

Niveles de respuesta autoinmunitaria por anticuerpos antinucleares en pacientes con infecciones virales
Levels of autoimmune response by antinuclear antibodies in patients with viral infections

MsC. Magda Corina Domínguez Cardosa, MsC. Sandra Durañones Góngora, MsC. María del Carmen Clares Pochet, MsC. Rosina Medina Ferrer y MsC. Vivian Robert Tamayo

¹ Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio observacional, descriptivo e inmunológico de 42 pacientes con diagnóstico de enfermedad autoinmune o sospecha de esta, atendidos en la consulta de Inmunología del Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba, desde marzo del 2010 hasta mayo del 2011, quienes presentaron hepatitis virales u otras infecciones, a fin de demostrar la posible asociación entre la entidad clínica y los virus. Fueron empleados otros sueros de integrantes del plan de trasplante renal, por su alta incidencia de hepatitis B o C (o ambas), de los estudios de histocompatibilidad y se determinaron los niveles de autoanticuerpos por medio del método inmunodiagnóstico para detectar anticuerpos antinucleares de la inmunofluorescencia indirecta (cualitativamente), de manera que se pudiera identificar la influencia de los virus en los procesos autoinmunes y, a la vez, recuperar la utilización de la citada técnica. Los resultados mostraron que 28 % de la casuística tenían positividad de anticuerpos antinucleares.

Palabras clave: respuesta autoinmunitaria, anticuerpos antinucleares, hepatitis virales, virus, técnica de inmunofluorescencia indirecta, consulta de Inmunología, atención secundaria de salud.

ABSTRACT

A descriptive observational and immunological study was carried out in 42 patients with diagnosis of autoimmune disease or suspicion of this, attended at the Immunology Department of "Saturnino Lora Torres" Provincial Clinical Surgical Teaching Hospital of Santiago de Cuba, from March 2010 to May 2011, who presented with viral hepatitis or other infections, in order to demonstrate the possible association between the clinical entity and viruses. Other serums of members of renal transplantation plan, belonging to histocompatibility studies, were used because of their high incidence of hepatitis B or C (or both), and levels of autoantibodies were determined by means of the immunodiagnosis method to detect antinuclear antibodies of the indirect immunofluorescence (qualitatively), so that the influence of viruses could be identified in

autoimmune processes and, simultaneously, to recover the use of this technique. The results showed 28% of antinuclear antibodies-positive cases.

Key words: autoimmune response, antinuclear antibodies, viral hepatitis, virus, indirect immunofluorescence technique, Immunology Department, secondary health care.

INTRODUCCIÓN

Durante el desarrollo ontogénico, el sistema inmunitario se va adaptando a los cambios de los tejidos propios, como resultado del contacto con los antígenos específicos; sin embargo, existe un grupo muy heterogéneo de entidades clínicas por las que el sistema inmunitario daña los constituyentes propios del individuo, las cuales son denominadas enfermedades autoinmunes.¹

Al respecto, la comunidad científica posee marcado interés en el estudio de las enfermedades autoinmunes (EA) debido a 2 razones importantes: en primer lugar, las EA, por su frecuencia y gravedad, son una notable causa de padecimientos y disminución de la vida del hombre; y en segundo, el entendimiento de los trastornos que conducen a la autoinmunidad patológica, ayudará a descifrar los mecanismos de control de la respuesta inmunitaria, los que mantienen el fino equilibrio biológico entre salud y enfermedad.^{2,3}

Sobre la base de los planteamientos anteriores, se realizó una revisión exhaustiva de la bibliografía médica acerca de la influencia de los virus en la autoinmunidad, lo que constituye un problema de salud frecuente y menos conocido en la actualidad, y se corroboró que las investigaciones de la última década, particularmente las realizadas en ratones transgénicos, ofrecen nuevos conceptos sobre el desarrollo y la diferenciación de las células inmunes que median las enfermedades autoinmunes.⁴

De hecho, está claro que un considerable porcentaje de las células T y B de un individuo sano son autorreactivas. No obstante, la existencia de las células autoinmunes en el organismo no es suficiente para desencadenar la enfermedad autoinmune, pues esta es el punto clínico final de una secuencia de sucesos inmunológicos iniciada y perpetuada por factores ambientales que ocurren en una persona genéticamente susceptible.⁵

Las EA afectan cerca de 3 % de las poblaciones norteamericana y europea. Por otra parte, de manera general, el sexo femenino resulta más sensible a padecerlas, por lo que más de 75 % de los pacientes son mujeres.⁶

Asimismo, la definición exacta de los factores causales y los sucesos etiopatogénicos que dan lugar a las enfermedades autoinmunes, permitirá diseñar estrategias terapéuticas más específicas y eficaces. La contribución de los agentes infecciosos a las EA constituye un área de activa investigación. Aunque las pruebas de la función de las infecciones en la incidencia y evolución de las EA son en su mayoría epidemiológicas e indirectas, los modelos en animales han demostrado la veracidad de esta hipótesis.^{7,8}

Dichas enfermedades se asocian con más frecuencia a los virus, y las que tienen probable causa viral son:⁹

– Artropatías: virus de la leucemia de célula T humano tipo 1 (HTLV-1, por sus siglas en inglés)

- Anemia hemolítica: virus de la linfocoriomeningitis humana (LCMV)
- Queratitis herpética: virus herpes simple tipo 1 (HSV-1)
- Diabetes mellitus: virus coxsackie B (CVB) y rubéola
- Esclerosis múltiple: virus herpes humano tipo 6 (HHV-6), EBV
- Miastenia grave: virus de la hepatitis C (HCV)
- Lupus eritematoso sistémico: virus de Epstein-Barr (EBV)

La infección por hepatitis viral B y C en el ser humano provoca diversas manifestaciones clínicas y su mantenimiento en el organismo está condicionado por cambios en los mecanismos de respuesta inmunitaria del huésped.¹⁰ De igual manera, los agentes infecciosos podrían actuar como iniciadores de la aparición de una enfermedad autoinmune a través de varios mecanismos.

Se plantea que, en las enfermedades virales, la persistencia del virus intracelular va creando cierta predisposición a producir autoanticuerpos por la presencia permanente de la partícula viral en el hepatocito, lo cual conduce a un desarrollo posterior de la enfermedad autoinmune en pacientes de larga y tórpida evolución luego de las infecciones virales. El virus de la hepatitis C es uno de los que más frecuentemente se asocia a las manifestaciones autoinmunes como la crioglobulinemia mixta o la enfermedad de Sjogren.^{11,12}

Igualmente, los agentes infecciosos pueden inducir a la autoinmunidad patológica mediante varios mecanismos, de los cuales resultan de mayor interés: la similitud o el mimetismo molecular, la disponibilidad de determinantes crípticos y la presencia de superantígenos.^{9,10}

Entre los principales problemas de salud en los países del tercer mundo se encuentran: infecciones de las vías respiratorias, diarrea, tuberculosis, malaria, sida, sarampión, accidentes, anemia, problemas del embarazo, hepatitis B, hepatitis C, salpingitis y meningitis meningocócica.¹³

Los planteamientos anteriores motivaron a que se profundizara en la virología de las hepatitis B y C, así como en su relación con el sistema inmunitario y su influencia en este, para así evaluar, mediante una importante técnica aplicada para este inmunodiagnóstico, cómo se manifiestan estas infecciones virales en los pacientes que son atendidos en las consultas de inmunología de la provincia de Santiago de Cuba.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo e inmunológico de 42 pacientes con diagnóstico de enfermedad autoinmune o sospecha de esta, atendidos en la consulta de Inmunología del Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba, desde marzo del 2010 hasta mayo del 2011, quienes presentaron hepatitis virales u otras infecciones, para demostrar la posible asociación entre la entidad clínica y los virus.

En la investigación se determinaron los niveles de autoanticuerpos en los pacientes que presentaron hepatitis viral y su relación con el origen de la enfermedad autoinmune, con el empleo de un método inmunodiagnóstico para detectar anticuerpos antinucleares (ANA): la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI); de modo que se pudiera identificar la influencia de los virus en los procesos autoinmunes y recuperar el uso de dicha técnica que había sido interrumpido por falta de recursos y reactivos.

Los niveles de autoanticuerpos en pacientes con infecciones virales fueron detectados a través del citado método inmunodiagnóstico cualitativo según:

- Variables humorales: presencia de autoanticuerpos o no
- Variables epidemiológicas: edad y sexo

Por otra parte, para efectuar la prueba de IFI se colocó suero diluido del paciente sobre secciones de hígado de ratón de 3 micras, con el uso de un criostato. Durante la incubación subsiguiente, los ANA que pueden estar presentes en el suero, se unieron a los antígenos (Ags) nucleares.

También se utilizaron, para ampliar el número de casos del estudio, otros sueros de pacientes del plan trasplante renal por su alta incidencia de hepatitis B o C (o ambas) de los estudios de histocompatibilidad que se realizan en este departamento.

Después de lavar las preparaciones cuidadosamente, se añadió un antisuero conjugado con fluorescencia contra todas las inmunoglobulinas (Ig) humanas. Para comprobar la presencia de dichos anticuerpos fue empleado un suero anti-inmunoglobulinas humanas -- conjugado con isotiocianato de fluoresceína-- en un carnero (IgG más IgA más IgM). Este importante reactivo fue adquirido mediante un convenio con el Centro de Inmunología y Biopreparados de Holguín.

Seguidamente se examinaron las muestras con un microscopio de luz ultravioleta para detectar la presencia de fluorescencia nuclear. Se usó control normal o negativo en cada aplicación de la técnica de IFI y los resultados se informaron de forma cualitativa en positivo o negativo.

RESULTADOS

De 42 pacientes, el test de detección de ANA fue positivo en 12 de ellos, para 28,6 %, y negativo en 30 (71,4 %). Los afectados con positividad ante la prueba correspondieron mayormente al grupo de edades de 50-59 años (figura 1).

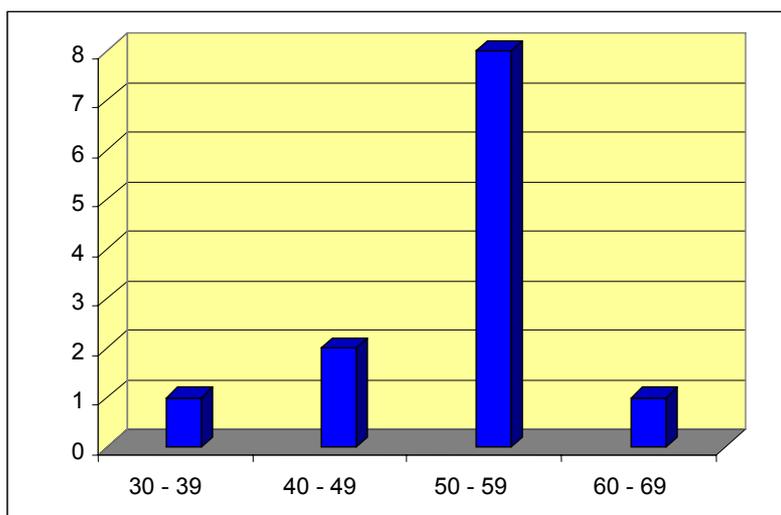


Fig 1. Frecuencia de pacientes con positividad en ANA según grupos de edades

La figura 2 muestra los 12 pacientes con positividad en la detección de ANA según edad y sexo, de los cuales 6 eran hombres y 6, mujeres.

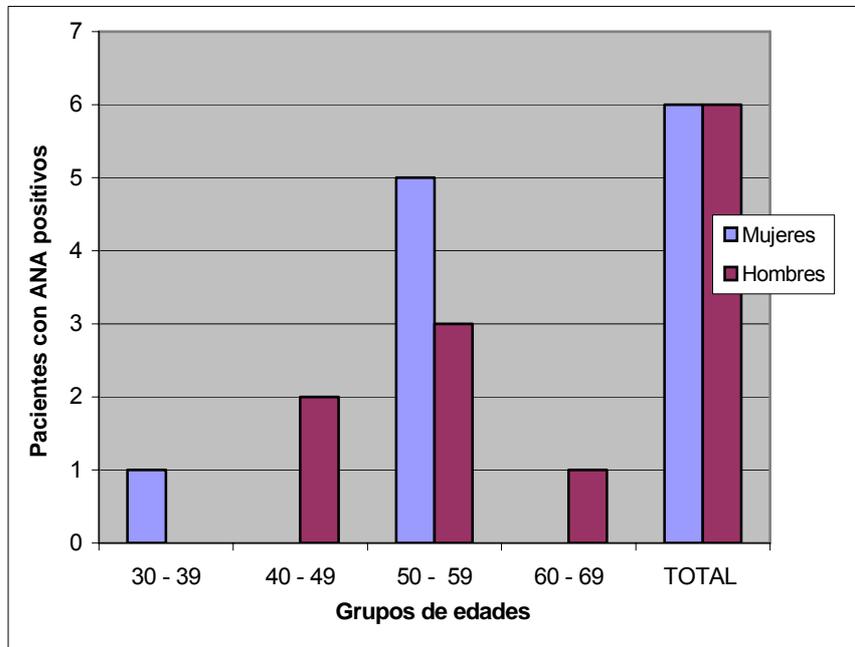


Fig 2. Pacientes con ANA positivos según edad y sexo

En cuanto a la positividad del método de detección de ANA respecto al tipo de infección (figura 3), el total de las féminas padecía alguna hepatitis viral, mientras que los hombres presentaron estos virus y otras infecciones virales.

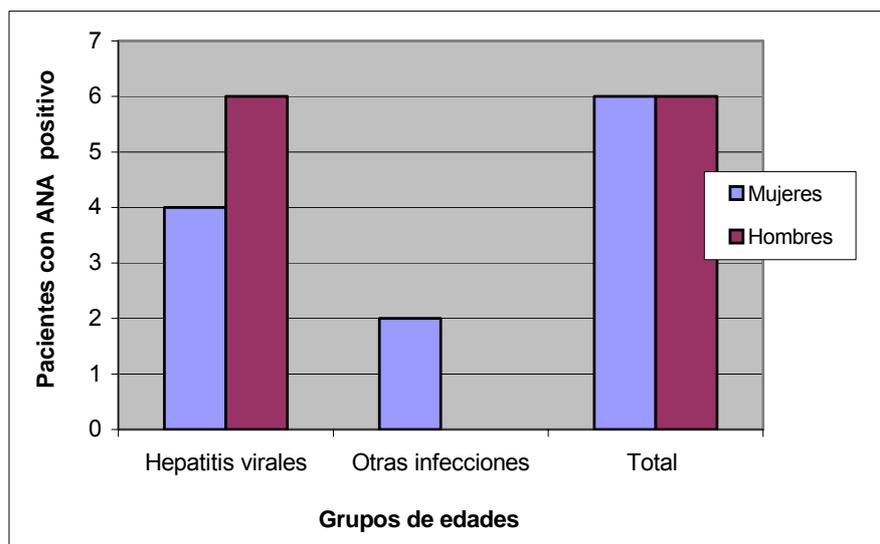


Fig 3. Pacientes con ANA positivos según sexo y relación con las infecciones

Al determinar las inmunoglobulinas G, A y M en los afectados con positividad, se observó una mayor presencia de valores anormales en el sexo femenino (tabla). Una mujer y un hombre tuvieron cifras elevadas de IgG, en tanto, 2 féminas presentaron resultados elevados de IgA. Una paciente mostró valores altos de IgM.

Tabla. Cuantificación de Ig en pacientes con ANA positivo

Cuantificación de Ig	Sexo			
		Femenino		Masculino
IgG	1 ↑	11 normales	1 ↑	11 normales
IgA	2 ↑	10 normales		12 normales
IgM	1 ↑	11 normales		12 normales

DISCUSIÓN

En la serie se determinaron los grupos de edades de los pacientes con positividad en la prueba de ANA, como lo señalara Kokuina.²

Según edad y sexo de los 12 pacientes con ANA positivo, no hubo relación ni diferencias importantes en la frecuencia de enfermedades autoinmunes. No obstante, la igualdad en cuanto al número de afectados de ambos sexos, no se correspondió con lo planteado en la bibliografía médica^{12,13} sobre una mayor frecuencia de EA en el sexo femenino. La divergencia anterior confirma la necesidad de efectuar un estudio más amplio, con una mayor cantidad de integrantes, a fin de evaluar profundamente este aspecto.

La correspondencia de la positividad de ANA con el tipo de infección viral, según el sexo de los pacientes, no mostró ninguna asociación ni diferencias considerables en la serie, lo cual coincidió con lo expuesto en la bibliografía sobre el tema.¹⁴

Tratándose este estudio de una prueba puramente cualitativa, se relacionaron los pacientes que tuvieron resultados positivos en el método de detección de ANA con la concentración de inmunoglobulinas G, A, M en el suero de estos afectados, para ofrecer datos cuantitativos de estas variables humorales.

En la investigación, la mayoría de los integrantes de la casuística tenían niveles normales de inmunoglobulinas y no se observó una asociación importante entre la presencia de los autoanticuerpos y los valores de las Ig existentes en el suero -- relación establecida para comprobar sus manifestaciones--, a pesar de emplearse métodos de detección muy diferentes. El comienzo de las EA, que están dadas en la producción de autoanticuerpos y el depósito de inmunocomplejos, como el lupus eritematoso sistémico, se relaciona con incrementos en el valor cuantitativo, aumentos de la afinidad y cambios en el isotipo de los autoanticuerpos, lo cual los vuelve patológicos.^{14,15}

No se obtuvo hiperganmaglobulinemia en los integrantes de la serie, como ocurre en fases activas de esta enfermedad.¹⁵

Se recuperó el uso del método de detección de ANA por medio de la inmunofluorescencia indirecta, de gran utilidad para el diagnóstico de enfermedades autoinmunes y el seguimiento de los trastornos que conducen a la autoinmunidad patológica. Igualmente, al estudiar su relación con las infecciones, se podrían descifrar los mecanismos de control de la respuesta inmunitaria, que mantienen el correcto equilibrio biológico de salud y enfermedad.

Entre las causas de autoinmunidad se citan las enfermedades virales, pues se plantea que la persistencia del virus intracelular va creando cierta tendencia a producir autoanticuerpos por la presencia permanente de la partícula viral en el hepatocito, lo que conlleva a la evolución de la enfermedad autoinmune, de tan larga evolución e influencia en la calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pasqualini CD. Tambalea el dogma propio/no propio de la inmunología. *Medicina (B. Aires)*. 2005; 65(4): 366-8.
2. Kokuina E. La otra cara de la respuesta inmune: las enfermedades autoinmunes. *Rev Cubana Med*. 1997; 36(3-4):143-5.
3. Suardiaz Pareras JH, Cruz Rodríguez CL, Colina Rodríguez AJ. Inmunología. En: *Laboratorio Clínico*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004.
4. Stites DP, Stobo JD, Fudenberg HH, Wells VJ. *Inmunología básica y clínica*. 5 ed. La Habana: Editorial Revolucionaria; 1985. p. 152.
5. Álvarez Sintés R, Hernández Cabrera G, Báster Moro JC, García Núñez RD, Louro Bernal I, Céspedes Lantigua LA, et al. *Medicina general integral*. 2 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008.
6. Hooper B, Whittingham S, Mathews JD, Mackay IR, Curnow DH. Autoimmunity in a rural community. *Clin Exp Immunol*. 1972; 12(1): 79-87.
7. Dantzer R, Wollman EE. Relationships between the brain and the immune system. *J Soc Biol*. 2003; 197(2): 81-8.
8. Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K. Virus-associated arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003; 17(2): 309-18.
9. Johnson PJ, MacFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology*. 1993; 18(4): 998-1005.
10. Manual Merck. *Infecciones víricas*. Madrid: MSD Merck Sharp and Dohme; 2009.
11. Llop Hernández A, Valdés-Dapena Vivanco MM, Zuazo Silva JL. *Microbiología y Parasitología Médicas*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001: t2.
12. Neninger Vinageras E, Velbes Marquetti P, Del Castillo Carrillo C. Incidencia de infección por el virus de la hepatitis B y C. *Rev Cubana Med*. 2001; 40(1): 24-9.
13. Cummings KL, Waggoner SN, Tacke R, Hahn YS. Role of complement in immune regulation and its exploitation by virus. *Viral Immunol*. 2007; 20(4): 505-24.
14. Arce Bustabad S. *Inmunología clínica y estrés*. En busca de la conexión perdida entre el alma y cuerpo. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2007.

MEDISAN 2012; 16(11): 1760

15. Grabar P. Autoantibodies and the physiological role of immunoglobulins. Immunol Today. 1983; 4(12): 337-40.

Recibido: 7 de junio de 2012.

Aprobado: 21 de junio de 2012.

Magda Corina Domínguez Cardosa. Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", avenida de los Libertadores s/n, entre calles 4ta y 6ta, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: ninita1018@ucilora.scu.sld.cu