

Enfermedades autoinmunes en niños con diagnóstico de inmunodeficiencias primarias

1

Serpa-Almaguer D ¹, Chall-Rodríguez E ²

¹Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras; ²Hospital Pediátrico de Centro Habana, La Habana, Cuba.

Email: dserpa@infomed.sld.cu

RESUMEN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son enfermedades que cursan con alteraciones cuali o cuantitativas en alguno de los componentes de la respuesta inmune. Incluye un grupo heterogéneo de ellas con base molecular variada que se caracterizan por una predisposición incrementada a infecciones, procesos oncoproliferativos y enfermedades autoinmunes. Se realizó un estudio longitudinal prospectivo de tipo caso control con el objetivo de determinar el comportamiento de las manifestaciones asociadas a autoinmunidad en niños con diagnóstico de IDP que acudieron al servicio de Inmunología del Hospital Pediátrico de Centro Habana en el período comprendido entre enero de 2014 y enero 2016. El grupo de los casos estuvo conformado por la totalidad de los 32 pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencias primarias y el grupo control por 64 pacientes con infecciones a repetición sin compromiso del sistema inmune. En ambos grupos se valoraron las manifestaciones clínicas y variables de laboratorio que incluyeron hemograma, índice albumina/ globulina, cuantificación de inmunoglobulinas, C3, C4, así como de ser necesario citometría de flujo y estudios de autoinmunidad. Los pacientes con IDP presentaron una alta prevalencia (468,75 por cada mil enfermos) de manifestaciones tales como artralgias, artritis, dermatitis y citopenias autoinmunes lo que contribuyó al diagnóstico de enfermedades como la enfermedad celiaca, el lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil y las vasculitis en número significativamente superior que el grupo control.

Palabras clave: Autoinmunidad, inmunodeficiencia, enfermedad reumatológica.

INTRODUCCIÓN

El amplio espectro de la respuesta inmunológica incluye la defensa contra agentes extraños, la inmunovigilancia contra antígenos propios modificados y la tolerancia. Un análisis simplista de su funcionamiento ubicaría a las inmunodeficiencias primarias y a la autoinmunidad como fallos en los dos polos opuestos de este diapasón. No obstante por paradójico que parezca estas entidades están muy relacionadas y cada vez son más frecuentes los reportes científicos que las vinculan.¹⁻³

El análisis fisiopatogénico de ambas enfermedades sitúa a las IDP como entidades cuyo origen mono génico se traduce en un fallo cuali o cuantitativo en alguno de los componentes de la respuesta inmune, por su parte los axiomas más aceptados de las enfermedades autoinmunes las definen como enfermedades de origen multifactorial y los estudios de asociación genómica precisan un origen poligénico. Coincidentemente los genes involucrados en la génesis de las inmunodeficiencias forman parte de las asociaciones descritas para los trastornos autoinmunes.^{1,2} Estos resultados arrojan más interrogantes sobre la relación genética subyacente entre ambos tipos de trastornos inmunes.

Existen gran cantidad de reportes que intentan establecer la relación fisiopatogénica entre ambos procesos.³⁻⁵ La mayoría de las investigaciones se limitan a establecer la incidencia de las enfermedades autoinmunes en las IDP debido a los retos que impone establecer un grupo control y a las limitaciones reales de excluir el papel fisiopatogénico de las infecciones en las enfermedades autoinmunes. Por estas razones nos motivamos a estudiar la incidencia de las enfermedades autoinmunes en pacientes con IDP en relación con un grupo control de niños con infecciones recurrentes, pero con integridad del sistema inmune.

OBJETIVOS

General: Determinar el comportamiento de las enfermedades autoinmunes en niños con IDP.

Específicos:

- Determinar la prevalencia de manifestaciones sugerentes de autoinmunidad tanto en niños con IDP como aquellos con infecciones a repetición.
- Identificar el comportamiento de las manifestaciones sugerentes de autoinmunidad según tipo IDP.

- Identificar las manifestaciones sugerentes de autoinmunidad más frecuentes en pacientes con IDP.
- Determinar las enfermedades autoinmunes más frecuentes en pacientes con IDP.
- Determinar la prevalencia de enfermedades autoinmunes en los pacientes con IDP en relación con los pacientes con infecciones a repetición.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo de tipo caso-control pareados 1:2 en niños con infecciones recurrentes que fueron remitidos para valoración por la especialidad de inmunología en el Hospital Pediátrico Docente de Centro Habana en el período comprendido entre enero 2014 y enero 2016.

El universo de estudio estuvo conformado por los pacientes menores de 18 años que recibieron atención médica especializada por Inmunología debido a infecciones recurrentes. Los niños con diagnóstico de Inmunodeficiencia Primaria constituyeron la muestra de estudio a la que se denominó “casos”.

Para el “control” de los factores de confusión, por cada paciente con diagnóstico de Inmunodeficiencia Primaria se parearon dos pacientes con infecciones recurrentes sin compromiso del sistema inmune.

Todos los pacientes se siguieron por un período mínimo de 1 año, se estableció un mínimo de 4 controles, con una frecuencia mínima de 1 valoración trimestral.

En ambos grupos se valoraron los parámetros clínicos y de laboratorio que incluyeron hemograma, índice albúmina/ globulina, cuantificación de inmunoglobulinas, C3, C4, así como de ser necesario citometría de flujo y estudios de autoinmunidad lo que permitió la definición de las variables del estudio.

El diagnóstico de las enfermedades autoinmunes se realizó en consulta multidisciplinaria. Los pacientes fueron diagnosticados según los criterios vigentes para cada una de las entidades.

Se confeccionó una base de datos Microsoft Excel y el análisis de los resultados se realizó en el programa estadístico GraphPadPrism4. Se realizaron análisis univariados, evaluándose: ODDS RATIO, intervalo de confianza y probabilidad. Fueron calculadas además las tasas de prevalencias tanto para los casos como para los controles.

RESULTADOS

Los pacientes con diagnóstico de IDP presentaron una mayor incidencia de manifestaciones sugerentes de autoinmunidad (46,87 %) que el grupo control en el que solo se reportó en un 17,18 % de los casos. Entre ambos grupos existió una diferencia estadística significativa con $p=0,0020$, con un Odds ratio de 4,251(1,643 a 11,00) para un intervalo de confianza de un 95 %. El 86,7 % de los niños con manifestaciones clínicas sugerentes de autoinmunidad pertenecían a los pacientes con diagnóstico de IDP predominantemente de anticuerpos. Si bien es cierto que este tipo de Inmunodeficiencia es la más frecuente en nuestra muestra, el análisis de prevalencia individual de cada tipo de IDP por separado arroja además que el 61,9 % de los pacientes con diagnóstico de IDP predominantemente de anticuerpos presentó algunas de las manifestaciones estudiadas. El 50 % de los pacientes con déficit de complemento presentó alguna manifestación sugerente de autoinmunidad, seguido del 33,3 % de los pacientes con inmunodeficiencia combinada. El análisis estadístico solo mostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con IDP predominantemente de anticuerpos en relación con los demás tipos de IDP.

Nuestro estudio mostró que el 40 % de los pacientes con manifestaciones sugerentes de autoinmunidad sufrieron de artralgias y/o artritis. Las citopenias no relacionadas con el diagnóstico primario y las dermatitis tuvieron igual prevalencia, siendo reportadas cada una de estas en 4 pacientes con IDP (26,6 %).

Los diagnósticos más frecuentes fueron en orden de frecuencia: Lupus Eritematoso Sistémico en 4 pacientes (44,4 %) y la enfermedad celíaca en 3 pacientes (33,3 %), seguidos con igual frecuencia de la artritis idiopática juvenil y las vasculitis.

El análisis de la prevalencia de enfermedades autoinmunes en el grupo de casos mostró que 9 pacientes (28,13 %) presentaron diagnóstico de enfermedad autoinmune, a diferencia de solo 3 pacientes (4,69 %) del grupo control, lo que representa diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con $p=0.0011$, con un Odds ratio de 7,957 (1,977 a 32,02) para un intervalo de confianza del 95 %.

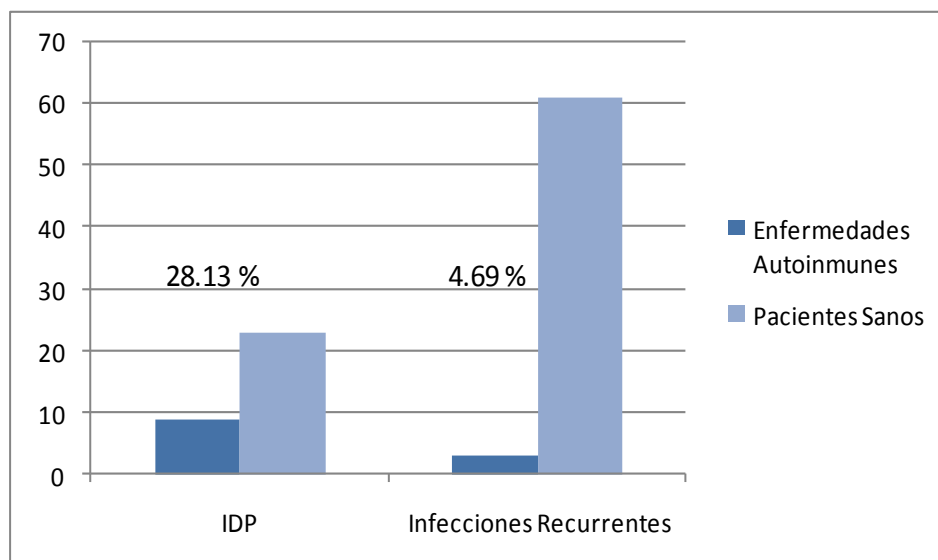


Figura. Prevalencia de Enfermedades autoinmunes.

No existen datos de otros estudios pareados que permitan establecer una comparación real de si el diagnóstico autoinmunidad es más probable en un paciente con IDP que en aquellos con infecciones a repetición con integridad del sistema inmunológico. Los estudios realizados muestran sin embargo una prevalencia mayor de enfermedades autoinmunes si se comparan con las tasas de prevalencia de la población en general. Nuestro estudio arroja las primeras luces que permiten sugerir la influencia de otros factores diferentes a las infecciones como desencadenantes de la autoinmunidad en pacientes con IDP.

CONCLUSIONES

- Los pacientes con IDP presentaron una mayor incidencia de manifestaciones sugerentes de autoinmunidad que el grupo control.
- Las inmunodeficiencias más frecuentemente asociadas a los trastornos autoinmunes fueron las inmunodeficiencias de anticuerpos y los déficits de complemento.
- Las manifestaciones sugerentes de autoinmunidad más frecuentes fueron las artralgias o artritis, citopenias no relacionadas con el diagnóstico primario y las dermatitis.
- Las enfermedades autoinmunes más frecuentes diagnosticadas fueron el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad celíaca.

- La prevalencia de enfermedades autoinmunes en los pacientes con IDP fue mucho mayor en relación con la observada en los pacientes con infecciones a repetición.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grimbacher B, Warnatz K, Yong B, Korganow AS. The crossroads of autoimmunity and immunodeficiency: Lessons from polygenic traits and monogenic defects. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):3-17.
2. Carneiro-Sampaio M, Coutinho A. Early-onset autoimmune disease as a manifestation of primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2015;6:185.
3. Marinovic MA. Inmunodeficiencias y su relación con las enfermedades autoinmunes. *Rev Med Clin Condes*. 2012;23(4):484-91.
4. Shaun WJ, K NS, Rawlings DJ. B cells take the front seat: dysregulated B cell signals orchestrate loss of tolerance and autoantibody production. *Curr Op Immunol*. 2015; 33:70-7.
5. Routes J, Abinun M, Al-Herz W, Bustamante J, Condino-Neto A, De La Morena MT, et al. ICON. The early diagnosis of congenital immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2014; 34:398-424.