

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Centro Nacional de Genética Médica.

Respuesta autoinmune en pacientes con enfermedades genéticas y desregulación del sistema inmune

Autoimmune response in patients with genetic diseases and immune system deregulation

Bárbara Torres Rives^I, Goitybell Martínez Téllez^{II}, Araceli Lantigua Cruz^{III},
Suchiquil Rangel Velázquez^{IV}, Juana Duany Sánchez^V, Vicky Sánchez
Rodríguez^{VI}, Lilia Caridad Marín Padrón^{VII}

^IMaster en Ciencias en Genética Médica. Doctora en Medicina. Especialista Primer Grado en Inmunología. Profesor Asistente. Centro Nacional de Genética Médica.

barbara.torres@infomed.sld.cu ^{II}Master en Ciencias en Química farmacéutica. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Instructor. Centro Nacional de Genética Médica.

^{III}Doctora en Ciencias Médicas. Especialista Segundo Grado en Genética Médica. Profesora Titular. Centro Nacional de Genética Médica. lantigua@infomed.sld.cu

^{IV}Licenciada en Biología. Instructor. Centro Nacional de Genética Médica.

^VDoctora en Medicina. Especialista Primer Grado en Laboratorio Clínico. Asistente. Centro Nacional de Genética Médica.

^{VI}Técnico en Procesos Biológicos. Centro Nacional de Genética Médica.

^{VII}Licenciada en Tecnología de la Salud. Centro Nacional de Genética Médica.

RESUMEN

Introducción: se han identificado diversas enfermedades genéticas donde se describen trastornos inmunológicos. Por otra parte las enfermedades autoinmunes son de origen multifactorial y se ha demostrado que factores genéticos como el complejo principal de histocompatibilidad predisponen a la autoinmunidad.

Objetivo: describir alteraciones de la respuesta autoinmune en pacientes con defectos genéticos y desregulación del sistema inmune.

Materiales y Métodos: se realizó un estudio descriptivo. La muestra estuvo

constituida por 20 pacientes con enfermedades genéticas y desregulación del Sistema inmune procedentes de la consulta de Genética Médica del Hospital Juan Manuel Márquez, con una distribución por sexo de 11 pacientes femeninos (55%) y 9 masculinos (45%). El rango de edades fue de 6 meses a 21 años para un promedio de 6,9 años. Los parámetros de autoinmunidad evaluados fueron: Factor reumatoideo y Anticuerpos contra el ADN de doble cadena, determinados mediante ensayos inmunoenzimáticos. Inmunocomplejos circulantes determinados por el método de precipitación y Anticuerpos antinucleares determinados por inmunofluorescencia indirecta.

Resultados y Discusión: en la evaluación de la respuesta autoinmune la mayor positividad se obtuvo en la determinación de Inmunocomplejos circulantes (40 %) y Factor reumatoideo (40 %), lo cual puede corresponder a una hiperrespuesta del sistema inmune como consecuencia de las infecciones recurrentes que presentaron los pacientes. El 4% de los pacientes presentó Anticuerpos antinucleares. Los Anticuerpos contra el ADN, obtenidos en 35% de los pacientes, pueden producirse en condiciones clínicas diferentes y como respuesta inmunológica no patológicas.

Conclusiones: en la investigación se evidenció que en pacientes con enfermedades genéticas y desregulación del sistema inmune es frecuente encontrar parámetros autoinmunes alterados.

Palabras clave: enfermedades genéticas, enfermedades autoinmunes, factores genéticos, respuesta autoinmune.

ABSTRACT

Introduction: several genetic diseases with immunological disorder have been described. On the other hand autoimmune diseases have multi factorial origin and autoimmunity predisposition by genetic factors like histocompatibility principal complex has been demonstrated.

Objective: describe autoimmune response disorder in patients with genetic defects and immune system deregulation.

Material and Method: a descriptive study was carried out. Sample was constituted by 20 patients with genetic defects and immune system deregulation, coming from Medical Genetic consult of Juan Manuel Márquez hospital, with sex distribution of 11 feminine (55%) and 9 masculine (45%) patients. Age interval was of 6 month and 21 years, for average of 6.9 years. Autoimmunity parameter studied were Rheumatoid factor and Anti double DNA chain antibodies determined by enzymatic immunoassay. Circulate immunecomplex determined by precipitation method and Antinuclear antibodies determined by indirect immunofluorescence.

Results and Discussion: in evaluation of autoimmune response mayor positivity obtained was Circulate immunecomplex (40 %) and Rheumatoid factor (40 %) determinations, which may be correspond to an immune system hyper respond by recurrent infections consequence in patients. Antinuclear antibodies were present in 4% of patients. Anti double DNA chain antibodies, obtained in 35% of patients, can be produced in different clinical conditions and bay no pathological immune respond.

Conclusions: investigation makes evident that patients with genetic defects and immune system deregulation have high frequency of alter autoimmune parameter.

Key word: genetic diseases, autoimmune diseases, genetic factors, autoimmune respond.

INTRODUCCIÓN

Desde principios del siglo XX, Karl Landsteiner evidenció la relación entre genética humana e inmunología (Inmunogenética)^{1,2} y desde entonces se han desarrollado múltiples investigaciones que demuestran esta asociación.

Las enfermedades autoinmunes son afecciones inflamatorias crónicas iniciadas por una pérdida de tolerancia inmunológica a los antígenos propios, afectan entre 5 y 10% de la población general e incluyen, entre otras enfermedades *Diabetes Mellitus* tipo 1 (DM1), Artritis reumatoide (AR), Lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad inflamatoria intestinal (EII). El fenotipo de las enfermedades autoinmunes es muy heterogéneo y puede afectar a casi cualquier órgano o tejido, lo que se demuestra por las múltiples manifestaciones clínicas que pueden presentar los pacientes con estas enfermedades. Se caracterizan por tener una etiología compleja, la combinación de distintos factores genéticos de susceptibilidad y factores ambientales, como el tabaco o las infecciones, resultan en la alteración de la regulación del sistema inmunitario. Sin embargo, estas enfermedades no se transmiten como monogénicas clásicas, la mayoría de ellas son poligénicas; y las complejas interacciones génicas y la gran heterogeneidad alélica de los genes implicados, confieren susceptibilidad o protección a desarrollar determinadas enfermedades sólo si interactúan varios factores.^{1,2}

Se han descrito varias enfermedades genéticas donde aparecen procesos o trastornos inmunológicos,^{2,3} por ejemplo, las Inmunodeficiencias primarias con manifestaciones autoinmunes, donde la estimulación antigénica persistente debida a un defecto del sistema inmune para erradicar patógenos y la consecuente respuesta inflamatoria crónica es una de las causas de autoinmunidad.^{4,5} Se suman otras enfermedades como el Síndrome de Wiskott Aldrich con alteraciones en el aclaramiento de inmunocomplejos por defectos del complemento y la desregulación en la proliferación homeostática secundaria a linfopenia.^{6,7} La Inmunodeficiencia Variable Común,⁸ el Síndrome de Hiper-IgM,⁹ y otras enfermedades como el Síndrome de Bloom, la Anemia de Fanconi, y el Síndrome de Down,¹⁰ entre otras, los que se pueden asociar a enfermedades inmunológicas.

Durante los últimos años, se han identificado enfermedades genéticas con desregulación inmune, donde se describen defectos en reguladores esenciales de la transcripción, como es el caso del gen regulador autoinmune (AIRE) en el Síndrome autoinmune de poliendocrinopatía, candidiasis y displasia ectodérmica (APECED)^{11,12} y el gen Fox p3¹³ en el Síndrome de inmunodesregulación inmunológica, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X (IPEX).

En algunas enfermedades genéticas, las señales generadas se traducen en factores de crecimiento y pequeñas moléculas del ambiente intracelular, que cuando existen genes mutados, causan variaciones en la expresión y activación de otros elementos de la cascada intracelular, y originan enfermedades genéticas con alteraciones del sistema inmune.¹⁴ Ejemplo de lo expresado son las enfermedades genéticas del crecimiento y

desarrollo, donde están implicados grupos de genes que inciden en la regulación del ciclo celular y, de cuya sincronización armónica depende el fenómeno integral de crecimiento y desarrollo, que influye sobre el sistema inmune a través de factores polipeptídicos del crecimiento, protooncogenes, genes homeóticos, y genes supresores de tumor, evidenciando que hay vías comunes de convergencia entre los mecanismos genéticos e inmunológicos.^{15, 16}

Hay diversos indicios de la existencia de predisposición genética a las enfermedades autoinmunes. En primer lugar, destacan los resultados procedentes de estudios familiares en los que se ha observado un alto grado de agregación familiar de las enfermedades autoinmunes.^{1,2}

El factor genético que mejor se ha caracterizado como marcador de autoinmunidad son los genes del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Diversos alelos HLA-DR o HLA-DQ se asocian con susceptibilidad a numerosas enfermedades autoinmunitarias como la AR, la DM1 y el Lupus aunque en menor frecuencia, los alelos HLA clase I también se asocian con susceptibilidad.^{1, 2}

Es importante describir el comportamiento de los marcadores de autoinmunidad en pacientes con enfermedades genéticas, justificado por la convergencia de mecanismos moleculares existente entre ambos sistemas, donde en muchas ocasiones la heterogeneidad alélica y de locus que caracterizan a estas enfermedades y el pleiotropismo *per se* del sistema inmune, enmascaran clínicamente el diagnóstico de enfermedades autoinmune en estos pacientes.

No siempre se evalúa la respuesta inmune en aras de tener un pronóstico que permita conocer sobre las variables a incidir para lograr una mejor calidad de vida en los pacientes que con enfermedades genéticas puedan tener alteraciones inmunológicas.

OBJETIVO

Describir alteraciones de la respuesta autoinmune en pacientes con defectos genéticos y desregulación del sistema inmune, atendidos en la consulta de Genética Médica del Hospital Juan Manuel Márquez, entre diciembre de 2007 y noviembre de 2008.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, con el objetivo de describir la respuesta autoinmune en 20 pacientes con enfermedades genéticas que presentaron sospecha de desregulación del sistema inmune, atendidos en la consulta de Genética Médica del Hospital Juan Manuel Márquez, entre diciembre de 2007 y noviembre de 2008.

Se incluyeron en el estudio a los que cumplieran al menos uno de los siguientes criterios para ser evaluados por sospecha de desregulación inmune: infecciones respiratorias agudas recurrentes (4 ó más otitis media al año o amigdalitis, 2 ó más sinusitis al año, 2 ó más neumopatías inflamatorias al año y más de 8 infecciones respiratorias altas recurrentes en el año), uso de antibióticos 4 veces o más al año,

infecciones profundas o en áreas inusuales, abscesos recurrentes, osteomielitis, retardo del crecimiento y malnutrición, infecciones por organismos oportunistas, pacientes que hayan estado en terapia intensiva por infecciones; antecedentes familiares de Inmunodeficiencias primarias o fallecidos en la infancia sin diagnósticos, lesiones en piel persistentes: eczema, candidiasis cutáneas, verrugas severas, *rasch*, alopecia, dermatitis seborreica, alteraciones hematológicas; complicaciones gastrointestinales: Síndromes de Mala absorción, Enteropatías perdedoras de proteínas, alergias alimentarias severas, diarreas crónicas; reacciones anormales a vacunas de gérmenes vivos, enfermedades autoinmunes y endocrinas, retraso de la caída del cordón umbilical, hepatoesplenomegalia, síndromes febriles de origen desconocido y alergias recurrentes.¹⁷

El rango de edad de los pacientes fue de 6 meses a 21 años; 13 pacientes correspondieron al sexo femenino y 7 al masculino. Se excluyeron los pacientes que 6 meses antes de la obtención de la muestra de sangre recibieron tratamiento inmunoestimulante o inmunosupresor y los pacientes que presentaron infecciones hasta un mes antes de la extracción de la muestra de sangre.

El estudio se realizó cumpliendo las normas éticas establecidas en la declaración de Helsinki, 2008.¹⁸ Fue aprobado por el Comité de Ética del Centro Nacional de Genética Médica.

Los pacientes fueron distribuidos en 2 grupos, un grupo donde se incluyeron pacientes con enfermedades genéticas de etiología conocida y un grupo constituido por pacientes con trastornos de heterogeneidad causal según se muestra en la Tabla 1.

Se realizó la extracción de 5 mL de sangre venosa por punción, con el paciente en ayunas, bajo estrictas normas de ética y bioseguridad, para la obtención del suero.

Se realizaron las determinaciones de Anticuerpos contra el ácido desoxirribonucleico de doble cadena (anti ADNdc) y Factor reumatoideo (FR) por la técnica ELISA,¹⁹ Inmunocomplejos circulantes (ICC) mediante precipitación²⁰ Anticuerpos antinucleares (ANA) por la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI),²¹ según los procedimientos establecidos en el laboratorio de Inmunología del Centro Nacional de Genética Médica.

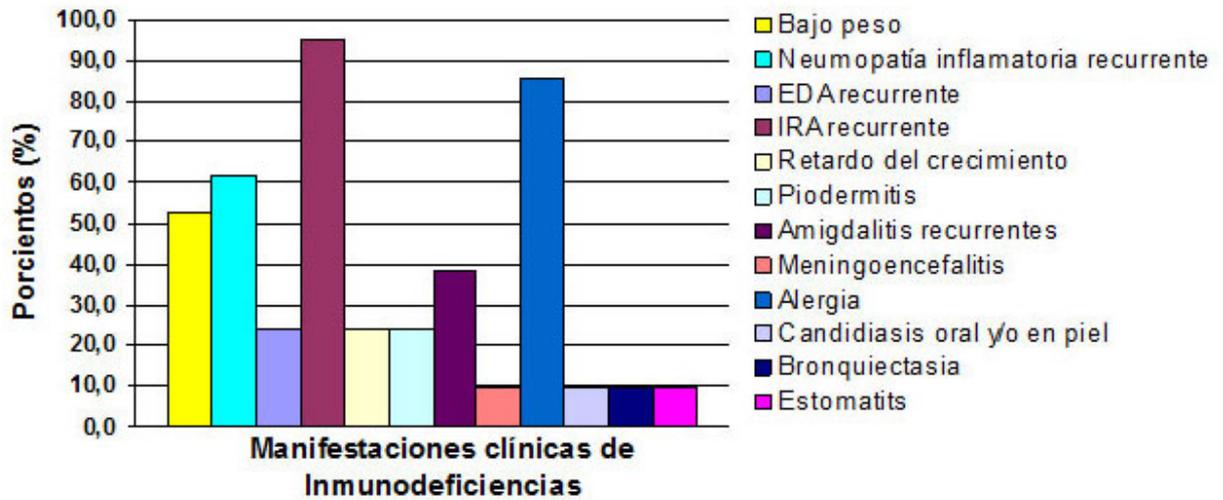
Los parámetros evaluados se expresaron como variables cualitativas. Se mostraron los resultados de la investigación a través de frecuencias absolutas y relativas.

Tabla 1. Distribución de los pacientes con enfermedades genéticas según sexo

Diagnóstico		Total	Sexo	
			Femenino	Masculino
Enfermedades genéticas de etiología conocida	Epidermolisis Bulosa	2	1	1
	Defecto de la oxidación de los ácidos grasos de cadena media	1	1	
	Osteogénesis Imperfecta	1	1	
	Síndrome Simpson-Golabi-Behmel	1		1
	Síndrome Soto	3		3
	Ataxia Telangiectasia	1	1	
	Mucopolisacaridosis (Sanfilippo)	1	1	
	Síndrome Ehlers-Danlos	1	1	
	Síndrome Down	2	2	
	Distrofia miotónica	1	1	
Trastornos con heterogeneidad causal	Agenesia del cuerpo calloso	1		1
	Trastornos de la dentición y desnutrición	1	1	
	Retraso mental y asimetría cráneo facial	2		1
	Síndrome Baja Talla y Dismorfias faciales.	2	2	
	Total	20	13	7

RESULTADOS

En los pacientes con enfermedades genéticas analizados en consulta, las manifestaciones de sospecha de desregulación del sistema inmune más frecuentes fueron las infecciones respiratorias altas (IRA) recurrentes (95,2 %), alergias recurrentes (85,7%) y neumopatías inflamatorias recurrentes (61,9 %). El bajo peso y la amigdalitis aguda estuvieron presentes en 52,4 % y 38,1 % respectivamente, constituyendo también manifestaciones clínicas frecuentes de desregulación inmunológica. Las manifestaciones clínicas restantes fueron: Enfermedad diarreica aguda (EDA) recurrente, baja talla y piodermatitis (23,8 %) y las menos frecuentes: meningoencefalitis, candidiasis oral y/o en piel, bronquiectasia y estomatitis (9,5 %). (Figura).



EDA: Enfermedad diarreica aguda; IRA: Infección respiratoria alta.

Figura. Expresión clínica de Inmunodeficiencia en pacientes con enfermedades genéticas. Consulta de Genética Médica Juan Manuel Márquez. Ciudad de La Habana. Noviembre 2007-Noviembre 2008.

En el análisis de la respuesta autoinmune, 13 pacientes (65 %) presentaron alguna variación de los indicadores utilizados para la evaluación. El 40 % de los pacientes presentaron positividad de la determinación de Inmunocomplejos circulantes y Factor reumatoideo, 35 % presentaron anticuerpos anti ADN de doble cadena y en 4 % de los pacientes se detectaron Anticuerpos antinucleares (Tabla 2).

Tabla 2. Positividad de los parámetros de autoinmunidad evaluados en los pacientes con enfermedades genéticas

Parámetros de Autoinmunidad	Pacientes			
	Positivo	%	normal	%
FR	8	40	5	60
ICC	8	40	5	60
Anti ADNdc	7	35	6	65
ANA	1	4	19	86

FR: Factor reumatoideo, ICC: Inmunocomplejos circulantes, Anti ADNdc: Anticuerpos contra el ácido desoxirribunucleico de doble cadena, ANA: Anticuerpos antinucleares.

En todos los casos con síndromes genéticos conocidos, excepto en la mucopolisacaridosis de tipo Sanfilipo, se encontraron cambios en algunos de los parámetros para evaluar la respuesta autoinmune. En los casos con enfermedades genéticas de origen prenatal de etiología no definidas, también se presentó alguna variación, menos en la paciente con trastornos de la dentición y desnutrición (Tablas 3 y 4).

El 80 % de la muestra estudiada presentó algún marcador de autoinmunidad positivo.

Tabla 3. Evaluación de la respuesta autoinmune en pacientes con síndromes genéticos conocidos

Enfermedades genéticas de etiología conocida	Total de pacientes	Cantidad de pacientes			
		ANA	FR	ICC	Anti ADN dc
Epidermolisis Bulosa	3	0	2	2	0
Defecto de la oxidación de los ácidos grasos de cadena media	1	0	1	1	0
Osteogénesis Imperfecta	1	0	0	1	1
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel	1	0	1	0	
Síndrome de Soto	3	0	2	1	1
Ataxia Telangiectasia	1	0	1	0	1
Mucopolisacaridosis (Sanfilippo)	1	0	0	0	0
Síndrome de Ehlers-Danlos	1	1	0	0	0
Síndrome Down	2	0	1	1	1
Total	14	1	6	6	4

FR: Factor reumatoideo, ICC: Inmunocomplejos circulantes, Anti ADNdc: Anticuerpos contra el ácido desoxirribunucleico de doble cadena, ANA: Anticuerpos antinucleares.

Tabla 4. Evaluación de la respuesta autoinmune en pacientes con defectos congénitos de origen prenatal de etiología no definida

Trastornos con heterogeneidad causal	Total	ANA	FR	ICC	Anti ADN dc
Agenesia del cuerpo caloso	1		1	1	1
Trastornos de la dentición y desnutrición	1				
Retraso mental y asimetría cráneo facial	2			1	
Síndrome Baja Talla, Dismorfia	2	0	1		1
Total	6				

FR: Factor reumatoideo, ICC: Inmunocomplejos circulantes, Anti ADNdc: Anticuerpos contra el ácido desoxirribunucleico de doble cadena, ANA: Anticuerpos antinucleares.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones de desregulación inmunológica más frecuentes en la muestra estudiada (infecciones respiratorias altas recurrentes, alergias recurrentes y neumopatías inflamatorias recurrentes) (Figura) coinciden con lo reportado en varios estudios donde la sintomatología respiratoria es la manifestación clínica de desregulación inmunológica que más se observa en pacientes con enfermedades genéticas (alrededor de 70 % a 90 %).^{10, 22} Otros reportes asocian la desregulación inmunológica con la atopia (alergias), estas últimas producen inflamación crónica de la mucosa respiratoria lo que constituye un factor condicionante de infecciones recurrentes, demostrando que el control adecuado de los síntomas de alergia

disminuye la frecuencia de infecciones respiratorias, pero no así cuando el paciente cursa con alteración de la función del sistema inmune.^{23,24}

Las mayores alteraciones de los parámetros de autoinmunidad correspondieron a las determinaciones de FR e ICC, con 40 % del total de pacientes estudiados (Tabla 2). Estos parámetros de evaluación de la respuesta autoinmune pueden mostrar resultados positivos en enfermedades infecciosas virales y bacterianas como Sarcoidosis (10%), Mononucleosis infecciosa, Sífilis (10 %), Endocarditis bacteriana subaguda (40%), Lepra (25%) y Tuberculosis (15%). El FR y los ICC pueden detectarse en individuos normales entre 5 a 10 % a títulos bajos, generalmente estos individuos tienen mayor riesgo de desarrollar Artritis Reumatoidea. En la población mayor de 65 años se reporta el FR en 20 %.²⁵

El aumento del FR y los ICC puede corresponder a una hiperrespuesta del sistema inmune como consecuencia de las infecciones recurrentes que presentaron los pacientes. Es importante señalar que las infecciones se encuentran entre los factores ambientales que más contribuyen al desarrollo de la autoinmunidad conjuntamente con la susceptibilidad genética y la presencia de infecciones recurrentes se ha relacionado con una mayor predisposición a desencadenar enfermedades autoinmunes por existir una activación policlonal de células T y B en respuesta a las frecuentes infecciones.^{1,2,26}

El 35 % de los pacientes presentaron Anticuerpos anti ADNdc y ANA negativo, excepto una paciente. Debe coexistir la presencia de Anticuerpos anti ADNdc y ANA para el Lupus Eritematoso Sistémico, enfermedad donde aparecen estos autoanticuerpos.²¹ Aunque los Anticuerpos anti ADNdc históricamente se han asociado con el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y específicamente con la nefritis lúpica, se ha demostrado que Anticuerpos anti ADNdc pueden producirse en el contexto de condiciones clínicas diferentes y experimentalmente como respuestas inmunológicas no patológica e incluso producirse por células no autorreactivas como respuesta inmune normal y por células que adquieren reactividad durante el proceso de hipermutación somática. Se ha dilucidado que uno de los mecanismos involucrados en la formación de Anticuerpos anti ADNdc *in vivo* es la presencia de secuencias de fosfoguanidina de citosina (CpG) en el ADN bacteriano, las cuales actúan como adyuvantes en la respuesta inmune, hecho este relacionado con las infecciones recurrentes observadas en los pacientes estudiados.²⁷

Los fenómenos epigénéticos contribuyen a la regulación de las vías inmunológicas involucradas en la fisiopatología de las enfermedades autoinmunes, cánceres y enfermedades genéticas. La metilación es uno de los mecanismos de supresión de la expresión genética y el principal regulador de los genomas *in vivo*. La literatura recoge que algunos de estos fenómenos como la hipometilación de células T *in vivo* causa producción de Anticuerpos anti ADN, con implicaciones letales para macrófagos y en general para células presentadoras de antígenos involucradas en el mantenimiento de la tolerancia a lo propio.²⁸

Solamente una paciente (que representó 4%) presentó ANA positivo, la misma no tenía criterio clínico de enfermedad autoinmune y aunque este marcador puede aparecer a bajos títulos en poblaciones sanas hasta en 3 %.^{29, 30}

En algunas de las enfermedades genéticas presentes en los pacientes estudiados que mostraron variaciones de los parámetros de evaluación de la respuesta autoinmune

como el Síndrome Down, Ataxia Telangectasia y Síndrome Ehlers Danlos, se ha reportado además la presencia de enfermedades autoinmunes, aunque no se conoce con exactitud los mecanismos que están implicados en este fenómeno.^{10,30-33}

El Síndrome de Ehlers Danlos y la Osteogénesis imperfecta son enfermedades hereditarias del tejido conectivo, que no se caracterizan por tener una respuesta inflamatoria autoinmune aunque existen mutaciones en algunas proteínas del colágeno.³¹

En el 2008, Vilisaar J y col. publicaron los resultados de un estudio realizado a 1 892 pacientes donde encontraron que existe una posible asociación entre el Síndrome Ehlers Danlos y la Esclerosis Múltiple,³² mientras que otros autores han expresado que el Síndrome Ehlers Danlos no se caracteriza por enfermedades autoinmunes y que los problemas articulares se deben a la laxitud de los ligamentos, que da lugar a los signos y síntomas poliarticulares y la degeneración articular prematura, por esta razón recomiendan un diagnóstico diferencial exhaustivo con enfermedades del colágeno reumatológicas.³³

En el Síndrome Down se han descrito alteraciones inmunológicas y asociación frecuente con enfermedades autoinmunes como la Enfermedad Celiaca, Tiroiditis y *Diabetes Mellitus*; Los mecanismos genéticos que desencadenan las enfermedades autoinmunes en estos pacientes no están definidos, pero se ha descrito que la sobre-expresión del cromosoma 21 con la expresión aberrante de los genes SOD1 e ITGB2 influye negativamente en las funciones de los mecanismos de defensa inespecíficos e indirectamente también se afecta la respuesta inmune adaptativa por otros genes, se sugiere además que ocurre un proceso de envejecimiento del sistema inmune que incluye incremento de la apoptosis que pudiera ser responsable de la linfopenia y disfunción inmune que se traduce en el incremento de la susceptibilidad a infecciones y procesos autoinmunes.¹⁰

En la Ataxia Telangectasia, también se encontraron alteraciones de la respuesta autoinmune, lo que coincide con lo reportado en la literatura, donde se describen múltiples trastornos del sistema inmune, celular y humoral, además de enfermedades autoinmunes; a la paciente que presentaba esta enfermedad genética no se le diagnosticó ninguna enfermedad autoinmune pero si observamos cambios en los marcadores evaluados.

En la literatura revisada no se reporta la presencia de cambios en las variables de la evaluación de la respuesta autoinmune sin enfermedad autoinmune en las demás enfermedades estudiadas.

No se encontraron antecedentes de enfermedad autoinmune en familiares de primer grado que puedan explicar los marcadores de autoinmunidad positivos sin la presencia de la enfermedad y los pacientes no presentaron criterios diagnósticos de enfermedades autoinmunes durante el seguimiento, no obstante, son pacientes que continúan asistiendo a consulta de inmunología periódicamente.

CONCLUSIONES

Se evidenció que en pacientes con enfermedades genéticas y desregulación del Sistema inmune es frecuente encontrar parámetros autoinmunes alterados.

Los resultados sugieren la importancia de conocer y evaluar la respuesta autoinmune en pacientes con enfermedades genéticas, para hacer un diagnóstico precoz y certero de trastornos autoinmunes.

La continuidad de esta investigación puede contribuir además a identificar factores genéticos que influyen sobre la respuesta inmune y conocer las alteraciones inmunológicas que contribuyen a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, lo que permitiría establecer estrategias terapéuticas y diagnósticas apropiadas para disminuir la morbimortalidad y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roitt I, Brostoff J, Male D. Autoinmunidad y Enfermedades Autoinmunes. Inmunología. 7a ed. Madrid: Harcourt; 2007.
2. Abbas AK. Inmunología celular y molecular. 6 ed. Madrid: Elsevier Saunders; 2008, p.492.
3. Lahera ST. Conexión entre inmunodeficiencia primaria y autoinmunidad. Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter [revista en la Internet]. 2010 Dic [citado 2011 Jul 20]; 26(3):198-205. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892010000300003&lng=es
4. 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.
5. 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.
6. Carneiro-Sampaio M, Liphaut BL, Silva CA, Oliveira JB, Kiss MH. Understanding systemic lupus erythematosus pathophysiology in the light of primary immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2008;28 (Suppl 1):S34-41.
7. Bussone G, Mouthon L. Autoimmune manifestations in primary immunodeficiencies. Autoimmun Rev. 2009;8: 332-6.
8. Reyes L, León F, Rozas MF, González P, Naves R. BAFF. una citoquina reguladora de linfocitos B implicada en autoinmunidad y cáncer linfocítico. Rev Med Chile. 2006;134:1175-84.

9. Ara AA, Duarte AJ, Oliveira JB. Autoimmunity in hyper-IgM syndrome. *J Clin Immunol.* 2008; 28(Suppl 1):S62-6.
10. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clinical and Experimental Immunology.* 2011;164 (1): 9-16.
11. Bussone G, Mouthon L. Autoimmune manifestations in primary immunodeficiencies. *Autoimmun. Rev.* 2009; 8:332-6.
12. Villasenor J, Benoist C, Mathis D. AIRE and APECED: Molecular insights into an autoimmune disease. *Immunol Rev.* 2005; 204:156-64.
13. Chang X, Zheng P, Liu Y. FoxP3: A genetic link between immunodeficiency and autoimmune diseases. *Rev. Autoimmun* 2006;5: 399-402.
14. Aoki Y, Niihori T, Narumi Y, Kure S, Matsubara Y. The RAS/MAPK syndromes: novel roles of the RAS pathway in human genetic disorders. *Hum Mutat.* 2008, Aug; 29(8):992-1006.
15. Goriely A, Hansen RM, Taylor IB, Olesen IA, Jacobsen GK, McGowan SJ, *et al.* Activating mutations in FGFR3 and HRAS reveal a shared genetic origin for congenital disorders and testicular tumors. *Nat Genet.* 2009, Nov;41(11):1247-52.
16. Krull KR, Brouwers P, Jain N, Zhang L, Bomgaars L, Dreyer Z, *et al.* Folate pathway genetic polymorphisms are related to attention disorders in childhood leukemia survivors. *J Pediatr.* 2008, Jan; 152(1):101-5.
17. Martínez MD. Diagnóstico molecular de enfermedades de base genéticas que afectan el sistema inmune. Universidad autónoma de Barcelona; 2007.
18. Williams JR. The Declaration of Helsinki and public health. *Bull World Health Organ.* 2008, Aug;86(8):650-2.
19. Sánchez CM. Desarrollo de un método inmunoenzimático para la detección de factor reumatoideo en la artritis reumatoide [Tesis para optar por el Título de Especialista de Inmunología]. La Habana: ISCM-H; 1995.
20. Kasková BN. Simple method of circulating immune complexes detection in human sera by polyethylene glycol precipitation. *J Immunol Forch.* 1978(154):399-401.
21. Alnaqdy A, Al-Busaidy J, Hassan B. Evaluation of anti-ds DNA antibodies in anti-nuclear antibody positive omani patients. *PakJ Med Sci.* 2007; 23(2): 211-215.
22. Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, *et al.* Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis _ a prospective birth-cohort study. *Pediatrics* 2007; 120:1076-81.
23. Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME *et al.* High incidence of recurrent wheeze in children with Down syndrome with and without previous respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatric Inf Dis J.* 2010; 29:39-4.

24. Don M, Canciani M, Korppi M. Community-acquired pneumonia in children: what's old?What's new? *Acta Paediatr.* 2010; 99:1602-8.
25. Mosayebi G, Rizgar M, Gharagozloo S, Shokri F. Differential expression of rheumatoid factor-associated crossreactive idiotypes in Iranian seropositive and seronegative patients with rheumatoid arthritis. *Iranian Biomedical Journal.* 2007; 11(1): 7-13.
26. Fred.S R. Inmunodeficiencias primarias. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Inmunología.* 7a Madrid: Harcourt; 2007.
27. Wellmann U, Letz M, Herrmann M, Angermu S, Joachim R, Kalden T, Winkle HY. The evolution of human anti-double-stranded DNA autoantibodies. *PNAS.* 2005;102(26):9258-263.
28. Richardson B, Ray D, Yung R. Murine models of lupus induced by hipomethylated T cell. *Methods Mol Med.* 2004;102:285-292.
29. Hernández ChM, Huete LI, Concha GM-J, Méndez CJ, Sánchez DN, Cuéllar G MC, *et al* . Síndrome moyamoya en paciente con Síndrome de Down y déficit de antitrombina III. *Rev. méd. Chile* [revista en la Internet]. 2009, Ago [citado 2011 Ago 11] ; 137(8): 1066-70. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872009000800011&lng=es
30. Marsán SV, Valle PL, Sánchez SM, Macías AC. Aspectos diagnósticos, moleculares y terapéuticos de la ataxia telangiectasia. *Rev. Cuba. hematol. inmunol. hemoter. ene.-abr.,2003:19(1).*
31. Pallotta R, Ehresmann T, Fusilli P, De Paepe A, Nuytinck L. Discordance between phenotypic appearance and genotypic findings in a familial case of classical Ehlers-Danlos syndrome. (Letter) *Am. J. Med. Genet.* 2004; 128A: 436-38.
32. Vilisaar J, Harikrishnan S, Suri M, Constantinescu CS. Ehlers-Danlos syndrome and multiple sclerosis: a possible association. *Mult Scler.* 2008, May;14(4):567-70.
33. Kohmen L, Magotteaux J. Chronic frequently debilitating pain of early onset and diverse distribution is a constant feature in most individuals affected with different types of EDS. *Rev Med Liege.* 2004, June; 59 (6): 363-6.

Recibido: 3 de septiembre de 2012.
Aprobado: 20 de diciembre de 2012.