

EL DIAGNOSTICO DE LAS INMUNODEFICIENCIAS

ROBERTO KRETSCHMER *

EL USO de los antibióticos ha permitido la sobrevida de pacientes con infecciones repetidas y graves que en el pasado hubieran sucumbido antes de que el clínico pudiera sospechar un defecto en los mecanismos de defensa. Esto ha obligado a estudiar las formas de defensa contra las infecciones, siendo precisamente las inmunodeficiencias las que más han contribuido a nuestro conocimiento en este sentido. Aunque el estado actual de éste es aún fragmentario, ya es posible proponer un marco racional que ayude al clínico en su empresa diagnóstica cuando se enfrenta a un paciente que presenta un número excesivo de infecciones o una gravedad inesperada de las mismas.¹

Existen cuatro niveles básicos de defensa del huésped contra las infecciones:² 1) barreras fiscoanatómicas; 2) fagocitosis; 3) factores humorales, y 4) factores celulares. Un defecto en

cualquiera de estos niveles, o una combinación de los mismos puede ocasionar una susceptibilidad aumentada a las infecciones. La primera lección —y sin duda la más importante— que podemos derivar de esta clasificación es que un aumento en la susceptibilidad a las infecciones no necesariamente implica un defecto inmunológico. El objeto de este artículo es el de presentar en forma sucinta, los instrumentos clínicos y de laboratorio que tiene a su alcance el médico para orientarse en un caso en el que sospeche susceptibilidad aumentada a las infecciones.

Barreras fiscoanatómicas

La característica sobresaliente de las infecciones causadas por defectos a este nivel es su limitación a una área anatómica. Podrían citarse abundantes ejemplos al respecto, pero hacerlo excedería la intención de este trabajo. Baste decir que la mayoría de los pacientes con infecciones repetidas o graves caben en esta categoría. Un ejem-

* Departamento de Investigación Científica, Instituto Mexicano del Seguro Social.

plo típico lo constituye la enfermedad fibroquística del páncreas cuya fisiopatología es compleja, pero que en última instancia consiste en la producción de moco hiperviscoso acompañada de torpeza en la motilidad ciliar del tracto respiratorio.³ Las fracturas de cráneo constituyen otro ejemplo más, donde el rompimiento de las barreras naturales abre las puertas hacia estructuras internas a los agentes patógenos. Otro ejemplo digno de mención son las alteraciones anatómicas y funcionales del tracto urinario.⁴ Mención especial merecen además las infecciones respiratorias altas y en particular la otitis media de repetición, ya que si bien algunos síndromes de inmunodeficiencia presentan frecuentemente este tipo de infecciones respiratorias altas, la inmensa mayoría de los niños con otitis media no exhibe defecto inmunológico alguno. Las peculiaridades anatómicas de las vías respiratorias altas seguramente son la causa principal de los problemas infecciosos en estos casos.

Los instrumentos clínicos y de laboratorio que permiten el diagnóstico de los defectos en las barreras fisiocoanatómicas son demasiado extensos para ser expuestos aquí. Baste decir que es contra este fondo de causas tan frecuentes que el inmunólogo debe proyectar el diagnóstico diferencial específico de una inmunodeficiencia propiamente dicha.

Fagocitosis

Una vez que los microorganismos han logrado rebasar las membranas fi-

sicoanatómicas, el siguiente nivel de defensa, y probablemente el más poderoso de todos es el de la fagocitosis.⁵ Esta función se establece tempranamente en la escala evolutiva y estrictamente hablando no constituye un fenómeno de índole inmunológica.⁶ Sin embargo, su posición preeminente en las fases iniciales de toda respuesta inmunológica y la amplificación que sobre ella ejercen la respuesta inmunológica y el sistema complementario⁷ la hacen inseparable de la inmunología actual.

Los defectos intrínsecos de la fagocitosis no son frecuentes. La entidad mejor conocida de este grupo es la enfermedad granulomatosa crónica (EGC),⁸ condición hereditaria en la que se carece de la capacidad de destruir intracelularmente cierto material que es incorporado al interior de la célula en forma normal. Los microorganismos que afectan a estos pacientes son aquellos que para ser destruidos requieren la aportación endógena (bacteriana) de H_2O_2 para la halogenación de su membrana.⁹ Sólo los gérmenes catalasa-positivos (estafilococo áureo, enterobacterias, *Serratia*, etc.) son depredadores de estos pacientes, en tanto que el estreptococo hemolítico, *Haemophilus influenzae* y el neumococo —agresores fundamentales en la agammaglobulinemia— rara vez les causan problemas serios. Clínicamente estos pacientes presentan granulomas y abscesos de curso crónico en ganglios linfáticos, hígado y bazo.¹⁰

Dentro del capítulo de la fagocitosis, debe asimismo mencionarse a la asple-

nia. El bazo es el órgano fundamental en la eliminación de las bacterias que alcanzan el torrente circulatorio cuando no existen anticuerpos en contra de ellas.¹¹ Cuando existen anticuerpos, la función fagocítica se realiza en todo el sistema reticuloendotelial y no tan sólo en el bazo. Los gérmenes que más frecuentemente causan problemas en la asplenia son el neumococo, *Haemophilus influenzae* y el meningococo,¹² probablemente porque en la fase bacterémica de la infección se carece de suficientes anticuerpos contra estos microorganismos. En estas condiciones recaería en el bazo la función fagocítica, pero al no existir éste, la infección avanza inexorablemente. La asplenia debe sospecharse cuando en el frotis de sangre se observan cuerpos de Howell Jolly, que por otra parte deben buscarse intencionalmente en casos de septicemias causadas por los microorganismos arriba citados. La confirmación diagnóstica se hace por radioisotopía esplénica y el tratamiento ideal es obvio: proveerlos de anticuerpos específicos contra los microorganismos citados para que la función fagocítica se reparta en todo el sistema reticuloendotelial.

La función fagocítica se encuentra comprometida igualmente en el síndrome de Chediak-Higashi¹³ y en la deficiencia de mieloperoxidasa.¹⁴ En el primero predominan las infecciones por microorganismos piógenos; en la segunda se limitan exclusivamente a *Candida albicans* y esto, sólo si hay un problema asociado (diabetes). El diagnóstico de estas condiciones no es

difícil, pues en el síndrome de Chediak-Higashi son típicos los gránulos lisosomales gigantes y la determinación histoquímica de la mieloperoxidasa es sencilla.

El estudio integral de la fagocitosis comienza con la biometría hemática. Un mínimo de 1 200 neutrófilos/mm³ es necesario para llevar a cabo la función fagocítica en forma adecuada. Las biometrías deben repetirse a intervalos juiciosos por existir neutropenias cíclicas.¹⁵ La movilización de los fagocitos a la zona inflamatoria puede evaluarse mediante la cámara de Rebut, ¹⁶ estudio que puede ampliarse midiendo la ingestión de esférulas de poliestireno por parte de los fagocitos. Finalmente, la función fagocítica y la digestión intracelular puede ser evaluada *in vitro* por la prueba de la reducción del nitrozultetrazolio¹⁷ y por pruebas de sobrevida de bacterias fagocitadas.¹⁸

Factores humorales

La fagocitosis es amplificada si el material a fagocitar se expone previamente a anticuerpos específicos y complemento.⁷ Así, un defecto al nivel de estos dos factores humorales, en última instancia se expresaría así mismo como fagocitosis deficiente.

La inmunidad humoral ha sido de todos los aspectos de la inmunología la que ha alcanzado un nivel de conocimiento más elaborado. Lo mismo puede decirse del sistema del complemento, el amplificador de la respuesta inmunológica humoral. La determinación de las inmunoglobulinas G, A,

M, D y E puede llevarse a cabo por métodos inmunoquímicos o de radioinmunoensayo en el caso de la IgE, lo que permite detectar deficiencias en todas las clases de inmunoglobulinas o deficiencias selectivas de una o varias de ellas.¹⁹ Recientemente se ha sugerido la utilidad de hacer determinaciones de las subclases de la IgG pues algunos defectos a este nivel se asocian a infecciones frecuentes.²⁰ Ocasionalmente debe hacerse la determinación de anticuerpos específicos por técnicas convencionales, sensibilizando al sujeto con algún antígeno inocuo (toxóide tetánico) y obteniendo muestras de suero a varios intervalos después de la sensibilización.²¹ Dos técnicas son particularmente útiles en la exploración gruesa de una inmunodeficiencia humoral, antes de ordenar pruebas más complejas: la prueba de Schick que debe ser negativa en toda persona que ha recibido un curso completo de toxóide diftérico y la determinación de isohemaglutininas en individuos mayores de 6 meses de edad.

El complemento puede ser estudiado en forma global en una prueba hemolítica o bien en forma específica determinando inmunoquímicamente los diversos componentes de este sistema constituido por once proteínas. Hasta ahora sólo la deficiencia de C3 se ha asociado claramente con una susceptibilidad elevada a las infecciones.²² Llegando al componente C3, los complejos antígeno-anticuerpo-complemento pueden ser fagocitados en forma amplificada, por lo que no extraña que en pacientes con deficiencia de C3 los mi-

croorganismos que causan problemas sean los mismos que depredan a los individuos con agammaglobulinemia, i.e. neumococo, estreptococo, *Haemophilus influenzae* y estafilococo. El diagnóstico de esta deficiencia se hace mediante la determinación inmunoquímica de la beta-1-C globulina.⁷ En estos pacientes la prueba de nitroazul-tetrazolio realizada con partículas de látex es normal ya que éstas no requieren de complemento para su fagocitosis mientras que la prueba realizada con bacterias es anormal, a menos que se les preincube en suero normal o en suero del propio paciente enriquecido con beta-1-C globulina.²³ Kumate²⁴ ha estudiado un caso familiar de deficiencia de C2 asociado a un número inusitado de meningitis purulentas causadas por neumococo. Sin embargo, otros casos de deficiencia de C2 no han presentado infecciones excesivas. Miller²⁵ describió el caso de una niña de 7 meses de edad con numerosas infecciones bacterianas en el que la causa parece ser una alteración funcional del quinto componente del complemento (C5) cuyos niveles séricos por otra parte eran normales.

En lo que se refiere a defectos de inmunoglobulinas, debemos limitarnos a señalar alguna entidad típica en esta categoría, ya que la enumeración de los diversos cuadros de deficiencias humorales sería tediosa. La agammaglobulinemia congénita fue la primera inmunodeficiencia descrita claramente.²⁶ Esta entidad se hereda en forma recesiva ligada al sexo y se caracteriza por disminución extrema de todas las in-

munoglobulinas con preservación de las funciones inmunológicas celulares. Ya se señaló el tipo de infecciones que sufren estos pacientes. Las infecciones virales y por hongos son manejadas en forma enteramente normal, con excepción de la hepatitis viral que sí se ceba en los pacientes con agammaglobulinemia congénita. Los individuos con agammaglobulinemia congénita rara vez tienen problemas antes de los 6 a 9 meses de edad, tiempo en el cual las inmunoglobulinas maternas llegan a un nivel demasiado bajo para ser útiles. El diagnóstico definitivo de esta entidad se hace demostrando la ausencia de células plasmáticas en la médula ósea o en los órganos linfoides después de un curso de inmunización intensa. El aparato inmunológico se divide en dos grandes compartimientos: el bursodependiente y el timodependiente.²⁷ El primero es el responsable de la inmunidad humoral y está representado por las células plasmáticas o sus precursores, los centros germinales y la pulpa roja esplénica. El diagnóstico de agammaglobulinemia exige la demostración histológica de la ausencia del sistema bursal, antes de someter a estos pacientes a una terapia perenne de gammaglobulina.

Algunos síndromes de inmunodeficiencia humoral presentan características clínicas tan típicas que sugieren el diagnóstico antes de hacer una evaluación inmunológica fina. Las telangiectasias y la ataxia en el síndrome de Louis Bar,²⁸ y la trombocitopenia en el síndrome de Wiskott-Aldrich,²⁹ la primera con deficiencia en IgA e IgE y

la segunda con deficiencia en IgM, son claros ejemplos de esto. La falta de tejido amigdalino y adenoides en la agammaglobulinemia congénita es un dato que con facilidad puede recogerse clínica o radiológicamente.

Estrictamente debería hacerse mención en este capítulo a otros factores inespecíficos en la defensa del organismo, como lo son la lisozima y el interferon. Sin embargo, no se han descrito deficiencias específicas de estos factores séricos, por lo que no ameritan mayor ahondamiento del tema.³⁰

Factores celulares

La repetición de padecimientos virales y por hongos, así como los cuadros demasiado graves causados por estos microorganismos deben hacer sospechar un defecto al nivel celular de la inmunidad.³¹ Una persistente linfopenia (menos de 1 500 linfocitos/mm³) acompaña generalmente a estos defectos, pero no necesariamente debe estar presente en todos los casos.³² La evaluación de la función inmunológica celular se hace aún en forma gruesa, sobre todo si se le compara con la complejidad de los métodos utilizados en otras esferas inmunológicas. Se le puede investigar mediante una batería de pruebas intradérmicas a antígenos contra los cuales se tiene una respuesta positiva en condiciones normales, en virtud de una exposición temprana en la vida.³³ Los antígenos más utilizados para este fin son la *Monilia*, la estreptocinasa-estreptodornasa, el antígeno de parotiditis y en cierto modo

la tuberculina. Si estas pruebas resultan negativas, puede sensibilizarse al sujeto con dinitrofluorobenzeno, y 15 días más tarde revelarse un estado de hipersensibilidad retardada a esta sustancia por virtud de una dermatitis por contacto.³¹ El rechazo de un alotransplante de piel también es de utilidad en la evaluación de las funciones inmunológicas celulares. Actualmente se están estudiando equivalentes *in vitro* de la hipersensibilidad retardada, como son la transformación blastoide de los linfocitos cuando se les expone a mitógenos, específicos o no específicos,³⁴ o la inhibición de la migración de los macrófagos que específicamente mide uno de los factores amplificadores de la hipersensibilidad retardada (MIF).³⁵ Es posible, sin embargo, que estas dos pruebas midan aspectos diferentes de la inmunidad celular.³⁶

En ocasiones las inmunodeficiencias celulares se acompañan de otros defectos inmunológicos como en el caso de la "inmunodeficiencia grave combinada", anteriormente llamada displasia tímica, que se asocia a diversas formas de inmunodeficiencia humoral.³⁷ Una forma pura de inmunodeficiencia celular lo constituye el síndrome de DiGeorge,³⁸ en el que el diagnóstico puede sospecharse desde el periodo neonatal, pues todos los casos hasta ahora descritos han presentado tetania neonatal por hipocalcemia. En esta entidad, el defecto lo constituye una falla en la embriogénesis del tercero y cuarto arco branquial, que en condiciones normales dan origen al timo, las paratiroides, en ocasiones parte del tiroides

y estructuras cardiovasculares altas. Histológicamente las áreas timodependientes tanto en los ganglios linfáticos (zona paracortical) como en el bazo (pulpa blanca) se encuentran pobremente desarrolladas en tanto que las áreas bursodependientes son normales. Los pacientes con inmunodeficiencia combinada grave sufren de infecciones de todos tipos (bacterias, virus y hongos) y generalmente sucumben a ellas antes del año de edad, mientras que los pacientes con el síndrome de DiGeorge sufren casi exclusivamente de infecciones virales y fungales y tienen mejor pronóstico.

Es obvio que el estudio de una inmunodeficiencia o de una susceptibilidad aumentada a las infecciones requiere de un elaborado trabajo diagnóstico, que frecuentemente escapa a las posibilidades del clínico. Sin embargo, dos décadas de experiencia con estos pacientes permiten ya al clínico sospechar el diagnóstico y desde luego encaminar su investigación por la vía más juiciosa.

REFERENCIAS

1. Good, R. A.; Miescher, P. A. y Smith, R. T.: *Nomenclature, therapy and ethics of investigation: a general discussion and concluding remarks*. En: *Immunologic deficiency diseases in man*. Daniel Bergsma (Ed.). Birth Defects, Original Articles. 5:459, 1968.
2. Johnston, R. B. y Janeway, C. A.: *The child with frequent infections: diagnostic considerations*. Pediatrics. 43:596, 1969.
3. Di Sant' Agnese, P. A. y Talamo, R. C.: *Pathogenesis and physiopathology of cystic fibrosis of the pancreas*. New Engl. J. Med. 277:1287, 1967.
4. Smellie, J. M.; Hodson, C. J.; Edwards, D. y Normand, I. C. S.: *Clinical and radiological features of urinary tract infection in childhood*. Brit. Med. J. 2:1222, 1964.

5. Douglas, S. D.; Davis, W. C. y Fudenberg, H. H.: *Granulocytopenias*. Amer. J. Med. 46:901, 1969.
6. Good, R. A.; Finstad, J. A.; Pollara, B. y Gabrielsen, A. E.: *Morphologic studies on the evolution of the lymphoid tissues among the lower vertebrates*. En: *Phylogeny of Immunity*. Smith, R. T.; Miescher, P. A. y Good, R. A. (Eds.). University of Florida Press, 1966, p. 149.
7. Schur, P. H. y Austen, F. K.: *Complement in human disease*. Ann. Rev. Med. 19:1, 1968.
8. Landing, B. H. y Schirkey, H. A.: *A syndrome of recurrent infection and infiltration of viscera by pigmented lipid histiocytes*. Pediatrics. 20:431, 1957.
9. Klebanoff, S. J. y White, L. R.: *Iodination defect in the leukocytes of patient with chronic granulomatous disease of childhood*. New Engl. J. Med. 280:460, 1969.
10. Holmes, B.: *Fatal granulomatous disease of childhood*. Lancet. 1:1225, 1966.
11. Ellis, E. F. y Smith, R. T.: *The role of the spleen in immunity*. Pediatrics. 37:111, 1966.
12. Eraklis, A. J.; Kevy, S. V.; Diamond, L. K. y Gross, R. E.: *Hazards of overwhelming infection after splenectomy in childhood*. New Engl. J. Med. 276:1225, 1967.
13. Windhorst, D. B.: *The Chediak-Higashi anomaly and the Aleutian trait in mink, homologous defects in lysosomal structure*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 155:818, 1968.
14. Lehrer, R. I. y Cline, M. J.: *Leukocyte myeloperoxidase deficiency and disseminated candidiasis*. J. Clin. Invest. 48:1969.
15. Rosen, F. S.; Kevy, S.; Merler, E.; Janeway, C. A. y Gitlin, D.: *Recurrent bacterial infections and dysgammaglobulinemia*. Pediatrics. 28:182, 1961.
16. Rebuck, J. W. y Crowley, J. H.: *A method of studying leukocyte functions in vivo*. Am. N. Y. Acad. Sci. 59:757, 1955.
17. Baehner, R. L. y Nathan, D. G.: *Quantitative nitroblue-tetrazolium test in chronic granulomatous disease*. New Engl. J. Med. 278:971, 1968.
18. Quie, P. G.: *In vitro bactericidal capacity of human polymorphonuclear leukocytes*. J. Clin. Invest. 46:668, 1967.
19. Janeway, C. A.; Rosen, F. S.; Merler, E. y Alper, Ch. A.: *The gammaglobulins*. New Engl. J. Med. 275:480, 1966.
20. Schur, P. H.; Borel, H.; Gelfaud, E. W.; Alper, Ch. A. y Rosen, F. S.: *Selective gamma-G-globulin deficiencies in patients with recurrent pyogenic infections*. New Engl. J. Med. 283:631, 1970.
21. Kretschmer, R. R.; Janeway, C. A. y Rosen, F. S.: *Immunoamnesia*. Ped. Res. 2:7, 1968.
22. Alper, Ch. A.; Propp, R. P.; Klemperer, M. R. y Rosen, F. S.: *Inherited deficiency of the third component of human complement*. J. Clin. Invest. 48:553, 1969.
23. Alper, Ch. A.: *Increased susceptibility to infection associated with a defect of complement metabolism*. J. Clin. Invest. 47:1a, 1968.
24. Kumate, J.: *Las hipocomplementemias*. GAC. Méd. Méx. 100:797, 1970.
25. Miller, M. E. y Nilsson, U. R.: *A familial deficiency of the phagocytosis enhancing activity of serum related to a dysfunction of the fifth component of the complement (C5)*. New Engl. J. Med. 282:554, 1970.
26. Bruton, O. C.: *Agammaglobulinemia*. Pediatrics. 9:722, 1952.
27. *Classification of the primary immune deficiencies: WHO Recommendations*. New Engl. J. Med. 283:656, 1970.
28. Young, R. R.; Austen, K. F. y Moser, H. W.: *Abnormalities of serum IgA in ataxia telangiectasia*. Medicine. 43, 1964.
29. Palmgren, B. y Lindberg, T.: *Immunological studies in the Wiskott Aldrich syndrome*. Acta Paediatr. 146:116, 1963.
30. Merigan, T. C.: *Interferons of mice and men*. New Engl. J. Med. 276:913, 1967.
31. Kretschmer, R. R.: *Inmunodeficiencias*. Bol. Asoc. Mex. Pat. 7:83, 1969.
32. Kretschmer, R. R.; August, C. S.; Rosen, F. S. y Janeway, C. A.: *Recurrent infections, episodic lymphopenia and impaired cellular immunity*. New Engl. 281:285, 1969.
33. Aisenberg, A. C.: *Immunologic aspects of Hodgkin's disease*. Medicine. 43:189, 1964.
34. Naspitiz, Ch. K. y Richter, M.: *The action of phytohemagglutinin in vivo and in vitro*. Progr. Allergy. 12:1, 1968.
35. Bloom, B. R. y Jiménez, L.: *Migration inhibitory factor and the cellular basis of delayed-type hypersensitivity reactions*. Amer. J. Path. 60:453, 1970.
36. Chaparas, S.; Thor, D. E.; Godfrey, H. P. y Hedrick, S. R.: *Tuberculin active carbohydrate that induces inhibition of macrophage migration but not lymphocyte transformation*. Science. 170:637, 1970.
37. Pérez Tamayo, R.; Larralde, C. y Kretschmer, R. R.: *Inmunopatología*. México, La Prensa Médica Mexicana, 1968, p. 465.
38. Kretschmer, R. R.; Say, B.; Brown, D. y Rosen, F. S.: *Congenital aplasia of the thymus*. New Engl. J. Med. 279:1295, 1968.

No es necesario hacer un análisis del material comprendido en el primer volumen que con este número termina. La cantidad, la variedad, la importancia de los trabajos publicados por la *Gaceta Médica*, son apreciados por el público médico. Su conjunto da medida de la actividad que reina entre nosotros. El género de publicación periódica que hemos adoptado, el orden cronológico que hemos seguido, hasta donde haya sido posible, en la inserción de las memorias, la diversidad de temas en fin, deben excluir necesariamente toda idea de un contenido regular. Los nombres de las grandes divisiones de las ciencias médicas han servido como títulos bajo los cuales se clasifican, de manera general, los diversos capítulos. En ocasiones ha sido posible reunir en un mismo fascículo artículos sobre un mismo tema. Ha quedado decidido que la revista tendrá el mismo diseño que la sección, y que no se hará eco ni promotor de ninguna doctrina en particular. (Ehrmann, C.: *Résumé des travaux de la Section de Médecine depuis sa fondation jusqu'au 31 Décembre 1865*. GAC. MÉD. MÉX. 1:513, 1864-65).