

Correlación clínica e inmunopatológica en la tuberculosis

Dr. Moisés Selman Lama*

La tuberculosis ha acompañado al hombre probablemente desde los principios de su historia. Sin embargo, la relación entre el huésped y el bacilo de Koch se ha ido modificando de manera notable en el curso de los años y así tenemos por ejemplo que la tasa de mortalidad se redujo de $500 \times 100,000$ habitantes en el año 1845 a $50 \times 100,000$ en el año 1945 (era pre-antibiótica). Este descenso observado en los niveles de morbilidad y mortalidad se ha debido probablemente a una disminución en la capacidad infectiva del agente agresor y a un aumento en la resistencia del huésped.

¿Cómo sucede el primer enfrentamiento entre ambos? El bacilo se disemina por el aire, en gotas que pueden tener diferentes tamaños. Si estas son muy grandes, inactúan en las vías aéreas superiores, siendo atrapadas en la mucosa bronquial y llevadas con el movimiento ciliar hasta la orofaringe donde son expectorados o deglutidos. En cambio, si las gotas son pequeñas (menores de 5 micras), pueden atravesar la barrera defensiva de las vías aéreas e implantarse en los alveolos del bronquiolo respiratorio. Allí, los bacilos se multiplican sin resistencia inicial por parte del huésped, siendo posteriormente fagocitados por los macrófagos (aunque se siguen dividiendo en su interior). En este sitio se crea un área bronconeumónica inespecífica y asintomática que constituye el foco primario. Finalmente, los bacilos se diseminan a través de los canales linfáticos hasta los ganglios regionales y por la circulación sanguínea hasta sitios más distantes. Sin embargo, la mayoría de los tejidos son notablemente resistentes a la multiplicación subsecuente del microorganismo, por lo que éste queda habitualmente confinado al complejo primario pulmonar.

Este primer conocimiento del bacilo genera

una importante modificación del estado inmunológico del sujeto, que se traduce en la aparición de linfocitos T y B sensibilizados y clínicamente, por la conversión tuberculínica (PPD+) y un aumento en la resistencia a la reinfección exógena. Esta inmunidad adquirida, es capaz generalmente de limitar la multiplicación del bacilo y la lesión puede curar.

No obstante, en un 5 por ciento de los casos (tuberculosis post-primaria, habitualmente en niños) se produce un control inadecuado de la replicación bacilar, lo que puede originar extensión directa de la lesión con diseminación intrabronquial, o bien caseificación masiva de un nódulo con ruptura a bronquio, o peor aún, una diseminación linfohematológica lo que se traduce en una de las formas más graves de tuberculosis, como lo es la enfermedad miliar; esta se caracteriza por fiebre, hiporexia, astenia, adinamia, pérdida de peso síntomas y signos de insuficiencia respiratoria (disnea, cianosis, etc.) y severo compromiso de otros órganos o tejidos, incluyendo las meninges.

Por otro lado, aproximadamente el 95 por ciento de los individuos que desarrollan el complejo primario, controlan adecuadamente el crecimiento bacteriano y curan con formación de granulomas de bajo recambio en los cuales suelen quedar por muchos años, bacilos vivos, en estado latente y en pacífica coexistencia con el huésped. En la mayoría de los casos, esta estabilización lleva a la calcificación del foco primario (fácilmente observado en la radiografía de tórax) con curación definitiva.

Pero, desafortunadamente, en un 5-10 por ciento de los casos, ocurre años más tarde, la ruptura del granuloma con multiplicación del bacilo, originándose entonces la tuberculosis de reinfección endógena (tuberculosis del adulto), que puede comprometer a pulmón (tuberculosis pulmonar crónica) o a otros ór-

* Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. S.S.A.

ganos (riñón, ganglios, aparato de reproducción femenino, huesos, etc) o bien, dar una forma miliar que tiene las mismas características que la que se presenta en el niño.

¿A qué se debe que en algunos sujetos, el bacilo despierte años más tarde y origine la enfermedad tuberculosa? Teóricamente, esto puede estar influenciado por un aumento de la virulencia del bacilo y/o una disminución en la resistencia del huésped.

En la actualidad sabemos que el bacilo no es excesivamente virulento y que el desarrollo de la enfermedad se debe más bien a un problema de control de la respuesta inmune celular por parte del huésped, lo que origina una reacción exagerada, autoperpetuada y en cadena que se traduce en el daño pulmonar.

Sin embargo, en relación a la virulencia del bacilo creo que es conveniente mencionar su relación con el oxígeno; la micobacteria es estrictamente aeróbica y esta dependencia juega un papel en su multiplicación *in vivo*. En este contexto se ha observado que:

a) El pulmón es el sitio de predilección del bacilo, probablemente por su alta tensión de oxígeno.

b) El lugar más común de reinfección lo representan los vértices pulmonares, quienes por su particular relación entre la ventilación y la perfusión están mejor oxigenados tanto en la inspiración como en la espiración.

c) Infecciones experimentales en ratón han demostrado que la tuberculosis se agrava y se hace más extensa en presencia de elevadas concentraciones de O_2 .

d) En estudios *in vitro* se ha observado que la velocidad de crecimiento es directamente proporcional al contenido de O_2 de la atmósfera en la que se desarrolla el cultivo.

e) Finalmente, y de manera relevante en mi opinión, se ha demostrado que la exposición a concentraciones decrecientes de oxígeno permite a los microorganismos adaptarse de tal manera, que su viabilidad se retiene, pero su

capacidad de reproducción se pierde. Cuando el cultivo se supe nuevamente con O_2 la capacidad de multiplicación reaparece.

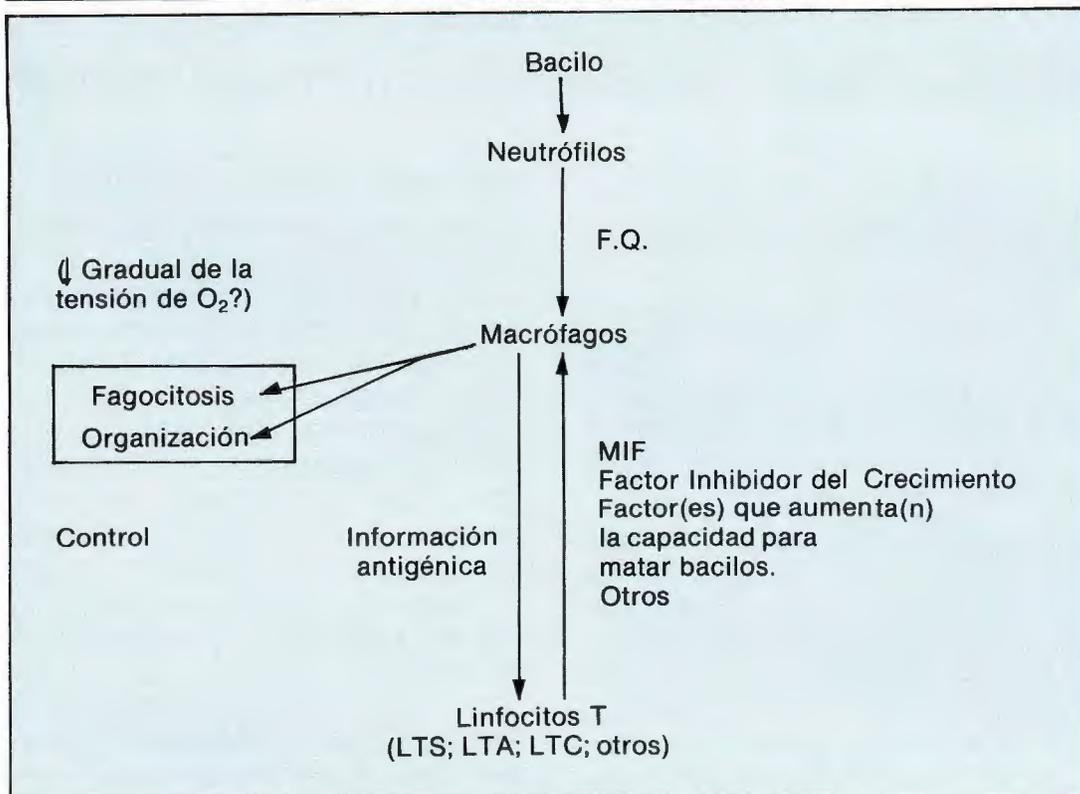
No es remoto pensar que esto último pueda ocurrir *in vivo*, donde en su "estado dormido", con poco O_2 , el bacilo podría permanecer viable, sin multiplicarse y por periodos prolongados de tiempo. Esta residencia crónica podría incrementar su virulencia (bacilos extraídos de pulmón son más agresivos al reinyectarse a ratones) y años más tarde si por algún fenómeno en el microambiente local se reoxigena el sitio donde permanece el bacilo, éste podría readquirir su capacidad de multiplicación.

Sin embargo, como ya he mencionado, la "virulencia personal" del microorganismo no parece jugar un papel destacado en el desarrollo de la enfermedad por lo que es necesario analizar con mayor profundidad lo que ocurre en relación al huésped.

Se conocen muchos estados en los que se produce una disminución temporal o permanente de la resistencia inmune; entre estos destaca la silicosis, la diabetes mellitus, la desnutrición, el uso de corticoides e inmunosupresores y algunos estados de la vida como la lactancia, pubertad y post-parto. Sin embargo, la mayor parte de los pacientes tuberculosos no presentan ninguna de estas alteraciones, salvo por supuesto la desnutrición. Pero es conveniente destacar que aunque esta última es un factor importante no nos dá todas las explicaciones, dado que en una familia de 10 desnutridos, solo uno o dos se enferman y los demás miembros, tanto o más desnutridos no desarrollan la enfermedad.

¿Qué hay entonces con la aparente disminución de la resistencia del huésped que favorece el despertar y la multiplicación del agresor? En este contexto, hemos investigado recientemente (Terán L, Bañales J.L., Selman M. manuscrito en preparación) el papel que podría desempeñar el sistema de histocompa-

Figura 1



tibilidad principal (HLA) en esta enfermedad.

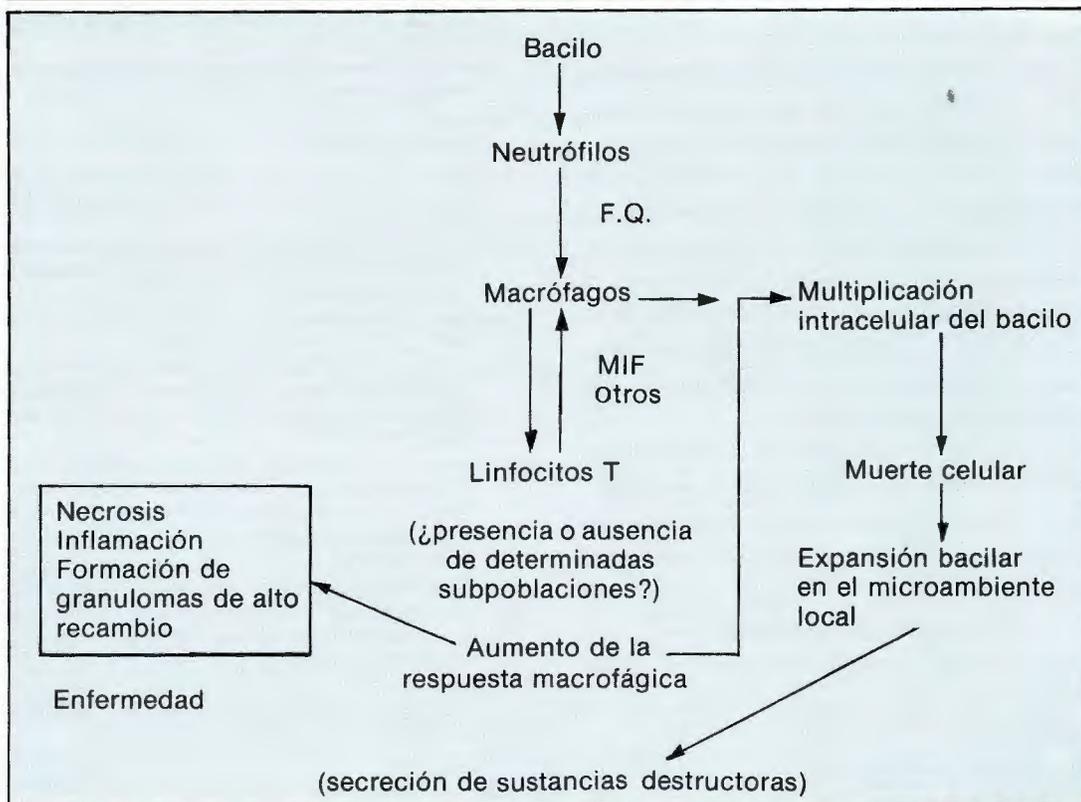
Se evaluó el fenotipo HLA de los locus A, B, C, y DR en 50 pacientes con tuberculosis crónica de reinfección, comprobada bacteriológicamente. De manera sorpresiva, encontramos una disminución estadísticamente significativa de A-3, A-9, B-5, B-8, B-13, B-17, y B-27. Esta disminución abarcaba a muchos fenotipos y por lo menos a 2 locus como para pensar en la ausencia de un gen protector (como parece ocurrir por ejemplo en la diabetes mellitus juvenil, donde la ausencia del HLA B-15 se asocia con la aparición de la enfermedad).

El análisis del número de blancos en los linfocitos (células sin marcador), demostró que estos estaban notablemente aumentados en los tuberculosos, tanto para los locus A como B. Estos resultados sugieren que las células responsables de la respuesta inmune en los pacientes con tuberculosis tienen una disminución en la expresión de los antígenos de histocompatibilidad principal en la superficie

de sus membranas lo que podría jugar un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad, dado que estas y otras moléculas de superficie son trascendentes para las relaciones intracelulares (por ejemplo: linfocitos T macrófago) en el montaje de una respuesta adecuada en contra de un agente agresor.

Ahora bien, el bacilo ha despertado y se multiplica sin aparente control en el pulmón. ¿Qué sucede entonces? ¿qué factores locales permiten que se desarrolle la enfermedad? Hoy sabemos, que las lesiones de inflamación y necrosis en la tuberculosis aparecen por una respuesta exagerada de las células responsables de la inmunidad celular (hipersensibilidad tipo IV). Sin embargo, el control adecuado de la enfermedad también está mediado por estas mismas células. ¿Qué hace entonces que el linfocito T genere en algunos casos una reacción normal contra el bacilo y en otros una reacción exagerada que se traduce en cambios patológicos? Una posibilidad, dentro de este complejo problema, es que en un

Figura 2



caso, las células secreten las moléculas correctas y en el otro, moléculas equivocadas ya sea en cantidad o en calidad. En este contexto, existe una linfocina que secretan los linfocitos T sensibilizados, fundamental para el control del *Mycobacterium*; se trata del factor inhibidor del crecimiento bacteriano (FICB), el cual ha sido parcialmente caracterizado (glicoproteína con PM entre 20,000 y 35,000). El FICB, actúa sobre los macrófagos y permite la inhibición del crecimiento bacilar en el interior de éstos, siendo este mecanismo crítico para el control de la enfermedad. De tal manera, que podríamos suponer, que si los linfocitos T enfrentados al bacilo producen cantidades apropiadas de linfocinas, incluyendo al FICB y al MIF (factor inhibidor de la migración de los macrófagos), se producirá en el sitio de la lesión una adecuada afluencia de macrófagos, los cuales después de fagocitarlos, serán capaces de inhibir en su interior el crecimiento de los bacilos y el problema puede resolverse. (Fig. 1).

Por el contrario, si éstas células no producen las linfocinas adecuadas, o bien si aparecen o se ausentan determinadas subpoblaciones linfocitarias, la información que recibirá el macrófago (efector final) será incompleta y errónea y por lo tanto no podrá controlar el crecimiento bacilar, ni matar a estos en su interior, lo que se traducirá en el suicidio de los macrófagos con salida de los microorganismos al microambiente local y en consecuencia un aumento en la respuesta macrofágica, los cuales vendrán a fagocitar al enemigo, y a morir con ellos en su interior favoreciendo de esta manera la expansión bacilar. Este conflicto autopropagado producirá necrosis, inflamación y formación de granulomas de tipo epiteloide de alto recambio (Fig. 2). Finalmente, esta guerra de magnitudes desproporcionadas que ocurre en el pulmón entre un sistema defensivo incapaz y el bacilo, adquiere características nucleares, con destrucción y pérdida del parénquima (lesiones cavitarias), a lo cual se responde con un

desesperado intento de reparación, que se traduce en fibrosis focal progresiva y finalmente fibrotórax.

Todos estos fenómenos patológicos pulmonares (lo mismo puede ocurrir en otros órganos) van produciendo un deterioro progresivo del estado general del paciente, con hiporexia, astenia, adinamia y pérdida de peso, fiebre por la liberación de factores solubles pirógenos a la circulación sistémica, tos con expectoración mucopurulenta (con diseminación del bacilo al medio ambiente) y hemoptoica y finalmente síntomas y signos de insuficiencia respiratoria crónica.

Evidentemente el tratamiento antimicrobiano adecuado permite el control del problema y favorece de manera notable la actividad de los sistemas defensivos en contra del bacilo. □

Bibliografía recomendada

Stead W.W.: Pathogenesis of a first episode of chronic

pulmonary tuberculosis in man. *Am. Rev. Resp. Dis.* 95: 729, 1967.

Glassroth J.: Tuberculosis in the 1980's. *N. Engl. J. Med.* 302 (26): 1441, 1980.

Hsu K.H.K.: Diagnostic skin test for mycobacterial infections in man. *Chest.* 64:1, 1973.

North R.J.: The histogenesis of immunologically committed lymphocytes. *Cell. Immunol.* 3:680, 1972.

Podelski, W.K.: Circulating cytotoxic lymphocytes in human tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 107:791, 1973.

Jenkins D.E.: Mycobacterial diseases of the Lung and Bronchial tree. In textbook of Pulmonary Diseases, Ed. por G.L. Baum, pág. 257, 1974.

Barksdale L.: Mycobacterium. *Bacteriol. Rev.* 41:217, 1977.

Kanai K.: A novel type of lymphocyte-macrophage association revealed electron microscopically in tuberculous lung lesions of mice. *Japan J. Med. Sci. Biol.* 35:31, 1982.

Youmans G.P.: Relation between delayed hypersensitivity and Immunity in Tuberculosis. 3 artículos editoriales en: *Am. Rev. Resp. Dis.* 111:109, 1975. *Am. Rev. Resp. Dis.* 111:243, 1975. *Am. Rev. Resp. Dis.* 111:373, 1975.

American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of Tuberculosis and other Mycobacterial Diseases. 14a. edición, Cap. 2, pág. 344. Noviembre de 1980.

