

Malalties immunomediades (immunopatologia) en el moment actual

Manel Juan, Azucena González i Anna Mensa

Servei d'Immunologia, Centre de Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)

Adreça per a la correspondència: Manel Juan. Servei d'Immunologia, Hospital Clínic. C. de Villarroel, 170, escala 4, planta 0. 08036 Barcelona. Tel.: 932 275 463. Adreça electrònica: mjuan@clinic.cat.

DOI: 10.2436/20.1501.02.147

ISSN (ed. impresa): 0212-3037

ISSN (electrònic): 2013-9802

<http://revistes.iec.cat/index.php/TSCB>

Rebut: 02/02/2014 Acceptat: 15/03/2014

Resum

Sota el terme de *malalties immunomediades* (MIM) s'agrupen totes aquelles malalties que tenen la causa de la malaltia en el sistema immunitari més que no pas la solució, com tothom espera del sistema encarregat del manteniment de la integritat de l'individu front a les infeccions. Així, autoimmunitat, immunoquímica, al·lèrgia, immunoteràpia i immunodeficiències serien els cinc grans subgrups d'aquest ampli concepte de MIM. En relació amb el diagnòstic i tractament de les MIM s'encunya el terme *immunopatologia* per referir-se a l'àrea de suport al diagnòstic per a aquestes malalties. Els avenços en el coneixement, diagnòstic i fins i tot tractament de les MIM són (després dels relacionats amb el coneixement de la genètica i el càncer) l'àrea biomèdica en què més aportacions s'estan fent en les darreres dècades.

Paraules clau: al·lèrgia, autoimmunitat, immunodeficiència, immunopatologia, malaltia immunomediada.

Introducció

Que el sistema immunitari té una gran funció en el manteniment de la integritat de l'individu a les infeccions («les defenses») ningú no ho posa en dubte, però el que no és tan evident és que el sistema immunitari sovint és causa de malalties. Autoimmunitat, immunoquímica, al·lèrgia, immunoteràpia i immunodeficiències serien els cinc grans grups en els quals es poden enquadrar les intervencions de la immunologia en aquestes malalties. Cal tenir present, però, que el principal motiu de problemes patogènics és una resposta immunitària no volguda en situacions molt diverses (des d'infeccions que poden ser innòcues en alguns casos, però que en d'altres no ho són gens, fins als fenòmens de rebuig posttrasplantament); tot plegat es coneix sota el terme de *malalties immunomediades* (MIM). D'aquesta circumstància surt la necessitat de valorar la resposta immunitària amb vista al diagnòstic d'aquestes malalties i els seus pacients i és quan s'encunya el terme *immunopatologia* per referir-se a l'àrea de suport al diagnòstic d'aquestes malalties i també alguns components immunoterapèutics associats (vegeu la figura 1). En aquesta revisió esquemàtica apuntarem els avenços dels darrers anys que els autors que la signen consideren més rellevants en el camp de les MIM i la immunopatologia.

Autoimmunitat

És ben conegut que la resposta immunitària es desenvolupa sota la premissa d'actuar enfront del que és estrany per eliminar-ho, però no fer-ho quan re-

Immune-mediated diseases (immunopathology) today

Summary

The term *immune-mediated diseases* (IMDs) groups together all the illnesses for which the cause is in the immune system rather than the solution as one would expect from the system in charge of upholding the integrity of individuals in the face of infections. Autoimmunity, immunochemistry, allergy, immunotherapy and immunodeficiencies are the 5 major subgroups of this broad concept of IMDs. When it comes to the diagnosis and treatment of IMDs, the term *immunopathology* has been coined to refer to the area for support in the diagnosis of such pathologies. Progress in the understanding, diagnosis and even treatment of IMDs (after knowledge of genetics and cancer) is the area in which most biomedical contributions have been made in recent decades.

Key words: allergy, autoimmunity, immunodeficiency, immunopathology, immune-mediated disease.

coneix el que és propi en el procés actiu i fisiològic que es coneix com a tolerància. Però també és conegut que es pot produir una resposta immunitària lesional enfront de molècules, cèl·lules i teixits propis, i així apareix el que coneixem com a malalties autoimmunitàries. Algunes han estat descrites des de fa dècades (artritis reumatoide, diabetis mellitus de tipus I, tiroiditis autoimmunitàries, lupus eritematós sistèmic...) i la serologia per la qual a partir del sèrum de pacients es defineixen determinats anticossos contra molècules característiques (autoantígens) ha esdevingut un mètode diagnòstic inqüestionable (Shoenfeld *et al.*, 2014). Aquests autoanticossos diagnòstics s'han anat descrivint de manera continuada al llarg dels anys i en alguns casos han permès definir mecanismes autoimmunitaris inicialment no imaginats en algunes malalties (per exemple, la presència d'antitransglutaminasa en la celiaquia, la «hipersensibilitat» al gluten en què aquesta proteïna «ingerida», i per tant «estranya», quan s'acompanya d'una resposta autoimmunitària genera la malaltia) i d'altres, han portat a definir noves especificitats que defineixen l'autoimmunitat com a element cabdal de mecanisme patogènic; per exemple, les encefalitis amb anticossos R-NMDA (receptor de N-metil-D-aspartat), R-AMPA (receptor de l'àcid alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole-propioníc), R-GABA_B (subunitat B1 del receptor de l'àcid gamma-aminobutíric), mGluR5 (receptor metabotrópic de glutamat 5), canals de potassi i altres (Graus i Dalmau, 2012). La llista d'anticossos és, doncs, cada cop més gran i no és possible citar-los tots aquí, ni tan sols fer una taula recopiladora exhaustiva, ja que les proporcions excedeixen els límits d'aquesta revisió. Sí que presentem una taula dels grups més rellevants —basats en la tercera edició

del llibre de referència *Autoantibodies* (Schoenfeld *et al.*, 2014)— amb alguns exemples d'especificitats concretes (que no pretén en cap cas ser una enumeració completa), junt amb les malalties per a les quals serveixen com a marcadors diagnòstics (vegeu la taula 1).

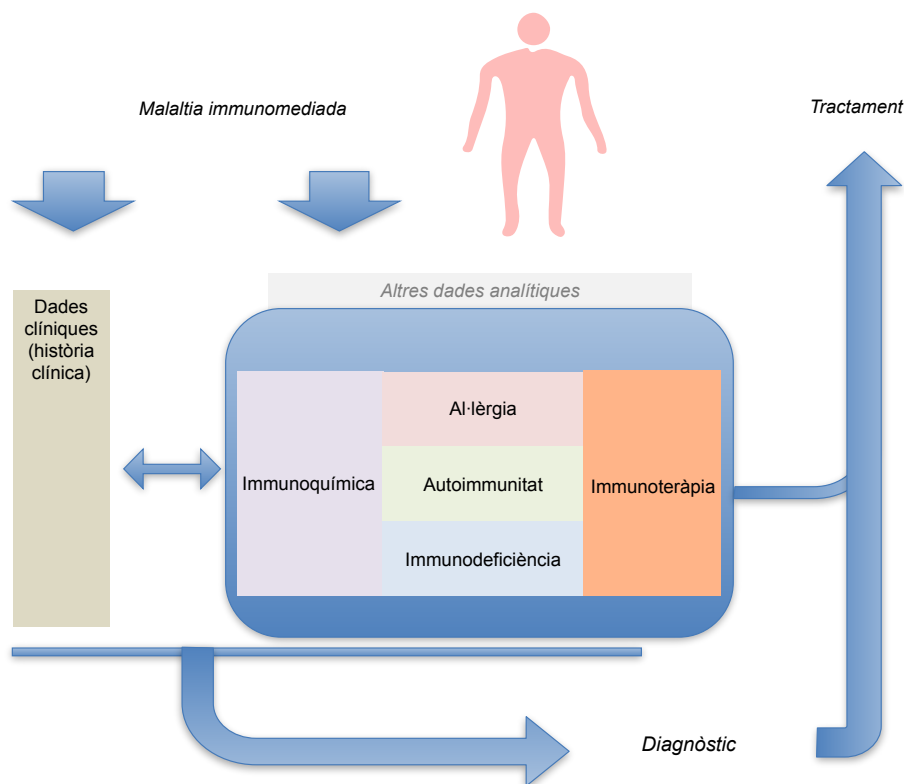
Però potser els aspectes més nous dels estudis diagnòstics de l'autoimmunitat tenen a veure amb la valoració d'elements cel·lulars de la resposta immunitària: a) Hi ha dades clares que mostren la possibilitat de detectar de manera diagnòstica limfòcits T específics d'antigen (principalment CD4+, que reconeixen pèptids d'autoantigens en el context de les molècules HLA de classe II amb les quals des de fa temps ja es coneix associació HLA-malaltia). Així, emprant «tetràmers de HLA» (Nepom, 2012) (molècules solubles de HLA + pèptids) de HLA-DQ2 amb pèptids desaminats de la gliadina ha estat possible demostrar la presència de limfòcits T específics d'antigen en pacients celíacs (Brottveit *et al.*, 2011). També en pacients diabètics s'ha definit la possibilitat de detectar anti-GAD65 (l'autoantigen descarboxilasa 65 de l'àcid glutàmic) (Danke *et al.*, 2005) i en artritis reumatoide enfront a pèptids citrulinats (James *et al.*, 2010). b) En el camp de la resposta de limfòcits B, també s'ha definit la possibilitat de detectar limfòcits B circulants productors d'autoanticossos (Kuwana *et al.*, 2014), però tota aquesta metodologia cel·lular encara no arribat a la pràctica diagnòstica habitual, tot i que sembla el pas següent a fer, més enllà de la detecció d'autoanticossos en sèrum.

Immunoquímica

La part més clàssica de la immunopatologia ha estat la determinació dels components moleculars solubles que es poden definir en el sèrum dels pacients. Això és el que es coneix com a «immunoquímica». La quantificació d'immunoglobulines, citocines o factors del complement són els assajos diagnòstics més generals i senzills de totes les proves diagnòstiques en immunopatologia, però aquesta senzillesa no exclou que en alguns casos siguin determinacions imprescindibles. Junt a la «quantificació» (saber quant n'hi ha), la immunoquímica també desenvolupa la «tipificació» (saber si hi ha variants) dels components que siguin rellevants (per exemple, les immunoglobulines en tumors productors d'aquestes proteïnes, com els mielomes i altres síndromes limfoproliferatives B) i alguns «estudis funcionals». En tot cas la base d'aquests mètodes no ha variat gaire en la darrera dècada i els avenços en aquesta àrea s'han centrat principalment en l'automatització de processos en molts casos molt manuals i en un futur no gaire llunyà és previsible que les valoracions integrades de dades multiparamètriques (incloent-hi de vegades estimulacions de la sang del pacient) (Duffy, 2014) siguin elements d'ajuda diagnòstica rellevant per manejar correctament les malalties immunomediades.

Al·lèrgia

L'al·lèrgia és un dels grups de malalties immunomediades que més està incrementant el nombre de pacients en les darreres dècades. La immunologia diagnòstica aplicada a l'al·lèrgia (immunoal·lèrgia) ha estat i és un dels elements fonamentals per definir aquests quadres, que cal recordar que si es generalitzen (anafilaxi) poden comportar la mort del pacient. Centrant-nos en el camp del diagnòstic, les clàssiques determinacions d'IgE específiques enfront a al·



↑ Figura 1. Esquema del procés de maneig de pacients amb malalties immunomediades a través de la immunopatologia entesa com una aproximació diagnòstica principal i secundàriament associada a la immunoteràpia corresponent.

lèrgens complets (extractes de substàncies complexes, multimoleculars, com els àcars de la pols, els pòl·lens de plantes o els productes que produeixen al·lèrgia alimentària), tot i mantenir-se encara en la pràctica diària, han donat pas a les determinacions del que es coneix com a *al·lèrgia molecular*. En aquests moments la determinació d'IgE amb components moleculars (les IgE que reconeixen molècules concretes, dianes principals de la resposta al·lèrgica) (Melioli *et al.*, 2013) permet definir de manera més precisa la resposta dels pacients (Hage i Pauli, 2014). Aquesta precisió més gran és especialment rellevant davant polireactivitats, una situació freqüent en molts al·lèrgics. L'estudi molecular està permetent més dissecció de la resposta al·lèrgica, i defineix que en alguns casos la polisensibilització detectada en els estudis amb extractes complets es tracta en realitat de reactivitats creuades de components moleculars comuns. La transcendència d'aquest fet és molt rellevant, ja que alhora de permetre entendre com evoluciona la polisensibilització i la típica reactivitat creuada de molts pacients, els estudis amb components permeten definir la importància relativa de quins elements realment poden ser dianes per als tractaments de dessensibilització de les al·lèrgies. En aquest sentit és especialment rellevant la implantació de la metodologia de microxips, que, desenvolupada per a la identificació d'epítops, ha arribat a aplicar-se per a la valoració de resposta enfront de components en el que ja és una plataforma diagnòstica habitual per a l'estudi d'aquests polisensibilitzats (Passalacqua *et al.*, 2013). Sembla lògic que aquesta metodologia semiquantitativa s'estengui fins a arribar a un panell ampli de determinacions, tot i que les diferències de sensibilització entre els països en què les respostes al·lèrgiques moleculars són clarament diferenciables (per exemple, hi ha sensibilitzacions clarament diferenciables entre la zona nord d'Europa i els països del sud) obligarà a una individualització d'aquests components per «regions al·lèrgiques». Els cos-

tos i la preponderància del mercat dels països del centre i nord d'Europa fa que aquesta diferenciació no s'hagi produït encara.

Una altra eina diagnòstica que s'ha revalorat en poder aplicar eines de citometria més estandarditzables (abans suposava mesurar mediadors cel·lulars postestimulació combinant cultius amb ELISA o altres mètodes bioquímics) és el test d'activació de basòfils (TAB), en el qual els basòfils de la sang dels individus al·lèrgics són enfrontats als al·lèrgens, i es mesura la capacitat d'activació específica d'aquests basòfils. Aquesta metodologia, tot i reservant-se encara a laboratoris amb capacitat per a proves cel·lulars, ha arribat a ser l'estàndard principal en determinats estudis en què per peculiaritats dels al·lèrgens o de la resposta, la determinació d'IgE específica és poc útil. En aquest sentit, els TAB són útils per diagnosticar al·lèrgia a medicaments (Sanz *et al.*, 2009) i poden ser un medi *in vitro* alternatiu al clàssic test de provocació que clínicament es pot arribar a fer sobre el pacient, tenint en compte que els riscos d'un test *in vivo* com el de provocació són clarament menors en el TAB, que és un test *in vitro*.

Resposta antiinfecciosa

Tot i que en general els estudis de la resposta antiinfecciosa es vehiculen en paral·lel a la valoració del microorganisme des dels laboratoris de microbiologia (com s'ha fet durant molts anys amb la serologia enfront a bacteris, virus o altres microorganismes que presenten dificultats de cultiu), en els darrers anys els laboratoris d'immunologia n'han introduït també a través d'assajos cel·lulars, molts relacionats amb l'estudi de les immunodeficiències (vegeu l'apartat que segueix sobre aquest grup de malalties immunitàries). En tot cas, la valoració de la resposta cel·lular del sistema immunitari s'ha consolidat en un petit grup de valoracions diagnòstiques, com és el cas de la resposta enfront als antigens de *Mycobacterium tuberculosis* a través de la tècnica d'ELISPOT que permet quantificar el nombre de limfòcits T efectors quant a la mesura de la producció d'interferó gamma enfront als antigens. Actualment l'ELISPOT de limfòcits T enfront d'aquests antigens de la tuberculosi (l'estudi es coneix amb l'acrònim de T-SPOT) permet detectar infeccions latents quan altres estudis no resulten prou esclaridors amb vista al diagnòstic (Redelman-Sidi, 2013).

Immunoteràpia

Sens dubte aquesta és una de les àrees més rellevants en el camp de la immunologia clínica i inclou tant els elements de monitoratge de les diverses immunoteràpies com el desenvolupament des del laboratori de noves eines terapèutiques. En aquest article no es comenta més extensament aquest punt, ja que mereix un desenvolupament propi en una de les revisions que apareixen en aquest mateix monogràfic. En tot cas sí que es vol deixar constància de l'habitual integració d'aquestes aproximacions, que sovint sobrepassen els àmbits diagnòstics, però que formen part ineludible de la tasca d'un laboratori d'immunologia assistencial.

Immunodeficiències

Possiblement els dèficits del sistema immunitari (entesos ja no solament com a dèficits funcionals, sinó també com a qualsevol defecte que canviï la funció d'una o diverses molècules o poblacions cel·lulars relacionades amb

.....
 → **Taula 1.** Principals autoanticossos (AutoAcs) basats en la 3a edició de *Autoantibodies* (Shoenfeld *et al.*, 2014) amb especificitats concretes i les malalties que s'hi troben associades. AR, artritis reumatoide; CBP, cirrosi biliar primària; DM-I, diabetis mellitus tipus I; ED, esclerodèrmia; ES, esclerosi sistèmica; GN, glomerulonefritis; LES, lupus eritematosós sistèmic; SdS, síndrome de Sjögren; GW/P, glicina-triptòfan/processament.

el sistema immunitari) són el conjunt d'afeccions que més canvis han incorporat al procés diagnòstic de malalties immunitàries. Junts al *boom* de les immunodeficiències secundàries, abanderades per la infecció pel VIH (que

Agrupació d'AutoAcs	Especificitat	Malaltia
AutoAcs antinuclears (ANA)	DNA de doble cadena (dsDNA) Nucleosomes Histones Ribonucleoproteïna U1 (U1RNP) Sm Ro/SSA La/SSB Topoisomerasa I (SCL 70) Centròmer PM/Scl Nuclis neuronals tipus 1 (Hu)	LES (AutoAcs d'alta afinitat) LES (especialment quadres actius) LES (formes induïdes per fàrmacs) Quadres sistèmics més enllà del lupus LES LES i SdS SdS i lupus neonatal ES difusa i cutània ES i Raynaud Polimiositis/ED Síndrome paraneoplàstica neurològica
AutoAcs antiestructures o anti factors biològics	Cossos GW/P Complex de Golgi p53 HLA-E Actina Fibril·larina (AFA) IFI16	Atàxia/neuropaties, SdS, LES i CBP. Diversos (AR, LES, Wegener...) Tumors amb sobreexpressió de p53 Càncer i trasplantats al·logènics Hepatitis autoimmunitària ED difusa, LES i Raynaud primari ES, LES, SdS i sd antifosfolipídica primari
AutoAcs anticito-plasma de neutròfils (ANCA)	Proteïna 3 Mieloperoxidasa	Granulomatosis amb poliangiïtis (Wegener) Poliangiïtis microscòpica, GN idiopàtica
AutoAcs anticardíacs	<i>Heat shock proteins</i> (HSP) Antimiocardi (AMCA)	Diversitat de malalties (diverses lesions/inflamacions, aterosclerosis) Lesions miocàrdiques (infart)
AutoAcs relacionats amb al·lèrgia	Anti-IgE Anti-IgER	Urticària crònica i dermatitis atòpica Urticària crònica
AutoAcs anticomponents endocrins	Antiadrenals Insulina IA-2 (ICA512) Descarboxilasa de l'àcid glutàmic (GAD65)	Fallida oàrica prematura i Addison DM-I en els primers mesos del diagnòstic DM-I en els primers mesos del diagnòstic DM-I en els primers mesos del diagnòstic
AutoAcs anticomponents hepàtics i gastrointestinals	Antigen hepàtic soluble (SLA) LC-1 (<i>liver cytosol type 1</i>) Mitochondrial M2 Transglutaminasa	Hepatitis autoimmunitària Hepatitis autoimmunitària Cirrosi biliar primària Malaltia celiaca
AutoAcs anti-components hematològics	Factors de coagulació Complex PF4/heparina Plaquetes	Coagulopaties sobrevingudes Trombocitopènia induïda per heparina Púrpura trombocitopènica idiopàtica
AutoAcs anticomponents renals	Receptor de la fosfolipasa A2 Membrana basal glomerular	Nefritis membranosa idiopàtica GN progressiva (Sd. Goodpasture)
AutoAcs anti-components del sistema nerviós	Receptor de l'acetilcolina MuSK (<i>muscle-specific kinase</i>) Glicoesfingolípids Receptor de N-metil-D-aspartat (NMDA) Receptor B de l'àcid gamma-aminobutíric (GABA)	Miastènia <i>gravis</i> Miastènia <i>gravis</i> Guillain-Barré Encefalitis autoimmunitària Encefalitis límbica
AutoAcs relacionats amb malalties reumàtiques	Pèptids citrulinats IgG (factor reumatoide) Fodrina Fosfolípids	AR AR Activitat inflamatòria, SdS Síndrome fosfolipídica primari, lupus...
AutoAcs anti-components mucocutanis	Desmogleïna (DSG) Plaquetes (BPAG1) Fosfolípids Col·lagen tipus VII	Pèmfig Pemfigoides Epidermòlisi ampul·losa o lupus ampul·lós

per si sola mereix un monogràfic específic), en aquest apartat ens referim a les immunodeficiències primàries (IDP), defectes de base principalment genètica que s'han anat ampliant en els darrers anys, des d'unes poques desenes a més de dos-cents gens que, alterats, són responsables de dèficits moleculars en el sistema immunitari —(Al-Herz, 2011), en la taula 2 expossem els principals grups i alguns exemples basats en l'actualització presentada en aquest article. Els canvis en les IDP abasten des del concepte mateix d'IDP fins als mecanismes implicats en la generació de la malaltia (Parvaneh *et al.*, 2013). Quant als canvis de conceptes, ja hem remarcat que qualsevol desviació funcional d'una molècula implicada en la funció immunitària, secundària a una alteració genètica, es considera una immunodeficiència, tot i que funcionalment puguin detectar-se increments de funció del sistema immunitari, més que no un dèficit funcional; així, junt al clàssic increment del nombre, gravetat i tipus de les infeccions (típicament es detecten microorganismes considerats oportunistes que en condicions habituals no donen malaltia) o en la susceptibilitat a desenvolupar amb més incidència tumors, en els darrers anys s'han definit immunodeficiències que no es caracteritzen per aquesta predisposició persistent al llarg de la vida a patir moltes infeccions. Així, hi ha IDP en què el defecte molecular condiciona quadres inflamatoris mantinguts. Per exemple, les síndromes autoinflamatoris, com la febre mediterrània familiar per mutació en el gen de la FMF o les síndromes autoinflamatoris associades a criopirina (CAPS, de l'anglès), en les quals les mutacions són en el gen *NLRP3/CIAS1*. En aquestes IDP els pacients pateixen les mateixes infeccions que un individu sa; també hi ha d'altres IDP en què la manca de regulació o control dels fenòmens supressors condiciona quadres autoimmunitaris o d'hipersensibilitat; per exemple, el dèficit del factor de transcripció FOXP3 (*forkhead box P3*), que determina que no hi

.....
 ↓ Taula 2. Resum de la classificació (actualitzada el 2011) de les immunodeficiències primàries segons la classificació del grup d'experts de la IUIS (International Union of Immunological Societies) (basat en Al-Herz, 2011).

hagi limfòcits T reguladors i per això no es controlin els fenòmens d'hiper-resposta, de manera que apareix una immunodisregulació amb poliendocrinopatia i enteropatia (IPEX), més que no pas infeccions. Alhora, l'aparició de quadres infecciosos amb susceptibilitat restringida a un ventall limitat de microorganismes durant un temps limitat ha fet que s'hagi encunyat el terme *noves immunodeficiències* per referir-se a aquells quadres en què no hi ha persistència al llarg del temps de diverses infeccions oportunistes de repetició (les «IDP clàssiques»). Un exemple d'aquestes «noves immunodeficiències» són els dèficits genètics en la via del TLR3 que expliquen la gran majoria de les encefalitis per virus de l'herpes tipus I en l'infant, sense que hi hagi més incidència de patir altres infeccions, i a més habitualment restringida a un únic episodi en tota la vida del pacient. Tot i que la freqüència poblacional encara fa que una per una s'hagin de comptar com a malalties rares, les «noves immunodeficiències» han trencat el concepte clàssic d'IDP. Fins i tot algun investigador (Casanova i Abel, 2007) ha arribat a postular que no és inversemblant plantejar que les «rarses» són els veritables immunocompetents (els que no pateixen malalties per infeccions que a altres sí que fan emmalaltir), i que per tant la majoria de la població tenim determinats genèticament algun o alguns components del sistema immunitari que no funcionen del tot convenientment, i per tant «tots som d'alguna manera immunodeficients». Amb una quantitat estimada de més de tres mil gens involucrats en la resposta immunitària i la possibilitat de mutacions amb pèrdua o guany de funció, sembla lògic pensar que el nombre d'immunodeficiències seguirà creixent en els propers anys (Conley *et al.*, 2011).

Les IDP han estat i segueixen sent elements centrals en el desenvolupament de noves eines de diagnòstic en immunopatologia. Ja hem comentat la importància de les proves funcionals cel·lulars per crivellar altres malalties, però és en el camp de les immunodeficiències on més assajos s'han desenvolupat. Així, la valoració de la capacitat de senyalització amb antagonistes dels TLR ha estat i és una eina imprescindible per avaluar determinats dèficits de la via innata, així com els assajos per detectar dèficits de la capacitat oxidativa

Grup d'IDP	Principals subgrups	Exemples de gens afectats
1. T i B (combinades)	SCID T-B+ SCID T-B- Síndrome d'Omen Altres combinades	CD132, CD127, JAK3, CD3... ADA, AK2, DNA-PKcs... RAG1, RAG2, Artemis... PNP, CD8, ZAP70, TAP1, CIITA...
2. Altres síndromes ben definides amb immunodeficiència	Síndrome de Wiskott-Aldrich i defectes de reparació de DNA Defectes tímics i displàsies ossies. Síndromes d'hiperIgE VODI, DKC i IKAROS	WAS, ATM, NBS1, BLM, DNMT3B, PMS2, RNF168... TBX1, RMRP, SMARCAL1... STAT3, TYK2, DOCK8, STAT1... SP110m DKC1, NOLA2, NOLA3, TERC, TERT, TINF2, IKAROS
3. Predominantment d'anticossos	Reducció de tots els isotips amb defecte en limfòcits B Reducció d'almenys dos isotips i B normals o poc reduïdes (IDVC) Síndromes d'hiperIgM Isotips i altres	BTK, Cadena pesada μ , lambda5, CD79a, CD79b, BLNK... ICOS, CD19, CD81, CD20, TACI, BAFFR, LRBA... CD154, CD40, AICDA, UNG... Cadena κ , la majoria gens desconeguts
4. Desregulacions immunitàries	IDP amb hipopigmentació FHL Síndromes limfoproliferatives (amb autoimmunitat o sense) Síndromes amb autoimmunitat	LYST, RAB27A, AP3B1... PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2... SH2D1A, XIAP, FAS, FASL, CASP10, CASP8, NRAS... AIRE, FOXP3, CD25, ITCH...
5. Disfunció fagocítica	Defectes de la diferenciació neutrofílica Defectes de motilitat i adhesió Defectes de la capacitat oxidativa MSMD Altres defectes dels fagòcits	ELANE, GFI1, HAX1, G6PC3, G6PT1, ROBLD3, TAZ, COH1... INTGB2, FUCT1, KINDLIN3, RAC2, ACTB, FPR1, CTSC, SBDS... CYBB, CYBA, NCF1, NCF2, NCF4... IL12RB1, IL12B, IFNGR1, IFNGR2, STAT1, CYBB... IRF8, GATA2, CSF2RA...
6. Altres defectes de la immunitat innata excepte complement	Via TIR (TLR i receptor de IL1) Encefalitis per virus herpes simple Predisposició a infeccions fúngiques i candidiasi mucocutània crònica Altres (susceptibilitat a HPV i tripanosomiasi)	NEMO, IKBA, IRAK4, MYD88... TLR3, TRAF3, TRIF, UNC93B1... CARD9, IL-17RA, IL-17F, STAT1... CXCR4, EVER1, EVER2, APOL-L...
7. Malalties autoinflamatoris	Defectes que involucren l'inflamosoma Defectes que no involucren l'inflamosoma directament	MEFV, MVK, CIAS1... TNFRSF1A, IL10, IL10RA, IL10RB, PSTPIP1, NOD2, LPIN2, IL1RN...
8. Deficiències del complement	Factors del complement, reguladors del complement i receptors del complement	C1 a C9, factor D, PFC, CFI, CFH, MASP1, CL-K1, MASP2, CD46, CD59, PIGA, FCN3...

FHL, limfocitosis hemofagocítica familiar; IDVC, immunodeficiència variable comuna; MSMD, susceptibilitat mendeliana a micobacteris; SCID, immunodeficiència combinada greu.

o fagocítica dels neutròfils són ja eines habituals que ha de tenir un laboratori d'immunologia que vulgui diagnosticar immunodeficiències. En alguns casos, quan els quadres són «catastròfics» (com les limfocitosis hemofagocítiques que necessiten assajos per valorar la capacitat citotòxica o de desgranulació), aquests assajos obliguen a una valoració ràpida que no pot acceptar retards diagnòstics. En tot cas hi ha propostes algorítmiques que permeten racionalitzar l'ordre d'abordatge dels estudis amb l'objectiu de permetre un diagnòstic acurat (Bousfiha *et al.*, 2013).

Possiblement és en el camp de la genètica on els espectaculars avenços tècnics d'aquesta àrea més han repercutit en el desenvolupament del coneixement de les immunodeficiències. Les tècniques d'ultraseqüenciació (o seqüenciació de nova generació, NGS) han permès definir més fàcilment noves mutacions i nous gens mutats, així com la presència de mutacions somàtiques en la base molecular d'alguns defectes (especialment els autosòmics dominants) o fins i tot en la capacitat de transmissió dels progenitors a pacients que eren considerats «mutants *de novo*», quan en realitat una part de la línia germinal de l'antecessor ja tenia la mutació (mosaicisme en els pares). Aquest aspecte, més enllà de l'interès acadèmic, té transcendència en el consell genètic dels progenitors, ja que si en una mutació *de novo* en un pacient el missatge envers els pares és que no hi ha més risc per a un futur fill, els quadres de transmissió vertical de mutacions amb mosaicisme en línia germinal sí que impliquen cert risc de transmissió de la mutació a la descendència i, per tant, que es repeteixi la malaltia (Alsina *et al.*, 2013). Estem, doncs, davant d'un fenomen transcendent per a unes malalties que es poden beneficiar de la capacitat de seqüenciació massiva de la NGS i que fan que la NGS s'hagi ja incorporat com a eina dels laboratoris de diagnòstic immunitari.

També cal remarcar que s'han produït avenços importants en el diagnòstic perinatal de les immunodeficiències, i ja són diversos els països que dins dels seus protocols de cribatge de malalties metabòliques i genètiques han introduït el cribatge de nivells d'ADA (adenosina-desaminasa) (Marca *et al.*, 2014) o de TREC (cercles d'escissió del receptor de limfòcits T) (Puck, 2011) per detectar en els primers dies postpart els quadres d'immunodeficiència combinada greu (SCID) dels anomenats «nens bombolla», que tenen un bon tractament en el transplantament de progenitors hematopoètics amb millors resultats com més aviat es trasplantin.

Un últim aspecte que volem tractar en relació amb les IDP és que fa uns anys el concepte era que una mutació genètica condicionava un fenotip clínic molt concret, i per tant el compliment estricte del fenotip clínic era condició *sine qua non* per abordar un estudi d'un gen. Actualment es considera un fet patent que hi ha una diversitat en el fenotip clínic de gens afectats per mutacions (Al-Herz i Notarangelo, 2012). Així, hi ha mutacions hipofuncionants i hiperfuncionants d'un mateix gen que comporten quadres clarament oposats (per exemple, les mutacions clàssiques de STAT-1 estan en la base d'immunodeficiències amb susceptibilitat mendeliana a micobacteris, però quan la mutació comporta un canvi d'increment de la funció definim un quadre de

candidiasi mucocutània crònica). Però fins i tot la mateixa mutació mostra penetrància variable de la malaltia (per exemple, la mutació homozigòtica de E52del de MyD88 comporta que un determinat pacient pateixi greus infeccions per bacteris piògens que fins i tot en poden comprometre la vida, mentre que un germà amb la mateixa mutació també en homozigosi pràcticament cal considerar-lo sense malaltia). La variable càrrega genètica i l'experiència antigènica dels individus pot arribar a comportar comportaments clínics diferents, i per tant actualment, si bé els fenotips clínics es consideren valuosos en l'avaluació d'un immunodeficient, no són ja excel·lents amb vista a precisar un diagnòstic concret.

De tot el que s'ha comentat en aquesta revisió fàcilment es desprèn que els avenços en el coneixement, diagnòstic i fins i tot tractament de les malalties immunomediades donen consistència a una de les àrees biomèdiques en què més aportacions s'estan fent en les darreres dècades. La immunopatologia entesa com l'àrea de suport al diagnòstic per a totes aquestes malalties és, doncs, una de les activitats analítiques més canviant i revolucionària que necessita un coneixement específic i integrat que només els especialistes en immunologia formats de manera reglada poden aportar. Altres especialistes poden ser molt valuosos (enginyers, tecnòlegs), però sempre des d'un punt de vista complementari al que només els especialistes en immunologia poden aportar de manera integral i sistemàtica. Com en la majoria d'àmbits, en què l'obtenció massiva d'informació està sent possible i es fa realitat, la integració d'aquesta infinitat de dades immunitàries esdevé un dels reptes que cal abordar (Duffy *et al.*, 2014). Ja hi ha algunes lloables propostes en què la informatització per al maneig d'aquestes dades té un paper fonamental (Kidd *et al.*, 2014). És possible que aquest nou abordatge canviï l'estat de moltes de les «certeses» que ara tenim i que a través del maneig massiu i organitzat de la informació s'aconsegueixi un nivell de precisió diagnòstica i terapèutica que ara només podem imaginar. El que sembla evident, doncs, és que cal entendre que en un futur immediat, sense una immunopatologia convenientment implantada en un sistema sanitari ben estructurat, serà difícil precisar diagnòstics de malalties immunomediades i que la qualitat assistencial del maneig de tots aquests pacients serà només òptima si es conjunta en un sistema diagnòstic integrat que avaluï la immunocompetència dels pacients.

Agraïments

A tot el Servei d'Immunologia del Centre de Diagnòstic Biomèdic de l'Hospital Clínic i a la Secció d'Immunoal·lèrgia de l'Hospital Sant Joan de Déu, que en darrer terme són els que han de permetre l'activitat que al voltant de la immunopatologia desenvolupem en un únic objectiu, els pacients. Aquesta activitat es basa en gran part en activitat diagnòstica i de recerca que està suportada també per l'Institut de Salut Carles III amb la col·laboració dels fons FEDER a través de beques com PI10/01404, PI13/00676, PI12/01990 o PEI13/00033.

Bibliografia

- AL-HERZ, W. [et al.] (2011). «Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency». *Front. Immunol.*, 2: 54.
- AL-HERZ, W.; NOTARANGELO, L. D. (2012). «Classification of primary immunodeficiency disorders: one-fits-all does not help anymore». *Clin. Immunol.*, 144 (1): 24-25.
- ALSINA, L. [et al.] (2013). «Massively parallel sequencing reveals maternal somatic IL2RG mosaicism in an X-linked severe combined immunodeficiency family». *J. Allergy Clin. Immunol.*, 132 (3): 741-743.e2.
- BOUSFIHA, A. A. [et al.] (2013). «A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside». *J. Clin. Immunol.*, 33 (6): 1078-1087.
- BROTTVEIT, M. [et al.] (2011). «Assessing possible celiac disease by an HLA-DQ2-gliadin tetramer test». *Am. J. Gastroenterol.*, 106 (7): 1318-1324.
- CASANOVA, J. L.; ABEL, L. (2007). «Primary immunodeficiencies: a field in its infancy». *Science*, 317 (5838): 617-619.
- CONLEY, M. E. [et al.] (2011). «Definition of primary immunodeficiency in 2011: a “triad” among friends». A: Casanova, I. [et al.] (ed.). «The year in human and medical genetics: inborn errors of immunity». *Ann. NY Acad. Sci.*, 1238: 1-6.
- DANKE, N. A. [et al.] (2005). «Comparative study of GAD65-specific CD4+ T cells in healthy and type 1 diabetic subjects». *J. Autoimmun.*, 25 (4): 303-311.
- DUFFY, D. [et al.] (2014). «Functional analysis via standardized whole-blood stimulation systems defines the boundaries of a healthy immune response to complex stimuli». *Immunity*, 40 (3): 436-450.
- GRAUS, F.; DALMAU, J. (2012). «Paraneoplastic neurological syndromes». *Curr. Opin. Neurol.*, 25 (6): 795-801.
- HAGE, M. van; PAULI, G. (2014). «New vaccines for mammalian allergy using molecular approaches». *Front Immunol.*, 5: 81.
- JAMES, E. A. [et al.] (2010). «HLA-DR1001 presents “altered-self” peptides derived from joint-associated proteins by accepting citrulline in three of its binding pockets». *Arthritis Rheum.*, 62 (10): 2909-2918.
- KIDD, B. A. [et al.] (2014). «Unifying immunology with informatics and multiscale biology». *Nat. Immunol.*, 15 (2): 118-127.
- KUWANA, M. [et al.] (2014). «Detection of circulating B cells producing anti-GPIIb autoantibodies in patients with immune thrombocytopenia». *PLOS One*, 9 (1): e86943.
- MARCA, G. la [et al.] (2014). «The inclusion of ADA-SCID in expanded newborn screening by tandem mass spectrometry». *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 25 (88): 201-206.
- MELIOLI, G. [et al.] (2013). «Component-resolved diagnosis in pediatric allergic rhinoconjunctivitis and asthma». *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 13 (4): 446-451.
- NEPOM, G. T. (2012). «MHC class II tetramers». *J. Immunol.*, 188 (6): 2477-2482.
- PARVANEH, N. [et al.] (2013). «Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story». *J. Allergy Clin. Immunol.*, 131 (2): 314-323.
- PASSALACQUA, G. [et al.] (2013). «The additional values of microarray allergen assay in the management of polysensitized patients with respiratory allergy». *Allergy*, 68 (8): 1029-1033.
- PUCK, J. M. (2011). «The case for newborn screening for severe combined immunodeficiency and related disorders». *Ann. NY Acad. Sci.*, 1246: 108-117.
- REDELMAN-SIDI, G.; SEPKOWITZ, K. A. (2013). «IFN- γ release assays in the diagnosis of latent tuberculosis infection among immunocompromised adults». *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 188 (4): 422-431.
- SANZ, M. L. [et al.] (2009). «Basophil activation tests in the evaluation of immediate drug hypersensitivity». *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 9 (4): 298-304.
- SHOENFELD, Y. [et al.] (ed.) (2014). *Autoantibodies. 3rd edition*. Oxford: Elsevier BV.