

NOCIONES DE INMUNOLOGIA

Dr. CARLOS A. VINAI

Cuando un cuerpo extraño con calidad de antígeno, es decir una proteína o fracción de ella (hapteno) agrede al organismo, se trate de medicamentos, componentes bacterianos virales o de su propio organismo, éste pone en marcha mecanismos de defensa que constituyen las bases de la inmunidad.

En 1952 Bruton describe el caso de un joven con infecciones bacterianas recurrentes en el que halló valores bajos de inmunoglobulinas circulantes demostrando con ésto deficiencia de inmunidad humoral.

Esto renovó el interés por el campo de la inmunología clínica comprobándose que las respuestas inmunológicas se manifestaban a través de mecanismos humorales y celulares.

Los años posteriores aportaron perfeccionamientos a estos conceptos comprobándose que eran posibles deficiencias parciales de inmunidad humoral o celular y que ellas podían ser congénitas o adquiridas.

En 1966 Molmes y colaboradores modificaron el concepto clínico respecto al paciente que presentaba infecciones reiteradas, ya que demostraron que la inmunidad humoral y celular, era una etapa tardía en la respuesta inmunológica y que existían fases previas que se sucedían en el organismo inmediatamente a la llegada de un antígeno, determinando una compleja "reacción de defensa" en la que participaban los vasos de pequeño calibre y determinadas células, entre las que se encontraban los mastocitos que liberarían sustancias como la histamina, bradiquinina serotonina, que producirían rápida contracción de casi todos los músculos lisos, excepto la de los pequeños vasos, cuya musculatura, por el contrario, se relajaría y la SRS - A (Show reacting substance allergy), quizás la sustancia más importante, responsable de la acción prolongada histaminosímil a nivel de la musculatura lisa, que también la produciría.

Como consecuencia de la acción de estas sustancias se produciría rémora

del riego sanguíneo en los capilares vecinos, adherencia de los leucocitos al endotelio vascular, diapédesis de elementos celulares a través de las paredes vasculares, migración dirigida (quimiotaxis) de leucocitos hacia la zona inflamatoria, fagocitosis, adherencia inmune y hemólisis inmune. Se necesitaría la activación "del sistema del complemento" para una función óptima de procesos como la fagocitosis, la quimiotaxia, la adherencia inmune y la hemólisis inmune.

Esta primer etapa se conoce como "rama aferente" de la respuesta inmune.

Los acontecimientos que se sucederían posteriormente, en los que participarían las inmunoglobulinas (inmunidad humoral) y la inmunidad celular, se conocerían como "rama eferente" de la respuesta inmunitaria y estaría íntimamente relacionada con el linfocito (esquema nº 1).

No podemos hablar de inmunidad sin referirnos a él. La biografía del linfocito ha pasado por distintas etapas: en una primera morfológica su pequeño diámetro (de 6 a 10 micrones) con escaso citoplasma y su gran núcleo, no reflejaban el importante papel que los estudios recientes han revelado en los fenómenos inmunológicos. Se considera al linfocito la célula más ubicuitaria del organismo.

El núcleo del linfocito constituye un archivo mnemotécnico genético mediante el cual el organismo reconoce a sus propios constituyentes en caso de destrucción tisular sin inducir la formación de anticuerpos contra él.

Si la "memoria inmunológica" del linfocito fracasa en ese reconocimiento pueden desarrollarse fenómenos de auto-agresión y con ello instalarse una enfermedad autoinmune; dicha memoria

sirve también para reconocer sustancias extrañas que en calidad de antígenos se incorporan al organismo permitiendo así poner en marcha mecanismos celulares y humorales capaces de destruirlos.

En los linfocitos desde el punto de vista dinámico, se reconocen poblaciones celulares diferentes no fácilmente diferenciables por su aspecto morfológico; así existiría un grupo fabricado por el timo (órgano cuya función inmunológica era desconocida hasta 1960), linfocitos de vida corta llamados timo dependientes y otras población linfocitaria que tendría origen en los órganos linfoides periféricos.

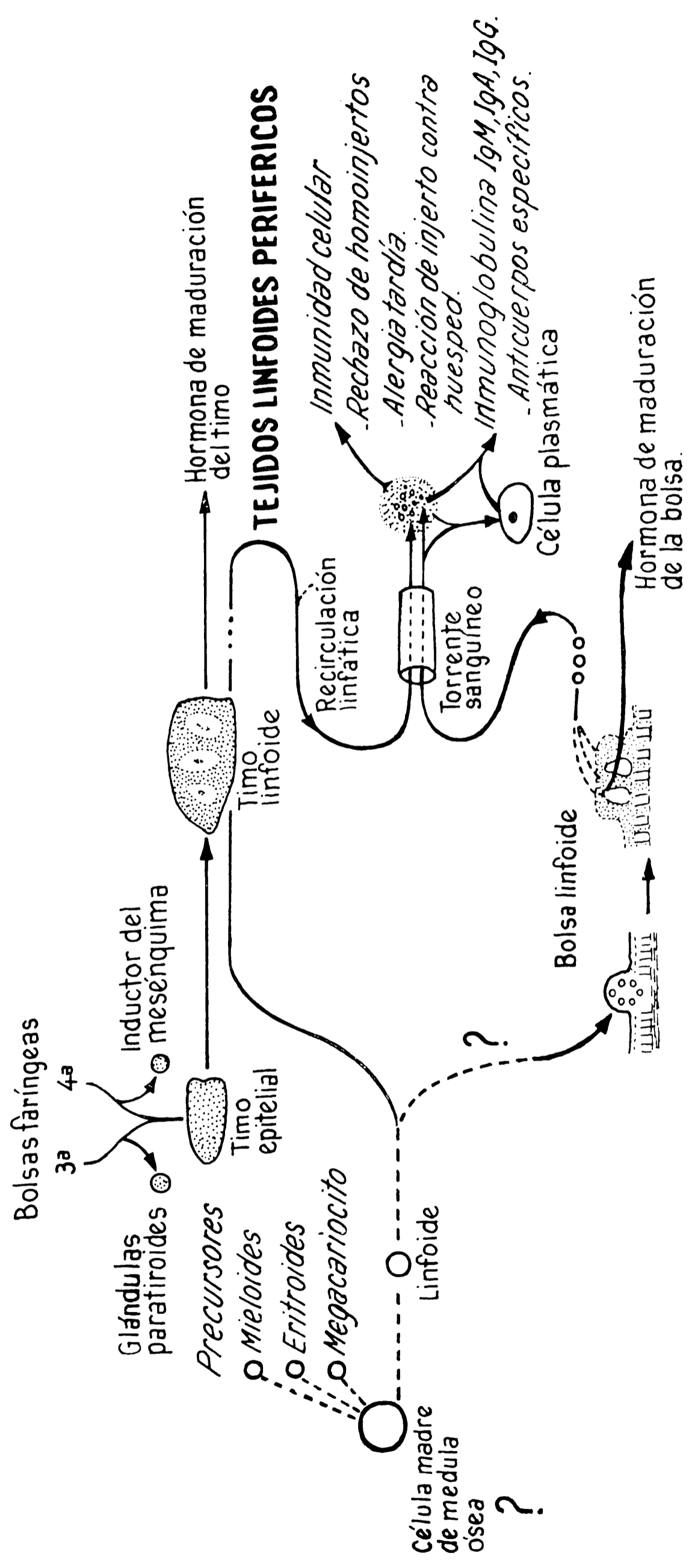
Dicha población linfocitaria sería de larga existencia biológica con una duración de vida, que según algunos autores abarcaría desde un año hasta la del propio individuo. Serían los portadores de la memoria inmunológica.

Los linfocitos portadores de este archivo inmunitario pueden ser destruidos en circunstancias patológicas. Dicho proceso se llevaría a cabo en los tejidos linfoides periféricos. Los elementos proteicos nucleares que poseen la memoria inmunológica no se destruirían siguiendo proceso catabólicos inciertos, sino que se incorporarían a otros linfocitos jóvenes haciendo transferencia del archivo mnemotécnico.

Cuando un antígeno agrede al organismo, dos serían los mecanismos en la etapa eferente que se pondrían en marcha para bloquearlo:

1) El linfocito de vida prolongada, constituido en elemento celular inmunitario, configuraría la "inmunidad celular", y 2) la estimulación de plasmocitos que elaborarían las inmunoglobulinas correspondientes constituirían la llamada "inmunidad humoral". Para que esto ocurra, el linfocito debe poseer memoria inmunológica, la que se puede de-

DESARROLLO DEL SISTEMA DEL TIMO



DESARROLLO DEL SISTEMA DE LA BOLSA

*Representación esquemática del desarrollo del sistema linfóide.
(Según Hoyer J.R y col. Medicine 47: 201-1968)*

mostrar y valorar a través del test de transformación linfoblástica. Preparando cultivos "in vitro" de linfocitos el número de mitosis que en ellos se produce es solamente del 1%; cuando sobre los linfocitos actúa un antígeno del cual tienen memoria y para el cual están sensibilizados, provocan una transformación linfoblástica elevada.

Esto ha servido para que se pueda estudiar "in vitro" si los linfocitos de un portador determinado son sensibles a ciertos antígenos.

Se colocan estos linfocitos "in vitro" en contacto con los citados antígenos. Si el paciente tiene hipersensibilidad frente a ellos tendrá un porcentaje de transformación linfoblástica muy alto.

Estos estudios se efectuaron en forma fortuita en observaciones en virtud de la cual la fitohemaglutinina (un extracto de la judía o frijol corriente) produce mitosis en los linfocitos de la sangre humana periférica.

Se cultivaron linfocitos con fitohemaglutinina (PHA) durante 72 horas. En ese período se comprobó que el 95 a 99% de los pequeños linfocitos sufren transformación linfoblástica; sin PHA, sólo el 1% a 5% sufren esta transformación.

Por lo expuesto se reconoce que la inmunidad celular y humoral está relacionada íntimamente con el linfocito y que por estudios de fisiología comparada y de enfermedades congénitas humanas se ha podido diferenciar perfectamente a estos dos sistemas.

Experimentos llevados a cabo en aves han demostrado que el sistema linfoide está formado por dos poblaciones celulares funcionalmente diferenciables, cada una de las cuales está dotada de una influencia distinta.

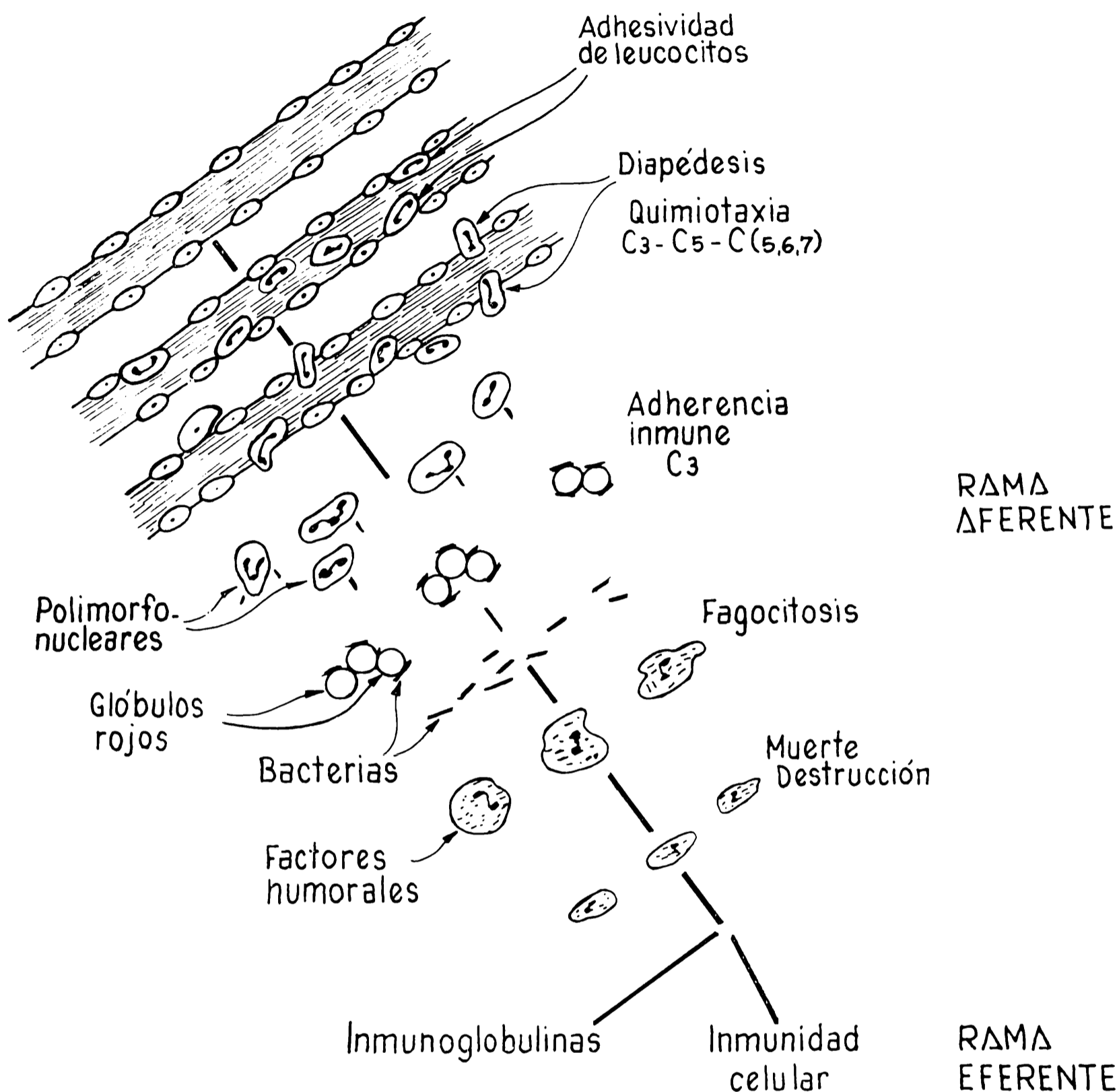
Estudios utilizando marcadores cromosómicos para analizar el desplazamiento de células madres nacidas del saco vitelino revelaron que sufrirían migraciones seriadas desde este saco al hígado y a la médula fetal, donde por influencia del microambiente adecuado éstas células madres bases se diferenciarían en líneas específicas de células hematopoyéticas. Una de esas líneas de diferenciación produciría células linfoides que pueden tomar dos caminos: timo u órganos linfoides periféricos. Esquema 2.

Dentro del timo la célula madre linfoide encuentra un micromedio ambiental que provoca la diferenciación hacia una población de células linfoides mediadas por células, es decir "inmunidad celular".

capaces de expresar respuestas inmunes

El mismo progenitor linfoide encuentra un medio microquímico diferente en la "bolsa de Fabricio" en el pollo. (Formación linfoepitelial que en las aves se encuentra ubicada inmediatamente por delante de la cloaca). Su equivalente en el hombre y en los demás mamíferos aún no se había identificado; pero recientes estudios lo vinculan al sistema linfático parenteral (anillo de Waldeyer, amígdalas y folículos faríngeos; folículos intestinales, apéndice; lámina propia del intestino, folículos y centros germinativos de los ganglios y del bazo). Esta célula plasmática progenitora sufre una serie de diferenciaciones que van a originar diversas líneas celulares, productoras cada una de un tipo específico de inmunoglobulina, es decir, cada grupo celular produciría una de las seis inmunoglobulinas conocidas: IgA; IgG; IgM; IgD; IgE e IgND.

Tendríamos así constituido dos sistemas; uno integrado por el timo y otro



Representación esquemática de factores que intervienen en la rama aferente y eferente de la inmunidad.

M.E. Miller. (Clin. Méd. de Norte América. Mayo 1970, pág 715)

por la bolsa de Fabricio. El timo y sus órganos dependientes, formados por la profundidad de las áreas corticales de los ganglios linfáticos y las vainas pararteriales del bazo. Estos linfocitos timo dependientes tendrán las funciones de:

1º manifestar reacciones de hipersensibilidad tardía;

2º rechazo de homoinjertos y
3º provocar la reacción de injertos contra huésped.

Estas tres funciones constituyen manifestaciones de la "inmunidad celular".

El otro sistema estaría integrado por la bolsa de Fabricio en las aves y en el hombre constituido por el anillo de Waldeyer, folículos intestinales, apéndice,

lámina propia del intestino, folículos y centros germinativos de los gánglios y del bazo. Dicho sistema induciría a la formación de células plasmáticas y linfocitos claros, responsables de la elaboración de inmunoglobulinas gammas con función de anticuerpo ante la estimulación de antígenos y que constituyen la llamada "inmunidad humoral".

Estas conclusiones fueron confirmadas por hechos experimentales llevados a cabo en las aves. En los pollos a los que se les extirpaba la "bolsa de Fabricio", presentaban agammaglobulinemia y no producían ningún antígeno; no existían células plasmáticas en la médula ósea ni en la lámina propia del intestino. En los ganglios linfáticos no había folículos ni centros germinativos en la zona cortical periférica, es decir, la inmunidad celular estaba conservada.

En oposición a esto, los pollos timentomizados poseían un número bajo de linfocitos, carecían de linfocitos pequeños en la pulpa blanca del bazo y no podían rechazar homoinjerto de piel o manifestar alergia tardía. Sus linfocitos no podían originar enfermedad de injerto contra huésped; es decir, la inmunidad celular estaba perturbada. La concentración sanguínea de inmunoglobulina era normal, la respuesta de anticuerpo a la mayor parte de los antígenos estaba conservada; había células plasmáticas en número normal en bazo, ganglios linfáticos y lámina propia de intestino. La inmunidad humoral estaba conservada.

En medicina una oportunidad para estudiar los dos tipos de inmunidad la celular y la humoral, se presenta en:

- 1º en la aplasia tímica congénita o síndrome de Di George;
- 2º en la agammaglobulinemia congénita tipo Bruton, y

3º en la agammaglobulinemia linfopénica tipo suizo.

El prototipo del síndrome de deficiencia inmune de tipo celular es la enfermedad de Di George, de la bolsa Faringea III y IV (aplasia Tímica). Estos pacientes no desarrollan timo ni paratiroides del primordio de las bolsas faríngeas III y IV, en consecuencia después del nacimiento sufren tetania hipocalcémica y en su sangre periférica y en médula ósea no hay linfocitos pequeños. En la radiografía lateral del torax la sombra tímica no es visible. El síndrome de Di George se encuentra en familias con antecedentes de polimortilidad infantil; los lactantes son muy sensibles a la micosis y tienen predisposición a sufrir infecciones virales graves, como rubeola y varicela. La vacunación antivariólica puede causar vacuna progresiva y la vacuna con virus vivo de sarampión producir un sarampión grave.

La vacunación con BCG puede desarrollar reacciones mortales, en los pacientes portadores del síndrome de Di George. Como tales pacientes carecen de la capacidad de rechazar células histoincompatibles las transfusiones de sangre completa que contengan linfocitos viables inmuñocompetentes, pueden iniciar una enfermedad rápidamente mortal de injertos contra huésped; vale decir, la transfusión de sangre ocasiona invariablemente una enfermedad que comienza de 7 a 10 días después de la transfusión caracterizada por fiebre alta, exantema morbiliforme, hepatoesplano-meglia, diarrea, anemia y finalmente pancitopenia y muerte a los 15 días. Si la transfusión es imprescindible debe realizarse con sangre almacenada extraerse la capa de glóbulos blancos e irradiar las células restantes con 3000r antes de administrarla. Los pacientes afectados de síndrome de Di George tienen particular tendencia a presentar linfo-

mas, reticulosarcomas, carcinoma y epitelomas.

El tratamiento de la deficiencia inmunológica celular se ha logrado trasplantando timo fetal, para proporcionar un microambiente en el cual puede tener lugar la diferenciación de las células precursoras linfoides.

Se teme que una vez que estas células se diferencien para transformarse en linfocitos pequeños inmunocompetentes dependientes del timo, puedan rechazar el timo trasplantado produciendo al huésped una vuelta a la situación inmunológica original.

Parecería que esto está ocurriendo en el niño al que se le efectuó el trasplante en la ciudad de Cleveland. Lo antedicho sugeriría que estos pacientes necesitarían trasplante reiterados de timo.

La forma recesiva de agammaglobulinemia ligada al sexo o Agammaglobulinemia congénita de tipo Bruton es otra variedad de estudios de la inmunidad.

Son pacientes del sexo masculino con deficiencia de inmunoglobulina los que tienen particular tendencia a padecer infecciones repetidas con piógenos del tipo neumococo, meningococo, o estreptococo. La respuesta de anticuerpos, aún a la estimulación repetidas de antígenos, es deficiente o nulo. Por lo tanto no hay células plasmáticas en médula ósea, ganglios linfáticos e intestino.

En oposición a la extraordinaria sensibilidad a la infección por piógenos, estos pacientes presentan reacciones inmunológicas normales a las infecciones por virus u hongos. La vacunación antivariólica provoca una inmunización normal. En contraste muestran gran susceptibilidad a la infección con virus de la hepatitis que les causa regularmente una hepatitis crónica progresiva o fulminante. Este hecho debe tenerse en cuenta al transfundir sangre o plasma.

La inmunidad celular está conservada y las complicaciones a las que están expuestos son: artritis, síndrome de mala absorción y leucemia.

No existen otras formas de procesos malignos como los que ocurren en la enfermedad de Di George.

Estos pacientes mejoran con inyecciones mensuales de gamma globulinas, excepto los que presentan infecciones pulmonares de origen sinusal en los que debe agregarse el drenaje postural, los ejercicios de respiración profunda y antibióticoterapia.

Los pacientes con Agammaglobulinemia de tipo Bruton carecen de I g M; I g A; I g D e I g E y pueden presentar cantidades pequeñas de I g G en su plasma.

La agammaglobulinemia linfopénica de tipo suizo reproduce en clínica las experiencias obtenidas en los pollos que son sometidos a timectomía y bursectomía al nacer.

Estos niños presentan una deficiencia humoral y celular superpuesta.

La patogenia de esta enfermedad incluye una deficiencia o ausencia de líneas de células madres de tipo inmunoblasto.

Ocurre en varones y la muerte se produce antes del año o iatrogénicamente por vacunas antivariólicas, BCG o transfusión de sangre, o por infecciones graves respiratorias, bacterianas, virales u hongos. El tratamiento sería: injerto de médula ósea y timo.

Lo descrito hasta aquí se refiere a deficiencias inmunológicas congénitas de la inmunidad celular (síndrome de Di George) de la inmunidad humoral (agammaglobulinemia congénita tipo Bruton) y a la deficiencia combinada humoral y celular (agammaglobulinemia linfopénica, tipo suizo).

Se han referido deficiencias congénitas aisladas de una inmunoglobulina, con normalidad de las restantes. Tal es el caso de la deficiencia aislada de I g A, cuya frecuencia se calcula que existe en el 1% de la población general. Su déficit puede no originar enfermedades asociadas, ni síndromes característicos. Los que presentan síntomas pueden hacerlo a través de tres síndromes:

- a) trastornos pulmonares de origen sinusal (asociado frecuentemente a déficit de I g E);
- b) mala absorción intestinal y síndrome de Esprue;
- c) enfermedades autoinmunes, como artritis autoinmunes, como artritis reumatoide, lupus eritematoso y tiroiditis.

Se han descubierto en estos pacientes anticuerpos antitiroideos y factores reumatoides.

El papel de la agammaglobulinemia I g A sería el de proporcionar un sistema de anticuerpos locales capaces de actuar como anticuerpos bloqueadores para sustancias alergénicas del tubo digestivo, por ejemplo, alimentos y microorganismos, que al penetrar en el huésped en su estado natural podrían desencadenar respuestas inmunes. Dichas respuestas establecerían reacciones cruzadas con tejidos del huésped originando así enfermedades autoinmunes.

Estudios de inmunofluorescencia en pacientes con deficiencias intensas de I g A han demostrado poco o ninguna célula plasmática, productora de I g A, en la lámina propia del intestino y en los ganglios linfáticos, en contraste con el aumento de células plasmáticas productoras de las restantes inmunoglobulinas.

Los pacientes con deficiencias aisladas de Inmunoglobulinas I g A, asocia-

da al síndrome de tipo Esprue e infecciones respiratorias crónicas, parecen beneficiarse con transfusiones de plasma fresco y una dieta exenta de gluten, aunque los valores de I g A no se normalizan.

Otras deficiencias inmunológicas primarias parciales incluyen el síndrome de Wiskott - Aldrich y la ataxia - telangiectasia.

También se han descrito deficiencias inmunológicas de comienzo tardío, donde se combinan defectos de la inmunidad celular y humoral llamadas hipogammaglobulinemias de comienzo tardío (adquiridas); que representan la forma más frecuentes de deficiencias inmunológicas en la población general.

Estos pacientes adultos y niños, presentan valores bajos de inmunoglobulinas, forman pocos anticuerpos a la estimulación antigénica, sufren infecciones repetidas con elementos patógenos extracelulares piógenos y encapsulados tales como neumococo, meningococo, estreptococo, etc. Pueden mejorar con gammaglobulinas mensualmente.

Pueden presentar respuestas inmunes deficientes de tipo celular, que se asocia en etapas tardías a la deficiencia humoral.

Tienen extraordinaria tendencia a presentar procesos malignos linfoides, linfomas y leucemia que puedan ocurrir años después de establecido el diagnóstico de la deficiencia inmunológica, como también sarcomas, carcinomas y epitelomas.

Resumiendo: las deficiencias inmunológicas primarias congénitas (enfermedad de Di George, agammaglobulinemia tipo Bruton, agammaglobulinemia linfopénica tipo suiza, deficiencias aisladas de I g A, síndrome de Wiskott Aldrich y ataxia telangiectásica, así como

en las deficiencias primarias adquiridas (hipogammaglobulinemia de comienzo tardío); ocurrían en personas con trastornos genéticos básicos del sistema inmunológico.

En oposición a lo hasta ahora expresado existen deficiencias inmunológicas llamadas secundarias, observadas en pacientes que no poseen trastornos inmunológicos genéticos y que han sido hasta ese momento normales.

Tal es el caso de la linfangiectasia intestinal, del timoma agammaglobulinemia, infecciones virales y tratamientos inmunosupresores.

En la "linfangiectasia intestinal" se produce pérdida de inmunoglobulinas séricas y de linfocitos en la luz intestinal debido a "fístula linfática hacia el intestino delgado alto". Dicha fístula puede repararse quirúrgicamente. La dilatación de los quilíferos de las vellosidades intestinales sigue a obstrucción o estenosis linfáticas antes de vaciarse el conducto torácico en la vena braquiocefálica.

En esta afección no hay déficit de producción de inmunoglobulinas ni de linfocitos sino pérdida de estos elementos hacia la luz intestinal remediando en adultos el cuadro clínico de la agammaglobulinemia linfopénica de tipo suizo.

El cuadro clínico puede presentar matices de gravedad, desde una hipoalbuminemia aislada con edema periférico y discreta ascitis hasta la disminución intensa de todas las proteínas séricas (incluyendo todos los tipos de inmunoglobulinas y anticuerpos), hasta ascitis con Quiloperitoneo, anasarca, hipocalcemia y linfopenia.

La biopsia intestinal demuestra una pronunciada dilatación de los linfáticos en la mucosa, submucosa y efusiones

quilosas. Nuevas técnicas utilizando albúmina marcada con Cr 51 inyectada por vía endovenosa produce una pérdida fecal que permite detectar y cuantificar las pérdidas protéicas a través del sector gastrointestinal. Con igual finalidad se han utilizados polivinilpirrolidón marcado con I¹³¹ y proteínas séricas marcadas con I¹³¹.

El estudio radiológico del intestino delgado puede mostrar un engrosamiento de los pliegues más pronunciado a nivel del yeyuno, separación de las asas intestinales y se asemejaría a un engrosamiento de la pared del intestino, compatible con un proceso infiltrativo difuso.

Los pacientes con este tipo de enfermedad pueden mejorar con una dieta de triglicéridos de cadena media. Dicha dieta normalizaría las proteínas séricas incluyendo las inmunoglobulinas, corregiría la hipocalcemia aumentaría el número de linfocitos y restablecería las funciones inmunológicas.

El síndrome de deficiencia inmunológica secundaria de más frecuente observación es el producido por infecciones virales.

Los trabajos de Smithwich y colaboradores confirmaron que infecciones por rubeola y sarampión, tanto en niños como adultos, producían profundas alteraciones del sistema inmunitario; influencias similares se han visto después de infecciones por virus de la enfermedad de Newcastle y virus de la influenza.

Como refieren Richard A. Gatti y Robert A. Good la terapéutica inmunosupresora ha brindado una nueva experiencia de deficiencia inmunológica adquirida.

La necesidad de corticoesteroides y citotóxicos en los trasplantes de órga-

nos en el hombre lleva al organismo a una depresión de la inmunidad celular y humoral con las consecuencias propias de estas deficiencias: infecciones de poca o gran virulencia bacteriana, micóticas y virales, así como la aparición de procesos malignos epiteliales y linforreticulares.

El empleo de suero antilinfocitario en los trasplantes de órganos produce especialmente depresión de la inmunidad de tipo celular.

Los mismos autores insisten en que gran variedad de virus pueden disminuir las defensas inmunológicas por tiempo

suficiente como para inducir una transformación maligna.

En la leucemia linfática crónica, en su fase temprana existe déficit manifiesto de inmunidad humoral y celular, lo que explica el desarrollo de nuevas neoplasias en más de la tercera parte de estos pacientes.

La elevada frecuencia de procesos malignos en pacientes con deficiencias inmunológicas, tanto congénitas como adquiridas, parece indicar que los mecanismos inmunológicos son importantes en las defensas corporales contra el desarrollo de procesos malignos.