

# **Inmunodeficiencias en Lupus Eritematoso Sistémico**

**Autor: Rubén Alonso Beato**

**Tutora: Julia Barbado Ajo**

**Universidad de Valladolid**

**Estudio de inmunodeficiencias primarias y secundarias en el Lupus  
Eritematoso Sistémico**

## RESUMEN

Cada vez hay más evidencias de que las enfermedades autoinmunes sistémicas como el lupus eritematoso sistémico (LES) y las inmunodeficiencias no son enfermedades separadas. El objetivo de este estudio es determinar si la inmunodeficiencia es una constante en el LES, así como determinar la relación con el tratamiento inmunosupresor, y el tipo y gravedad de las infecciones.

El estudio es retrospectivo y se ha realizado en 49 pacientes de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Los pacientes deben cumplir los criterios de clasificación de LES de la ACR. Se han recogido variables epidemiológicas, clínicas, analíticas e inmunológicas de cada paciente, incluyendo la escala SLEDAI de actividad de la enfermedad.

Se trata de un grupo de pacientes con baja actividad de la enfermedad y con una edad media de 46 en los que se ha constatado disminución de algunas poblaciones linfocitarias e inmunoglobulinas y presencia de infecciones graves que han requerido hospitalización. No se observa correlación entre estos valores y los tratamientos más frecuentemente utilizados en estos pacientes. Sólo se observa correlación de la actividad de la enfermedad con los niveles de C4. No se observa correlación entre los tratamientos utilizados y la aparición de infecciones, que sólo se correlacionan con los LThCD4.

Se extraen varias conclusiones:

- Es posible que los pacientes con LES tengan una inmunodeficiencia subyacente debida a la propia enfermedad, que se manifiesta clínicamente en forma de infecciones.
- Hay un descenso de las células NK, que tienen importancia frente a infecciones víricas, por lo que los virus podrían tener un papel importante en las infecciones de pacientes con lupus. El 77,55% de los pacientes tienen al menos un tipo de inmunodeficiencia.
- Análisis rutinarios como los del estudio pueden permitir conocer el estado del sistema inmune de los pacientes con LES y con enfermedades autoinmunes en general.

## INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica, de etiología desconocida. Tiene un componente inflamatorio muy importante y cursa con remisiones y exacerbaciones, causando daño tisular inmunomediado en diferentes órganos, aparatos y sistemas, siendo por ello una enfermedad clínicamente muy heterogénea.

Presenta una distribución mundial, afectando a todas las razas y presentando un predominio 10:1 por el sexo femenino, principalmente en la edad reproductiva.

En el LES se han encontrado defectos inmunes que implican tanto a la inmunidad innata como a la adquirida. Muchos de estos defectos afectan al reconocimiento y aclaramiento de patógenos.

- Respuesta citolítica alterada de los linfocitos T CD8, una de las más importantes frente a los virus. Disminución de su respuesta contra el virus Epstein-Barr y el virus Influenzae tipo A.
- Pérdida completa de la función de las perforinas.
- Alteración de la actividad de las células T CD4, con disminución de la producción de IL-2, necesaria para la diferenciación y supervivencia de las células T CD8. Reducción de la actividad de los linfocitos T CD4 contra el virus de la varicela zoster.
- Falta de expresión de la cadena CD3 del receptor TCR de las células T que puede contribuir a una respuesta inmune defectuosa en el LES.
- Disminución de las células NK, importantes contra los virus.
- Deficiencias del complemento: C1q, C1s-r, C4, C2.
- Disminución de la expresión de los receptores del complemento (receptor para el C3b).
- Disminución de la expresión de los genes MHC-I, necesarios para la detección de patógenos intracelulares.
- Activación policlonal de las células B.
- Aumento de la apoptosis de monocitos y macrófagos con disminución del nivel de FcRII y FcRIII, receptores necesarios para la fagocitosis.

Existen teorías etiopatogénicas del lupus en las que se ha sugerido la inflamación como detonante de la autoinmunidad. La propia infección es importante en dichas teorías. Las infecciones crónicas víricas aumentan el IFN, y en el LES se ha demostrado la infiltración de tejidos por células dendríticas productoras de IFN. También se ha visto que el 99% de los pacientes con LES tienen anticuerpos contra el virus Epstein Barr.

Por otra parte, se ha visto mediante estudios GWAS que variantes genéticas SNPs previamente asociadas con inmunodeficiencias están también vinculadas a la autoinmunidad y más concretamente al LES, aunque la etiología siga siendo desconocida.

También se observan rasgos de autoinmunidad en las inmunodeficiencias como APECED, inmunodeficiencia común variable o déficit de IgA. El denominador común es la disregulación de la respuesta inmune de los linfocitos T y B con alteración de la tolerancia central y periférica.

La disminución de la respuesta inmune contra las infecciones en estos pacientes puede causar una activación continua del sistema inmune y autoinmunidad.

Hay cada vez más evidencias de que las enfermedades autoinmunes sistémicas y las inmunodeficiencias no son enfermedades separadas. Las inmunodeficiencias son el resultado de defectos en la respuesta inmune y se presentan con infecciones pero también con manifestaciones autoinmunes. Por tanto, es posible que la misma mutación produzca alteración en la regulación de la autotolerancia y en la eliminación de patógenos.

Por este motivo se ha planteado el estudio con la hipótesis de que las manifestaciones autoinmunes sistémicas, concretamente el LES, sean expresiones clínicas de inmunodeficiencias. Esta condición, por una parte, da lugar a alteración de la tolerancia hacia lo propio y, por otra, a una incompleta eliminación de patógenos.

El objetivo principal es mediante perfiles clínicos y analíticos averiguar, con datos indirectos, si la inmunodeficiencia es una constante en el LES.

Son objetivos secundarios determinar el tipo y la gravedad de las infecciones que aparecen en estos pacientes, la relación de los parámetros analíticos, perfiles y clínica con los tratamientos recibidos y la presencia o no de inmunodeficiencias secundarias al tratamiento inmunosupresor.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, cuyos participantes han sido reclutados en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Valladolid durante el período 2015-2016.

Criterios de inclusión: Pacientes remitidos a la consulta diagnosticados de Lupus eritematoso sistémico que cumplan al menos 4 de los criterios diagnósticos establecidos por el American College of Rheumatology (ACR) en 1997 y actualizados en 2012.

| <b>Criterios de clasificación ACR de LES</b>  |   |
|---|---|
| Rash malar  | Según historia clínica  |
| Rash discoide   | Según historia clínica  |
| Fotosensibilidad  | Según historia clínica  |
| Úlceras orales  | Observada por un médico   |
| Serositis   | Pleuritis o pericarditis  |
| Artritis  | No erosiva en 2 o más articulaciones periféricas                                |
| Trastornos renales  | Proteinuria persistente >500 mg/día o cilindros celulares                       |
| Trastornos neurológicos   | Convulsiones o psicosis   |
| Trastornos hematológicos  | Anemia hemolítica con reticulocitosis, leucopenia, linfopenia o trombocitopenia |
| ANA positivos   | Título anormal de ANA por inmunofluorescencia o prueba equivalente              |
| Trastornos inmunológicos  | AntiDNA, antiSm o AAC   |
| Se tiene en cuenta la actualización de 2012, según la cual se deben cumplir 4 criterios, al menos uno clínico y uno inmunológico, o tener una biopsia con nefritis lúpica en presencia de anticuerpos antinucleares o anti-dsDNA. |   |

Criterios de exclusión: Incumplimiento terapéutico reiterado.

El estudio ha obtenido la aprobación del comité de investigación del Hospital Clínico de Valladolid.

Se siguen las directrices nacionales e internacionales, código deontológico, declaración de Helsinki y la normativa legal sobre la confidencialidad de los datos (Ley Orgánica 15/1999 del 13 de Diciembre de protección de datos de carácter personal).

VARIABLES DE ESTUDIO Y OBTENCIÓN DE DATOS. Se han recogido variables epidemiológicas, clínicas, analíticas e inmunológicas de cada paciente, incluyendo los criterios diagnósticos de la ACR y la escala SLEDAI-2K de actividad de la enfermedad. La escala SLEDAI-2K está internacionalmente aceptada y permite cuantificar los brotes en leve (<6 puntos), moderado (6-7 puntos) o grave ( $\geq 8$  puntos). En la siguiente tabla figuran todas las variables recogidas en la hoja de recogida de datos.

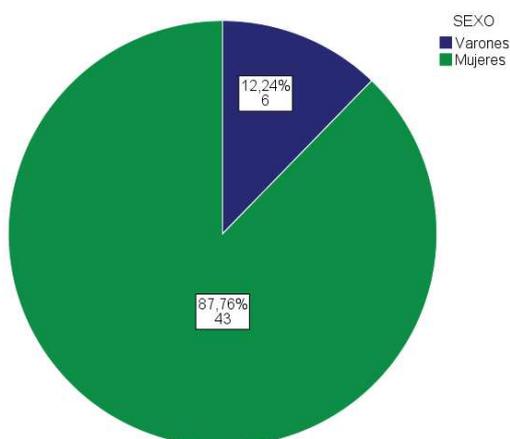
| <b>Variables de estudio y obtención de datos</b>   |  |
|--|--|
| Datos del paciente   | Número de estudio, fecha de protocolo, sexo y edad.  |
| Enfermedades importantes   | HTA, DM1-2, cardiopatía isquémica, valvulopatía, arritmias, FA, EPOC, asma, depresión, ansiedad u otras.   |
| Criterios de la ACR  | Hasta el momento de recogida de la muestra.  |
| Otras enfermedades autoinmunes   | Sjögren, AR, otras...  |
| Tratamiento actual. (Dosis/día para CC, HDQ, MFN, AZT y CP. Dosis/semana para MTX. Resto sólo sí/no) | Corticoides, hidroxicloroquina, metotrexato, micofenolato, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, belimumab, inmunoglobulinas, tacrolimus, etanercept. |
| Tratamientos previos (sí/no)   | Corticoides, hidroxicloroquina, metotrexato, micofenolato,   |

|   |   |
|---|---|
|   | ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, belimumab, inmunoglobulinas, tacrolimus, etanercept.   |
| Infecciones graves (que requieren hospitalización) (sí/no y número) | Respiratorias, urinarias, SNC, digestivas, de piel y partes blandas, otras...   |
| Analítica   | Leucocitos, linfocitos, neutrófilos, plaquetas y monocitos.   |
| Poblaciones linfocitarias   | LTCD3, LBCD19, LThCD4, LTsCD8, CD4/CD8 y células NK.  |
| Inmunoglobulinas  | IgG, IgM e IgA.   |
| Complemento   | C3 y C4.  |
| SCORE SLEDAI-2K   | Leve (<6 puntos), moderado (6-7 puntos) o grave (≥8 puntos)   |
| Ítems SLEDAI-2K (puntuación para cada ítem)                         | Convulsiones (8), psicosis (8), síndrome orgánico cerebral (8), alteraciones visuales (8), alteraciones de los pares craneales (8), cefalea lúpica (8), accidente vascular cerebral (8), vasculitis (8), artritis (4), miositis (4), cilindros urinarios (4), hematuria (4), proteinuria (4), piuria (4), rash (2), alopecia (2), úlceras mucosas (2), pleuritis (2), pericarditis (2), descenso del complemento (2), aumento de los ac anti-DNA (2), fiebre (1), trombocitopenia (1) y leucopenia (1). |

## RESULTADOS

El estudio se ha realizado con un total de 49 pacientes (6 varones y 43 mujeres).

La edad media de los pacientes es de 46,14 años, con una desviación estándar de 11,901.



| Antecedente   | Porcentaje pacientes |
|---------------|----------------------|
| HTA           | 24,5%                |
| Depresión     | 14,3%                |
| Ansiedad      | 12,2%                |
| Valvulopatía  | 8,2%                 |
| DM            | 6,1 %                |
| Cp. isquémica | 4,1%                 |
| Asma          | 4,1%                 |
| Arritmias     | 0%                   |
| FA            | 0%                   |
| EPOC          | 0%                   |
| Otras         | 63,3%                |

| Enfermedad autoinmune asociada | Porcentaje pacientes |
|--------------------------------|----------------------|
| Hipotiroidismo                 | 16,3%                |
| Sjögren                        | 12,4%                |
| AR                             | 6,1%                 |
| E. Celiaca                     | 2%                   |
| Otras                          | 14,3%                |

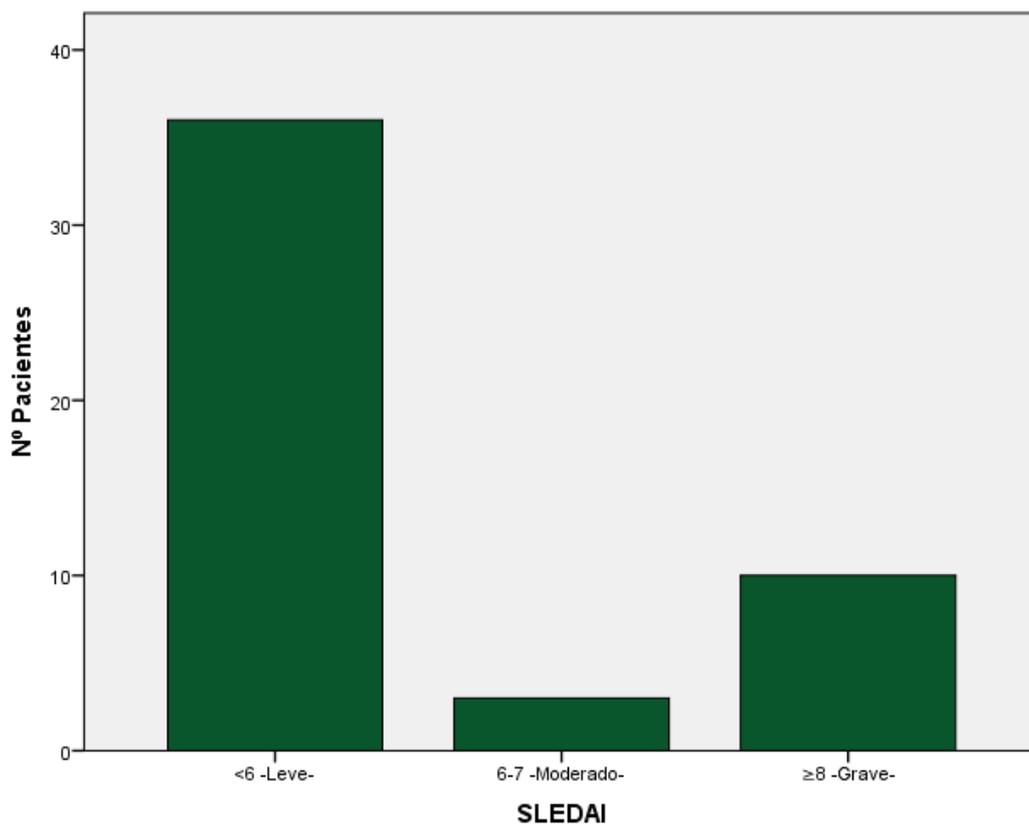
| Criterios ACR    | Porcentaje pacientes |
|------------------|----------------------|
| ANA+             | 95,9%                |
| Artritis         | 79,6%                |
| Rash malar       | 61,2%                |
| Fotosensibilidad | 55,1%                |
| Anti DNA         | 51%                  |
| T. renales       | 42,9 %               |
| Rash discoide    | 38,8%                |
| Úlceras mucosas  | 38,8%                |
| T. hematológicos | 38,8%                |
| AAF              | 28,6%                |
| T. neurológicos  | 18,4%                |
| Serositis        | 12,2 %               |
| Anti Sm          | 10,2%                |

| <b>Fármaco</b>    | <b>%<br/>pacientes<br/>tratamiento<br/>actual</b> | <b>%<br/>pacientes<br/>tratamiento<br/>previo</b> |
|-------------------|---|---|
| Corticoides       | 75,5%   | 89,8%   |
| Hidroxicloroquina | 55,1%   | 79,6%   |
| Metotrexato       | 18,3%   | 34,7%   |
| Micofenolato      | 6,1%  | 30,6%   |
| Azatioprina       | 6,1 %   | 16,3%   |
| Belimumab         | 6,1%  | 8,2%  |
| Inmunoglobulinas  | 4,1%  | 6,1%  |
| Ciclofosfamida    | 2%  | 22,4%   |
| Etanercept        | 2%  | 2%  |
| Ciclosporina      | 0%  | 2%  |
| Rituximab         | 0%  | 12,2%   |
| Tacrolimus        | 0%  | 0%  |

| <b>Infecciones<br/>graves</b> | <b>Porcentaje<br/>pacientes</b> | <b>Número</b> |
|-------------------------------|---------------------------------|---------------|
| Infecciones en<br>general     | 32,7%                           | 24            |
| Respiratoria                  | 14,2%                           | 8             |
| Urinaria                      | 10,1%                           | 11            |
| Piel y partes<br>blandas      | 6,1%                            | 3             |
| SNC                           | 0%                              | 0             |
| Digestiva                     | 0%                              | 0             |
| Otras                         | 14,3%                           | 7             |

Al analizar el SLEDAI, obtenemos un valor medio de 4,27 con una mediana de 4. Los ítems que más frecuentemente se cumplen son la presencia de descenso del complemento (34,7%), artritis (16,3), proteinuria (16,3%), rash (12,2%), alopecia (12,2%), antiDNA alto (12,2%) y hematuria (10,2%).

| SLEDAI         | Nº pacientes | % pacientes |
|----------------|--------------|-------------|
| Leve (<6)      | 36           | 73,5        |
| Moderado (6-7) | 3            | 6,1         |
| Grave (≥8)     | 10           | 20,4        |



| Variable    | Media $\pm$ desviación estándar | % pacientes con valores inferior a la normalidad | % pacientes con valores en el tercio inferior de la normalidad |
|-------------|---------------------------------|--|--|
| Leucocitos  | 6996 $\pm$ 2543                 | 12,2%  | 32,7%  |
| Linfocitos  | 2303 $\pm$ 911                  | 6,1%   | 55,1%  |
| Neutrófilos | 3868 $\pm$ 1742                 | 12,2%  | 55,1%  |
| Plaquetas   | 240081 $\pm$ 62063              | 6,1%   | 40,8%  |
| Monocitos   | 533 $\pm$ 161                   | 0%   | 28,6%  |
| LTCD3       | 75,2 $\pm$ 9,3                  | 2%   | 12,2%  |
| LBCD19      | 10,2 $\pm$ 4,9                  | 22,4%  | 69,4%  |
| LThCD4      | 45,3 $\pm$ 11,5                 | 8,2%   | 32,7%  |
| LTsCD8      | 29,4 $\pm$ 11,1                 | 0%   | 26,5%  |
| CD4/CD8     | 1,85 $\pm$ 0,9                  | 36,7%  | 49%  |
| NK          | 13,1 $\pm$ 7,8                  | 10,2%  | 55,1%  |
| IgG         | 1298,6 $\pm$ 492,9              | 20,4%  | 49,5%  |
| IgM         | 121,3 $\pm$ 89,1                | 30,6%  | 57,1%  |
| IgA         | 256,68 $\pm$ 146                | 16,3%  | 40,8%  |
| C3          | 103,10 $\pm$ 29,4               | 2%   | 65,3%  |
| C4          | 18,40 $\pm$ 9,3                 | 34,7%  | 91,8%  |

En el análisis de las variables analíticas recogidas se observa una disminución destacable en los valores de leucocitos, neutrófilos, linfocitos B CD19, linfocitos T CD4, cociente CD4/CD8, células NK, IgG, IgM, IgA y C4. Se han utilizado los valores de referencia del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Globalmente, el 77,55% de los pacientes tienen algún tipo de inmunodeficiencia (disminución de al menos una de las variables analíticas recogidas, excluyendo la plaquetopenia).

Se recogen valores límite muy frecuentemente, lo cual puede observarse si tomamos como referencia el tercio inferior de la normalidad. El porcentaje para alguno de los parámetros aumenta sensiblemente.

La próxima tabla refleja las correlaciones entre fármacos y las variables analíticas. Sólo se han incluido los cuatro fármacos en los que se ha obtenido alguna correlación significativa, que no se observa ni con los corticoides, la hidroxocloroquina, el metotrexato, el micofenolato, ni con los demás fármacos recogidos.

|             | Ciclofosfamida |       | Azatioprina |       | Belimumab |       | Inmunogs |       |
|-------------|----------------|-------|-------------|-------|-----------|-------|----------|-------|
|             | Corr.          | Sig   | Corr.       | Sig   | Corr.     | Sig   | Corr.    | Sig   |
| Leucocitos  | -0,324         | 0,023 | 0,179       | 0,218 | -0,297    | 0,038 | -0,105   | 0,473 |
| Linfocitos  | -0,296         | 0,039 | 0,357       | 0,012 | -0,257    | 0,074 | -0,082   | 0,576 |
| Neutrófilos | -0,287         | 0,046 | 0,073       | 0,617 | -0,257    | 0,057 | -0,103   | 0,482 |
| Plaquetas   | 0,059          | 0,689 | 0,159       | 0,275 | 0,059     | 0,686 | 0,011    | 0,938 |
| Monocitos   | -0,166         | 0,254 | 0,191       | 0,188 | -0,033    | 0,824 | 0,131    | 0,370 |
| LTCD3       | 0,120          | 0,412 | 0,157       | 0,281 | -0,035    | 0,810 | 0,238    | 0,100 |
| LBCD19      | -0,184         | 0,206 | 0,021       | 0,887 | -0,187    | 0,198 | -0,326   | 0,022 |
| LThCD4      | 0,274          | 0,057 | 0,133       | 0,361 | 0,118     | 0,418 | 0,256    | 0,076 |
| LTsCD8      | -0,189         | 0,193 | -0,049      | 0,736 | -0,188    | 0,196 | -0,065   | 0,658 |
| CD4/CD8     | 0,418          | 0,002 | 0,104       | 0,477 | 0,172     | 0,237 | 0,116    | 0,425 |
| NK          | -0,002         | 0,990 | -0,190      | 0,191 | 0,161     | 0,268 | -0,083   | 0,573 |
| IgG         | 0,205          | 0,159 | -0,168      | 0,249 | 0,177     | 0,223 | 0,196    | 0,178 |
| IgM         | -0,082         | 0,578 | 0,112       | 0,442 | -0,233    | 0,107 | -0,075   | 0,608 |
| IgA         | -0,250         | 0,083 | -0,089      | 0,542 | -0,125    | 0,390 | -0,133   | 0,362 |
| C3          | -0,184         | 0,206 | -0,068      | 0,640 | 0,201     | 0,166 | 0,247    | 0,087 |
| C4          | -0,194         | 0,181 | -0,005      | 0,970 | -0,028    | 0,851 | -0,029   | 0,843 |

Se resaltan en **amarillo** las correlaciones estadísticamente significativas y en **anaranjado** las cercanas a la significación estadística. Correlación de Pearson.

Como se puede observar en la tabla, el tratamiento con ciclofosfamida tiene correlación con las cifras de leucocitos, linfocitos y neutrófilos, así como con el cociente CD4/CD8. La azatioprina la tiene con los linfocitos, el belimumab con los leucocitos y las inmunoglobulinas con los linfocitos B CD19.

## Ciclofosfamida: leucocitos y CD4/CD8.

Gráfico P-P normal de regresión Residuo estandarizado

Variable dependiente: Leucocitos

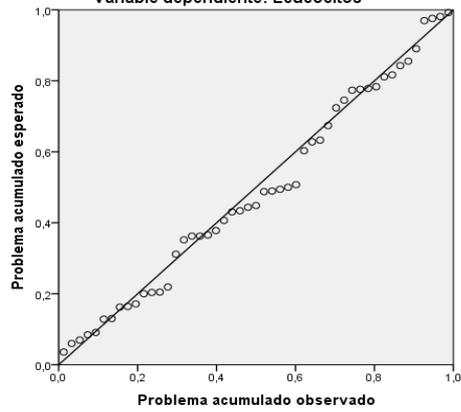
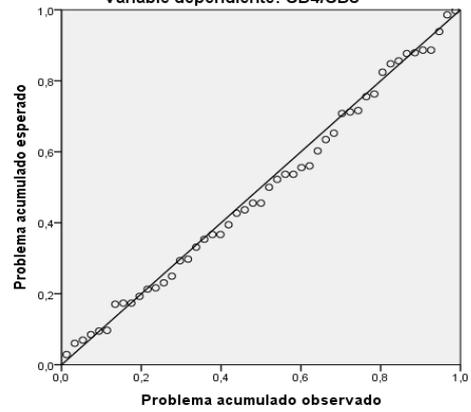


Gráfico P-P normal de regresión Residuo estandarizado

Variable dependiente: CD4/CD8



## Belimumab: leucocitos y neutrófilos.

Gráfico P-P normal de regresión Residuo estandarizado

Variable dependiente: Leucocitos

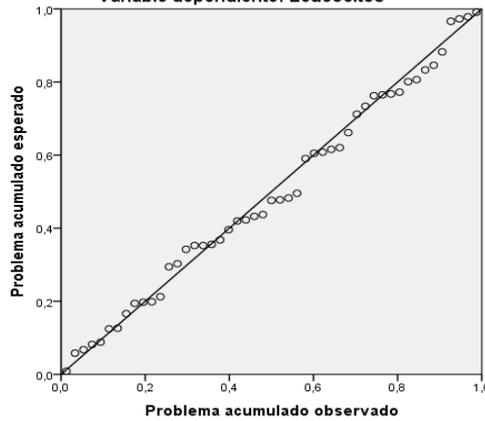
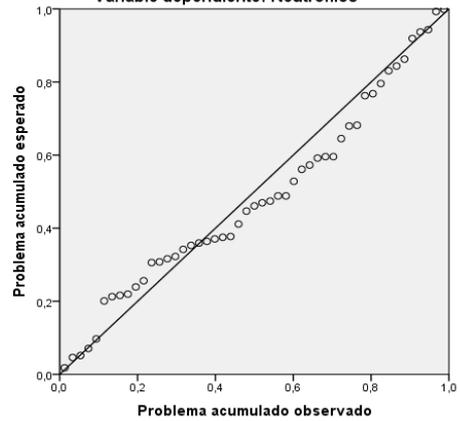


Gráfico P-P normal de regresión Residuo estandarizado

Variable dependiente: Neutrófilos



|             | Infecciones graves |       | Número infecciones graves |       |
|-------------|--------------------|-------|---------------------------|-------|
|             | Correlación        | Sig   | Correlación               | Sig   |
| Leucocitos  | 0,018              | 0,900 | -0,039                    | 0,790 |
| Linfocitos  | 0,001              | 0,994 | -0,020                    | 0,890 |
| Neutrófilos | 0,038              | 0,795 | -0,028                    | 0,851 |
| Plaquetas   | 0,166              | 0,254 | 0,129                     | 0,376 |
| Monocitos   | -0,043             | 0,768 | 0,024                     | 0,870 |
| LTC3        | 0,231              | 0,110 | 0,218                     | 0,133 |
| LBCD19      | -0,135             | 0,355 | -0,211                    | 0,145 |
| LThCD4      | 0,316              | 0,027 | 0,323                     | 0,024 |
| LTsCD8      | -0,152             | 0,298 | -0,146                    | 0,316 |
| CD4/CD8     | 0,277              | 0,054 | 0,290                     | 0,043 |
| NK          | -0,166             | 0,253 | -0,110                    | 0,452 |
| IgG         | 0,117              | 0,425 | 0,326                     | 0,022 |
| IgM         | 0,002              | 0,986 | -0,017                    | 0,906 |
| IgA         | 0,000              | 0,999 | 0,026                     | 0,857 |
| C3          | 0,016              | 0,915 | 0,141                     | 0,334 |
| C4          | 0,120              | 0,410 | 0,104                     | 0,478 |

Se resaltan en **amarillo** las correlaciones estadísticamente significativas y en **anaranjado** las cercanas a la significación estadística. Correlación de Pearson.

La presencia de infecciones graves tiene correlación estadísticamente significativa con los valores de LThCD4, y correlación cercana a la significación estadística con el cociente CD4/CD8. No tiene correlación significativa con ningún otro valor más, aunque el número de infecciones sí que la tiene con la IgG, y alcanza la significación para el cociente CD4/CD8.

|             | SLEDAI Score |       |
|-------------|--------------|-------|
|             | Correlación  | Sig   |
| Leucocitos  | 0,053        | 0,716 |
| Linfocitos  | -0,036       | 0,804 |
| Neutrófilos | 0,043        | 0,769 |
| Plaquetas   | 0,145        | 0,320 |
| Monocitos   | 0,053        | 0,715 |
| LTC3        | -0,143       | 0,325 |
| LBCD19      | 0,144        | 0,324 |
| LThCD4      | -0,072       | 0,622 |
| LTsCD8      | -0,070       | 0,632 |
| CD4/CD8     | 0,030        | 0,838 |
| NK          | 0,094        | 0,522 |
| IgG         | 0,229        | 0,113 |
| IgM         | 0,170        | 0,242 |
| IgA         | -0,022       | 0,878 |
| C3          | 0,022        | 0,881 |
| C4          | -0,324       | 0,023 |

Se resaltan en **amarillo** las correlaciones estadísticamente significativas y en **anaranjado** las cercanas a la significación estadística. Correlación de Pearson.

El score de la escala de actividad SLEDAI-2K sólo tiene correlación estadísticamente significativa con los valores de la fracción C4 del complemento.

Esto tiene sentido y es congruente con la literatura. De hecho, la disminución del complemento es uno de los ítems que se tienen en cuenta para el SLEDAI.

|                   | Infecciones graves |       | Número infecciones graves |       |
|-------------------|--------------------|-------|---------------------------|-------|
|                   | Correlación        | Sig   | Correlación               | Sig   |
| Corticoides       | 0,093              | 0,525 | 0,084                     | 0,566 |
| Hidroxicloroquina | -0,071             | 0,626 | -0,173                    | 0,234 |
| Metotrexato       | -0,072             | 0,624 | -0,083                    | 0,569 |
| Micofenolato      | 0,004              | 0,980 | -0,058                    | 0,693 |
| Ciclofosfamida    | 0,207              | 0,153 | 0,334                     | 0,019 |
| Azatioprina       | 0,004              | 0,980 | 0,023                     | 0,874 |
| Ciclosporina      | -                  | -     | -                         | -     |
| Rituximab         | -                  | -     | -                         | -     |
| Belimumab         | 0,004              | 0,980 | -0,058                    | 0,693 |
| Inmunoglobulinas  | 0,076              | 0,602 | 0,379                     | 0,007 |
| Tacrolimus        | -                  | -     | -                         | -     |
| Etanercept        | -0,101             | 0,492 | -0,079                    | 0,592 |

Se resaltan en **amarillo** las correlaciones estadísticamente significativas y en **anaranjado** las cercanas a la significación estadística. Correlación de Pearson.

No se observa correlación estadísticamente significativa entre ninguno de los tratamientos y la presencia de infecciones graves, aunque sí se observe significación entre los tratamientos con ciclofosfamida e inmunoglobulinas y el número de dichas infecciones.

## DISCUSIÓN

En primer lugar, hay que tener en cuenta que los pacientes incluidos en el estudio son en su mayoría pacientes en fase estable de la enfermedad con un SLEDAI bajo en el momento de realización de los análisis. De hecho, como se ha visto, el 73,5% de los pacientes tienen un índice de actividad lúpica leve, con menos de 6 puntos en la escala SLEDAI-2K. Por lo tanto, es lógico pensar

que los hallazgos que se derivan del estudio se deben a la propia presencia de la enfermedad y no a un brote puntual o un incremento de la actividad de la misma.

En lo referente a las variables analíticas sí se ha observado un recuento descendido en los valores de leucocitos, neutrófilos, linfocitos B CD19, linfocitos T CD4, cociente CD4/CD8, células NK, IgG, IgM, IgA y C4. El 77,55% de los pacientes presentan algún tipo de inmunodeficiencia (tienen una o varias de estas variables descendidas). Además, resulta llamativa la cantidad de pacientes que presentan valores límite. Por ejemplo, más de la mitad de los pacientes tienen los linfocitos y los neutrófilos en valores correspondientes al tercio inferior de la normalidad, y en el caso del C4 llega al 91,8%.

Ya se ha descrito la asociación entre la deficiencia de IgA y el LES. En el estudio, se observa una disminución de IgA en el 16,3% de los pacientes, lo cual es concordante con la literatura.

Sí se observa una tendencia de los pacientes a tener infecciones graves que requieren hospitalización, puesto que el 32,7% de los pacientes han sufrido al menos de un episodio, y un 12,2% han sido hospitalizados en varias ocasiones por este motivo, siendo las infecciones más frecuentes las urinarias y las respiratorias. Es importante recordar que esto ocurre en un grupo con una media de edad de aproximadamente 46.

Sólo se ha observado correlación entre las infecciones y el recuento de linfocitos T-CD4. Las infecciones no se correlacionan ni con las otras subpoblaciones linfocitarias ni con las inmunoglobulinas

También es importante tener en cuenta los tratamientos utilizados en estos pacientes. El más frecuentemente usado han sido los corticoides, con un 75,5% de pacientes tratados con ellos en el momento actual y un 89,8% de pacientes que han sido tratados con ellos en algún momento. No se ha observado ninguna correlación entre la toma de los mismos y las alteraciones en la inmunidad, ni celular ni humoral. Por contra, sí se observa correlación significativa entre otros tratamientos, como son la ciclofosfamida, el belimumab y la azatioprina, y las cifras de leucocitos y linfocitos. Estos tratamientos son

empleados en un porcentaje mucho menor de pacientes, y no se observa correlación de ninguno de los valores con ningún otro de los tratamientos.

Tampoco se ha observado correlación estadísticamente significativa entre ninguno de los tratamientos actuales ni pasados con la presencia de infecciones graves.

En lo referente a la puntuación de SLEDAI, sólo se ha observado correlación significativa de la misma con el C4, pero no con las subpoblaciones linfocitarias ni con las inmunoglobulinas.

## **CONCLUSIONES**

Con los datos obtenidos de este estudio se pueden extraer varias conclusiones. En primer lugar, es posible que los pacientes con LES tengan cierta inmunodeficiencia subyacente debida a la propia enfermedad. Es decir, esa inmunodeficiencia estaría presente en los pacientes lúpicos por el hecho de serlo, de manera independiente a la terapia inmunosupresora y al grado de actividad del lupus.

Estas inmunodeficiencias se manifiestan clínicamente en forma de infecciones. En este estudio, se han recogido sólo las infecciones graves que han requerido hospitalización porque son perfectamente cuantificables.

Se ha observado un descenso del recuento de las células NK, que son importantes frente a infecciones víricas, por lo tanto los virus podrían tener un papel importante en las infecciones de pacientes con LES.

Globalmente, el 77,55% de los pacientes tienen alguna inmunodeficiencia (una o varias variables analíticas descendidas).

A través de análisis rutinarios como son los realizados en este estudio podemos conocer el estado del sistema inmune tanto innato como adaptativo de los pacientes con LES, y con enfermedades autoinmunes en general.

Existe la intención de continuar con el estudio ampliando el número de pacientes al resto de pacientes con LES para evitar las limitaciones debidas al tamaño muestral, e incluso con otras enfermedades autoinmunes.

## **AGRADECIMIENTOS**

El estudio forma parte de los proyectos de investigación llevados a cabo por el Grupo de Trabajo en Autoinmunidad del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, realizado con las Dras. Julia Barbado y Josefa F. Soler.

## **BIBLIOGRAFÍA**

Grammatikos AP, Tsokos GC. Immunodeficiency and autoimmunity: lessons from systemic lupus erythematosus. *Trends Mol Med*. 2012 Feb; 18(2): 101-8.

Grimbacher B, Warnatz K, Yong PF, Korganow AS, Peter HH. The crossroads of autoimmunity and immunodeficiency: Lessons from polygenic traits and monogenic defects. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jan;137(1):3-17.

Fernández-Castro M, Mellor-Pita S, Citores MJ, Muñoz P, Tutor-Ureta P, Silva L et al. Common variable immunodeficiency in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Feb; 36(4): 238-45.

Pickering MC, Botto M, Taylor PR, Lachmann PJ, Walport MJ. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency, and apoptosis. *Adv Immunol*. 2000;76:227-324.

Seidel MG. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. *Blood*. 2014 Oct 9;124(15):2337-44.

Arason GJ, Steinsson K, Kolka R, Víkingdóttir T, D'Ambrogio MS, Valdimarsson H. Patients with systemic lupus erythematosus are deficient in complement-dependent prevention of immune precipitation. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Jun;43(6):783-9.

Saifi M, Wysocki CA. Autoimmune Disease in Primary Immunodeficiency: At the Crossroads of Anti-Infective Immunity and Self-Tolerance. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015 Nov;35(4):731-52.

Dosanjh A. Autoimmunity and Immunodeficiency. *Pediatr Rev*. 2015 Nov;36(11):489-94.

Carneiro-Sampaio M, Coutinho A. Early-onset autoimmune disease as a manifestation of primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2015 Apr 24;6:185.

Xiao X, Miao Q, Chang C, Gershwin ME, Ma X. Common variable immunodeficiency and autoimmunity--an inconvenient truth. *Autoimmun Rev*. 2014 Aug;13(8):858-64.

Miniño M. Índice de actividad lúpica y tratamiento de lupus eritematoso sistémico en dermatología. *Dermatología Rev Mex* 2008; 52(1): 20-28.