

## Conexión entre inmunodeficiencia primaria y autoinmunidad

### Connection between primary immunodeficiency and autoimmunity

**Dra. Tania Lahera Sánchez**

Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad "Victoria de Girón". Ciudad de La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

Inmunodeficiencia y autoinmunidad constituyen 2 polos de la respuesta inmunitaria que pueden interrelacionarse con cierta frecuencia. En este artículo se exponen los síndromes autoinmunes que son causados por inmunodeficiencias primarias. También se describen otras inmunodeficiencias primarias como la inmunodeficiencia variable común, el síndrome de *hiper Ig M*, la deficiencia selectiva de *Ig A*, la hipogammaglobulinemia ligada al cromosoma *X*, el síndrome de *Di George*, la enfermedad granulomatosa crónica, el síndrome de *Wiskott Aldrich* y los defectos del sistema complemento, las que pueden asociarse con frecuencia variable con manifestaciones autoinmunes, fundamentalmente hematológicas. El principal mecanismo inmunopatogénico es la estimulación antigénica persistente, debido a un defecto del sistema inmune para erradicar patógenos; además, se incluyen los defectos de células *T* reguladoras, desregulación en la proliferación homeostática secundaria a linfopenia y factores genéticos.

*Palabras clave:* inmunodeficiencia primaria, autoinmunidad.

---

#### ABSTRACT

The immunodeficiency and the self-immunity are two poles the immune response that may have interrelation each other with some frequency. In present paper are showed the autoimmune syndromes caused by primary immunodeficiencies. Also, are described other primary immunodeficiencies including common variable immunodeficiency, the hyper *Ig M* syndrome, the selective of *Ig A* deficiency, the hypogammaglobulinemia linked to *X* chromosome, the *Digeorge's* syndrome, the chronic granulomatous diseases, the *Wiskott Aldrich's* syndrome, and the complement system defects, those that with a variable frequency may be associated with self-immune manifestations, mainly the hematologic ones. The immuno-pathogen leading mechanism is the persistent antigenic stimulation due

to a immune system defect to remove pathogens; also, are included the regulatory T cells defects, deregulation in homeostatic proliferation secondary to lymphopenia and genetic factors.

*Key words:* Primary immunodeficiency, self-immunity.

---

## **INTRODUCCIÓN**

Para muchos, inmunodeficiencia y autoinmunidad constituyen 2 polos opuestos en el espectro de la respuesta inmunitaria. En realidad, estos 2 eventos están frecuentemente relacionados, incluso desde su descubrimiento, pues el primer caso de una inmunodeficiencia primaria, descrita en 1952, estuvo relacionado con una artritis autoinmune. Desde entonces, muchos síndromes de inmunodeficiencias, fundamentalmente humorales, han sido asociados con manifestaciones autoinmunes. Dentro de estas manifestaciones, las de tipo hematológico, como la púrpura trombocitopénica y la anemia hemolítica autoinmune, son las más comunes, aunque también se han descrito muchas otras.<sup>1,2</sup>

La autoinmunidad constituye un estado de reactividad del sistema inmunitario adaptativo frente a los antígenos propios, debido a una insuficiencia o pérdida de los mecanismos que en condiciones normales son responsables de la autotolerancia.<sup>3</sup>

El término inmunodeficiencias (ID) engloba todo un conjunto de entidades causadas por alteraciones cualitativas y cuantitativas de uno o más componentes específicos o inespecíficos del sistema inmune. Atendiendo a su causa, pueden clasificarse en 2 grandes grupos: inmunodeficiencias primarias o congénitas (la causa es un defecto genético intrínseco del sistema inmune) y secundarias o adquiridas (aparecen secundariamente a una gran variedad de condiciones patológicas como neoplasias, infecciones, malnutrición, entre otras).<sup>4,5</sup>

La relación entre autoinmunidad e inmunodeficiencia tiene un carácter bidireccional, pues una enfermedad autoinmune puede ser causa de inmunodeficiencia y viceversa.

## **DE LA AUTOINMUNIDAD A LA INMUNODEFICIENCIA**

Esta relación se corrobora con la alta frecuencia de aparición de inmunodeficiencias secundarias a enfermedades autoinmunes o del tejido conectivo, por el desarrollo de autoanticuerpos, células T autorreactivas o ambas, que destruyen linfocitos T, B y células fagocíticas, debido a alteraciones en la inmunorregulación. En niños que presentan infecciones recurrentes es frecuente encontrar anticuerpos dirigidos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA), que dan lugar a neutropenias autoinmunes.<sup>6</sup>

## **DE LA INMUNODEFICIENCIA A LA AUTOINMUNIDAD**

En la actualidad, las inmunodeficiencias primarias (IDP) asociadas con autoinmunidad se dividen en 2 grupos:

---

1. *IDP que definen la presencia de manifestaciones autoinmunes.*

Se incluyen los síndromes autoinmunes: síndrome de poliendocrinopatía y displasia ectodérmica (APECED), el síndrome de inmunodesregulación inmunológica, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X (IPEX) y el síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS).

2. *IDP que se asocian con manifestaciones autoinmunes.*

Se incluyen enfermedades que pueden cursar con manifestaciones autoinmunes con una frecuencia variable: inmunodeficiencia variable común, síndrome de hiper Ig M, deficiencia selectiva de Ig A, hipogammaglobulinemia ligada al cromosoma X, síndrome de Di George, enfermedad granulomatosa crónica, síndrome de Wiskott Aldrich y defectos del sistema de complemento. (Martínez-Gallo M. Diagnóstico molecular de enfermedades de base genética que afectan al sistema inmune. Tesis. Universidad Autónoma de Barcelona; 2007).<sup>7</sup>

## **IDP QUE DEFINEN LA PRESENCIA DE MANIFESTACIONES AUTOINMUNES**

A) *Síndrome autoinmune de poliendocrinopatía, candidiasis y displasia ectodérmica (APECED):*

Es una enfermedad autosómica recesiva definida por al menos 2 de los síntomas siguientes: candidiasis cutáneo-mucosa crónica, hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison. Otras manifestaciones órgano-específicas encontradas en esta enfermedad incluyen hipotiroidismo, hipogonadismo, diabetes mellitus tipo 1, hepatitis autoinmune, anemia perniciosa, vitiligo, alopecia, cirrosis biliar primaria y displasia ectodérmica.

El síndrome de APECED es el resultado de un defecto en el gen regulador autoinmune (AIRE), del que se han descrito hasta 50 mutaciones de diferentes tipos. En individuos sanos, el gen AIRE garantiza la expresión de una variedad de antígenos periféricos en las células epiteliales de la médula del timo y participa en la selección negativa de células T autorreactivas. El fallo de este proceso pudiera ser el mecanismo inmunopatogénico que lleva a la autoinmunidad en estos pacientes.<sup>7-9</sup>

B) *Síndrome proliferativo autoinmune (ALPS):*

Es el resultado de un defecto en la apoptosis de los linfocitos causado por mutaciones en el gen Fas, que codifica para el receptor de la apoptosis linfocitaria Fas (CD95). También puede deberse a mutaciones en el gen que codifica para el ligando de Fas (CD95L).

Este síndrome se caracteriza por esplenomegalia, linfadenopatía, hipergammaglobulinemia, autoinmunidad, linfocitosis B y la expansión de una población inusual de células T CD4-CD8-. La linfoproliferación está asociada con hipergammaglobulinemia policlonal y citopenias autoinmunes. El diagnóstico se realiza generalmente a los 2 años de edad.

En pacientes con ALPS, las manifestaciones autoinmunes aparecen entre el 50 y 70 % de los casos, principalmente en forma de citopenias autoinmunes. La anemia hemolítica autoinmune, la púrpura trombocitopénica idiopática y la neutropenia autoinmune están presentes en el 29-38 %, 23-34 % y 19-27 % de los casos, respectivamente. Estas citopenias son generalmente graves y empeoran con la edad. Otras manifestaciones autoinmunes menos comunes que se han descrito son: glomerulonefritis, neuritis óptica,

síndrome de Guillain-Barré, artritis, vasculitis cutánea, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune y deficiencia adquirida de factor VIII.

Estos pacientes pueden desarrollar autoanticuerpos generalmente asociados con lupus eritematoso sistémico (LES), sin evidencia de manifestaciones clínicas. Los mecanismos inmunopatogénicos que llevan a la autoinmunidad son el fallo en la muerte por apoptosis de células T y B autorreactivas y la activación policlonal de linfocitos B.<sup>7,8,10</sup>

*C) Síndrome de inmunodesregulación inmunológica, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X (IPEX):*

Descrita en 1982, es una enfermedad poco frecuente que se debe a una mutación del gen Fox p3, que da lugar a un desarrollo defectuoso de células T reguladoras CD4 + CD25+ y constituye el principal mecanismo de autoinmunidad. En estos pacientes la activación de célula T y la producción de citocinas están incrementadas. Esta enfermedad se caracteriza por enteritis autoinmune, diabetes mellitus tipo 1 durante los primeros meses de vida, eczema, hipotiroidismo, anemia hemolítica autoinmune, nefropatía membranosa e infecciones recurrentes. Los pacientes con síndrome de IPEX generalmente mueren antes de los 2 años de edad.<sup>11,12</sup>

## **INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS ASOCIADAS CON MANIFESTACIONES AUTOINMUNES**

La estimulación antigénica persistente debida a un defecto del sistema inmune para erradicar patógenos y la consecuente respuesta inflamatoria crónica, es la principal causa de autoinmunidad en pacientes con inmunodeficiencia primaria. Otros mecanismos inmunopatogénicos son: los defectos en el desarrollo; el número o funciones de células T reguladoras, como ocurre en el síndrome de Wiskott Aldrich; las alteraciones en el aclaramiento de inmunocomplejos presentes en los defectos del complemento; la desregulación en la proliferación homeostática secundaria a linfopenia; y factores genéticos, como alelos de HLA comunes que predisponen tanto a autoinmunidad como a inmunodeficiencia.<sup>1,2,5,7,11,13-15</sup>

### *1. Inmunodeficiencia variable común (CVID):*

Es la inmunodeficiencia primaria más frecuente en el adulto. Se caracteriza por la presencia de hipogammaglobulinemia y conteo normal de células B. La producción defectuosa de anticuerpos se ha atribuido a múltiples anomalías como la existencia de defectos intrínsecos de las células B y la colaboración deficiente de células T CD4+. Algunos defectos genéticos descritos en pacientes con CVID son: la deficiencia del factor coestimulador inducible, del CD19, del receptor de interacción de ciclofilina, del modulador de calcio y del activador transmembrana o del receptor del factor activador de linfocitos B.

Las primeras manifestaciones clínicas generalmente aparecen entre los 20 y 30 años de edad, son muy heterogéneas y se asocian con infecciones, granulomatosis sistémica, manifestaciones autoinmunes, linfoproliferación y enfermedad gastrointestinal.

Las manifestaciones autoinmunes, fundamentalmente órganoespecíficas, aparecen aproximadamente en el 22 % de los pacientes con CVID. Predominan las citopenias autoinmunes: púrpura trombocitopénica idiopática y anemia hemolítica autoinmune. También puede aparecer anemia perniciosa, tiroiditis de Hashimoto, artritis reumatoidea y vitiligo. Frecuentemente, la púrpura trombocitopénica idiopática precede a otras

manifestaciones clínicas. Estudios recientes en estos pacientes, sugieren que las células T reguladoras están implicadas en el mecanismo patogénico de la COVID.<sup>1,7,16-18</sup>

## 2. *Síndrome de hiper-IgM (HIGM):*

Se caracteriza por la ausencia de IgG e IgA con una concentración normal o alta de IgM. Las mutaciones de los genes que codifican para el ligando del CD40, el CD40, el modulador esencial de NF-KB (NEMO), la enzima citidin desaminasa inducida por activación (AID) y la uracil N glicosilasa, pueden causar HIGM. El repertorio de IgM auto-reactivas en estos pacientes, es significativamente mayor que en individuos sanos.

El diagnóstico se realiza fundamentalmente durante la infancia. Estos pacientes sufren generalmente de infecciones oportunistas y enfermedades autoinmunes, como: citopenias, nefritis, enfermedades inflamatorias del intestino, hepatitis autoinmune, artritis, hipotiroidismo y LES. Las manifestaciones autoinmunes son frecuentes en los pacientes con HIGM debido a mutaciones en los genes AID y NEMO; alrededor del 25 % de los pacientes deficientes de AID desarrollan autoinmunidad.<sup>1,7,19</sup>

## 3. *Hipogammaglobulinemia ligada con el cromosoma X (Enfermedad de Bruton):*

Fue la primera inmunodeficiencia hereditaria descrita en 1952. Es atribuible a mutaciones o deleciones del gen que codifica para la enzima tirosina cinasa (Btk) que participa en la transducción de señales desde el receptor de la célula pre-B. Muchos de estos pacientes presentan un número normal de células pre B en su médula ósea, aunque prácticamente no tienen células B maduras en sangre periférica. Como consecuencia, son incapaces de producir todos los isotipos de inmunoglobulinas.

Las primeras manifestaciones aparecen generalmente después de los 6 meses de edad con infecciones bacterianas, principalmente respiratorias y gastrointestinales. En 1956 se encontró una incidencia elevada de artritis en niños con esta enfermedad. Otras enfermedades autoinmunes como: dermatomiositis, anemia hemolítica autoinmune, alopecia y esclerodermia, también se han descrito en pacientes con enfermedad de Bruton.<sup>1</sup>

## 4. *Deficiencia selectiva de Ig A (SIgAD):*

Es la inmunodeficiencia primaria más frecuente, definida por concentraciones séricas de Ig A por debajo de 5 mg/dL. El defecto en estos pacientes es un bloqueo de la diferenciación de las células B hacia las células plasmáticas secretoras de IgA. Los enfermos con SIgAD tienen incrementado el riesgo de desarrollar LES y artritis reumatoide. La enfermedad celíaca también se observa frecuentemente en estos pacientes.<sup>1</sup>

## 5. *Enfermedad granulomatosa crónica:*

Se caracteriza por la alteración de la capacidad microbicida de los fagocitos debido a una disfunción del complejo enzimático de la NADH oxidasa. La enfermedad generalmente comienza a manifestarse clínicamente en el primer año de vida con infecciones recurrentes graves: neumonía, linfadenitis, abscesos cutáneos, hepáticos y osteomielitis. Las infiltraciones granulomatosas son frecuentes sobre todo en el tracto gastrointestinal, aunque también puede presentarse en el tracto urinario. Debido a la infección persistente, estos pacientes muestran altas concentraciones de inmunoglobulinas, así como de autoanticuerpos. Más del 15 % de estos niños sufren enfermedad de Crohn y ocasionalmente, puede aparecer lupus discoide.<sup>1</sup>

## 6. *Síndrome de Di George:*

Puede ser consecuencia de una aplasia o una hipoplasia tímica, debida a una delección en el cromosoma 22 q 11.2. Las manifestaciones autoinmunes pueden aparecer hasta en el 30 % de los enfermos, en dependencia de la severidad del defecto. La púrpura trombocitopénica idiopática y la artritis son las más comunes. Como mecanismo inmunopatogénico se ha planteado el fallo en la apoptosis de células T autorreactivas, como consecuencia de alteraciones en el desarrollo del timo.<sup>1</sup>

#### 7. *Síndrome de Wiskott-Aldrich:*

Es una inmunodeficiencia ligada al cromosoma X, causada por un defecto molecular de la proteína WAS (del inglés, *Wiskott-Aldrich syndrome*), que interviene en la regulación del citoesqueleto, por lo que se afectan diversas funciones linfocitarias y plaquetarias. Se caracteriza por trombocitopenia, eczema y una vulnerabilidad importante a las infecciones recurrentes que conducen a una muerte temprana. Las manifestaciones autoinmunes e inflamatorias ocurren entre el 40 y el 72 % de los casos y la mayoría desarrolla más de una manifestación autoinmune. La anemia hemolítica es la manifestación más frecuente, aunque también puede aparecer neutropenia autoinmune. Entre las manifestaciones inflamatorias se encuentran: la artritis, la vasculitis, la uveítis, la enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad renal.<sup>1,7,20</sup>

#### 8. *Deficiencias del sistema de complemento:*

Las deficiencias de componentes del complemento, fundamentalmente de los componentes iniciales de la vía clásica C1, C2 y C4, se asocian con una susceptibilidad aumentada a padecer enfermedades reumáticas, especialmente LES. En particular, se ha visto que la depleción de C1q favorece la formación de autoanticuerpos debida a la acumulación de células apoptóticas que expresan autoantígenos en su superficie, lo que constituye un nuevo enfoque de la función del complemento en la autoinmunidad.

La aparición de LES en pacientes con déficit homocigótico es del 93 % para C1q; 75 % para C4; 57 % para C1r / s; y hasta el 25 % para C2. Estas manifestaciones autoinmunes están presentes en menos del 10 % de los pacientes con deficiencias de los factores C5 al C9.<sup>1,5,7,21-23</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Etzioni A. Immunodeficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2003;2:364-9.
2. Sleasman JW. The association between immunodeficiency and the development of autoimmune disease. *Adv Dent Res* 1996;10:57-61.
3. Abbas AK. *Inmunología celular y molecular*. 6 ed. Madrid: Elsevier Saunders; 2008. p.492.
4. Farreras R. *Medicina Interna*.14 ed. [CD-ROM]. Madrid: Harcourt; 2000.
5. Male D, Roitt I. *Inmunología*.7 ed. Madrid: Elsevier; 2007. p.299.
6. Marsán V, Paradoa M. Inmunodeficiencias congénitas y adquiridas. En: Suardiaz J, Cruz C, Colina A. *Laboratorio Clínico*. La Habana: Ed. Ciencias Médicas; 2004. p.492.
7. Bussone G, Mouthon L. Autoimmune manifestations in primary immunodeficiencies. *Autoimmun Rev* 2009;8:332-6.

8. Rioux JD, Abbas AK. Paths to understanding the genetic basis of autoimmune disease. *Nature* 2005;435:584-9.
9. Villasenor J, Benoist C, Mathis D. AIRE and APECED: Molecular insights into an autoimmune disease. *Immunol Rev* 2005;204:156-64.
10. Worth A, Thrasher AJ, Gaspar HB. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: Molecular basis of disease and clinical phenotype. *Br J Haematol* 2006;133:124-40.
11. Chang X, Zheng P, Liu Y. FoxP3: A genetic link between immunodeficiency and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2006;5:399-402.
12. Chang X, Gao JX, Jiang Q, Wen J, Seifers N, Su L, et al. The scurfy mutation of FoxP3 in the thymus stroma leads to defective thymopoiesis. *J Exp Med* 2005;202:1141-51.
13. Goyal R, Bulua AC, Nikolov NP, Schwartzberg PL, Siegel RM. Rheumatologic and autoimmune manifestations of primary immunodeficiency disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:78-84.
14. Coutinho A, Carneiro-Sampaio M. Primary immunodeficiencies unravel critical aspects of the pathophysiology of autoimmunity and of the genetics of autoimmune disease. *J Clin Immunol* 2008;28(Suppl 1):S4-10.
15. Wagner U, Pierer M, Wahle M, Moritz F, Kaltenhauser S, Hantzschel H. Ex vivo homeostatic proliferation of CD4+ T cells in rheumatoid arthritis is dysregulated and driven by membrane-anchored TNF alpha. *J Immunol* 2004;173:2825-33.
16. Brandt D, Gershwin ME. Common variable immunodeficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2006;5:465-70.
17. Genre J, Errante PR, Kokron CM, Toledo-Barros M, Câmara NO, Rizzo LV. Reduced frequency of CD4(+)CD25(HIGH)FOXP3(+) cells and diminished FOXP3 expression in patients with common variable immunodeficiency: A link to autoimmunity? *Clin Immunol* 2009;132:215-21.
18. Reyes L, León F, Rozas MF, González P, Naves R. BAFF: una citoquina reguladora de linfocitos B implicada en autoinmunidad y cáncer linfóide. *Rev Méd Chile* 2006;134:1175-84.
19. Jesús AA, Duarte AJ, Oliveira JB. Autoimmunity in hyper-IgM syndrome. *J Clin Immunol* 2008;28(Suppl 1):S62-6.
20. Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, Quartier P, Cavazzana-Calvo M, Le Deist F, et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: Risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics* 2003;111:622-7.
21. Carneiro-Sampaio M, Liphaut BL, Jesus AA, Silva CA, Oliveira JB, Kiss MH. Understanding systemic lupus erythematosus physiopathology in the light of primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2008;28(Suppl 1):S34-41.
22. Bijl M, Limburg PC, Kallenberg CGM. New insights into the pathogenesis of systemic lupus erythematosus: The role of apoptosis. *Neth J Med* 2001;59:66-75.
23. Walport MJ, Davies KA, Morley BJ, Botto M. Complement deficiency and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 1997;815:267-81.

Recibido: 24 de marzo del 2010.

Aprobado: 12 de abril del 2010.

Dra. *Tania Lahera Sánchez*. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad "Victoria de Girón". Ciudad de La Habana, Cuba. e-mail: [tania@cngen.sld.cu](mailto:tania@cngen.sld.cu)