

NOVETATS EN LA IMMUNODERMATOLOGIA 1978

JOSEP M. DE MORAGAS

ANTÍGENS ANTIPLASMÀTICS EN LES CÈL·LULES EPIDÈRMiques. — BYSTRYN i FRANCES, de l'Escola de Medicina de la Universitat de Nova York, estudien la presència d'antígens en l'epidermis, mitjançant immunoflorescència, tres tipus d'antígens citoplàsmics. El primer, U-CYT, és present a les capes superiors de l'epidermis. El segon, el BCL antigen, és present a les capes basals, i el tercer, el G-CYT antigen, en totes les capes. Aquests antígens són teixits específics. L'U-CYT i el BCL desapareixen en l'epitelioma basocellular i en els epiteliomes espinocel·lulars, mentre que el G-CYT apareix en totes les formes. Els tres es troben en les queratoacantomes, queratosis seboreiques i psoriasis.

DERMATITIS DE CONTACTE. — LEWIS i DATNER, del General Cancer Institute, Bethesda, Maryland, estudien la hipòtesi de JERNE la qual sosté que vigilància i radi d'acció del sistema immune venen predeterminats pels antígens d'histocompatibilitat de l'hoste a nivell de la immunitat cel·lular. Els autors, que han emprat conreus de limfòcits humans, prèviament sensibilitzats a antígens dinitrofenilats específics per a dinitroclorobenzè, demostren que la resposta d'aquests conreus és accelerada en usar cèl·lules autòlogues o cèl·lules alogèniques en relació amb els antígens d'histocompatibilitat presents a la superfície d'aquestes cèl·lules.

PRYSTOWSKY i col·laboradors, del departament de Dermatologia de la Universitat de Califòrnia, San Francisco, efectuen un estudi prospectiu de la població el qual inclou 1.158 voluntaris, procedents del públic en general. Els resultats de l'estudi indiquen que la dermatitis de contacte apareix amb xifres exagerades quan la població estudiada correspon a un Centre Mèdic. En l'estudi obtenen reaccions positives al níquel en el 5,8 %, neomicina 1,1 %, etilendiamina 0,43 % i benzocaïna 0,17 %, en l'estudi de la població general. Quan comparen aquest grup

amb un dels 127 pacients que procedeixen d'una clínica de dermatitis de contacte, l'11 % tenen resultats positius al níquel, el 7,9 % a la neomicina, el 3,9 % a l'etilendiamina i l'1,6 % a la benzocaïna.

PSORIASI. — KRUEGER, de la Universitat d'Utah, estudia la producció d'una limfoquina per cèl·lules mononuclears que procedeixen de psoriasi coneguda com a factor inhibitori de la proliferació cel·lular. Aquests experiments mostren que la producció d'aquesta limfoquina és aproximadament la meitat del que es considera normal en els psoriàsics. L'autor suggereix que és possible de correlacionar la malaltia amb la producció insuficient del factor inhibidor de la proliferació cel·lular per les cèl·lules mononuclears procedents de psoriàsics.

L. E. KIMBERLY i col·laboradors, del National Institute of Health, Bethesda, Maryland, estudien l'eliminació de prostaglandines a través del ronyó dels malalts afectats de Lupus eritematós sistèmic, i troben xifres elevades d'eliminació que poden reflectir inflamació renal, a causa de nefritis per immunocomplexos.

FAUCI i col·laboradors, del National Institute of Health, Bethesda, Maryland, estudien 38 malalts de lupus eritematós sistèmic i tracten de determinar la natura del defecte immunoregulator en el lupus eritematós. En aquests malalts troben, a més d'una limfocitopènia T absoluta, una diferència quantitativa i proporcional d'una subpoblació de cèl·lules T posseïdores d'un receptor per a la porció Fc de la IgG. Aquesta població cel·lular T ha estat prèviament demostrat que és el grup de cèl·lules supressores en la producció d'IgG intracitoplàsmica pel mitogen pokeweed. Potser aquest és el moment de dir que les cèl·lules T amb un receptor per a la porció Fc de la IgM són les cèl·lules helper o les que ajuden a la producció d'immunoglobulines que apareixen normals en el lupus eritematós sistèmic. A més, aquests autors troben que els malalts amb lupus eritematós sistèmic tenen un defecte en l'habilitat de produir funcions de les cèl·lules supressores sota l'activació apropiada.

PANEM, del Departament de Patologia i Dermatologia de la Universitat de Chicago, estudia la presència de complexos virals en les biòpsies cutànies de malalts afectes de lupus eritematós sistèmic. Setze biòpsies estudiades descobreixen la presència de proteïnes virals procedents de virus tipus C, en el límit dermo-epidèrmic i en les parets dels vasos. Les proteïnes virals no les troben a la pell sana de malalts amb lupus eritematós sistèmic o a les lesions de lupus eritematós discoide, psoriasi, pemfigoide ampullós o pell normal. La troballa d'antígens semblants als típics tipus C associats amb immunoglobulines en el lupus eritematós sistèmic, sostenen la hipòtesi que els complexos immunovirals participen en la patogènia de lupus eritematós sistèmic.

HOFFSTEN i col·laboradors, de la Universitat de Washington, St. Louis, Missouri, intenten trobar una resposta sobre la conveniència d'efectuar immunoteràpia supressora en la malaltia glomerular proteïnúrica. Aquesta pregunta d'introversió, quan s'intenta obtenir l'opinió dels nostres col·legues nefròlegs pel que fa al lupus eritematós sistèmic, és contestada per HOFFSTEIN mitjançant l'estudi de 65 casos, dels quals 26 mantenen una funció renal estable durant períodes d'observació que van des dels quatre mesos als cent quaranta, i en els quals no es troba cap indicació per a terapèutica immunosupressora que hagi d'ésser utilitzada exclusivament quan la funció renal disminueix progressivament amb una resposta del 59 % dels casos. En els casos que no són tractats, la funció renal es deteriora progressivament i és molt excepcional llur millora espontània.

HAMILTON, del Departament de Medicina de la Universitat de Virgínia, planteja, tal com fa PANEM, el paper dels limfòcits T portadors de receptors per a la fracció Fc de la IgG en el lupus eritematós sistèmic. Amb un enfocament experimental diferent la seva resposta és, però, la mateixa, i troba una disminució de les cèl·lules T portadores de receptors de Fc, i atribueix les anormalitats del lupus eritematós a defectes en aquesta subpoblació de limfòcits.

WINFIELDS, del Departament de Medicina de la Universitat de Virgínia, estudia serològicament els malalts amb afectació del sistema nerviós central a causa del lupus eritematós sistèmic, i tracta de trobar relacions entre afectació de sistema nerviós i alguns sistemes d'anticossos. En l'estudi que engloba 25 malalts durant 29 episodis aguts de malaltia del sistema nerviós central, l'autor no hi troba associació entre l'afectació clínica i l'apetència pel DNA natiu o la hipocomplementèmia, i sí que trobà relació amb una marcada incidència entre anticossos Anti-Sm, especialment en aquells malalts amb malaltia del sistema nerviós aïllada, en que els anticossos Anti-Sm eren positius en una freqüència del 71 %.

SJÖGREN. — LAWLEY, del National Institute of Health, Bethesda, Maryland, estudia un grup de 55 pacients afectes de la síndrome de Sjögren, malaltia autoimmunitària d'espectre clínic ampli, que varia des de la infiltració limfocítica local de les glàndules exocrines a processos limfoproliferatius disseminats. Els malalts amb la síndrome de Sjögren presenten vasculitis de la pell, músculs, nervis, ronyó. L'autor troba el 85 % d'immunocomplexos presents en aquests malalts, els quals mostren el 63,6 % de factor reumatoïdal. Hi ha una correlació positiva molt alta entre les dues troballes en els malalts en els quals hi ha la síndrome aïllada, i disminueix en aquells pacients que tenen malaltia extraglandular i encara més en aquells amb els quals coexisteix juntament amb la síndrome de Sjögren l'artritis reumatoide.

ESCLERODÈRMIA. — PERLISH i FLEISCHMAJER, del Hahnemann Medical College, Filadèlfia, Pennsilvània, estudien la suggestiva hipòtesi que els limfòcits estimulats en l'esclerodèrmia poden alliberar un factor que augmenta la síntesi de col·lagen per part dels fibroblastos. Els estudis d'aquests autors van donar resultats inconclusius, i hom aprecià l'aparició d'un factor que deprimia la síntesi de col·lagen pels limfòcits, cosa que féu sospitar la presència d'un altre factor que podria estimular aquestes síntesis.

VITTO i col·laboradors, de la Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, han estudiat el metabolisme del col·lagen en el cultiu de fibroblasts de la pell procedents de malalts amb esclerodèrmia, i han trobat una anomalia metabòlica que consisteix en la síntesi augmentada de procollàgen tipus I i II, en una proporció normal. Segons els autors aquesta anomalia pot jugar un paper en l'acumulació excessiva de col·lagen en la pell esclerodèrmica.

KOVALCHIK, de la Universitat de Colorado, Denver, Colorado, estudia la histologia renal, l'estat del sistema renina-angiotensina i la reactivitat renal vascular en l'esclerodèrmia sistèmica. En 7 pacients amb pressió arterial normal i funció renal normal se'n troba 4 amb biòpsies renals demostratives d'anomalies vasculars marcades; en les set persones es troben dipòsits de C_3 en els vasos. En el glomèrul observa un lleu augment de la matriu mesangial, o augment de la cel·lularitat en 6. Els estudis amb immunofluorescència del glomèrul van resultar negatius en dos casos i positius en cinc. D'aquests cinc casos, troba dipòsits de fibrinogen en el mesangi en dos d'ells. L'activitat de la renina del plasma era elevada en els quatre malalts amb anomalies vasculars renals, i era normal en els tres malalts amb biòpsies normals; l'aldosterona del plasma era elevada en dos dels set malalts. Les troballes d'aquest autor creiem que són de molta importància puix que indiquen que l'afectació renal histològica vascular, les anomalies hormonals i les alteracions en la resposta vascular del ronyó precedeixen el desenvolupament de la hipertensió i de la malaltia renal clínica en l'esclerodèrmia sistèmica.

MALALTIES AMPUL·LOSES. — L. A. DÍAZ, del Departament de Dermatologia de la Universitat de Michigan, Ann Arbor, Michigan, estudia la presència dels antígens del pèmfig i del pemfigoide en la saliva i l'orina. L'autor suggereix que l'antigen del pèmfig i del pemfigoide està relacionat immunològicament, i filogenèticament troba l'antigen del pemfigoide més primitiu, i és present en l'epidermis de peixos, amfibis, rèptils, aus i mamífers, mentre que l'antigen del pèmfig es troba en els ocells i els mamífers. Suggereix que durant l'evolució l'antigen del pemfigoide dóna lloc a l'antigen del pèmfig. L'autor suggereix que l'antigen del pemfigoide és un marcador de la superfície de les cèl·lules

indiferenciades basals, el qual és substituït per l'antigen del pèmfig durant la diferenciació epidèrmica.

AHMED i col·laboradors, de la Universitat de Califòrnia, Los Angeles, han ideat un model per a la síntesi de l'anticòs del pèmfig i l'han obtingut mitjançant l'estimulació de leucòcits de sang perifèrica amb el mitogen *pokeweed*. Els limfòcits sintetitzen anticòs per al pèmfig al voltant del vuitè dia de cultiu, i el mostren a través de la seva fixació a la pell normal, pell de malalt de pèmfig i esòfag de mona.

SCHILTZ i BENO MICHEL, del Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, estudien el mecanisme de l'acantolisi en el pèmfig usant un sistema *in vitro*. La incubació de cèl·lules epidèrmiques de pell humana amb anticòs de pèmfig causa la destrucció del 75 % de les cèl·lules i inhibeix l'acumulació de proteïnes novament sintetitzades en el 60 %. Segons els autors l'anticòs reacciona amb la superfície de les cèl·lules epidèrmiques i produeix un trastorn prou greu perquè l'activitat sintetitzadora de les cèl·lules s'aturi. El resultat és que la cèl·lula mor i respon alliberant enzims hidrolítics; aquest procés autolític passa en la característica cèl·lula acantolítica.

URTICÀRIA. — GLOVSKY i col·laboradors, dels Departament d'Al·lèrgia i Immunologia Molecular del Grup Mèdic Kaiser, Califòrnia, i del Johns Hopkins de Baltimore, Maryland, estudien el comportament de les anafilotoxines C3a i C5a respecte de la presència de receptors en els leucòcits. C3a es va fixar en el 100 % dels eosinòfils, en el 50 % dels basòfils, en el 20 % dels neutròfils, en el 14 % dels monòcits i a cap limfòcit. El C5a es va fixar en el 100 % de neutròfils, en el 76 % d'eosinòfils, en el 32 % de monòcits i en el 2 % de limfòcits. L'alliberament màxim d'histamina en els dos dipòsits es produí aproximadament al voltant d'un minut; el C3a es fixà preferentment als eosinòfils i els basòfils, mentre que el C5a ho féu als neutròfils i els eosinòfils; això pot explicar el paper que tenen com a moduladors de la inflamació. El coneixement de l'estructura d'ambdues anafilotoxines pot proporcionar una comprensió més àmplia en el control farmacològic dels afectes que en són adversos.

COHEN i col·laboradors, del Medical College of Wisconsin, Milwaukee, estudien un malalt amb la forma adquirida d'angioedema, clínicament molt semblant a la forma hereditària però diferenciada d'aquesta segona per la manca d'angioedema previ, els nivells normals de l'inhibidor C1 esterasa en els membres de la família. Hi ha baix nivell de C1 i, sovint, aquest apareix associat amb processos malignes hematològics. El malalt de Cohen presentava com anaplàsia adquirida un carcinoma rectal que fou extirpat sense que millorés l'angioedema i amb un edema de larinx quasi mortal. El complement hemolític total, el C3, el C4, l'inhibidor del C1 i el C1 eren tots marcadament baixos. L'admi-

nistració a aquest malalt de danazol va provocar que tots els components del complement i de l'inhibidor C1 tornessin a la normalitat en un període de 14 dies.

VASCULITIS CUTÀNIA. — MACKEL, del Medical College of Wisconsin, estudia la presència de complexos immunes en les vasculitis cutànies, mitjançant immunofluorescència directa, factor reumatoïdal monoclonal, diversos asasigs per a C11. De 45 lesions biopsiades, 33 presentaven immunocomplexos. Es van detectar immunocomplexos circulants en 21 dels 56 pacients, principalment en aquells amb vasculitis purpúria i malaltia sistèmica. Segons l'autor el sèrum del malalt amb vasculitis cutània conté immunocomplexos, la qual cosa sosté la hipòtesi que la vasculitis purpúrica representa l'expressió cutània de la malaltia per immunocomplexos.

MARDER, del Rusch Medical College de la Northwestern University de Chicago, va estudiar les precipitines per al C1q de baix pes molecular en la síndrome urticària-vasculitis hipocomplementèmica. Aquests síndromes es caracteritzen pel fet que són semblants al lupus eritematós amb urticària crònica, vasculitis cutània, símptomes sistèmics, hipocomplementèmia amb pèrdua preferentment de Cq1 i precipitines per al C1q del sèrum sembla que és la característica diagnòstica de la malaltia. Els autors anteriors identifiquen a aquesta fracció precipitínica per al C1q del sèrum com a una immunoglobulina gamma de baix pes molecular amb una activitat precipitina per al C1q igual al de la gammaglobulina humana agregada. Segons els autors aquesta precipitina per al C1q és formada per molècules d'IgG, les quals s'uneixen amb el C1q mitjançant el seu receptor per al complement Fc. Suggereixen una modificació de la IgG o un complex poc corrent antigen-anticòs.

SCHULTZ, del Departament de Medicina de la Universitat de Miami, Florida, usa el verí de la formiga tropical pseudomyrmex per tractar un malalt amb crioglobulinèmia mixta, caracteritzada per al·lèrgies greus, debilitat i púrpura, amb mala tolerància per a corticoides i clorambucil. Aquest malalt havia tingut necessitat de plasmofèresis freqüents per alleujar els símptomes. Fou tractat durant dues setmanes amb injeccions intramusculars diàries del verí de la formiga. A la setmana del tractament el malalt millorà notablement i ha romàs en remissió clínica durant sis mesos. La crioglobulina ha disminuït quatre vegades, els nivells de C3 han augmentat tres vegades i els nivells de C4 1,4 vegades, però la resta de l'anàlítica roman normal.

ODGEN i col·laboradors, de la Universitat d'Utah, Salt Lake City, Utah, estudien la funció leucocitària en la dermatitis atòpica. Els autors estudien les funcions dels limfòcits, monòcits i polinuclears en els malalts atòpics que no tenen infeccions recurrents. La majoria d'aquests malalts tenen nivells d'IgE que excedeix les 1.000 u./ml., mentre que

els normals no passen de 20 u./ml. La quimotaxi dels monòcits i la quimoluminiscència dels monòcits i els polinuclears era igual en els malalts i els controls. En canvi, la quimotaxi dels polinuclears fou del 160 % més en els malalts que no pas en els normals. En incubar els limfòcits T amb un mitogen procedent de malalts amb una èczema de poca intensitat, van demostrar una transformació del 130 % del normal, mentre que aquesta fou del 46 % del normal en els malalts amb èczema greu. La pre-incubació dels limfòcits durant 48 h. prèvies a l'estimulació amb el mitogen tornà la resposta d'aquests limfòcits a la normalitat. Alguns dels autors no van aconseguir de trobar factors circulants que poguessin augmentar o disminuir la transformació limfocitària en el sèrum. Va sorprendre el fet que malalts amb èczema de poca intensitat tinguessin una quimotaxi dels polinuclears augmentada.

RING i col·laboradors, de la Scripps Clinic and Research Foundation, La Jolla, Califòrnia, estudien el paper del complement i els mediadors vasoactius de la dermatitis atòpica. Entre 15 pacients estudiats en troben 5 en els quals els nivells de CH50 és disminuït, tres malalts mostren nivells elevats d'histamina, i aquests canvis es troben preferentment en els malalts amb èczema més greu en relació amb els nivells d'IgE. Els resultats d'aquests estudis indiquen que l'activació del complement, al costat d'un alliberament de mediadors vasoactius, pot estar implicada en la patofisiologia de la dermatitis atòpica.

ALLO i col·laboradors, de la Universitat de Michigan, estudien el mecanisme d'aparició de la diarrea en els malalts tractats amb clindamicina, que atribueixen a toxines semblants a aquelles produïdes pel *clostridium sordellii*; aquestes diarrees es poden prevenir mitjançant toxines d'origen equí per al *clostridium sordellii*, o mitjançant l'administració de vancomicina.

M. FUNGOIDE. — BERGER i col·laboradors, de la Columbia University de Nova York, van estudiar una població monoclonal de micosi fungoide composta per limfòcits, cada un dels quals amb el mateix cariotip normal. Prèviament les cèl·lules leucèmiques de la síndrome de Sézary han mostrat que pertanyen a la categoria *helper*, és a dir, limfòcits T que promocionen o ajuden a diferenciar limfòcits B en cèl·lules plasmàtiques productores d'immunoglobulina. En el cas estudiat de micosi fungoide s'ha demostrat la mateixa naturalesa per a les cèl·lules T procedents d'un tumor subcutani i serveix encara per a relacionar més la micosi fungoide o la seva fase aleuquèmica amb la síndrome de Sézary i pot explicar la producció augmentada d'immunoglobulines en alguns malalts afectes d'aquests tumors.

Director del Servei de Dermatologia,
Hospital de Sant Pau, Barcelona