IMMUNODEFICIÈNCIES PRIMÀRIES I MALALTIES AUTOIMMUNITÀRIES

ANNA BOFILL i BERNALDO

Sabadell

Les immunodeficiències primàries són malalties congènites en què detectem anomalies quantitatives i qualitatives de la resposta immunitària[1, 2]. Diferents autors han comunicat la freqüent coexistència d'immunodeficiència i processos autoimmunitaris[3-10]. Aquest fet, que podria semblar sorprenent, es fa comprensible si considerem que es tractaria d'un individu amb un sistema immunitari alterat, en el qual aquesta alteració s'expressaria de diferents maneres: dèficit de la resposta normal, d'una banda, però resposta anormal, excessiva i dirigida contra estructures pròpies, d'una altra.

Encara que no es coneix plenament l'etiopatogènia de l'autoimmunitat, es creu que probablement diferents factors contribueixen potser sumant les seves accions, a l'aparició d'aquestes malalties[11]:

a) *predisposició genètica:* s'ha trobat correlació entre determinats antígens d'histocompatibilitat i major incidència de malalties autoimmunitàries: per exemple endocrinopaties autoimmunitàries i Dr3, artritis crònica juvenil i Dr5, Diabetis i B8, espondilitis anquilopoètica i B28, etc. També la major incidència en determinades famíles respecte a la població normal de fenòmens i processos autoimmunitaris recolzaria el paper important de la predisposició genètica en l'aparició d'autoimmunitat.

b) *acció de virus i fàrmacs:* que modificarien antígens propis o interferirien en la correcta actuació del sistema immunitari (per la seva capacitat d'actuar com a activadors policlonals dels limfòcits B, per la seva capacitat citolítica, pel seu tropisme per determinades subpoblacions limfocítiques...). Així per exemple s'han citat determinades malalties víriques com causes desencadenants d'alguns processos autoimmunitaris:

— virus cocksakie i diabetis
— citomegalovirus i púrpura trombopènica idiopàtica
— virus d'Eibstein Bar i artritis reumatoide

c) *factors hormonals:* és conegut que la majoria de malalties autoimmunitàries són més freqüents en el sexe femení, i es creu que això pot tenir relació amb les hormones sexuals femenines més que amb els gens associats al cromosoma X.

d) *alteracions immunològiques:* per fallida dels mecanismes reguladors, hiperreactivitat dels limfòcits B davant de determinats antígens, etc.

En diferents tipus d'immunodeficiències i en algunes malalties autoimmunitàries s'han detectat alteracions de la regulació immunitària, tant per alteració en la relació entre cèl·lules col·laboradores (CD4) i supressores (CD8), com per dèficit funcional d'aquestes cèl·lules (disminució de la síntesi d'interleucina 2, funció supressora defectuos etc).[12-14].

Els pacients afectats de dèficits immunitaris pateixen infeccions freqüents per diferents gèrmens (entre ells virus) segons el tipus d'immunodeficiència, i han de rebre (a més del tractament substitutiu amb gammaglobulina en cas d'hipogammaglobulinèmia) diferents tractaments: antibiòtics, antifúngics etc. Pot establir-se en aquests malalts un cercle viciós, ja que els trastorns en el mecanisme de regulació immunitària condicionen infeccions i aquestes a la vegada podran provocar alteracions de la regulació limfocítica (freqüentment trobem alteracions de les subpoblacions limfocítiques secundàries a determinades infeccions víriques: per citomegalovirus, varicel·la, virus de la immunodeficiència humana, etc.)

Algunes malalties autoimmunitàries (púrpura trombopènica idiopàtica, anèmia hemolítica autoimmunitària) s'han tractat amb èxit amb gammaglobulina endovenosa[15] sense que es conegui amb certesa la causa d'aquesta millora. Entre les hipòtesis suggerides es troba el que la gammaglobulina produeixi una disminució de la síntesi d'autoanticossos, o també l'eliminació d'un antígen víric persistent.

Alguns dels pacients amb immunodeficiències en què hem detectat fenòmens autoimmunitaris associats són un exemple clar de la concurrència dels diferents factors citats en l'origen de l'autoimmunitat i així hem vist aparèixer una malaltia autoimmunitària en pacients que a més d'immunodeficiències primàries i infeccions víriques persistents (per exemple citomegalovirus) tenien determinats antígens d'histocompatibilitat (per ex. Dr3), així com història familiar de malalties autoimmunitàries i pertanyien al sexe femení.

Així passa en el següent cas clínic:

S.H.

Nena diagnosticada d'immunodeficiència combinada, amb defecte de la resposta T i hipergammaglobulinèmia, en la qual apareix als 16 mesos d'edad una tiroïditis autoimmunitària amb altres fenòmens autoimmunitaris acompanyants (Coombs+, anticossos antinuclears+). Havia presentat moltes infeccions durant els primers mesos de vida i se li va detectar citomegalovirus (CMV) a l'orina que ha anat persistint amb anticossos anti-CMV negatius. L'estudi familiar d'aquesta nena mostra una púrpura trombopènica idiopàtica materna i diabetis tipus I en l'àvia materna. Els antígens d'histocompatibilitat mostren que és homozigot per A1, B8 i Dr3.

Així mateix el coneixement de la freqüent associació de malalties autoimmunitàries ens ha permès a vegades el diagnòstic precoç de malalties autoimmunitàries de simptomatologia poc clara, com va succeir en el següent cas clínic:

T.S.

Nena de 5 anys que va ingressar per estudi per pèrdua de teixit subcutani d'aparició progressiva, a les extremitats superiors i inferiors, astènia, anorèxia i pèrdua de 2 Kg. de pes. Antecedents familiars: avi diabètic. Antecedents personals: infeccions de vies respiratòries altes freqüents. En les exploracions complementàries va cridar l'atenció una IgA de 1mg / 100 ml i una serologia reumàtica positiva. Destaca Dr3 en el seu HLA. Patrons electromiogràfics i neurografia en els límits de la normalitat. El seu dèficit d'IgA i la serologia reumàtica positiva orientaven a un possible trastorn autoimmunitari associat a la seva immunodeficiència de base i es va pensar en una esclerodèrmia. La biòpsia cutània i muscular va confirmar el diagnòstic i en l'evolució la nena s'ha anat deteriorant mentre anaven apareixent les anomalies cutànies típiques d'esclerodèrmia.

Diferents autors han presentat estadístiques que mostren l'aparició de trastorns autoimmunitaris en individus amb immunodeficiència[5-7].

L'estadística realitzada a la clínica infantil de la Vall d'Hebron mostra que de 209 immunodeficiències primàries diagnosticades, un 11% presenten malaltia clínica autoimmunitària (artritis crònica juvenil, púrpura trombopènica idiopàtica, anèmia hemolítica autoimmunitària, esclerodèrmia, hepatitis crònica activa, etc.) o fenòmens associats detectables en les proves de laboratori (anticossos antinuclears, Coombs, serologia reumàtica, etc.).

TAULA 1. Immunodeficiències i fenòmens autoimmunitaris

Total immunodeficiències primàries: 209
Total fenòmens autoimmunitaris detectats: 23 (11%)

	nºIDP	nº F. Autoimm.
Dèficit IgA	113	5
Hipogammaglobulinèmia	18	4
Hipogammaglob. transitòria	9	2
Agammaglob. lligada al sexe	6	5
Síndrome de W.Aldrich	5	4
Candidiasis muco-cutània	2	1
Dèficit selectiu subclas. Ig	2	1
Dèficit producció anticossos	1	1
Dèficit cel·lular T predom.	2	1
Altres ID primàries	51	0

Processos més freqüents: AHAI, AR, PTI, ANA+

És per tant de gran interès incloure en el protocol d'estudi de les immunodeficiències primàries un apartat per a l'estudi de les malalties autoimmunitàries en el pacient o els seus familiars, que investigui serologia reumàtica, Coombs, anticossos antinuclears i anti-DNA, ac. antileucoplaquetaris, antitiroglobulina, antimicrosomes, antimitocòndries, etc., així com en les malalties autoimmunitàries dels adults descartar defectes primaris o secundaris de la resposta immunitària, que a vegades poden ésser tributaris de tractament substitutiu adequat (per exemple, un pacient que ha presentat una anèmia hemolítica autoimmunitària podria tenir una hipogammaglobulinèmia com una variable de l'adult i és important la seva detecció).

Bibliografia

1. ROSEN FS, WEDGWOOD RJ, AIUTI F, COOPER MD, GOOD RA, HANSON LA, HITZING WH, MATSUMOTO S, SELIGMANN M, SOOTHILL JF, WALDMANN TA. 1983. Meeting report. Primary immunodeficiency diseases. Report prepared for the WHO by a scientific group on immunodeficiency. Clin Immunol Immunopathol; 28:450-475.
2. ROSEN FS, COOPER MD, WEDGWOOD JP. 1984. The primary immunodeficiencies. N Engl J Med; 311: 235-342.
3. HONG R, AMMAN AJ. 1972. Selective abscence of IgA: autoimmune phenomena and autoimmune disease. AM J Pathology; 69: 491-495.
4. AMMAN AJ, WARA DW, PILLARISETT RJ, TALAL N. 1979. The prevalence of autoantibodies in T cell, B cell and phagocytic immunodeficiency disorders. Clin Immunol Immunopathol; 14: 456-466.
5. LUZI G, BUSINCO L, AIUTI T. 1983. Primary Immunodeficiency diseases. Wegdwood RJ, Rosen FS, Paul NW eds. Defects original article series AR Liss; 19: 161.
6. GARCIA ARUMI R, ESPAÑOL BOREN T. 1984. Enfermedades asociadas: autoinmunes. But Soc Cat Pediatr; 44: 228-238.
7. FONTAN G, GARCIA RODRIGUEZ MC, PASCUAL SALCEDO D, LOPEZ TRASCASA M. 1985. Papel de la respuesta humoral. Autoanticuerpos. An Esp Pediatr.; 22: 443-450.
8. URIZ S, BOFILL A, LOPEZ P, MARTINEZ I, ESPAÑOL T. 1985. Artritis crónica juvenil como forma de presentación de hipogammaglobulinemia. An Esp Pediatr.; 23: 39-43.
9. BOFILL A, NAVARRO C, BORONAT M, DE LA PEÑA I, ESPAÑOL T. 1986. Esclerodermia y dèficit de IgA. An Esp Pediatr; 24: 275-277
10. CONLEY ME, LUCI PARK C, DOUGLAS S. 1986. Childhood common variable immunodeficiency with autoimmune disease. J Pediatrics; 108: 915-22.
11. ESPAÑOL T. 1985. Mecanismos etiopatogénicos en las enfermedades autoimmunes. An Esp Pediatr.; 22: 437-442.
12. MORIMOTO C, REINHERZ EL, SCHLOSSMAN SF, SCHUR PH, MILLS JA, STEINBERG AD. 1980. Alterations of immunoregulatory T cells subsets in active systemic lupus erythematosus. J Clin Invest; 66: 1171-1174.
13. MELENDRO EI, SALDATI C, RIVERO SJ, ALARCON-SEGOVIA D. 1983. T cell subpopulations in the peripheral blood of patients with connective tissue diseases as determined by flow cytometry using monoclonal antibodies. Clin Immunol Immunopathol; 27: 340-347.
14. MIYASAKA N, NAKAMURA T, RUSSELL IJ, TALAL N. 1984. Interleukin 2 deficiencies in rheumatoid astritis and systemic lupus erythematosus. Clin Immunol Immunopathol; 31: 109-117.
15. IMBACH P, BARANDUN S, D'APUZZO V i cols. 1981. High- dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Lancet; 1: 1228-1231.