

INVESTIGACION DE LA INMUNIDAD CELULAR

EN ENFERMOS UROLOGICOS

Dres. A. CLARET
E. MATHOV
C.M. AGUIRRE
L. GRIDING
M. SZLAZER
J. A. NUÑEZ

Servicio de Urología - Servicio de Alergia - Policlínico Prof. Dr. R. Finocchietto

En colaboración con el laboratorio de inmunopatología hemos investigado el estado inmunitario de nuestros pacientes afectados de diversos cánceres urológicos, cotejándolos con los resultados obtenidos en un grupo testigo.

El objeto de este estudio es verificar si en nuestra casuística se cumplen los actuales conceptos de que un déficit inmunológico se vincula al desarrollo de los tumores.

Según la teoría de la SURVEILLANCE (o vigilancia) inmunológica, en la vejez, se produciría una disminución de la inmunidad celular (Tipo tuberculínico) y esta minusvalía inmunológica favorecería el desarrollo de los clones celulares cancerosos portadores de antígenos tumoro-específicos.

Incluimos en este estudio enfermos que no requerían citostáticos ni radioterapia, ya que pensamos que iba a favorecer la interpretación más veraz de la respuesta inmune, dado que es perfectamente conocida la depresión inmunitaria provocada por las mencionadas terapias.

Metodología

Se tomaron 46 pacientes neoplásicos y 10 pacientes testigos, 56 enfermos en total, edad promedio 65 años para ambos grupos, a todos ellos se les efectuó prueba de sensibilización al dinitroclorobenceno (D.N.C.B.).

Prueba dinitroclorobenceno: a los enfermos se los testifica previamente con 0,10 ml de una solución en acetona al 1 % (parche test) durante 48 horas. Si esta resultase negativa se los sensibiliza de la misma forma pero con una solución en este caso al 2 % (parche test dejado 48 horas) A los 21 días se los retestifica con la solución al 1 % y se lee el resultado según la siguiente escala: ninguna reacción o un tinte ligeramente parduzco, resultado negativo. Eritema e induración resultado positivo (+). Eritema, induración y vesícula, positivo (++) y si a estas se agrega una ampolla, positivo (+++). El 90 % de la población normal se positiviza a esta reacción.

Test a once antígenos bacterianos: en 23 pacientes se testificó con 11 antígenos bacterianos inyectando intradermicamente 0,10 ml de solución con un contenido de 200 millones de bacterias muertas por ml.. Los antígenos utilizados han sido: Candida Albicans-Tuberculina-Pool de Gérmenes Bronquiales-Pool de Estafilococos-Pool de Gérmenes Intestinales-Colibacilo-Pool de Estreptococos-Enterococos-Neumococos-Klebsiella-Neiseria Catarralis. Se midieron las pápulas a las 48 hs. en escala milimétrica, tomando para ello el diámetro mayor de las mismas y estableciendo luego el promedio de la reacción inmune (se divide la suma total de cm de pápula por once).

n° 342 - 5 OCT 1987

Prueba de transformación linfoblástica (T.T.L.): se extraen 10 cm³ de sangre con jeringa seca lavada con heparina. Se separan los linfocitos contenidos en el plasma, agregándose 0,5 cm³ de dicho plasma a frascos de cultivos conteniendo 2,5 cm³ de medio de cultivo y 0,1 cm³ de fitohemoaglutinina. Se cultiva en estufas a 37° C durante 3 días, luego se efectúa la extracción y coloración. Se cuentan 500 células y se determina el porcentaje de blastos.

Es de consignar que a tres pacientes cancerosos operados hace más de cinco años, y sin haberse observado recidivas, también se les efectuó los estudios antedichos.

RESULTADOS

Prueba de dinitroclorobenceno (DNCB)

ENFERMOS CANCEROSOS: 46 pacientes

Negativos	(-)	32,60 %
Positivos	(+)	26,08 %
Positivos	{++}	30,43 %
Positivos	{+++}	10,89 %

Porcentajes positivos 67,40 %

NO CANCEROSOS: 10 pacientes

Negativos	(-)	10 %
Positivos	(+)	20 %
Positivos	{++}	30 %
Positivos	{+++}	40 %

Porcentajes Positivos 90 %

♦ ♦ ♦

Prueba de D.N.C.B: En tres pacientes neoplásicos sin recidiva por más de cinco años observamos:

- 1 paciente negativo (-)
- 2 pacientes positivos {++}

♦ ♦ ♦

Prueba de antígenos bacterianos

Promedio de respuesta de los once antígenos bacterianos en veintitres pacientes (suma total de respuestas divididas por once)

CANCEROSOS: 13 pacientes

PROMEDIO: 1,40 cm
1 paciente 0 cm
.3 pacientes < 1 cm

NO CANCEROSOS: 10 pacientes

PROMEDIO: 2,38 cm

1 SOLO PACIENTE CON RESPUESTA
< 1 cm.

Cancerosos con sobrevida mayor de cinco años: promedio de pápula 2,27 cm

♦ ♦ ♦



Test de transformación linfoblástica

ENFERMOS CANCEROSOS: 6 pacientes	NO CANCEROSOS
PORCENTAJE: 55 %	PORCENTAJE:) 80 %

♦ ♦ ♦

Inmunoestimulación con B.C.G.

ENFERMOS CANCEROSOS: 4 pacientes.

Recibieron de 0,100 a 0,200 mg de B.C.G. intradérmica. Todos ellos se positizaron a la tuberculina y D.N.C.B.

♦ ♦ ♦

CONCLUSION

El estudio inmuno-celular de una población de pacientes no cancerosos promedio 65 años, parecería demostrar que la vejez no condiciona por sí una alteración importante de la capacidad inmunológica ya que el 90 % de los mismos se sensibiliza al Dinitroclorobenceno, hecho coincidente con estudios efectuados en muestreo de poblaciones de edades diversas.

Este test tiene importancia porque permite valorar la respuesta de inmunidad celular ante un nuevo antígeno. Por lo tanto, si consideramos que el antígeno tumoro-específico como un neo-antígeno, las personas de edad promedio 65 años podrían responder ante el mismo en forma normal. En cambio los cancerosos tienen un 32,60 % de respuesta negativa y un 26,08 % de débil respuesta lo que significa prácticamente que el 50 % de los mismos tienen nula o muy pobre respuesta ante un neoantígeno.

Como hemos visto, esto no puede ser atribuido simplemente a la vejez, sino que pudiesen ocurrir dos situaciones diferentes:

- 1) Que el enfermo tenga disminuida la inmunidad por cualquier otra causa y ésto favorezca el desarrollo del tumor,
- 2) Que el tumor por sí provoque una disminución de la inmunidad celular y en este caso la depresión inmune sería secundaria y no primaria.

Las pruebas a los 11 antígenos bacterianos miden la memoria inmunológica es decir la capacidad de reconocer un antígeno para el cual un individuo se sensibiliza previamente en el transcurso de las infecciones comunes de la vida.

En nuestro estudio 10 pacientes no cancerosos tienen un promedio de 2,38 cm mientras que los 13 cancerosos tienen un promedio muy por debajo (1,40 cm) y 4 pacientes un promedio menor de 1 cm.

Si en vez de considerar al clon de células tumorales presentes por vez primera las consideramos como células re infectantes cuyo desarrollo había sido inhibido por el aparato inmuno competente en diversas oportunidades, podríamos postular en este caso la hipótesis que una falla de la memoria inmunológica impediría reconocer al antígeno y entonces favorecer el desarrollo del tumor. Pero destacaremos también que podría suceder lo inverso, es decir que el desarrollo tumoral traiga de por sí una depresión inmunitaria celular de la memoria inmunológica.

El test de transformación blástica (T.T.L.) frente a la Fitohemoaglutinina permite medir "in vitro" la respuesta inmunitaria inespecífica.

En normales se produce una respuesta de transformación blástica superior al 80 %, en cambio en nuestros enfermos cancerosos el promedio de respuesta fue del 55 %.

Aquí también se plantearía la doble posibilidad, es decir que la alteración inmune permita el desarrollo tumoral o que el tumor afecte la población de linfocitos timodependientes.

Es interesante recalcar algunos hallazgos:

- 1) De cinco enfermos que fallecieron en un plazo aproximado a los 30 días de efectuadas las investigaciones inmunológicas, 4 fueron de DNCB negativo, a dos de estos pacientes se le efectuaron las pruebas bacterianas dando un índice de 0, en cambio a los otros 3 pacientes no pudimos investigarlos.
- 2) Dos de tres enfermos operados de cáncer sin recidivas y sin metástasis desde hace 5 años, presentaron pruebas al DNCB 2 cruces positivo, y un índice de pruebas bacterianas de 2,27 cm.

Las situaciones enumeradas en 1) y 2) nos ponen frente a la evidencia que ante dos evoluciones distintas, una de extrema malignidad y otra de aparente curación existe una evidente correlación de la respuesta inmunológica.

- 3) Repitiendo experiencias que hemos efectuado en un grupo importante de enfermos portadores de diferentes tipos de cánceres (siguiendo en este sentido las orientaciones generales del equipo de Mathé y col.) hemos inyectado BCG entre 0,100 y 0,200 mg intradérmicos cada 15 días a 4 pacientes con prueba DNCB y tuberculina negativos, y sin correlacionarlo con la evolución clínica, vimos que tanto la Mantoux como el test de DNCB se positizaron.

Como consecuencia de estos estudios se puede concluir que la vejez por sí, si es que consideramos en esta situación biológica a una edad promedio de 65 años, no es de por sí causal de una disminución de la inmunidad celular. Por otra parte hemos comprobado que los enfermos portadores de enfermedades malignas presentan un déficit de reconocimiento a los antígenos nuevos como también la de responder a aquellos antígenos por los cuales debiese poseer memoria inmunológica. Existe también un déficit en el comportamiento de su test de transformación blástica (T.T.L.).

Es decir que estos pacientes poseen un defecto global de su inmunidad celular. Finalmente el hecho de que se pueda modificar en parte esta respuesta negativa con BCG tanto al antígeno específico (tuberculina) como a un antígeno no relacionado (DNCB) nos plantea una posibilidad de inmunoterapia inespecífica interesante, que puede ser utilizada en el tratamiento antitumoral.
