

## Caso Clínico

# ENFERMEDADES AUTOINMUNES EN FAMILIARES DE PRIMER GRADO

Zoilo Morel Ayala<sup>1,2,3</sup>, Giuliana Cattivelli<sup>4</sup>, Natalia Cabrera<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Asunción. Facultad de Medicina. Cátedra y Servicio de Pediatría, Asunción, Paraguay

<sup>2</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Central del Instituto de Previsión Social, Asunción, Paraguay

<sup>3</sup>Sociedad Paraguaya de Reumatología, Asunción, Paraguay

<sup>4</sup>Universidad Nacional de Asunción. Facultad de Medicina, San Lorenzo, Paraguay

## RESUMEN

### Fecha de envío

12/05/2017

### Fecha de aprobación

25/05/2017

### Palabras claves

Autoinmunidad, hermanos, familias, artritis juvenil idiopática, enfermedad celiaca, lupus eritematoso sistémico.

La artritis idiopática juvenil (AIJ) representa la patología autoinmune más frecuente en la edad pediátrica. La evidencia sugiere que se trata de un trastorno complejo, influenciado por múltiples factores genéticos y ambientales. Existe asociación descrita entre hermanos y familiares de primer grado. En este reporte, presentamos dos familias; en la 1ra familia encontramos una madre con Artritis Reumatoide + Enfermedad Celiaca (EC), dos hijas gemelas, una con AIJ + EC y la otra con Lupus Eritematoso Sistémico + EC; en la 2da familia hallamos 3 hermanas con AIJ con diferentes subtipos de presentación, todas con EC. A pesar de la clara relación genética, en nuestro medio se dificulta la capacidad de estudiar los genes implicados y comprender la presentación genotípica de nuestra población. Por tanto, se necesitan estudios multicéntricos, con apoyo gubernamental y/o privado para la realización de los mismos.

## AUTOIMMUNE DISEASES IN FIRST-DEGREE RELATIVES

### ABSTRACT

### Keywords

Autoimmunity, siblings, families, idiopathic juvenile arthritis, celiac disease, systemic lupus erythematosus.

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) represents the most common autoimmune pathology in pediatric age. Evidence suggests that it is a complex disorder, influenced by multiple genetic and environmental factors. There is an association described among siblings and first-degree relatives. In this report, we present two families; in the 1st family we found a mother with Rheumatoid Arthritis + Celiac Disease (CD), two twin daughters, one with JIA + CD and the other one with Systemic Lupus Erythematosus + CD; in the 2nd family, we found 3 sisters with JIA with different subtypes, all of them with CD. Despite the clear genetic relationship, in our environment we have difficulty studying genes and understanding the genotypic presentation of our population. Therefore, multicentric studies with governmental and / or private support are needed.

### Autor para

### correspondencia

Correo electrónico:  
zoiloma@hotmail.com  
(Z. Morel Ayala)

## INTRODUCCIÓN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad reumatológica más frecuente en la edad pediátrica<sup>1</sup> y es considerada una enfermedad autoinmune, exceptuando la forma sistémica que pertenecería al grupo de las

enfermedades auto-inflamatorias<sup>2</sup>. Existen factores genéticos<sup>3</sup> y ambientales<sup>4</sup> que podrían explicar asociaciones de AIJ con otras patologías autoinmunes.

Estudios de cohorte descriptivos muestran asociaciones con la enfermedad celiaca (EC) principalmente<sup>5,6</sup>, a su vez que modelos de estudios observacionales de EC muestran ésta última está asociada a la AIJ<sup>7</sup>. Sin embargo, estas asociaciones son inconsistentes y estrategias de despistajes están siendo evaluadas a fin de etiquetar mejor a los pacientes diagnosticados con AIJ y que son candidatos a screening de EC<sup>5</sup>.

Entre las posibles patologías asociadas, el lupus eritematoso sistémico (LES) también ha sido analizado en cohortes retrospectivas de pacientes buscando una asociación, presentando de igual manera inconsistencias y gran variabilidad principalmente en la edad pediátrica (OR 3.36 [0.56:20.31]<sup>8</sup>). En una serie de LES de adultos con manifestaciones gastrointestinales la EC aparentemente no fue diagnosticada, a pesar de las biopsias realizadas de manera sistemática<sup>9</sup>.

En esta serie de casos presentamos 2 familias donde de la AIJ y la Enfermedad Celiaca están presentes y asociadas inclusive a otras enfermedades autoinmunes en el paciente y en familiares de 1° y 2° grado de consanguineidad.

## CASOS CLÍNICOS

### Familia A:

**Paciente A1:** madre, de 37 años de edad, con diagnósticos de artritis reumatoide (AR) (en septiembre/2002) y EC en febrero/2011, por historia de artritis poliarticular crónica, dolor abdominal crónico. A la endoscopia digestiva alta (EDA) se objetiva atrofia de vellosidades duodenales. Anti-transglutaminasa IgA + 135 (VR menor a 10), IgG negativo, Anti-gliadina IgA negativo, IgG negativo. Factor reumatoide positivo (FR+) 1:256, anticuerpos antinucleares negativos (ANA -). Perfil tiroideo normal. Ecocardiografía normal. Ecografía abdominal normal. Oftalmología: normal. Clinimetría para AR al diagnóstico mostrando una actividad elevada (DAS 28: 6,21). Recibió tratamiento con MTX (Metotrexato), leflunomida, dieta sin gluten. Actualmente con P: 65.5kg, T: 164cm. IMC: 24.35: normal.

**Paciente A2:** femenino de 18 años de edad, 1ra gemelar, con diagnósticos de AIJ Poliarticular (PA) FR + en septiembre/2005 y EC en febrero/2011, por historia de artritis crónica de 2 meses de evolución previa al diagnóstico, déficit calórico-proteico (DCP) severo con talla baja y dolor abdominal crónico. Anti-transglutaminasa IgA + mayor a 75 (VR menor a 10), IgG + 17 (menor a 9), Anti-gliadina IgA + 30 (VR menor a 12), IgG + 24 (menor a 12). EDA con atrofia de vellosidades

duodenales. Se reportaron FR + 1:64, ANA+ 1:320 en patrón moteado fino; anti-DNA neg; C3, 116 mg/dl (90-180 mg/dl); C4, 25 mg/dl (20-40 mg/dl); Perfil tiroideo normal. IgG, 1.660 mg/dl (700-1.600 mg/dl); IgM, 194 mg/dl (40-230 mg/dl); IgA, 2990 mg/dl (730-3600 mg/L). Resto de autoanticuerpos negativos (anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro y anti-La). Ecocardiografía normal. Ecografía abdominal normal. Oftalmología: normal. Recibió tratamiento con MTX, HCLQ, dieta sin gluten. Actualmente con P: 36.5kg, T: 148cm. IMC: 16.6, delgadez moderada.

**Paciente A3:** femenino de 18 años de edad, 2da gemelar, con diagnósticos de EC en marzo/2011 y LES en noviembre/2010, por historia de artritis PA aguda, fotosensibilidad, talla baja y dolor abdominal crónico. Anti-transglutaminasa IgA + mayor a 75 (VR menor a 10), IgG negativo, Anti-gliadina IgA + 30 (VR menor a 12), IgG negativo. EDA con atrofia de vellosidades duodenales. Se reportaron ANA + 1:320 en patrón moteado fino; anti-DNA neg; C3, 101 mg/dl (90-180 mg/dl); C4, 15 mg/dl (20-40 mg/dl); anti-Ro + 355 (VR menor a 18), anti-La + 350 (VR menor a 18), anti-Sm + 43 (VR menor a 18). Nefritis lúpica leve. Perfil tiroideo normal. Perfil para síndrome antifosfolipídico (SAF) negativo. IgA, 2500 mg/dl (730-3600 mg/L); Ecocardiografía normal. Ecografía abdominal normal. Oftalmología: normal. Recibió tratamiento con Prednisona, HCLQ (Hidroxicloroquina), enalapril, dieta sin gluten. Actualmente con P: 35kg, T: 140cm. IMC: 17.86: delgadez.

**Familia B:** Genograma en Figura 1.

**Paciente B1:** femenino de 16 años de edad, con diagnósticos de AIJ forma entesítica en enero/2009 con fenómeno de Raynaud desde julio/09, fibromialgia juvenil desde febrero/2011 y EC en marzo/2015; por historia de artritis crónica de 4 meses de evolución previa al diagnóstico, y dolor abdominal crónico. Deposiciones líquidas periódicas. Anti-transglutaminasas negativas, Anti-gliadinas negativas. EDA con atrofia de vellosidades intestinales. Laboratorio con FR -, ANA -, HLA

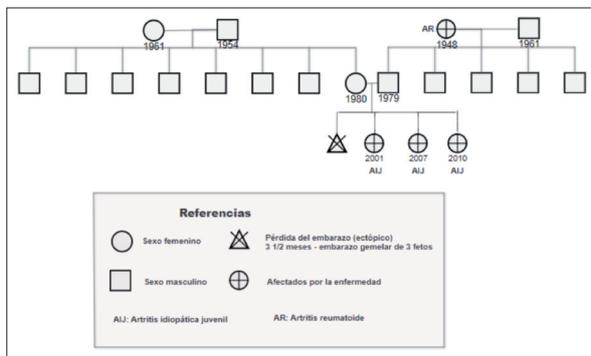


Figura 1 Genograma de la familia B.

B27 -. Perfil para SAF negativo y perfil tiroideo normal. Ecocardiografía normal. Ecografía abdominal normal. Oftalmología: normal. Recibió tratamiento con duloxetine, MTX, adalimumab, amlodipina, dieta sin gluten.

**Paciente B2:** femenino de 10 años de edad, con diagnósticos de AIJ PA FR- en agosto/2011, EC en marzo/2015, por historia de artritis crónica de 3 meses de evolución previa al diagnóstico, y dolor abdominal crónico. Anti-transglutaminasas negativas, Anti-gliadinas negativas. EDA con vellosidades intestinales acortadas, con infiltrado inflamatorio en lámina propia. Se reportaron FR -, ANA -. Perfil tiroideo normal. Ecocardiografía normal. Ecografía abdominal normal. Oftalmología: normal. Recibió tratamiento con MTX, etanercept, dieta sin gluten.

**Paciente B3:** femenino de 7 años de edad, con diagnósticos de AIJ indiferenciada en agosto/2011, EC en marzo/2015, por historia de fiebre prolongada, artritis oligoarticular crónica, y dolor abdominal crónico. Anti-transglutaminasa IgA + a 150 (VR menor a 10), Anti-gliadinas negativas, anti-Endomisio + 1:40. EDA con vellosidades intestinales acortadas, con infiltrado inflamatorio en lámina propia. Se reportaron FR -, ANA -;

Perfil tiroideo normal. Ecocardiografía normal. Ecografía abdominal normal. Oftalmología: normal. Recibió tratamiento con MTX, adalimumab, PDN, dieta sin gluten.

En la tabla 1 se resumen diagnósticos con anticuerpos de los pacientes.

## DISCUSIÓN

La AIJ representa la condición autoinmune más frecuente en la edad pediátrica. La evidencia sugiere que se trata de un trastorno complejo, influenciado por múltiples factores genéticos y ambientales. Existe asociación descrita entre hermanos y familiares de primer grado en varios estudios. Durante un período de 10 años, un registro estadounidense identificó 200 grupos de hermanos con AIJ, de los cuales 21 son gemelos (13 idénticos)<sup>10</sup>. Las tasas de concordancia fueron 44% en gemelos idénticos y 4% en gemelos dicigóticos<sup>11</sup>. Las enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas son más comunes en los padres de múltiples hermanos afectados por artritis crónica<sup>12</sup>.

**Tabla 1** Características clínicas de los integrantes de las familias descritas.

	Primera enfermedad autoinmune			Segunda enfermedad autoinmune		
	Edad	Clínica	Autoinmunidad	Edad	Clínica	Autoinmunidad
<b>Familia A</b>						
Paciente A1	22 años	AR	FR + (1:256) ANA -	30 años	EC	Ac-antiTG IgA + (135) Ac-antiTG IgG - Ac-anti gliadina IgA - Ac-anti gliadina IgG -
Paciente A2	6 años	AIJ PA FR +	FR + (1:64) ANA + (1:320) Ac anti-DNA - Ac anti-Sm - Anti RNP - Anti-Ro - Anti-La -	11 años	EC	Ac-antiTG IgA + (>75), Ac-antiTG IgG + (17), Ac-anti gliadina IgA + (30) Ac-anti gliadina IgG + 24
Paciente A3	11 años	LES	ANA + (1:320) Ac anti-DNA - Ac anti-Ro + 335 Ac anti-La + 350 Ac anti-Sm + 43	11 años	EC	Ac-antiTG IgA + (>75) Ac-antiTG IgG- Ac-anti gliadina + (30) Ac-anti gliadina IgG-
<b>Familia B</b>						
Paciente B1*	10 años	AIJ ARE	FR - ANA - HLA B27 -	14 años	EC	Ac-antiTG IgA - Ac-anti gliadina -
Paciente B2	2 años	AIJ PA FR -	FR - ANA -	8 años	EC	Ac-antiTG - Ac-anti gliadina -
Paciente B3	18 meses	AIJ indif	FR - ANA -	5 años	EC	Ac-antiTG IgA + (150) Ac-anti gliadina -

\*La paciente B1 fue también diagnosticada con Fenómeno de Raynaud y fibromialgia.

AIJ: artritis juvenil idiopática, ANA: anticuerpos antinucleares, Ac-antiTG: anticuerpos anti-transglutaminasa, AR: artritis reumatoide, DAR: dolor abdominal recurrente, EC: enfermedad celiaca, ERA: entesitis relacionada a artritis, FR: factor reumatoide, IgA: inmunoglobulina A, IgG: inmunoglobulina G, LES: lupus eritematosos sistémico, RNP: ribo-nucleoproteínas.

Thompson S. et al, encontraron que múltiples genes, incluyendo al menos 1 en la región de antígenos leucocitarios humanos (HLA), influencia la susceptibilidad a AIJ<sup>13</sup>.

La prevalencia de AIJ entre individuos que tienen hermanos afectados por la enfermedad es de 15 a 30 veces más alta que en la población general y el riesgo de recurrencia entre hermanos apoya la contribución genética a la enfermedad. Además, los estudios demuestran que los pares de hermanos afectados por AIJ tienen HLA y características clínicas similares, con una tasa de concordancia en gemelos monocigóticos del 25%, lo que sugiere una prevalencia 250 veces mayor que en la población general<sup>14</sup>.

La enfermedad celíaca y la artritis idiopática juvenil a menudo coexisten. Skrabl-Baumgartner et al encontraron EC en 4 de 95 pacientes con AIJ (4,2%), una tasa significativamente mayor en comparación con los controles ( $p < 0,02$ ) y 14 veces mayor que en la población general<sup>15</sup>. Nisihara R et al hallaron 4 (8,8%) Ac + para EC en 45 pacientes con AIJ<sup>15</sup>.

En la 1ª familia encontramos una madre con AR + EC, dos hijas gemelas, una con AIJ + EC y la otra con LES + EC. En la 2da familia hallamos 3 hermanas con AIJ con diferentes subtipos de presentación, todas con EC. En todos los casos, la EC estuvo sostenida por biopsias y/o serologías concluyentes más sintomatología presente al momento de la sospecha clínica. No existe un protocolo de despistaje en pacientes con AIJ que se utilice actualmente en el servicio.

El diez por ciento de los familiares de primer grado de pacientes con LES también tienen la enfermedad, en comparación con el 1% en las familias de control<sup>16-18</sup>. Existe un riesgo 20 veces mayor de hermanos que padecen LES en comparación con la población general<sup>16,19</sup>.

Los haplotipos que incluyen alelos HLA-DRB1 están asociados con un aumento de riesgo de LES en los latinoamericanos<sup>20</sup>. HLA-DR2 y HLA-DR3 aumentan el riesgo de LES en caucásicos en dos o tres veces<sup>21</sup>.

En nuestros pacientes no se realizaron pruebas HLA, pero hay antecedente familiar de 1º grado en ambos casos y en ambos casos existe agregación familiar.

Se debería estudiar la exposición en los primeros años de vida a antibióticos y parásitos como una manera de explorar la exposición a gérmenes<sup>22-25</sup>.

En resumen, claramente la AIJ y otras patologías autoinmunes se relacionan con una base genética; sin

embargo, en nuestro medio se dificulta la capacidad de estudiar los genes implicados y comprender la presentación genotípica de nuestra población. Por tanto, se necesitan estudios multicéntricos, con apoyo gubernamental y/o privado para la realización de los mismos.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos a las familias de los pacientes y a los pacientes especialmente.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores no declaran conflictos de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet Lond Engl*. 2007;369(9563):767-78.
2. Jamilloux Y, Belot A, Magnotti F, Benezech S, Gerfaud-Valentin M, Bourdonnay E, et al. Geoepidemiology and Immunologic Features of Autoinflammatory Diseases: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017. doi: 10.1007/s12016-017-8613-8. [Epub ahead of print]
3. Kallinich T, Thorwarth A, von Stuckrad S-L, Rösen-Wolff A, Luksch H, Hundsdoerfer P, et al. Juvenile arthritis caused by a novel FAMIN (LACC1) mutation in two children with systemic and extended oligoarticular course. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016 Nov 24;14(1):63.
4. Miller J, Ponsonby A-L, Pezic A, Kemp A, Piper SE, Akikusa JD, et al. Sibling Exposure and Risk of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2015 Jul;67(7):1951-8.
5. Skrabl-Baumgartner A, Christine Hauer A, Erwa W, Jahnel J. HLA genotyping as first-line screening tool for coeliac disease in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child*. 2017 Jul;102(7):607-11.
6. Pohjankoski H, Kautiainen H, Kotaniemi K, Korppi M, Savolainen A. Diabetes, coeliac disease, multiple sclerosis and chronic arthritis in first-degree relatives of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2012 Jul;101(7):767-71.
7. Escudié J-B, Rance B, Malamut G, Khater S, Burgun A, Cellier C, et al. A novel data-driven workflow combining literature and electronic health records to estimate comorbidities burden for a specific disease: a case study on autoimmune comorbidities in patients with celiac disease. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2017 Sep 29;17(1):140.
8. Dahan S, Shor DB-A, Comaneshter D, Tekes-Manova D, Shovman O, Amital H, et al. All disease begins in the gut: Celiac disease co-existence with SLE. *Autoimmun Rev*. 2016 Aug;15(8):848-53.
9. Fawzy M, Edrees A, Okasha H, El Ashmaui A, Ragab G. Gastrointestinal manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016 Nov;25(13):1456-62.
10. Moroldo MB, Tague BL, Shear ES, Glass DN, Giannini EH. Ju

- venile rheumatoid arthritis in affected sibpairs. *Arthritis Rheum* 1997;40(11):1962–6.
11. Nepom B. The immunogenetics of juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1991;17:825–42.
  12. Salla H, Savolainen A, Kauppi M, Alakulppi N, Tuomilehto-Wolf E, Tuomilehto J, et al. Occurrence of chronic inflammatory rheumatic diseases among parents of multiple offspring affected by juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:263–5.
  13. Thompson SD, Moroldo MB, Guyer L, Ryan M, Tombragel EM, Shear ES, et al. A Genome-Wide Scan for Juvenile Rheumatoid Arthritis in Affected Sibpair Families Provides Evidence of Linkage. *Arthritis Rheum* 2004 ;50(9):2920-30.
  14. Prahalad S, O'brien E, Fraser AM, Kerber RA, Mineau GP, Pratt D, et al. Familial aggregation of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:4022–7.
  15. Nishihara R, Skare T, Jardim AC, Utiyama SRR. Celiac disease auto-antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2017;37(2): 323-324.
  16. Hochberg MC. The application of genetic epidemiology to systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987;14:867–9.
  17. Larsen RA. Family studies in systemic lupus erythematosus. *J Chronic Dis* 1972;25:187–90.
  18. Leonhardt ET. Family studies in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1967;2(Suppl.):743–59.
  19. Vyse TJ, Todd JA. Genetic analysis of autoimmune disease. *Cell* 1996;85:311–8.
  20. Castaño-Rodríguez N, Diaz-Gallo LM, Pineda-Tamayo R, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Meta-analysis of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 polymorphisms in Latina American patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2008;7(4):322-30.
  21. Tan FK, Arnett FC. The genetics of lupus. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:399–408.
  22. Arvonen M, Virta LJ, Pokka T, Kröger L, Vähäsalo P. Repeated exposure to antibiotics in infancy: a predisposing factor for juvenile idiopathic arthritis or a sign of this group's greater susceptibility to infections? *J Rheumatol.* 2015;42(3):521–526.
  23. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and  $\alpha$ -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9): 2662–72.
  24. Lange L, Thiele GM, McCracken C, Wang G, Ponder LA, Angeles-Han ST. Symptoms of periodontitis and antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology* 2016;14:8.
  25. Horton DB, Scott FI, Haynes K, Putt ME, Rose CD, Lewis JD, Strom BL. Antibiotic Exposure and Juvenile Idiopathic Arthritis: A Case-Control Study. *Pediatrics.* 2015 ;136(2):e333-43.