

La inmunogenética en el diagnóstico de las enfermedades postvacunales del SNC

Massimo G. Montinari (*), Biagio Favoino(**), Angela Roberto(***)

DIAGNOSTIC ROLE OF IMMUNOGENETICS IN POST-VACCINE DISEASES OF THE CNS: PRELIMINARY RESULTS. MONTINARI M, FAVOINO B, ROBERTO A.

Keywords: Post-vaccine disease, HLA antigens, Autoimmune disease CNS

English Abstract: We report of 30 patients with

post-vaccine diseases of CNS and other organs who presented with the initial symptoms at the time of or immediately after vaccines. All patients were tested for Herpes virus (IgG and IgM) and tissue typing (HLA A, B, C, HLA DR-DQ) to study the relationship between the development of post-vaccine CNS diseases and those antigens

trying to show that an immunogenetic substrate (autoimmune type) is involved in demyelination processes. The comparison of our patients with normal Italian controls showed an increased presence of HLA A3 and DR-7 antigens in the former group. The occurrence of A3 and/or DR7 was observed in 22/30 patients (73.3%).

Este estudio se refiere a 30 pacientes que han recibido atención médica en la Asociación Universo Bambino, afectados de patologías del Sistema Nervioso Central (SNC) y que habían sido observados en diferentes centros hospitalarios de Italia y otros países entre abril de 1994 y octubre de 1995.

La historia de estos pacientes refería la aparición de signos clínicos relativos al SNC y al aparato digestivo, en concomitancia o inmediatamente después de la administración de diversas vacunas (polio Sabin y Salk, difteria-tétanos, sarampión, difteria, tétanos, pertussis, TBC).

La investigación se encaminó a evaluar el cuadro inmunitario de los pacientes y el papel de la inmunogenética en el diagnóstico de estas patologías, para determinar posibles factores etiopatogénicos en la aparición de las enfermedades invalidantes que presentaban los pacientes.

El minucioso estudio del brazo corto del cromosoma 6 del hombre, las características genéticas y la acción de los virus sobre el ADN en personas sujetas a vacunoprofilaxis en edad pediátrica, ha permitido evaluar una recurrencia característica de los alelos en el cuadro genético de todos los pacientes sujetos a vacunoprofilaxis, así como del ataque vírico al ADN.

Todos los pacientes fueron analizados para el virus del herpes (IgG y IgM) y tipos de tejido (HLA, A, B, C, HLA DR-DQ) con el objeto de estudiar la relación entre el desarrollo de las enfermedades postvacunales del SNC y esos antígenos, tratando de mostrar que en los procesos de desmielinización se encuentra involu-

crado un substrato inmunogenético (tipo autoinmune).

La comparación de estos pacientes con los controles italianos normales mostró una presencia incrementada de los antígenos HLA A3 y DR-7. La presencia de A3 y/o DR-7 se observó en 22/30 pacientes (73,3 %).

Las enfermedades postvacunales del SNC no han sido suficientemente estudiadas. Recientemente se ha observado la aparición de desmielinización del SNC seguida de inmunización con una recombinación de la vacuna de la hepatitis B (1). Estas observaciones han encontrado apoyo en otros investigadores que informaron de la «carencia de virus y de eosinofilia después de la recombinación de la vacuna de la hepatitis B».

Tales estudios inducen a una reevaluación de aquellos pacientes que presentan síntomas neurológicos después de una inmunización, tanto en centros italianos como de otros países europeos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron treinta pacientes durante los años 1994-1995, todos de diferentes partes de Italia, que tenían historiales de ataques que habían comenzado justo o inmediatamente después de ser vacunados. Todos ellos desarrollaron enfermedades del SNC asociadas a dermatitis, alergias a alimentos, estreñimiento y hemorragias rectales.

Ningún caso presentó signos de encefalopatía vírica debida a infecciones víricas transplacentales; todos habían permanecido asintomáticos hasta la primera dosis de inmunización. Todos los pacientes fueron examinados de enferme-

dades metabólicas, TAC, scanner, y NMR del cerebro, estudios genéticos, tipos de tejido (HLA A, B, C, HLA DR-DQ) serología vírica (CMV, EBV, VZV, HSV 1ª y 2ª), muestra de inmunoglobulina y subclases de linfocitos.

Además se realizaron otras pruebas necesarias para un diagnóstico específico. Los pacientes presentaban diagnósticos previos de epilepsia, epilepsia mioclónica, encefalopatía evolutiva, encefalopatía epileptogénica, autismo y síndromes de West y Angelman.

Los síntomas iniciales presentados después de la vacunación obligatoria incluían ataques, fiebre del heno y diarreas, síntomas de los que fueron rápidamente informados los responsables de la salud pública por los padres de los pacientes.

Estos pacientes pasaron consulta con pediatras y neurosiquiatras, quienes solicitaron EEG. A pesar de todo se reanudaron las series de vacunación, que fueron seguidas de un progresivo deterioro de las condiciones clínicas.

Los datos relativos a la frecuencia de los antígenos HLA en la población normal italiana fueron obtenidos de las 11^{as}. Jornadas-Conferencias Internacionales de Histocompatibilidad, y el análisis estadístico se obtuvo utilizando el método del *chi* cuadrado (X^2).

RESULTADOS

Los niños de entre 3 y 9 meses de edad eran los más afectados. Todos los pacientes presentaron exacerbación (*work-up*) metabólica y genética negativas. También fueron negativos los TAC, scanner y NMR cerebrales obtenidos al aparecer los primeros síntomas (Tabla 1).

Tabla 1. DATOS RELATIVOS A LOS PACIENTES ESTUDIADOS

Paciente	Sexo	Ciudad	Fecha Nacimto.	Diagnóstico	Edad de present.
V.D.	H	SALERNO	26.01.93	EPILEPSIA	3 m
S.M.	H	BARI	20.04.50	EPILEPSIA	32 años
M.P.	H	SALERNO	08.02.93	SINDROME WEST	3 m
N.M.	H	ROMA	25.07.91	EPILEPSIA	3 m
C.F.	H	LECCE	10.06.92	EPILEPSIA	8 m
V.F.	V	LECCE	19.04.91	EPILEPSIA	3 años
S.G.	H	CUNEO	31.12.91	EPILEPSIA	3 m
C.M.	H	BARI	27.03.82	EPILEPSIA	3 m
S.G.	V	MILANO	27.03.61	EPILEPSIA	30 años
G.A.	V	CASERTA	21.03.82	EPILEPSIA	3 m
M.F.	V	ROMA	01.02.79	EPILEPSIA	3 m
S.R.	H	LECCE	25.08.89	EPILEPSIA	3 m
M.S.	H	FOGGIA	13.09.92	EPILEPSIA	3 m
D.A.R.	H	NAPOLES	23.12.78	EPILEPSIA + CELIACA	3 m
S.A.	V	CAMPOBASSO	08.12.86	EPILEPSIA	3 m
S.J.	H	BARI	14.06.92	EPILEPSIA	3 m
P.L.	V	MANTOVA	09.11.76	EPILEPSIA	3 m
D.S.M.	H	LECCE	17.07.90	EPILEP. + ANGELMAN	9 m
S.L.	H	TORINO	30.08.88	EPILEPSIA	3 m
C.M.	H	BARI	28.02.92	EPILEPSIA	3 m
A.M.	H	NAPOLES	15.07.77	EPILEPSIA	3 m
M.E.	H	CAGLARI	21.12.88	EPILEPSIA	3 m
V.R.	V	LECCE	08.10.82	EPILEP. + AUTISMO	9 m
N.A.R.	H	CHIETI	10.05.60	EPILEPSIA	12 años
B.F.	H	VENEZIA	22.04.84	EPILEPSIA	3 m
V.P.	H	CAGLARI	16.12.74	EPILEPSIA	3 m
S.M.	V	TARANTO	12.06.90	EPILEPSIA	3 m
R.M.	V	PADOVA	27.05.71	EPILEP. + AUTISMO	3 m
M.G.	V	PALERMO	08.04.93	EPILEP. + WEST	3 m
R.R.	H	NAPOLES	20.11.90	SINDROME WEST	3 m

Los EEG practicados cuando aparecieron los síntomas iniciales fueron negativos en un 92% de los casos. La serología vírica apareció negativa para IgM e IgG, y positiva para EBV (73,8%), CMV (71,4%), HSV (47,6%) y VZV (21,4%) respectivamente (Tabla 2).

Todos los casos tuvieron una reducción de la sideremia, un déficit de IgA e IgG con un ligero incremento de las transaminasas (Tabla 3). El 66% de los casos sufrieron estreñimiento y un 31% presentaban proctitis con mucosidad y sangre en las heces.

El HLA A3 y el DR-7 fueron más frecuentes en pacientes con enfermedades postvacunales que en los controles normales: 43,3% vs 25% (p<0,05), y 48,3% vs 24,1% (p<0,05) respectivamente.

DISCUSIÓN

El estudio del tipo de tejido había sido solicitado para investigar una relación entre las enfermedades postvacunales del SNC y los antígenos HLA que pudiera sugerir una base inmunogenética (tipo

Tabla 2. RESULTADO DE LA POSITIVIDAD SEROLÓGICA VÍRICA

Virus	IgG (%positividad)	IgM (%positividad)
EBV	73,8	0
CMV	71,4	0
HSV	47,6	0
VZV	21,4	0

autoantígenos, en cuyo proceso está involucrado la clase IIa HLA (5). Cada interferencia con el proceso de la presentación de los antígenos puede predisponer a una enfermedad autoinmune. En estos casos puede producirse una reactivación cruzada con los antígenos de la mielina.

El estudio de las enfermedades asociadas a los antígenos HLA mostró que este sistema complejo puede sugerir una predisposición genética a varias enfermedades de etiología autoinmune.

La mayoría de las vacunas contienen en su composición Thiomersal, que ha sido la causa de los síntomas neurológicos y gastrointestinales (mayoritariamente relacionados con la vía nerviosa purínica) (6, 7). Estas acciones no están relacionadas con la dosis (8, 9, 10, 11 y 12).

Se ha observado que lo más evidente (clearest) es la especie desde un punto de vista microbiológico, y lo más destacable (highest) es la incidencia de las enfermedades autoinmunes del SNC. En apoyo

Tabla 3. ENFERMEDADES ASOCIADAS MÁS FRECUENTES Y ANOMALÍAS QUÍMICAS CONSTANTES

Enfermedades asociadas:	
Dermatitis, Alergia a alimentos, Proctitis	
Sideremia:	Disminuida
IgA:	Disminuidas
IgG:	Disminuidas
GOT:	Ligero incremento
GPT:	Ligero incremento

autoinmune) responsable de los procesos de desmielinización (4).

Los alelos del sistema HLA tienen un polimorfismo genético elevado y herencia autosomal dominante.

La combinación de alelos en diferentes loci de un cromosoma se denomina haplotipo o gen complejo. En las regiones HLA hay miles de posibles haplotipos. El problema de similitud molecular está relacionado con la discriminación entre los autoantígenos y no-

de esta tesis está el hecho de que las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en los países donde las vacunas son utilizadas frenéticamente (wildly), en las así llamadas «comunidades limpias».

Este estudio sugiere que la investigación sobre los alelos A3 y DR-7 puede detectar pacientes con riesgo de enfermedades autoinmunes. El Thiomersal induce modificaciones en los aminoácidos al presentar proteínas antígenas; esta acción podría explicar que la toxicidad sea independiente de la dosis (8, 9, 10, 11 y 12).

Los autores del presente estudio creemos que éste puede ser también de ayuda para investigar la etiopatogénesis de otras enfermedades autoinmunes. ○

(*) Presidente de Associazione Universo Bambino, Per la Prevenzione, Diagnosi e Terapia delle Malattie del Bambino, Tutela dell'Infanza e della Maternità. Via Canestrelle, 27. Bari, Villaggio Copiana, Italia. Tel. 80-5054101, 5054475. Fax: 80-5054475.

(**) Servizio di Tipizzazione Tessutale e Trapianti d'Organo. Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari, Italia. (***) Ambulatorio di Virologia. Azienda Ospedaliera Policlinico di mBari, Italia.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) L. HERROELEN, J. DE KEYSER, G. EHINGER: *Central-nervous system demyelination after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine*. Lancet, 338: 1174-75, 1991.
- 2) A.P. BREZIN, M. LAUTIER-FRAU, M. HAMEDANI, O. ROGEAUX: *Perdita di visus e eosinofilia dopo vaccino ricombinante anti epatite B*. The Lancet (ed. it.) Vol. 2°, abril 1994.
- 3) A. SVEJGARD, P. PLATZ, L.P. RYDER: *Immunology*. Rev. 70: 193; 1983.
- 4) V. CALDER, S. OWEN, C. WATSON et al.: *Immunology today*, 10: 99; 1989.
- 5) G. LAURENTACI, B. FAVOINO: *Immunogenetica e malattie HLA Associate*. Dedalo Litostampa Bari, 1991.
- 6) M.G. MONTINARI: *La base fisiopatologica della stipsi ostinata e dell'encopresi in età pediatrica: l'impiego dei gangliosidi bovini nel loro trattamento (osservazioni su 40 casi)*. XXIII Congresso della Società Italiana di Chirurgia Pediatrica, Padova, 1-3 octubre 1987.
- 7) M.G. MONTINARI: *The use of bovine gangliosides for treatment of chronic constipation with encopresis in children (observation and treatment of 58 patients 1983-1990)*. Moscú, 1991.
- 8) L. MIGLIORE, M. NIERI: *Evaluation of twelve potential aneuploidogenic chemicals by the in vitro human lymphocyte micronucleus assay*. Toxic in Vitro, Vol. 5, n° 4, pp. 325-336, 1991.
- 9) I. SHRANA, A. DI SIBIO, A. LOMI, V. SCARCELLI: *C. Mitosis and numerical chromosome aberration analyses in human lymphocytes: 10 known or suspected spindle poisons*. Mutation Research, 287: 57-70, 1993.
- 10) B.M. MILLER, I.D. ADLER: *Aneuploid induction in mouse spermatocytes mutagenesis*. Mutagenesis, Vol. 7, n°1 pp. 69-76; 1992.
- 11) R. GUDI, JING XU, A. THILAGAR: *Assessment of the in vivo aneuploidy/Micronucleus assay in mouse bone marrow cells with 16 chemicals*. Environm Molec Mutagen 20: 106-116, 1992.
- 12) ILSE-DORE ADLER: *Synopsis of the in vivo results obtained with the 10 known or suspected aneugens tested in the CEC collaborative study*. Mutation Research. 287: 131:137, 1993.