

EL PROBLEMA DE LA AUTOSENSIBILIZACION Y LA PATOGENESIS DE ALGUNOS PROCESOS LLAMADOS ESENCIALES *

M. SALAZAR MALLÉN

Académico de número

Débase principalmente a la Microbiología y a la Inmunohematología la clara definición de los procesos inmunológicos como respuesta de los organismos a la penetración de los microbios o sus derivados o de elementos figurados de la sangre. A partir del anterior conocimiento quedó grabado dentro de la doctrina médica el concepto de mecanismo específico de defensa, como resultado de la fijación, destrucción y posible eliminación de los antígenos celulares u otros de naturaleza soluble. A la misma época corresponde la afirmación de Ehrlich, de la inexistencia de reacciones comparables, en tratándose de sustancias originadas en el mismo individuo, o sea el horror del organismo a la autointoxicación, premisa ciertamente necesaria en los tiempos en los que el hombre se presentaba como unidad organizada para luchar y vencer el mundo hostil de los microbios, de las ponzoñas y de los venenos.

A principios del siglo actual, sin embargo, Richet y Portier¹ hicieron el sensacional descubrimiento de la anafilaxia, mediante el cual resultaba definitivamente impugnado el criterio de reacción siempre orientada ventajosamente, del organismo atacado: precisamente el término propuesto por los sabios franceses indica lo contrario a protección, ya que en su experimento, al repetirse la intervención de un estímulo relativamente poco tóxico se observó, contrariamente a la supuesta mayor resistencia, un peligroso y muchas veces fatal estado de hipersensibilidad de los animales sometidos a estudio. Las observaciones de Richet y Portier fueron confirmadas por Otto en Alemania y en América por Teobaldo Smith, dejando el campo abierto para generalizar lo aprendido a situaciones comprendidas dentro de la Patología Humana.

* Trabajo reglamentario leído en la sesión del 4 de marzo de 1953.

De hecho y partiendo de consideraciones clínicas, Von Pirket y Schick² verificaron el fenómeno de hipersensibilidad específica adquirida, describiendo la enfermedad sérica e introduciendo la reacción diagnóstica con tuberculina; es de esta época que data el término *alergia*, propuesto por los pediatras austriacos. En los mismos años Wolff-Eisner³ sugería la naturaleza anafiláctica de la fiebre de henos y poco tiempo después Meltzer⁴ comparaba la reacción bronquial del cuy durante el choque anafiláctico al espasmo bronquial del asmático. Sucesivamente el empleo de las pruebas cutáneas, generalizado por Schloss y por Cooke⁵, permitió señalar, a la reacción patológica específicamente alterada, un papel importante en una serie de padecimientos otrora rebeldes a otra explicación, y en esta virtud cada vez se habla menos en nuestros días, de asma esencial, de eczemas diatéticos y de urticarias o jaquecas originadas por ocultas deficiencias orgánicas. Ello no quiere decir que en todos los asmáticos, urticarianos, jaquecosos o sujetos con dermatitis reaccionales, se encuentre el adjetivo que explique la patogénesis, pero en una buena proporción de los síndromes apuntados es posible suponer razonablemente la causa alérgica, microbianatóxica o psicógena, por ejemplo, y de este modo se ha realizado un progreso que no tiene principalmente interés doctrinario o académico, sino que redundará en la aplicación de medidas específicas y generalmente eficaces, para la prevención y para el tratamiento.

De todos modos, hasta hace algunos años, la doctrina de la alergia había obtenido sus más brillantes éxitos en lo tocante a la identificación de un número cada vez mayor de posibles alérgenos exógenos; era que podríamos llamar de las pruebas cutáneas, durante la cual los magos de la alergología clínica se complacían haciendo diagnósticos como el de asma por el pelo de camello de un abrigo, catarro por la inhalación de polvos de raíz de lirio en preparados dentífricos, dermatitis del muslo por contacto con la caja de fósforos, acné imputable a la sensibilización a granos de polen, etc. La mente de los alergistas de 1930 se orientaba, en general, hacia la pesquisa de antígenos y exógenos y a la par que alcanzaba notables triunfos en el diagnóstico y en el tratamiento, dejaba sin explicar una serie de situaciones patológicas, en su forma y en su apariencia de naturaleza alérgica, pero en las cuales las investigaciones de los alérgenos o su demostración fehaciente, fracasaban.

El punto clave consiste en que al lado de los alérgenos exógenos deben de tomarse en cuenta otros constituidos en el interior del organismo mismo o alérgenos endógenos, exclusive el grupo de los parásitos (alérgenos heteroendógenos de Urbach⁶) cuya vida y proliferación en el interior del

cuerpo o en la intimidad de los tejidos, trae como resultado la movilización de antígenos sensibilizantes.

Los autoalérgenos por excelencia pueden ser, bien producto celulares fisiológicos o bien derivados de los propios tejidos, como resultado de traumatismos físicos, químicos o biológicos. Precisamente a partir de la última posibilidad, Barber y Oriel⁶ imaginaron la posible integración de los antígenos *dentro* del organismo y propusieron su búsqueda en la orina y posterior empleo en el tratamiento hiposensibilizante.

Es bien sabido que en Norteamérica se hizo un estudio del problema de la especificidad de las proteosas urinarias, y se llegó a conclusiones contrarias a las de los autores ingleses, aunque este veredicto no fué aceptado en todas partes ya que Burgess⁶, comisionado por la Asociación Médica Británica para examinar el asunto, pudo confirmar la bondad de la tesis de Oriel y Barber. Afortunadamente en este pequeño sector (como en otros de mucha mayor importancia), el punto de vista de los autores norteamericanos no se ha impuesto universalmente, ya que en ciertas alergias cuya causa escapa a las pesquisas habituales, los extractos urinarios preparados como recomendó Thiers resultan de indiscutible valor terapéutico. A nosotros nos ha tocado verificar en poco más de un centenar de casos la efectividad del procedimiento en casos de sensibilidad actínica y en este respecto nuestras observaciones están de acuerdo con las afirmaciones de Jausion y Pages⁷.

La posibilidad de autosensibilización, sin la participación obligada de sustancias químicas exógenas, estaba prevista desde los experimentos que demostraron el poder antigénico de los tejidos homólogos modificados por el calor, la congelación o por el envejecimiento⁸. Además, Jahiel y Jahiel⁹, produjeron neumonitis semejante a la reumática y a la eosinofílica de Harkavy, mediante la sensibilización de tejido pulmonar con hidrolizados de suero sanguíneo, piel e hígado del mismo animal y la inyección desencadenante de los mismos extractos, por vía endovenosa.

Sin tratarse exactamente de los mismos corresponden a análoga situación los experimentos de Schwentker¹⁰, Masugi¹¹, Hecht¹² y Freund¹³, acerca de la antigenicidad de tejidos homólogos (riñón, piel, tejido nervioso), mediante la participación simultánea de coadyuvantes de origen microbiano (filtrados de cultivo de estafilococo) o de cadáveres microbianos (bacilos de Koch) y ciertas bases o vehículos (acuafór).

Las observaciones más interesantes se refieren, sin embargo, a la producción de antihormonas (Collip)¹⁴ y a los casos de alergia a la insulina humana, en ciertos diabéticos¹⁵ y a las hormonas gonádicas, la última

descrita por Zondek y Bromberg¹⁶, quienes pudieron verificar mediante pruebas cutáneas directas y de transferencia pasiva, empleando hormonas cristalizadas, la existencia de los correspondientes anticuerpos, y lograron desencadenar, en ciertas condiciones, el cuadro clínico mediante la inyección del antígeno.

A la luz de lo anterior no resultan extraordinarios los casos de alergia a las escamas de psoriasis, ocasionalmente encontrados en algunos psoriáticos; los fenómenos de dermatitis por contacto con caspa humana y los ejemplos de autosensibilización, con punto de partida en tejido traumatizado física, química o biológicamente y manifestaciones, generalmente cutáneas, a distancia^{6 12}.

Recientemente se esboza la posibilidad de que en el lupus eritematoso diseminado actúe un proceso de sensibilización autógena: en esta entidad clínica se dan particularidades que sugieren una actividad inmunológica, dentro del dominio que nos ocupa. Los pacientes presentan una cantidad anormalmente elevada de globulinas y en particular de la fracción gamma, que encierra los anticuerpos; ofrecen una singular aptitud para formar isoanticuerpos de grupo sanguíneo, al extremo de que se han encontrado en un enfermo, hasta siete diferentes, como resultado de transfusiones¹⁷; además Zoutendyk y Gear¹⁸ encuentran que sus glóbulos rojos presentan, con frecuencia, los estigmas de la autosensibilización, según se revela mediante la prueba descrita por Coombs.¹⁹

En fin, una de las características diagnósticas que, si bien no puede considerarse específica de la enfermedad, sí posee un alto valor verificador, ha sido explicada como consecuencia de la autosensibilización; se trata de la formación *in vitro* de las llamadas células de lupus (C.L.), proceso que según Smith¹⁸ dependería de la alteración del material nuclear de los granulocitos neutrófilos, el cual, bajo la influencia de los autoanticuerpos, depolimerizaría su contenido núcleoproteico, comportándose como elemento extraño y siendo eliminado hacia el plasma, en donde sería opsonizado por los anticuerpos y tendría lugar su fagocitosis; no es casual que la sustancia responsable del fenómeno se encuentre precisamente en el plasma y en la fracción globulina gama, ni tampoco que en estos casos existan estigmas de anemia y, frecuentemente, leucopenia.

Naturalmente que lo dicho no permite decidirse incondicionalmente por la interpretación total del síndrome, como una manifestación de espontánea autosensibilización; de hecho, faltaría encontrar precisamente el primer eslabón en la cadena del proceso patológico, pero, con lo que se sabe, no se antoja incoherente dar un papel efectivo a factores que de otro modo

resultarían disímbolos: infecciones crónicas y focales, las cuales podrían actuar dando los materiales microbianos para la integración de los autoantígenos; del mismo modo podrían participar substancias químicas empleadas como medicamentos o, en fin, traumatismos físicos como las radiaciones.

El concepto de autosensibilización se ha extendido con fruto hacia la interpretación de algunas hemopatías o sus síntomas, en otro tiempo considerados oscuros o calificadas como esenciales. Se trata de ciertas anemias hemolíticas (de la forma adquirida), leucopenias y trombocitopenias.

Desde hace años se había producido experimentalmente la hemopatía deseada, mediante la inyección de sueros antieritroblástico, antileucoblastico y antimegacariocitario. En 1938 se lanzó la teoría inmunitaria de la anemia hemolítica adquirida, provocándola en el cuy, mediante inyecciones de suero anti-cuy; la posibilidad teórica fué confirmada en parte por Dameshek y Schwartz²⁰ y sobre todo por Boorman y sus colaboradores y Neber y Dameshek^{21 22}; en sus enfermos la autosensibilización se verifica observando la aglutinación de glóbulos del paciente con el suero antihumano (prueba de Coombs directa).

Muy interesante es el caso de las leucopenias (granulocitopenias), provocadas por drogas. Sobre el particular se venían invocando, sobre todo, los puntos de vista de que se trataba, bien de una intoxicación específica de la serie mieloide, o bien de una reacción alérgica, sin anticuerpos demostrables por los procedimientos habituales. Los estudios de Moeschlin y Wagner²³, publicados el año pasado, aclaran considerablemente la patogénesis de los casos provocados por piramidón (aunque se entiende que no existen *a priori* dificultades para hacer extensivo el ejemplo a casos de algunas otras drogas); razonan los autores suizos partiendo de la observación de que la sangre de un sujeto sensible al piramidón (agranulocitosis), tomada después de la ingestión de la droga y transfundida a un receptor sano, provoca granulocitopenia y llegan a concluir la naturaleza humoral del fenómeno; posteriormente demuestran las propiedades aglutinantes del plasma de los enfermos, frente a leucocitos humanos, e imaginan un mecanismo patológico integrado por los pasos: piramidón-organismo susceptible anticuerpo aglutinante y aglutinación-fagocitosis-destrucción-granulocitopenia.

En los casos de púrpura trombocitopénica las consideraciones son parecidas a las hechas arriba: a más de la producción experimental de púrpura trombocitopénica con un suero antiplaquetas (Bedson y Johnson)²⁴, se han verificado (Evan y colaboradores)²⁵ anticuerpos aglutinantes de los trombocitos y mediante este paso se llegaría una vez más a la destrucción

mediante fagocitosis. Tomando en cuenta esta patogénesis se explicaría la intervención del bazo como órgano fundamentalmente productor de anticuerpos, quedando como improbable el asunto de la destrucción en este órgano, de las plaquetas ²⁰.

Tratándose de púrpuras trombocitopénicas por drogas, como ejemplo el *Somnifene* y la *Quinidina*, intervendrían factores en mucho comparables a los señalados para el caso de las granulocitopenias: Ackroyd ²¹, encontró que las plaquetas de los enfermos sensibles se destruían *in vitro* en presencia de *somnifene*; pero en el caso de la quinidina, ésta, en contacto con el suero del paciente, resultaría en la inhibición funcional de las plaquetas, atestiguada por la pérdida de poder retractante del coágulo; objetivamente se demostrarían la aglutinación de las últimas y, consecuentemente, la destrucción de los derivados megacariocitarios.

En una recientísima comunicación preliminar, Goldblum y sus colaboradores ²² discuten brevemente el concepto de "leucemides", llamando así a las lesiones inflamatorias cutáneas aparecidas en sujetos leucémicos y en las cuales los elementos celulares jóvenes característicos no se encuentran. Investigan mediante pruebas cutáneas la posibilidad de reacción alérgica al propio suero o a los elementos sanguíneos; en uno de los tres casos estudiados el paciente reaccionó positiva e intensamente a la fracción globulina de su mismo suero. Los autores son cautelosos en sus conclusiones, pero los resultados de sus experimentos dejan de ser sugestivos.

Creemos que en el estado actual de nuestros conocimientos la intervención de los procesos de sensibilización y de autosensibilización, con o sin la intervención de factores químicos exógenos accesorios (ejemplo de las drogas), no presta lugar a dudas y, sobre todo, esperamos confiadamente que la ruta abierta de este modo, ha de resultar en la restricción y la posible eliminación del calificativo "esencial", tratándose de muchos padecimientos considerados hasta hace pocos, años de indefinida y oscura naturaleza.

RESUMEN

El trabajo hace hincapié en la tendencia moderna a dar un gran valor a los alérgenos endógenos en los trastornos alérgicos.

SUMMARY

This paper stresses the modern trend to give its real value to endogenous allergens in allergic disturbances.

BIBLIOGRAFIA

1. Richet, Charles: Conférence Nobel sur l'Anaphylaxie (1913). Mención de las primeras investigaciones, en *Internat. Arch. All. & Applied Immunol.*, 3: 4, 1952.
2. Von Pirquet, C., y Schick, B.: *Serum Sickness (Die Serumkrankheit)*, Deuticke Viena, 1906 (traducción al inglés por Schick, Williams and Wilkins, 1951).
3. Wolff-Eisner, citado por Urbach, E., en *Allergy*. Grune & Stratton, New York, 1943 (p. 586).
4. Meitzer, S. J.: *The J. A. M. A.*, 55: 1021, 1910.
5. Schloos, O., y Cooke, R.: Citados por Urbach en (3), p. 2.
6. Urbach, E.: (3), p. 141.
7. Jausion, H., y Pages, F.: *Les Maladies de la Lumière*. Masson, Paris, 1933, p. 167.
8. Doerr, R.: *Los anticuerpos*. Revista de Occidente, Madrid, 1952.
9. Jahiel, R., y Jahiel, R.: *The J. of All.* 21: 102, 1950.
10. Schwentker, H., y Comptoir, F. C.: *The J. of Exp. Med.*, 70: 223, 1939.
11. Masugi: Citado por Urbach en (3), p. 985.
12. Hecht y col.: *The J. of Exp. Med.* 78: 59, 1943.
13. Freund, J.; Stern, E. R., y Pisant, J. M.: *The J. of Immunol.*, 57: 179, 1947.
14. Collip, J.: *Biol. Rev.*, 15: 1, 1940.
15. Lowel, F. C.: *J. of Clin. Invest.*, 23: 225, 1944.
16. Zondek, B., y Bromberg: *J. of All.*, 16: 1, 1945.
17. Race, R. R., y Sanger, R.: *Blood Groups in Man*. Blackwell, Oxford, 1950, p. 221. Trad. al español. La Prensa Médica Mexicana. 1952, p. 134.
18. Zoutendyk y Gear, citados por Gold, S. J., en *J. of Invest. Dermat.*, 19: 333, 1952.
19. Coombs, R. R. A.; Mourant, A. E., y Race, R. R.: *Lancet*, ii: 15, 1945.
20. Dameshek, W., y Schwartz, S. O.: *N. Engl. J. of Med.*, 218: 75, 1938.
21. Boorman, K.; Dodd, B., y Loutit, J. F.: *Lancet*, i: 812, 1946.
22. Neber, J., y Dameshek, W.: *Blood*, 2: 371, 1947.
23. Moeschlin y Wagner: *Acta Haematol.*, 8: 29, 1952.
24. Bedson, S. P., y Johnson, M. E., J.: *Pathol. Bacteriol.*, 28: 101, 1925.
25. Evans, R. S.; Takahashi, K.; Fuane, R.; Payne, R., y Liu, C.: *Arch. Int. Med.*, 87: 48, 1951.
26. Von Haam: *Am. J. Clin. Pathol.*, 18: 313, 1948.
27. Ackyrod: Citado por Harrington, W., y Moore, C. J.: *Clin. Med.*, 38: 1, 1951.
28. Goldblum, R. W.; Bocobo, F., y Curtis, A.: *J. Invest. Dermat.*, 20: 1, 1953.