

Enfermedad autoinmune e infección: una relación bidireccional

R. Cervera Segura y J. Font Franco

Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Institut Clínic d'Infeccions i Immunologia. Hospital Clínic. Barcelona.

Las enfermedades autoinmunes son procesos patológicos en los cuales el sistema inmune ataca componentes del propio individuo. Su espectro abarca desde las enfermedades órgano-específicas, como la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Addison, la diabetes mellitus tipo 1, la cirrosis biliar primaria o la anemia hemolítica autoinmune, entre otras, hasta las enfermedades sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Sjögren, la esclerosis sistémica, las miopatías inflamatorias idiopáticas o las vasculitis sistémicas. Aunque no se conoce con exactitud su prevalencia real, hay estimaciones que indican que más del 20% de la población sufre alguna de estas enfermedades. Esta cifra podría ser incluso superior si se confirman algunas hipótesis que postulan una etiopatogenia autoinmune para enfermedades de elevada prevalencia, como la arteriosclerosis o determinados trastornos psiquiátricos. Asimismo, un cierto grado de autoinmunidad es relativamente frecuente incluso en la población aparentemente sana^{1,2}.

La relación entre estas enfermedades y las infecciones es prácticamente tan antigua como la descripción del concepto de autoinmunidad³. Las primeras hipótesis sobre una etiología vírica de las enfermedades autoinmunes se postularon a principios del siglo XX y en la actualidad ya existen modelos experimentales de inducción vírica de autoinmunidad⁴. Por otra parte, es bien conocido que las infecciones constituyen uno de los principales factores de morbimortalidad en estas enfermedades. Paradójicamente, los agentes infecciosos también pueden disminuir las respuestas autoinmunes y alérgicas, y recientemente se ha propuesto que el incremento observado en la prevalencia de enfermedades autoinmunes y alérgicas en los países industrializados podría deberse a la reducción en la incidencia de enfermedades infecciosas producida en las últimas tres décadas en esos países³.

Esta relación bidireccional entre enfermedades autoinmunes e infecciones no sólo ha sido objeto de múltiples estudios de investigación, sino que también recientemente ha motivado la creación en diversos hospitales de institutos o centros clínicos interdisciplinarios, formados principalmente por servicios o unidades dedicados a la coordinación de las enfermedades autoinmunes sistémicas y las enfermedades infecciosas junto a servicios de inmunología y microbiología, que permiten un manejo clínico y de laboratorio integrado de estos pacientes. En este editorial comentaremos varios aspectos actualmente en investigación sobre la relación bidireccional entre enfermedades autoinmunes e infecciones.

El primer problema radica en conocer cuál puede ser el papel de los agentes infecciosos en la etiopatogenia de las enfermedades autoinmunes. Hace tan sólo una década que se ha identificado de forma fehaciente el primer virus responsable de varias enfermedades autoinmunes. Se trata del virus de la hepatitis C (VHC), un virus con ARN de cadena simple de la familia de los *Flaviviridae*, identificado en 1989 y reconocido inicialmente como el principal causante de hepatitis crónica y carcinoma primario hepático⁵. Sin embargo, en los años siguientes se ha demostrado que es también el agente productor de diversas enfermedades autoinmunes sistémicas, como la mayoría de los casos de crioglobulinemia mixta «esencial»⁶ y de muchos casos de síndrome de Sjögren⁷, poliarteritis nudosa⁸ y síndrome similar al lupus⁹. Asimismo ha sido notoria la reciente descripción de su posible asociación con determinados linfomas no Hodgkin (LNH)^{10,11}. La primera descripción de la existencia de manifestaciones autoinmunes extrahepáticas asociadas al VHC la realizaron Pascual et al¹² en 1990, al comunicar dos pacientes con infección por VHC y crioglobulinemia. En 1992, Haddad et al¹³ describieron los primeros casos de infección por VHC y síndrome de Sjögren. Desde entonces son numerosos los estudios que han confirmado la relación entre la infección por el VHC y un gran número de manifestaciones autoinmunes, tanto clínicas como inmunológicas^{14,15}.

Otro virus ampliamente estudiado en relación con la generación de manifestaciones autoinmunes es el parvovirus humano B19 (PV-B19). Se trata de un virus de una sola cadena de ADN, descubierto en 1975, que pertenece a la familia *Parvoviridae* y que requiere un huésped para dividirse en la fase S de su ciclo celular¹⁶. La infección por PV-B19 es muy prevalente en la población general y se considera que más del 50% de los adultos presenta anticuerpos contra este virus. Es el agente etiológico del eritema infeccioso infantil y el causante de anemia crónica y trombocitopenia en pacientes inmunocomprometidos. Hace poco se ha asociado con manifestaciones clínicas e inmunológicas del LES, ya que es un virus capaz de desencadenar fenómenos autoinmunes, tanto clínicos como serológicos¹⁶⁻¹⁸.

También el virus de Epstein-Barr (VEB) se ha implicado en la etiopatogenia de algunas enfermedades autoinmunes. Se han descrito casos aislados de infección aguda por el VEB coincidiendo con la aparición de LES^{19,20}. Asimismo se ha sugerido la posibilidad de que el VEB pueda establecer una infección persistente en un número de pacientes con LES²¹.

Existen algunas evidencias sobre la asociación entre una infección aguda por citomegalovirus (CMV) con la presentación clínica de una enfermedad autoinmune y se han descrito algunos casos en los que se propone el posible efecto inductor del CMV en el LES²²⁻²³. Otros virus implicados como potencialmente inductores de enfermedades autoinmunes son determinados retrovirus y paramixovirus²⁴.

Otro ejemplo destacable de la función que pueden tener los agentes infecciosos en la patogenia de las enfermedades autoinmunes lo constituye el papel como desencadenante de procesos multisistémicos de curso fulminante, como es el caso del recientemente descrito síndrome antifosfolípido catastrófico. Se trata de una forma grave y rápidamente evolutiva de síndrome antifosfolípido que conduce a insuficiencia multiorgánica, generalmente en el curso de menos de una semana, debido al desarrollo de trombosis en múltiples vasos de pequeño calibre. En aproximadamente el 40% de los casos descritos se ha observado que este síndrome se desencadena tras un episodio infeccioso, en ocasiones relativamente banal, como infecciones de vías respiratorias altas o virasis²⁵⁻²⁷. Resulta muy atractiva la hipótesis formulada por Asherson y Shoenfeld²⁸ de que puede existir un mimetismo molecular entre fracciones peptídicas de algunos agentes infecciosos comunes y péptidos de la β -2-glucoproteína I (cofactor de los anticuerpos anticardiolipina), que es una proteína implicada en la etiopatogenia del síndrome antifosfolípido.

La otra dirección de estudio reside en el conocimiento del papel de las infecciones como agente de morbilidad y mortalidad en las enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, estudios recientes han estimado que entre un tercio y la mitad de los pacientes con LES sufre al menos un proceso infeccioso grave durante la evolución de su enfermedad²⁹. Asimismo el estudio «Euro-lupus», que sigue la evolución de una cohorte de 1.000 pacientes europeos con LES, ha confirmado que las infecciones son en la actualidad la principal causa de muerte en estos pacientes³⁰. Si tenemos en cuenta además que causan hasta el 23% de los ingresos hospitalarios de los pacientes con esta enfermedad³¹, nos podemos hacer una idea de la importancia, no sólo clínica, sino económica, que conllevan las infecciones en este grupo de enfermos. Los factores que predisponen a la infección en estos pacientes son múltiples, pero entre ellos cabe destacar la actividad de la enfermedad y el tratamiento con glucocorticoides e inmunodepresores^{32,33}. Asimismo se ha descrito recientemente en el LES la presencia de variaciones en los genes que codifican la expresión de la *mannose-binding lectin* dentro del sistema del complemento, lo cual confiere a estos pacientes un riesgo incrementado de sufrir infecciones graves³⁴.

Un buen ejemplo de ello es el trabajo de Vadillo et al³⁵ incluido en este mismo número de *Revista Clínica Española*, donde los autores analizan la incidencia y las características de la tuberculosis en una serie de 3.634 pacientes diagnosticados de diversas enfermedades autoinmunes y seguidos durante un período acumulado de 9.795 años. Concretamente, los auto-

res identificaron 15 casos de tuberculosis, lo cual corresponde a una densidad de incidencia global de 153 casos por 100.000 individuos-año, muy superior a la observada en la población general de la misma área geográfica (31 casos por 100.000 habitantes-año). Los casos de tuberculosis se concentraron en los pacientes afectados de LES, vasculitis sistémicas y artritis reumatoide (AR), mientras que no se detectaron en otras enfermedades autoinmunes, como síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica o miopatías inflamatorias idiopáticas. Es necesario señalar que el 60% de los casos presentaba tuberculosis extrapulmonar, principalmente linfática y genitourinaria, porcentaje muy superior al observado en la población general del área geográfica donde se efectuó el estudio (24,4%). Todos los pacientes habían recibido tratamiento previo con glucocorticoides o inmunodepresores. Sin embargo, resulta muy interesante el hallazgo de la diferente incidencia de tuberculosis según el fármaco utilizado. Así, la incidencia calculada en pacientes con AR fue de 7.692 casos por 100.000 pacientes-año cuando se utilizó ciclofosfamida, 4.878 por 100.000 pacientes-año con anti-TNF α , 2.703 por 100.000 pacientes-año con azatioprina y sólo de 143 por 100.000 pacientes-año con metotrexate. Cabe citarse el elevado riesgo que confiere la administración de inmunomoduladores tan selectivos como los recientemente introducidos anti-TNF α .

Estos resultados ratifican la importancia de tener en consideración la tuberculosis, en especial en países como el nuestro, donde existe una alta prevalencia de esta enfermedad, cuando se inicia el tratamiento con inmunodepresores o inmunomoduladores en los pacientes afectados de enfermedades autoinmunes, tal como ha sido también remarcado recientemente en el estudio de Yun et al³⁶. El problema para el clínico que atiende pacientes con estas enfermedades consiste en lograr un equilibrio entre tratar con suficiente eficacia la actividad de la enfermedad al tiempo que se intenta minimizar el riesgo de presentar efectos medicamentosos adversos, principalmente infecciosos. Respecto a la tuberculosis, una actitud a seguir en nuestro medio, como han recomendado algunos comités de expertos, consistiría en recomendar la profilaxis a todos aquellos pacientes con una enfermedad autoinmune sistémica que presenten una reacción de Mantoux positiva con un diámetro de induración superior a 10 mm y que tengan que recibir tratamiento con glucocorticoides (más de 15 mg/día de prednisona o equivalente durante más de 2 semanas) u otros fármacos inmunodepresores, o con insuficiencia renal avanzada o diabetes. Asimismo debería administrarse siempre profilaxis a aquellos pacientes con una reacción de Mantoux positiva con un diámetro de induración superior a 5 mm, y que presenten lesiones radiológicas antiguas no tratadas o seroconversión reciente. Finalmente, antes de instaurar la profilaxis, debe descartarse la existencia de tuberculosis activa y comprobarse que el paciente no haya recibido con anterioridad tratamiento o profilaxis correctos para la tuberculosis. La profilaxis debe-

ría realizarse con isoniacida (300 mg/día) durante 6 meses, excepto en los casos de existencia de lesiones radiológicas antiguas no tratadas o en pacientes portadores de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en los cuales la duración de la profilaxis debería ser de 12 meses^{37,38}.

En los próximos años esperamos asistir a un mejor conocimiento de la interrelación entre autoinmunidad e infección. Sin duda se profundizará en el conocimiento de la etiopatogenia de las enfermedades autoinmunes y se demostrará de forma fehaciente el papel de agentes infecciosos en más procesos de naturaleza autoinmune. Asimismo dispondremos de fármacos más activos sobre el sistema inmune que nos permitirán controlar de forma más efectiva las enfermedades autoinmunes, aunque deberemos seguir manteniéndonos alerta para contrarrestar el riesgo de infección que los nuevos fármacos pueden presentar, como ha sido ya el caso observado de los modernos anti-TNF α ³⁹.

BIBLIOGRAFÍA

- Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001; 345:340-50.
- Cervera R. The epidemiology and significance of autoimmune diseases in health care. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61(Suppl 235):27-30.
- Bach J-F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347:911-20.
- Olson JK, Croxford JL, Miller SD. Virus-induced autoimmunity: potential role of viruses in initiation, perpetuation, and progression of T-cell-mediated autoimmune disease. *Viral Immunol* 2001;14:227-50.
- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-62.
- Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992;327:1490-5.
- García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Cervera R, Font J, Vidal J, Muñoz FJ, et al. Hepatitis C virus infection in «primary» Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 90 patients. *Ann Rheum Dis* 1997;56:173-5.
- Carson CW, Conn DL, Czaja AJ, Wright TL, Brecher ME. Frequency and significance of antibodies to hepatitis C virus in polyarthritis nodosa. *J Rheumatol* 1993;20:304-9.
- Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, Cervera R, Jiménez S, Trejo O, et al. Hepatitis C virus infection mimicking systemic lupus erythematosus. Study of hepatitis C virus infection in a series of 134 Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000;43:2801-6.
- Ferri C, Monti M, La Civita L, Carecchia G, Mazzaro C, Longombardo G, et al. Hepatitis C virus infection in non-Hodgkin's lymphoma complicating mixed cryoglobulinemia. *Eur J Clin Invest* 1994;24:781-4.
- Pozzato G, Mazzaro C, Crovatto M, Modolo ML, Ceselli S, Mazzi G, et al. Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection and MC. *Blood* 1994;84:3047-53.
- Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifferli JA. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis* 1990;162:569-70.
- Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, Ambrosini JC, Trinchet JC, Pateron D, et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992;339:321-3.
- Ramos-Casals M, Font J, Ingelmo M. Prevalencia y significado clínico de la infección crónica por el virus de la hepatitis C en las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Med Clin (Barc)* 2001;116:701-9.
- Ramos-Casals M, Cervera R. Síndrome de Sjögren y virus de la hepatitis C: ¿relación casual o etiopatogénica? *Rev Clin Esp* 2001;201:515-7.
- Moore TL, Bandlamudi R, Alam SM, Nehser G. Parvovirus infection mimicking systemic lupus erythematosus in a pediatric population. *Semin Arthritis Rheum* 1999;28:314-8.
- Fawaz-Estrup F. Human parvovirus infection: rheumatic manifestations, angioedema, C1 esterase inhibitor deficiency, ANA positivity, and possible onset of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996;23:1180-5.
- Banno S, Matsumoto Y, Sugiura Y, Ueda R. Human parvovirus B19 infection mimicking systemic lupus erythematosus: case report. *Ryumachi* 1997;37:581-6.
- Verdolini R, Bugatti L, Giangiacomini M, Nicolini M, Filosa G, Cerio R. Systemic lupus erythematosus induced by Epstein-Barr virus infection. *Br J Dermatol* 2002;146:877-81.
- Dror Y, Blachar Y, Cohen P, Livni N, Rosenmann E, Ashkenazi A. Systemic lupus erythematosus associated with acute Epstein-Barr virus infection. *Am J Kidney Dis* 1998;32:825-8.
- Incaprera M, Rindi L, Bazzichi A, Garzelli C. Potential role of the Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:289-94.
- Nawata M, Seta N, Yamada M, Sekigawa I, Lida N, Hashimoto H. Possible triggering effect of cytomegalovirus infection on systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2001;30:360-2.
- Vásquez V, Barzaga RA, Cunha BA. Cytomegalovirus-induced flare of systemic lupus erythematosus. *Heart Lung* 1992;21:407-8.
- Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;79:2031-5.
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Burcoglu A, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:195-207.
- Rojas-Rodríguez J, García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Enríquez-Coronel G, Colchero C, Cervera R, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical description and triggering factors in 8 patients. *J Rheumatol* 2000;27:238-40.
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:355-77.
- Asherson RA, Shoenfeld Y. The role of infection in the pathogenesis of catastrophic antiphospholipid syndrome - Molecular mimicry? *J Rheumatol* 2000;27:12-4.
- Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:423-56.
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al, and the European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. A multicenter prospective study of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:167-75.
- Nived O, Sturfelt G, Wolheim F. Systemic lupus erythematosus and infection: a controlled and prospective study including an epidemiological group. *Q J Med* 1985;55:271-87.
- Gil A, Lavilla P. Infección y lupus eritematoso sistémico. En: Font J, Khamashta MA, Vilardell M, editores. *Lupus eritematoso sistémico*. Barcelona: MRA Ediciones; 2002. p. 571-88.
- Yuhara T, Takemura H, Akama T. Predicting infection in hospitalized patients in systemic lupus erythematosus (comments). *Intern Med* 1996; 35:629-36.
- Garred P, Voss A, Madsen HO, Junker P. Association of mannose-binding lectin gene variation with disease severity and infections in a population-based cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Genes Immun* 2001;2:442-50.
- Vadillo C, Hernández-García C, Pato E, Morado IC, Salido M, Júdez E, et al. Incidencia y características de la tuberculosis en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes. *Rev Clin Esp (En prensa)* 2002.
- Yun JE, Lee SW, Kim TH, Jun JB, Jung S, Bae SC, et al. The incidence and clinical characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:127-32.
- Font J, Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M, Jiménez S, Ingelmo M. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Barcelona: MRA Ediciones; 2001.
- Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, Daley CL, Bernardo J, Vittinghoff E, et al. Short-course rifampicin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;137:640-7.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwertman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.