cèl·lules normals, com en les leucèmies, o de la seva capacitat de resposta normal, com en els limfomes, especialment si l'origen de la proliferació blàstica és induït per virus. També en malalties canceroses que envaeixen el moll de l'os, per defecte en la producció de leucòcits normals, es diagnostiquen estats d'immunodeficiència secundària, que són responsables d'infeccions intercurrents, i per tant de pitjor pronòstic en l'evolució de la malaltia.

És evident que el millor coneixement de les causes de producció de la immunodeficiència facilitarà les possibilitats terapèutiques i la seva aplicació a un nombre creixent de situacions clíniques diverses.

Bibliografia

1. ROSEN FS, COOPER MD, WEDGWOOD RJ. (1984). «Primary immunodeficiencies». New Engl. J. of Med. 311:235-242 i 300-310
2. GRISCELLI C, HITZIG W. (1984) «Deficits immunitaires congenitaux et acquis». Doin Editorial. Paris.
3. EIBL M, ROSEN FS. «Primary Immunodeficiency disease» Report of a WHO scientific group (1986). Internat. Congress Series N° 692. Excerpta Medica
4. SOCIETAT CATALANA DE PEDIATRIA. (1984) «Jornada sobre Immunodeficiències primàries». Numero monogràfic. Butll. Soc. Cat. Pediatria N° 223.
5. GELFAND EW. (1986). «Immunodeficiency diseases: pathogenesis and treatment». Progress in Immunology II. Ed. B. Cinader and RG. Miller. Academic Press. London.

6. MENSINK EJ, THOMPSON A, SCHOT JD, VAN DE GREEF WM, SANDKUYT LA, SCHUURMAN RK. (1986). «Mapping of a gene for X-linked agammaglobulinemia and evidence for genetic heterogeneity». Hum. Genet. 73:327-332.
7. ESPAÑOL T. (1987) «Inmunodeficiencias». a Bases de la Medicina Interna. 84-95; R. Carmena M. Dalmau, M. Foz. Ediciones Toray. Barcelona.
8. AMMANN AJ. (1987). «Acquired and secondary immunodeficiency». 347-353 en Basic and clinical immunology 6ª ed. DP.Stites, JD. Stobo and JV. Wells. Appleton and Lange. California.