

INMUNODEFICIENCIA, ANERGIA SISTEMICA Y SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA)

Nicolás E. Bianco *

Gloria E. de Pérez *

(*) Centro Nacional de Referencia en Inmunología Clínica, Instituto Anátomo-Patológico, Facultad de Medicina y Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud en Inmunología Clínica (CECOIC), OMS/OPS - SAS/UCV, Venezuela.

Los sistemas de defensa de los seres vivos, están diseñados para proveer respuestas con o sin especificidad biológica, las cuales garantizan no; sólo la preservación de la identidad biológica funcional de la especie, sino una activa inter-relación con otros sistemas orgánicos contribuyendo así al mantenimiento de la homeostasis.

Filogenéticamente, estos sistemas de defensa serán más sofisticados, en la medida que, tanto el medio ambiente exterior, como el propio medio interno, se caractericen por una creciente complejidad molecular de sus constituyentes. Es por ello, que el máximo desarrollo de estos sistemas de defensa, se encuentran en las especies vivientes superiores, particularmente en el hombre.

Los procesos inmunoclínicos, producidos por ausencia congénita, pobre desarrollo y fallas funcionales de los sistemas de defensa, se denominan inmunodeficiencias.

Las inmunodeficiencias son cuadros clínicos que conforman un área primaria en la atención médica que provee el inmunólogo clínico, ⁽¹⁾ el pediatra o el internista. Pueden dividirse según su origen en dos grandes categorías: primarias o congénitas y secundarias o adquiridas. (Tabla 1).

Las inmunodeficiencias congénitas, agrupan un significativo número de entidades, las cuales provienen de trastornos en los compartimientos básicos de los sistemas de defensa; por orden de prevalencia, las deficiencias de anticuerpos son las más comunes, seguido de deficiencias de linfocitos T, las combinadas de linfocitos T y B y la aparición infrecuente por cierto, de las deficiencias del sistema del complemento, de los polimorfonucleares neutrófilos y del axis-monocito-macrófago. La Organización Mundial de la Salud, a través de un comité de expertos, ⁽²⁾ reconoce 22 diferentes tipos de inmunodeficiencias congénitas, las cuales comprometen los sistemas de defensa con la fre-

cuencia anteriormente descrita; la estructura actual de la Inmunología Clínica en Venezuela, permite adecuadamente, realizar un diagnóstico preciso de estos diversos cuadros. Los programas terapéuticos actuales, aplicables a las diversas formas congénitas de inmunodeficiencias, escapan del espectro de la presentación; en forma esquemática, agrupan medidas generales de prevención de infecciones, las cuales constituyen la complicación primordial de las fallas de los sistemas de defensa, el tratamiento antimicrobiano específico (contra bacterias, hongos, etc.) cuando se está en presencia de un determinado cuadro infeccioso y

Tabla No. 1
CLASIFICACION INMUNOCLINICA DE LAS
INMUNODEFICIENCIAS

1. Inmunodeficiencias Primarias.
 - 1.1. Anticuerpos
 - 1.2. Por células.
 - 1.3. Combinadas (Ac y Cel)
 - 1.4. Polimorfonucleares
 - 1.5. Complemento.
2. Inmunodeficiencias Adquiridas.
 - 2.1. Déficit del desarrollo
 - Desnutrición
 - 2.2. Desgaste
 - Envejecimiento
 - 2.3 Destrucción
 - SIDA
 - 2.4 Inducida
 - Farmacológica, irradiación, etc.
 - 2.5. Transformación maligna
 - Linfomas y leucemias
 - Inmucitopatías monoclonales

las formas de terapia inmunológica reconstitutivas (gammaglobulina, trasplante de timo o médula ósea histocompatible, etc.), las cuales poseen indicaciones precisas, dependiendo del diagnóstico clínico establecido. Hemos incluido en este breve reporte, tres aspectos relacionados con la presentación clínica de las inmunodeficiencias, por considerarlas pertinentes en lo que respecta al espectro de atención médica para el dermatólogo.

Estos aspectos son:

1. Síndrome de la Inmunodeficiencia común variable.
2. Nuevas propuestas sobre anergia sistémica.
3. Algunos aspectos con relación al SIDA.

1. INMUNODEFICIENCIA COMUN VARIABLE

Es una forma infrecuente de inmunodeficiencia congénita, caracterizada por hipogammaglobulinemia significativa, aun en presencia de un número normal de linfocitos B; la patogenia es poco clara, asociada probablemente a trastornos regulatorios de linfocitos T o bien a la presencia de auto-anticuerpos contra ambos tipos de linfocitos; los pacientes son susceptibles a infecciones, particularmente a hemophilus influenza, streptococcus pneumoniae y staphylococcus aureus, con localización frecuente en el tracto respiratorio; complicaciones tales como bronquiectasias, septicemias y meningitis, pueden agravar severamente al enfermo; por otra parte, el diagnóstico puede ser hecho en presencia de trastornos gastro-intestinales recurrentes, tales como diarrea secundaria a giardia lamblia, esteatorrea, intolerancia al gluten y/o lactosa, anemia perniciosa asociada a gastritis atrófica y enfermedad calculosa de la vesícula biliar. Al examen físico, en un 20-30% se detecta esplenomegalia. Una segunda complicación en esta enfermedad, es la alta incidencia de trastornos malignos linfoproliferativos y de enfermedades auto-alérgicas.

Este tipo de pacientes, requiere para su manejo terapéutico, de un equipo de trabajo; el esquema incluye el tratamiento antimicrobiano y la terapia con gammaglobulina; en relación a esta última, la forma tradicional es la administración intra-muscular de gammaglobulina, obtenida usualmente de un pool de sangre de bancos o de voluntarios; en esta forma, contiene IgG con una vida promedio de 19.8 días de normales y un tanto más prolongada en estos pacientes; aunque la dosis tradicionalmente recomendada es de 100 mg/kg/mes, luego de 300 mgs. como dosis inicial, con lo que se debe mantener un nivel sérico de IgG de 200 mg/kg/mes o más, la experiencia indica que cada paciente requiere un ajuste individual. La terapia intramuscular no está exenta de complicaciones, siendo a menudo dolorosa, puede existir destrucción local y particularmente la posibilidad de inducir reacciones anafilactoides por la presencia de agregados en la preparación.

2. ANERGIA CLINICA. PROPUESTA DE NUEVA CLASIFICACION

A medida que las modernas tecnologías, van permitiendo ir disecando los trastornos del sistema inmunológico, ha sido necesario, reevaluar conceptos relativos a los trastornos primarios o adquiridos del sistema inmunológico.

Una de estas áreas es la relacionada con la ausencia de

respuesta, de tipo retardado (explorada por pruebas cutáneas), denominada clínicamente como "forma anérgica" o "fase de anergia" de una enfermedad.

Es menester recordar, que la respuesta inmunológica, es un proceso activo de reconocimiento, procesamiento y efecto, destinado a erradicar la partícula antigénica; esta respuesta está codificada genéticamente en forma integral y es susceptible a influencias regulatorias y/o moduladoras, las cuales pueden inhibir, disminuir o facilitar su expresión; así, tanto inmunoregulación como inmunomodulación son conceptos amplios, relativos a estímulos fisiológicos o fisiopatológicos, los cuales producen diversos tipos de consecuencias finales.

Frecuentemente, se suelen referir, las formas "anérgicas" de enfermedad infecciosa, las tumorales y crónicas a aquella fase clínica, caracterizada por ausencia de respuesta cutánea a antígenos comunes o específicos de la enfermedad en cuestión; de hecho, "anergia" suele definirse como: "el estado de un organismo, el cual ha perdido la capacidad de reaccionar específicamente contra un antígeno al cual previamente ha estado sensibilizado"

Estas concepciones y definiciones, basadas en buena parte en la ausencia de respuesta retardada cutánea, ha sido en ocasiones reforzada por hallazgos In Vitro aislados, no integrados, ilustrados frecuentemente por ausencia de transformación blástica a mitógenos policlonales.

Recientemente, nosotros⁽³⁾ hemos propuesto una nueva visión de este cardinal problema, basado en investigaciones realizadas en forma integral (exploraciones simultáneas In Vivo e In Vitro de respuestas inmunológicas mediadas por células) en modelos crónicos (Lupus Eritematoso Sistémico), tumorales (Cáncer gástrico, colorectal y pulmonar) e infecciosos (Paracoccidiodomicosis y Oncocercosis); nuestros hallazgos⁽⁴⁾⁽¹¹⁾, indican que la anergia es una expresión sistémica y no localizada, siendo las formas secundarias las más frecuentes (Tabla II); en otras palabras, la anergia sistémica primaria está únicamente asociada a procesos de desgaste del sistema inmunológico, en particular de linfocitos T (i.e. inmunosenescencia) o en tumores primarios del tejido linfoide; así, proponemos definir la anergia como: "el estado de un organismo, cuyas células T han perdido la capacidad de reaccionar contra un antígeno al cual ha estado previamente sensibilizado"; los otros compartimientos de los sistemas de defensa continúan operando.

Dentro de este contexto, será necesario revisar modelos crónicos e infecciosos (i.e. cáncer metastásico, lepra lepromatosa, leishmaniasis cutánea diseminada, etc.) a objeto de investigar nuevas formas terapéuticas, las cuales pudiesen alterar sustancialmente su historia natural.

3. SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA)

El SIDA, es la expresión clínica más severa de la infección por el virus linfocitotrópico tipo 11 1 (familia de retrovirus transmitidos abrumadoramente en forma horizontal), cuyas siglas internacionales son: HTLV-III/LAV: este virus ocasiona en el paciente susceptible, la única forma

Tabla No. 2
CLASIFICACION CLINICA DE LA
ANERGI A SITEMICA

1. Primaria.
 - Inmunosenescencia (envejecimiento)
 - Linfomas
 - Leucemia linfocítica crónica
2. Secundaria
 - Enfermedades crónicas
 - Cáncer
 - Uremia
 - Sarcoidosis
 - Enfermedades infecciosas
 - Viral
 - Bacteriana
 - Micóticas
 - Parasíticas
 - Inducidas
 - Cirugía
 - Quemaduras
 - Malnutrición
 - Inmunosupresión

clínica conocida de inmunodeficiencia por destrucción celular, destruyendo en forma particular, a las poblaciones T cooperadoras (identificada por anticuerpos monoclonales como T4/Leu 3+), lo que convierte al paciente en un ser indefenso y víctima de infecciones oportunistas fulminantes: Pneumocystes carinii, Candidiasis, Cristosporidiosis, Tuberculosis, Histoplasmosis, etc. y/o tumores malignos, particularmente el Sarcoma de Kaposi. Aún más, en un tercio de los pacientes, pueden presentarse síndromes neurológicos (encefalitis subaguda, demencia progresiva con atrofia cerebral, etc.)⁽¹²⁾ así como manifestaciones autoalérgicas de tipo hematológicas (anemias hemolíticas, púrpuras trombocitopénicas, etc.).

El aspecto clínico de la infección por virus HTLV-111, comprende desde el estado de portador asintomático, los estadios intermedios caracterizados por el complejo asociado al SIDA (pérdida considerable de peso, síndrome adenomegálico, diarrea profusa, fiebre intermitente y progresiva, irritación emocional) y el SIDA. Los grupos de riesgo, incluyen al homo o bisexual promiscuo, el adicto a las drogas de uso intravenoso (uso de material contaminado) y en proporción cada día menor, los receptores de transfusión sanguínea o productos sanguíneos (hemofílicos). Es importante recalcar, la incidencia del SIDA en heterosexuales (patrón predominante en Africa) y vigilar constantemente los patrones de crecimiento en términos de números de casos.

Para finales de 1985, cerca de 20.000 casos de SIDA, habían sido registrados a nivel mundial con una rata de mortalidad cerca del 65-70%.

En Venezuela, el primer caso fue diagnosticado por nuestro Centro (Gloria Echeverría de Pérez y col.) en con-

junto con el Dr. Manuel Guzmán Blanco (Hospital Vargas) en Mayo de 1983. Para el momento de escribir el presente capítulo, 32 casos han sido reportados por la Comisión Nacional para el Estudio del SIDA (SAS), siendo en su inmensa mayoría, pacientes homosexuales promiscuos, con previos contactos con áreas endémicas para SIDA en Estados Unidos y el Caribe; de los 32 casos, 22 han fallecido (68%).

El tratamiento de la infección por HTLV-III y el SIDA, es uno de los actos médicos más complejos en la actualidad. Es necesario percatarse, de que la actitud del médico en estos casos ha de ser tan diligente como ante cualquier otro enfermo. El paciente sintomático o en estado terminal, requerirá de una intervención de soporte de carácter integral. Hasta la fecha, se considera excepcional la infección por HTLV-III en personal médico o paramédico, por la atención a estos pacientes.

Las medidas de soporte y la terapia anti-microbiana específica, permitirá una existencia acorde con la condición de ser humano.

Los ensayos terapéuticos con productos como: interferón (alfa y gamma), interleuquina-2, hormonas o factores tímicos, isoprinosina o terapia inmunológica adoptiva, han sido hasta la fecha incapaces de restituir el defecto inmunológico del SIDA. La razón de esta falla se desconoce; es posible, argumentar que no existe masa de células que respondan o bien que el agente destructor persista en el enfermo. Sin embargo, los ensayos clínicos continúan y en ocasiones se ha reportado, que el tratamiento con interferón gamma ha inducido remisión del Sarcoma de Kaposi en 30-40%⁽¹³⁾. En consecuencia, los mayores esfuerzos pueden estar en dos sentidos: uno, el de educar a la población de alto riesgo y modificar sustancialmente sus hábitos de vida, evitando el contacto sexual con personas enfermas o con evidencias epidemiológicas de infección por HTLV-III y como medida complementaria, la pesquisa a nivel de banco de sangre y de productos sanguíneos de la presencia del virus HTLV-III y/o la respuesta inmunológica (anticuerpos al mismo).

El otro esfuerzo, es desarrollar la vacuna que induzca inmunidad protectora contra el HTLV-III, lo que ciertamente ayudaría a evitar que la infección por HTLV-III se siga expandiendo. Desde el punto de vista de la estabilidad biológica y genética del HTLV-III, este virus tiende a variar rápidamente; dicha variación sin duda alguna, dificulta enormemente la identificación de los puntos críticos, contra los cuales producir la inmunidad protectora. Probablemente, la mejor opción terapéutica sea la moderna tecnología del ADN recombinante;⁽¹⁴⁾ genes del HTLV-III, ya que han sido incorporados a bacterias y células, lo que idealmente permitiría identificar que antígenos del virus, serían incorporados a la vacuna.

El proceso en el reconocimiento sobre esta enfermedad, ha sido inmenso y en poco tiempo; es de esperar, que en los próximos años se pueda contar con la vacuna, lo que ayudaría notablemente a la humanidad a combatir esta enfermedad que hasta la fecha es invariablemente mortal.

REFERENCIAS

1. Blanco, N.E.: Inmunología Clínica: Su puesta en marcha como Programa de Salud Pública en Venezuela. *Inmunología* 4:10, 1985.
 2. Primary immunodeficiency disorders.: *Clin. Immunol. Immunopathol.* 28:450, 1983.
 3. Blanco, N.E.: The immunomodulatory influence of serum factors and its relationship with clinical anergy. *J. Alter Clin Immunol* (en prensa).
 4. Pérez-Rojas, G., Suárez. Chacón, R., Penchaszadeh, G., Tapanes, F., Contreras, C.E., Abadí, I., Pinto, A., Armas, P., Zschaek, D., Boissiere, M., Blanco, N.E.: Pathophysiology of the immune response in Systemic Lupus Erythematosus: A new approach. In streptococcal diseases and the immune response. Ed. Read, S. and Zabriski, J. Academic, Press. p. 507, 1980.
 5. DeFreitas, M.T., Kondracki, E., Pérez-Rojas, G., Blanco, N.E.: Further aspects of T cell function in Systemic Lupus Erythematosus. *Imm. Comm.* 11:113,1982.
 6. Feo-Figarella, E., Morillo, F., Blanca, I., Blanco, N.E.: Failure of cell mediated effector mechanisms in lung cancer. *J. Natl. Cancer. Inst.* 73:1, 1984.
 7. Blanca, I., Grases, P., Matos, M., Contreras, C.E., Ochoa, M. A., Wright, H., Blanco, N.E.: Immunology of human gastric cancer: A preliminary report. *Cancer* 49: 1810, 1982.
 8. Machado, I., Ruiz, Diez, C., Blanca, I., Bianco, N.E.: Characterization of cell mediated immunity in long-term survivors of gastric or colorectal cancer. *Am. J. Surg.* 147:334, 1984.
 9. Machado, I., Cabrera, L., Anderson, C., Meilijson, O., PérezMachado, L., Bianco, N.E.: Autologous mixed lymphocyte reaction in gastrointestinal adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 88: 1484, 1985.
 10. Arango, M., Oropeza, F., Anderson, O., Contreras, C.E., Bianco, N.E., Yarzabal, L.: Circulating immune complexes and in vitro cell reactivity in paracoccidiodomycosis. *Mycopathologia.* 79:153, 1982.
 11. Pérez-Rojas, G., Valderrama, M., Echeverría, G., Machado, I., Contreras, C.E., Yarzabal, L., Bianco, N.E.: Immunology of onchocerciasis. II. Immunomodulatory effects of serum and cell factors on cell behavior. *Inmunología* (en prensa).
 12. Ho, D.D., Rota, T.R., Schooley, R.T.: Isolation of HTLVI I I from cerebrospinal fluid and neural tissues of patient with neurologic syndrome related to the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Eng. J. Med.* 313:1493, 1985.
 13. De Vita, V.T., Heilman, S., Rosember, S.A.: AIDS. Etiology, diagnosis, treatment and prevention. JB. Lippincott. Philadelphia. 1985.
 14. Francis, D.P Petricciani, J.C.: The prospects for and pathways toward a vaccine for AIDS. *N. Eng. J. Méd.* 313:1586, 1985.
-