

Enfermedad autoinmune en inmunodeficiencias primarias de anticuerpos

E. Sarmiento, R. Mora, M. Rodríguez-Mahou, J. Rodríguez-Molina, E. Fernández-Cruz y J. Carbone

Unidad de Inmunología Clínica. Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

RESUMEN

Fundamento: Inmunodeficiencia y autoinmunidad pueden coexistir en el mismo individuo. Muchas enfermedades de inmunodeficiencia, principalmente aquellas en las que predomina una deficiencia de anticuerpos, asocian procesos autoinmunes. Describimos la prevalencia de enfermedad autoinmune en estos pacientes.

Métodos y resultados: Estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas de una cohorte de 152 pacientes con deficiencia primaria de anticuerpos atendidos en la Unidad de Inmunología Clínica del Hospital Gregorio Marañón en Madrid: inmunodeficiencia variable común (IDVC) (n = 35), deficiencia de IgA (n = 43), deficiencia específica de subclases de IgG (n = 56), deficiencia de formación de anticuerpos con inmunoglobulinas normales (n = 14) y agammaglobulinemia ligada al sexo (n = 4). De los 152 pacientes 35 tuvieron enfermedades autoinmunes (23 %). Catorce pacientes padecían citopenias autoinmunes (9,2 %), 8 enfermedad autoinmune del aparato digestivo (5,3 %), 6 enfermedad autoinmune

endocrina (3,9 %), 6 conectivopatías autoinmunes (3,9 %) y otros 4 vitíligo. La presencia de enfermedad autoinmune fue más frecuente en la IDVC (37,1 %) que en la deficiencia de IgA (25,5 %) o que en la deficiencia de subclases de IgG (12,5 %). El 37 % de los episodios autoinmunes ocurrieron antes del diagnóstico de la inmunodeficiencia. En 16 pacientes (10,5 %) se detectaron autoanticuerpos sin datos clínicos de actividad de un proceso autoinmune.

Conclusiones: Los pacientes con deficiencia primaria de anticuerpos pueden tener procesos autoinmunes de diverso tipo. El diagnóstico de proceso autoinmune debe sospecharse para su detección precoz y tratamiento apropiado en pacientes con inmunodeficiencia.

Palabras clave: Inmunodeficiencia. Hipogammaglobulinemia. Autoinmunidad. Inmunodeficiencia variable común. Deficiencia selectiva de IgA.

Autoimmune disease in primary antibody deficiencies

ABSTRACT

Background: Immunodeficiency and autoimmune phenomena may occur concomitantly in the same individual. Many immune deficiency syndromes, mainly humoral defects, are associated with autoimmune disorders. In the present study, we describe the frequency of autoimmune disorders in these patients.

Methods and results: We performed a retrospective review of the medical records of a cohort of 152 patients with primary antibody deficiency in the

Correspondencia:

Dr. J. Carbone
Unidad de Inmunología Clínica.
Servicio de Inmunología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid
Tel.: 91 4265180
Fax: 91 5866698
E-mail: carbone@teleline.es

Clinical Immunology Unit of the Gregorio Marañón University Hospital in Madrid: common variable immunodeficiency (CVID) (n = 35), IgA deficiency (n = 43), specific IgG subclass deficiency (n = 56), antibody deficiency with normal immunoglobulin (n = 14) and X-linked agammaglobulinemia (n = 4). Of the 152 patients with primary antibody deficiencies, autoimmune disorders were found in 35 (23 %). Autoimmune hematologic disease was found in 14 patients (9.2 %), autoimmune diseases of the gastrointestinal tract in eight (5.3 %), autoimmune endocrine diseases in six (3.9 %), autoimmune rheumatic diseases in six (3.9 %) and vitiligo in four. Autoimmune diseases were more frequent in CVID patients (37.1 %) than in those with selective IgA deficiency (25.5 %) or selective IgG subclass deficiency (12.5 %). Thirty-seven percent of autoimmune episodes occurred prior to the diagnosis of primary antibody deficiency. Sixteen patients (10.5 %) had autoantibodies without clinical data of an autoimmune disease.

Conclusions: Primary antibody deficiencies have variable autoimmune manifestations. For early detection and appropriate treatment, autoimmune disease should be suspected in patients with immunodeficiency.

Key words: Immunodeficiency. Hypogammaglobulinemia. Autoimmunity. Common variable immunodeficiency. Selective IgA deficiency.

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de más de 100 enfermedades hereditarias, la mayoría de ellas monogénicas, que predisponen a

Tabla I

Tipos de inmunodeficiencia en 152 pacientes con IDP de anticuerpos

Deficiencia primaria de anticuerpos	Número
Deficiencia selectiva de IgA	43
Inmunodeficiencia variable común	35
Deficiencia de subclases de IgG	56
Deficiencia de IgG1	11
Deficiencia de IgG2	1
Deficiencia de IgG3	5
Deficiencia de IgG4	28
Deficiencia de más de 1 subclase de IgG	11
Deficiencia selectiva de formación de anticuerpos	14
Agammaglobulinemia ligada al sexo	4

sufrir infecciones recurrentes, alergias, procesos autoinmunes y cáncer¹. Más del 60 % de estas enfermedades son procesos en los que predomina una deficiente formación de anticuerpos. Resulta paradójica la posibilidad de la presencia de una IDP de anticuerpos coexistiendo con una enfermedad autoinmune². Sin embargo, nosotros describimos recientemente que un 17 % de pacientes con inmunodeficiencia variable común (IDVC) tuvieron como primera manifestación clínica un proceso autoinmune mediado por autoanticuerpos, sin haber tenido clínica infecciosa previa³. Tal hallazgo nos llevó a la realización del presente estudio con la finalidad de establecer la prevalencia de procesos autoinmunes en pacientes con diferentes IDP de anticuerpos. En relación con estudios previos no sólo incluimos a pacientes con IDVC o deficiencia selectiva de IgA^{4,5} sino también pacientes con deficiencias de subclases de IgG o con deficiencia selectiva de formación de anticuerpos. Tal información puede resultar útil tanto para la identificación de procesos autoinmunes en pacientes con IDP de anticuerpos, como para la posible detección de tales inmunodeficiencias en quienes cursan con enfermedad autoinmune.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo descriptivo de la prevalencia de datos clínicos y de laboratorio relacionados con autoinmunidad en un grupo de 152 pacientes adultos con IDP de anticuerpos. El diagnóstico de IDP de anticuerpos se realizó en la Unidad de Inmunología Clínica del hospital tras la evaluación clínica y realización de pruebas complementarias. Los pacientes procedían de distintos servicios clínicos del hospital. La distribución de las distintas inmunodeficiencias puede verse en la tabla I. Los diagnósticos de IDVC, deficiencia selectiva de IgA y agammaglobulinemia ligada al sexo se establecieron según los criterios del Grupo Panamericano de Inmunodeficiencias (PAGID) y de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID)⁶.

Consideramos deficiencia de subclases de IgG a la presencia de cifras disminuidas (al menos 2 DS por debajo del nivel normal) de alguna de las subclases de IgG (IgG1, IgG2 o IgG3), en presencia de niveles normales de IgG total, de IgA y de IgM y previa exclusión de causas conocidas de hipogammaglobulinemia, y en el caso de la subclase IgG4, el nivel indetectable como diagnóstico. El criterio diagnóstico de deficiencia específica de formación de anticuerpos fue la historia típica de defecto de la inmunidad humoral en asociación con incapacidad para la producción de anticuerpos anti-antígeno

polisacárido (polisacárido de neumococo) o anti-antígeno proteico (toxoides tetánico) tras inmunización con el antígeno correspondiente, pese a tener niveles normales de IgG, IgA, IgM y de subclases de IgG.

La determinación de los niveles de inmunoglobulinas y subclases de IgG se realizó mediante técnica de nefelometría. La cuantificación del nivel de anticuerpos específicos se realizó mediante técnica de ELISA. Se consideró una respuesta normal de formación de anticuerpos cuando el nivel de anticuerpos detectado en el estudio basal aumentó un mínimo de tres veces 21 días tras la inmunización correspondiente. El diagnóstico de los distintos procesos autoinmunes se realizó también en la consulta de Inmunología Clínica con la excepción de aquellos casos que tenían ya diagnosticada la enfermedad autoinmune.

Los pacientes fueron clasificados como portadores de un proceso autoinmune según criterios vigentes para cada una de las entidades, entre ellos: criterios revisados de Sapporo para la clasificación del síndrome antifosfolípido⁷; criterios de la Academia Americana de Reumatología para la clasificación de lupus eritematoso sistémico, enfermedad lupus *like*, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, esclerodermia y vasculitis sistémica⁸⁻¹⁰.

La detección de autoanticuerpos incluyó las siguientes técnicas: Inmunofluorescencia indirecta (anticuerpos antinucleares, anti-músculo liso, anti-mitocondriales, anti-células parietales gástricas, anti-citoplasma de neutrófilos, anti-reticulina, anti-endomisio); ELISA [anticuerpos anti-cardiolipina, anti-antígenos nucleares extraíbles, anti-ADN, anti-tiroideos, anti-transglutaminasa, anti-gliadina (IgA o IgG), anti-insulina, anti-glutamato descarboxilasa (anti-GAD-65), anti-tirosina fosfatasa (anti-IA2)].

RESULTADOS

La media de edad de los pacientes fue de 40 años (intervalo 17-75 años) de los que 64 eran hombres (42 %) y 88 mujeres (58 %). El período medio de observación calculado desde el momento del diagnóstico de la IDP de anticuerpos hasta el momento de realización del estudio fue de 77 meses (intervalo 6-240 meses). 35 pacientes (23 %) tuvieron un proceso autoinmune a lo largo del curso evolutivo de la IDP de anticuerpos. En 13 de estos 35 enfermos (37 %) que tuvieron una enfermedad autoinmune, el diagnóstico de deficiencia de anticuerpos no era conocido en el momento del diagnóstico de la enfermedad autoinmune. La distribución de la prevalencia de enfermedad autoinmune en los cuatro grupos

Tabla II

Prevalencia de enfermedad autoinmune y alérgica en pacientes con IDP de anticuerpos

Deficiencia primaria de anticuerpos	Número de pacientes (%)*	
	Enfermedad autoinmune	Enfermedad alérgica
Deficiencia selectiva de IgA	11 (25,5)	9 (20,9)
Inmunodeficiencia variable común	13 (37,1)	3 (8,5)
Deficiencia de subclases de IgG	7 (12,5)	12 (21,4)
Deficiencia selectiva de formación de anticuerpos	3 (21,4)	2 (14,3)

*Porcentaje calculado sobre el número de pacientes con cada tipo de IDP de anticuerpos.

más frecuentes de IDP de anticuerpos se ve en la tabla II. Uno de los cuatro pacientes con agammaglobulinemia ligada al sexo tuvo un diagnóstico de artritis reumatoide juvenil. En otro paciente con agammaglobulinemia se desarrolló una enfermedad neurodegenerativa de etiología desconocida y falleció como consecuencia de la misma. La presencia de enfermedad autoinmune fue más frecuente en los pacientes con IDVC, aunque sin diferencia significativa en comparación con la observada en los que tenían deficiencia selectiva de IgA. Los pacientes con IDVC tuvieron una frecuencia significativamente mayor de proceso autoinmune que los afectados de déficit de subclases de IgG ($p = 0,007$). Seis de los 7 pacientes con deficiencia de subclases de IgG y enfermedad autoinmune asociada tenían deficiencia de la IgG4. En la tabla III se presentan las distintas enfermedades autoinmunes diagnosticadas. El grupo de enfermedad autoinmune más frecuente fue el de las citopenias autoinmunes seguido del de las enfermedades gastrointestinales, endocrinológicas y reumáticas. En 16 pacientes (10,5 %) se detectaron autoanticuerpos no asociados a datos clínicos de un proceso autoinmune concreto. Las especificidades de los anticuerpos se muestran en la tabla IV.

Otras enfermedades de base inmunológica prevalentes en los pacientes incluyeron: reacción de hipersensibilidad clase I en 26 (17 %) (asma, urticaria, angioedema); hiperplasia linfoide de tejidos en 8 (5,3 %), 7 de ellos en pacientes con IDVC y el otro con deficiencia selectiva de IgA. Asociaciones con procesos de posible base inmunológica fueron el liquen recurrente (2 pacientes con IDVC) o la psoriasis (2 pacientes con deficiencia selectiva de IgA). Se documentó un síndrome linfoproliferativo en un paciente con IDVC.

Tabla III
Enfermedades autoinmunes en 152 pacientes con IDP de anticuerpos

Enfermedad autoinmune	Número (%)*
Hematológicas	14 (9,2)
Púrpura trombocitopénica idiopática	5 (3,2)
Anemia hemolítica autoinmune	3 (1,9)
Anemia perniciosa	3 (1,9)
Síndrome primario de anticuerpos antifosfolípidos	2 (1,3)
Neutropenia autoinmune	1 (0,7)
Gastrointestinales	8 (5,3)
Enfermedad inflamatoria intestinal	5 (3,2)
Enfermedad celiaca	2 (1,3)
Cirrosis biliar primaria	1 (0,7)
Endocrinológicas	6 (3,9)
Diabetes autoinmune	3 (1,9)
Tiroiditis autoinmune	3 (1,9)
Reumáticas	6 (3,9)
Artritis crónica juvenil	2 (1,3)
Esclerodermia localizada	1 (0,7)
Enfermedad mixta del tejido conectivo	1 (0,7)
Enfermedad lupus like	1 (0,7)
Poliarteritis nodosa	1 (0,7)
Cutáneas	4 (2,6)
Vitiligo	4 (2,6)
Oculares	1 (0,7)
Uveítis	1 (0,7)
Otras	2 (1,3)
Crioglobulinemia	2 (1,3)

*Porcentaje calculado sobre el total de pacientes con IDP de anticuerpos.

Tabla IV
Autoanticuerpos no asociados a clínica autoinmune en 152 pacientes con IDP de anticuerpos

Deficiencia primaria de anticuerpos	Número (%)
Anticuerpos antinucleares positivos	11 (7,2)
Anticuerpos anti-músculo liso	4 (2,6)
Anticuerpos anticardiolipina	2 (1,3)

DISCUSIÓN

La prevalencia de enfermedad autoinmune detectada en los pacientes con deficiencia de IgA y de IDVC es coherente con la descrita en trabajos previos^{2,4-5}. Resulta interesante que en los pacientes con deficiencia de subclases de IgG también puede asociarse una elevada prevalencia de procesos autoinmunes, principalmente aquellos con deficiencia de IgG4, una deficiencia que ha sido cuestionada en cuanto a su significación patológica.

El diagnóstico de una posible enfermedad autoinmune debe sospecharse precozmente en pacientes que tienen una IDP de anticuerpos. Sin embargo, no contamos con marcadores para la identificación del riesgo de desarrollo de autoinmunidad en enfermos con IDP de anticuerpos. En pacientes con IDVC se ha sugerido que cambios en distintas subpoblaciones funcionales de células T reguladoras (CD4 + CD25 +)¹¹, T activadas (CD4 + CD38 + DR + , CD8 + CD38 +)¹² o en distintas subpoblaciones de linfocitos B definidas inmunofenotípicamente¹³, se asocian con la presencia de autoinmunidad. Controles periódicos son necesarios para detectar a los pacientes con IDP de anticuerpos que desarrollen un proceso autoinmune.

Por otro lado, tal como describimos en un estudio previo³ y confirmamos más ampliamente en el presente, las enfermedades autoinmunes pueden ser la primera manifestación de una IDP de anticuerpos. El mensaje en este sentido es la necesidad de controlar el nivel de inmunoglobulinas en el momento del diagnóstico de un proceso autoinmune, especialmente en aquellos casos en los que el enfermo va a ser sometido a tratamiento inmunosupresor. Estudios inmunológicos complementarios serán necesarios en aquellos pacientes con niveles normales de inmunoglobulinas en quienes se sospeche de la existencia de una inmunodeficiencia.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los Drs. Carmen Rodríguez-Pérez, Silvia Sánchez-Ramón, Elena Seoane, Jose Ruiz-Tíscar, Jesús Bermejo, Dariela Micheloud y Juana Gil por su contribución al atender pacientes en la Consulta de Inmunología Clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fischer A. Human primary immunodeficiency diseases: a perspective. *Nat Immunol.* 2004;5:23-30.
2. Sleasman JW. The association between immunodeficiency and the development of autoimmune disease. *Adv Dent Res.* 1996;10:57-61.
3. Carbone J, Sarmiento E, Rodríguez-Molina JJ, Fernández-Cruz E. Atypical presentation of common variable immunodeficiency without infections. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2004;32:218-22.
4. Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clin Immunol.* 2004;111:93-7.
5. Giannouli S, Anagnostou D, Soliotis F, Voulgarelis M. Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency. *Clin Rheumatol.* 2004;23:449-52.
6. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic Criteria for Primary Immunodeficiencies. *Clin Immunol.* 1999;93:190-7.
7. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statements on pre-

- liminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11.
8. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systematic lupus. *Arthritis Rheum*. 1982;25:1271-7.
 9. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;3:315-24.
 10. Hunder GC, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of the vasculitides. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1065-144.
 11. Lopez da Silva S, Detkova D, Urban S, Oliveros E, Caragol I, Alvarez A, et al. CD4CD25^{high} T cells and Autoimmunity in Common Variable Immunodeficiency. Proceedings of the XIth Meeting of the European Society for Immunodeficiencies; November 21-24; 2004: 33. Versailles, France.
 12. Sarmiento E, Fernández-Cruz E, Gil J, Carbone J. Elevated levels of activated CD4 + T cells in Common Variable Immunodeficiency and clinical findings. Proceedings of the XIth Meeting of the European Society for Immunodeficiencies; November 21-24; 2004: 33. Versailles, France.
 13. Warnatz K, Wehr C, Drager R, Schmidt S, Eibel H, Schlesier M, Peter HH. Expansion of CD19(hi)CD21(lo/neg) B cells in common variable immunodeficiency (CVID) patients with autoimmune cytopenia. *Immunobiology*. 2002;206:502-13.