

Infección Pulmonar e Inmunidad en el Niño con Mucoviscidosis

Dr. Jaime E. Hernández*

RESUMEN

El autor hace una revisión de las características de la infección pulmonar bacteriana y de la inmunidad en pacientes con Mucoviscidosis. Igualmente presenta un resumen de una investigación clínica, realizada por él, en 23 pacientes del Servicio del Profesor Tournier en el Hospital Trousseau (París), y en los cuales se constató la importancia de la *Pseudomona Aureoginosa* como primer agente patógeno y la hiperreactividad inmunológica de estos enfermos.

SUMMARY

The author presents a review about the characteristics of the bacterial lung infections and of the immunity in patients with Cystic Fibrosis.

He also presents a summary of his own investigation about those items, done over 23 patients of the Profesor Tournier Service in the "Hopital Trousseau" (Paris), in which ones he determined the importance of the *Pseudomona Aureoginosa* as first pathogen germ. He also determined the immunologic hiperreactivity in this cases.

La mucoviscidosis (MV) o enfermedad fibroquística del páncreas (Cystic Fibrosis en los países anglosajones), es la enfermedad genética más común en la población caucásica, con una incidencia de alrededor de 1 caso sobre cada 2.000 nacimientos; en estos países nace cada día, al menos, un niño con MV (13). Esta enfermedad se tras-

mite de un modo recesivo dominante, aunque sin embargo es imposible actualmente, identificar el heterocigoto portador del gen anormal (8).

Esta enfermedad fue catalogada como una entidad independiente del síndrome celíaco por Fanconi en 1936 (4), y dos años después la Dra. D. Anderson (1), establece las primeras correlaciones anatómo-clínicas en pacientes fallecidos. En 1940, Farber (9) propone el nombre de mucoviscidosis. En 1953 di Sant'Ageneze (4) descubre la elevación del sodio y el cloro en el sudor de los pacientes con MV y desde ese momento esa prueba se transforma en el elemento fundamental para el diagnóstico de la enfermedad.

En Latinoamérica esta enfermedad no ha despertado el interés de los investigadores, por permanecer oculta detrás de la patología infecciosa aguda (pulmonar y enteral) que afecta nuestra población infantil. Solamente Cuba (32) ha identificado esta afección como causa importante de morboletalidad en su población.

En Venezuela, la enfermedad se ha mantenido como una rareza clínica (21,18,41). El trabajo prospectivo más serio realizado en nuestro país, fue elaborado por el Dr. Rolo (33) como tesis de Post-grado en el IVIC; las conclusiones más importantes de este trabajo sugieren la posibilidad de que en 1980 existían 348 niños (0 a 12 años) afectados de MV en nuestro país; propone también la existencia de tres focos de la enfermedad: uno en la región nor-oriental, otro en la región central entre Santa Teresa y los valles de Aragua y la tercera en el Estado Táchira.

Aspectos clínicos:

Clínicamente la enfermedad se caracteriza por una tríada (5):

- a) Enfermedad pulmonar crónica;
- b) Insuficiencia pancreática;

* Médico-Especialista I (Pediatra), Hospital J. M. Benítez, La Victoria, Edo. Aragua

Trabajo realizado en el Hospital Trousseau (París, Francia) para optar a la mención de Asistente Extranjero.

Agradecimiento: Al Profesor G. Tournier por su atención y amistad durante mi estancia en su servicio.

c) Elevación de los electrolitos en el sudor.

En la presente revisión solamente ampliaremos el aspecto de la afección pulmonar crónica. El 70% de los enfermos de MV mueren debido a lesiones pulmonares crónicas (10). En los pulmones, las manifestaciones clínicas pueden aparecer semanas, meses, o años después del nacimiento. Durante un tiempo el paciente presenta una tos seca y no productiva. Generalmente, después de una infección respiratoria aguda comienzan a presentarse signos de obstrucción bronquiolar o bronquial; se presenta también dificultad respiratoria mínima y las infecciones responden bien a la antibióticoterapia.

Desde el punto de vista de la función ventilatoria, poco a poco van apareciendo alteraciones del volumen y de las capacidades del pulmón, así como una disminución de la compliance. Puede existir hipoxemia durante largo tiempo. La progresión de este compromiso pulmonar da lugar a una distensión alveolar compensatoria, que se manifiesta por una distensión del tórax. Clínicamente, la percusión revela timpanismo, y la auscultación diferentes tipos de rales. La radiografía y la cintigrafía permiten evaluar la extensión de las lesiones, así como prever su evolución a corto o largo tiempo (10,31).

Después de un largo período de infecciones pulmonares recurrentes y crónicas, la mayoría de los pacientes mueren de insuficiencia respiratoria (19). Los principales agentes infecciosos que colonizan los pulmones de estos enfermos son: el estafilococo dorado, el hemofilus influenzae y la pseudomona aureoginosa (35,19,22,6;23).

Con el fin de evaluar mejor la incidencia de las infecciones respiratorias en la MV, es necesario tomar en cuenta 3 aspectos principales:

- a) el paciente;
- b) el agente infeccioso;
- c) el tratamiento antibiótico.

En lo que respecta al **paciente**, debemos mencionar que los diferentes estudios realizados, han demostrado que los mecanismos sistémicos de defensa (específicos y no específicos), igual que la inmunidad adquirida son normales en los pacientes con MV (35,14). Igualmente se ha encontrado que el árbol respiratorio de recién nacidos enfermos de MV, no presentan ninguna diferencia histológica ni histoquímica con el recién nacido normal (36).

A pesar de estos hechos, el enfermo con MV es altamente propenso a las infecciones del aparato respiratorio. ¿Por cuáles razones?

En la gráfica N° 1, tomada de J. Gerbeaux (11), observamos el esquema de los mecanismos de defensa local del aparato respiratorio. Tal y como lo muestra este gráfico, la depuración de los bronquios es debida principalmente a la secreción bronquial y a la actividad ciliar. Según Schiotz (19), estas dos funciones están alteradas en los pacientes con MV, y la pregunta fundamental es de saber si la receptividad a las infecciones pulmonares, es debida a que las propiedades anormales del moco impiden el transporte ciliar o viceversa. Sobre este punto, existen trabajos contradictorios; aquéllos que sostienen la normalidad de la motilidad ciliar (34), y otros que ponen en evidencia la anormalidad de la motilidad ciliar ante un componente específico del suero de estos enfermos (3).

GRAFICA I

Medios de defensa local del aparato respiratorio
J. Gerbeaux (11)

	Mecánica	Humoral	Celular
Defensa no específica	Actividad ciliar Dinámica bronquial Depuración bronquial	← Surfactante ← Secreción de moco bronquial Enzymas	Leucocitos ← Macrófagos
Defensa específica		Gamma globul. IGA local y sérica	Formaciones linfoideas (B.A.L.T.)

En lo que se refiere a las defensas celulares, se ha observado en los pacientes con MV portadores de cepas de *Pseudomonas aureoginosa*, productoras de sustancia mucoide (slim), que existe una disminución de la opsonización y de la fagocitosis por parte del neutrófilo, así como una disminución de la actividad macrofágica del linfocito (23,42). La presencia de esta sustancia mucoide, se acompaña también de disminución de la actividad fagocitaria del macrófago alveolar (40).

En lo que concierne a la inmunidad humoral específica, la mayoría de las inmunoglobulinas del aparato respiratorio, tienen su origen en las formaciones linfoideas asociadas a los bronquios (BALT), y durante los procesos infecciosos se suman a éstas las inmunoglobulinas procedentes del suelo, lo que explica su elevación en las secreciones bronquiales (35). La infección pulmonar crónica por *Pseudomonas*, induce a la formación de Complejos Circulantes Inmunes (CCI) en el suero y en las secreciones pulmonares, tal como lo han demostrado diferentes trabajos (24,15,25;12;2;37). Schiøtz (35;37) y otros autores (23) proponen la hipótesis según la cual la infección pulmonar crónica por *Pseudomonas aureoginosa* en este tipo de pacientes sería debido a una reacción de inmunidad local Arthus tipo 3, la cual provocaría al final daños pulmonares irreversibles.

El agente infeccioso

Dentro del grupo de agentes infecciosos, solamente tres han demostrado ser importantes; ellos son: el *Estafilococo Aureus* (EA), el *Haemophilus Influenzae* (HI) y la *Pseudomonas Aureoginosa* (PA).

Estafilococo Aureus (EA): Desde las primeras investigaciones bacteriológicas, este germen se reveló predominante sobre el resto de los otros agentes patógenos encontrados (6,16). Con el tiempo y debido a la enérgica terapéutica antiestafilocócica instalada, se ha observado un descenso importante en su aislamiento, tal y como lo demostró Mearns et col. (26,27) en un estudio retrospectivo de 16 años en un hospital inglés; este autor encontró que este germen había descendido del 48 al 10%, en los esputos de pacientes con MV. Otros trabajos (23), han demostrado la disminución de las precipitinas antiestafilocócicas en estos pacientes.

Pseudomonas Aureoginosa (PA): Actualmente es el agente patógeno más frecuente en casos de MV con enfermedad pulmonar crónica.

En el estudio de Mearns (26,27), mencionado anteriormente, su prevalencia aumentó del 2 al 25% durante el período estudiado. Otros autores sostienen que la cifra actual está situada cerca del 90% (27).

Al comienzo, el paciente con MV se encuentra infectado por la variedad roja, pero rápidamente éstas se revisten de características mucoides y se hacen imposibles de erradicar (35,28,20). Esta sustancia mucoide o slim; posee propiedades antifagocitarias (23), inhibe la opsonización mediada por las precipitinas (23-28), dificulta la

acción de los antibióticos sobre la bacteria (23), y combinándose con el moco bronquial, dificulta la actividad ciliar (29).

Esta transformación se acompaña de agravación clínica y de resistencia al antibiótico (23), igualmente de agravaciones radiológicas y cintigráficas (31,38), así como aparición de desórdenes inmunológicos (35,23,15), los cuales conducen a la muerte del enfermo.

Haemophilus Influenzae (HI): Es el tercer germen en importancia y ha sido aislado en el 10% de los pacientes con MV. Se desconoce su papel real dentro de esta enfermedad.

Tratamiento antibiótico:

La tendencia actual, es la de usar una antibioterapia bactericida doble, de acuerdo a los resultados del antibiograma, a dosis importantes y por períodos mínimos de 3 semanas (39). Este tratamiento pueda hacerse a domicilio (7).

Los antibióticos más usados en los casos de infecciones no piocianicas son:

las betalactaminas + aminoglicósidos

las cefalosporinas + aminoglicósidos

Cuando la PA está presente, se asocian la carbenicilina + aminoglicósidos o las cefalosporinas de tercera generación + aminoglicósidos (39,7,30).

Hay que tener en cuenta, que para el tratamiento de las infecciones por PA, los antibióticos más efectivos in vitro, tienen poca difusión a la luz bronquial. Por estas razones es necesario asociar un tratamiento con aerosoles de aminoglicósidos o colimicina, con el fin de lograr altas concentraciones bactericidas en las paredes bronquiales (39).

Trabajo de investigación clínica:

Tomando en cuenta los anteriores planteamientos sobre la infección respiratoria en el paciente con MV, nos propusimos a evaluar ambos aspectos (bacteriología e inmunología), en un grupo de pacientes que asistían a control en el Servicio del Profesor G. Tournier, en el Hospital Trousseau (París), entre enero de 1980 y abril de 1982. Con los resultados obtenidos, elaboramos una monografía (17) para optar a la mención de Asistente Extranjero, otorgada por la Universidad París V.

A continuación presentamos un resumen de estos hallazgos:

Durante el período estudiado, ingresaron al Servicio del Profesor Tournier 23 pacientes con diagnóstico de MV (nuevos o en control) y cuyas edades estaban comprendidas entre 1 mes y 19 años; 5 eran menores de 2 años, 5 estaban entre los 2 y 6 años, 11 tenían entre 7 y 15 años y solamente 2 tenían más de 15 años. Durante la hospitalización fallecieron 2 pacientes.

Valoración clínica: Para su evaluación clínica se seleccionó el esquema de Shwachman-Kulczycki (S-K) (38), por su alta difusión mundial (Cuadro I). Al ubicar nuestro grupo en esa clasificación encontramos que el 56% de ellos presentaba una puntuación inferior a 55 (estado línico medio, moderado o severo).

CUADRO I

Clasificación clínica según el esquema de S-K (38)

Estado clínico y puntaje	Enfermos observados		
	Grupo	N	%
Excelente (86-100)	1	2	8,7
Bueno (71-85)	2	9	39
Mediano (56-70)	3	3	13,1
Moderado (41-55)	4	6	26,1
Severo (40 o menos)	5	3	13,1
Total		23	100,0

Hallazgos bacteriológicos: Al ingreso se practicó cultivo y antibiograma de las secreciones bronquiales, 35% de las muestras fueron tomadas por broncospina; el resto se tomó de la expectoración espontánea, después de una kinesioterapia adecuada. De estas 23 muestras, resultaron positivas 19 (83%), de ellas el 63% reveló crecimiento de 2 o más cepas bacterianas. La PA fue la bacteria aislada con más frecuencia (47%), seguida por el EA coagulasa positivo con 30,5%; en tercer lugar apareció el HI con 14%.

De las cepas de PA aisladas, el 24% presentaba características mucoides positivas. Además, en un caso se aisló *Candida Albicans* y en otro *Aspergillus Fumigatus*.

En cuanto a la respuesta al tratamiento antibiótico, el EA y el HI se mostraron altamente sensibles al mismo; no así la PA, la cual persistió y hasta aumentó el número de colonias en el primer control.

Hallazgos inmunológicos: Los exámenes realizados para evaluar la inmunidad celular (IDR-TTL-Test de rosetas) fueron negativos, excepto en un caso que presentó anomalías en el TTL y que falleció posteriormente.

Las pruebas realizadas para evaluar la inmunidad sérica (Inmunoglobulinas, anticuerpos diversos, complemento CH50), demostraron que el 55% presentaba aumento global de las inmunoglobulinas. Cuatro pacientes presentaron CCI, teniendo 3 de ellos cepas de PA mucóide positiva. Uno de los casos fallecidos presentaba, además de la infección por PA, CCI, aumento de Ig E, disminución del complemento y alteración de los linfocitos T.

Las conclusiones fueron:

- Desde el punto de vista etiológico: el germen más frecuentemente asociado a la infección pulmonar

del paciente con MV es la PA, le siguen el EA y el HI. Existe una relación directa entre la gravedad clínica y la colonización por PA.

- Desde el punto de vista inmunológico: existe una tendencia a la hiperreactividad de la inmunidad sérica, en los pacientes con MV e infección respiratoria crónica. Esta hiperreactividad guarda una relación estrecha con la gravedad clínica.
- Desde el punto de vista terapéutico: en este tipo de paciente, infectados por PA, la combinación de 2 antibióticos sinérgicos contra la PA (cefalosporinas de tercera generación + aminoglicósidos) es la regla.

BBLIOGRAFIA

- Andersen, D. H.- Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. A clinical and pathologic study. *Am. J. Dis. Child.* 56:344, 1938.
- Beldoni, Hoson M, and Batten, J. C.- Circulating immune complexes in the sera of patients with Cystic fibrosis. Abstracts of the 8th International Cystic Fibrosis Congress, 1980.
- Carson, D. S, and Bowman, H. B.- Cystic fibrosis. I. Fractionation of the mucociliary from plasma. *Pediatr. Res.* 16, 12-20, 1972.
- Di Sant'Agenese, P. A.; Darling, R. RC.; Perera, G. A.- Anormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatric* 12:549, 1953.
- Di Sant'Agenese, P. A.- Cystic Fibrosis in: Nelson Textbook of Pediatrics. pp 1988-2001, Philadelphia, W.B. Saunders, 1979.
- Feigelson, J. et Pecau, Y.- Surveillance bactériologique de l'expectoration de 22 malades atteints de mucoviscidose. *Arch. Fran. Ped.* 24, 1135-1147, 1967.
- Feigelson, J. et al.- Cures intensives d'antibiotiques dans les mucoviscidoses évoluées. *Nouv. Presse Med.*, 10, 955-958, 1981.
- Grenier, B.- Les manifestations cliniques de la mucoviscidose. Dossier d'information sur la mucoviscidose. *Données Médicales.* Paris, 1981.
- Gallet, J. P, et Lestrade, H.- Physiopathologie et diagnostic biologique de la mucoviscidose. *Rev. Prat.* 25, 3457-3468, 1967.
- Gilly, R. et Paupé, J. Mucoviscidose en Gerbeaux J., Tournier, G. *Pathologie Respiratoire de l'Enfant*, p 180 Flamarión. Paris, 1979.
- Gerbeaux, J.- Maladies respiratoires de l'enfant (Brochure). Edition La Documentation Française, 1981.
- Geroge, R. H.; Guillet, A. P.; Batten, J. C.- Haemophilus infections in cystic fibrosis. *Lancet.* 2,262, 1980.
- Henequet, A.- La transmisión hereditaria de la mucoviscidose. Dossier d'information sur la mucoviscidose. *Données Médicales.* Paris, 1982.
- Harper, B. T. et al.- Cell mediated immunity and supressor T cell function in children with cystic fibrosis. *Lung.* 157: 218-219, 1981.
- Henequet, A.- Dépistage de la mucoviscidose. Journées Parisiennes de Pédiatrie. Paris, Flamarión, pp 181-193, 1974.
- Henequet, A.- Infection et antibiothérapie dans les manifestations respiratoire de la mucoviscidose. *Ann. Pédiat.*, 11: 224-230, 1968.

INFECCION PULMONAR E INMUNIDAD EN EL NIÑO CON MUCOVISCIDOSIS

- 17 **Hernández, J.**- Infection pulmonaire et immunité chez l'enfant atteint de mucoviscidose. Mémoire, Paris, 1982.
- 18 **Jiménez Muñoz, P.; Michelli, P.; Hernández, J.**- Mucoviscidosis Boletín del Hospital de Niños "J. M. de los Ríos", 19:145-163, 1973.
- 19 **Kilbourn, J. P.**- Bacterial content and ionic composition of sputum in cystic fibrosis. *Lancet*, 1, 334, 1978.
- 20 **Kulczycki, L. L.; Murphy, T. T.; Bellanti, A.**- Pseudomonas aureginosa colonization in cystic fibrosis. Study of 160 patients. *JAMA* 1:30-34, 1978.
- 21 **Lyster, M.; Cárdenas, C.**- Enfermedad Fibroquística del Páncreas. Primer caso reportado en Venezuela. *Salus Militae* 2: 39-43, 1968.
- 22 **Maguire, G. E. y col.**- Evaluation of quantitative cultures of sputum from children with cystic fibrosis. *Pediatr. Resp.* 12, 496, 1978.
- 23 **Marks, M. I.**- The pathogenesis and treatment of pulmonary infections with cystic fibrosis. *J. Pediatr.*, 98:173-179, 1981.
- 24 **McFarlane, H. et al.**- Immune complexes in cystic fibrosis. *Brit. Med. J.* 195, 1:423-428.
- 25 **Moss, R. B.; Yao-Pi Hsu; Lewiston, N. J.**- I-C1q-binding and specific antibodies as indicators of pulmonary disease activity in cystic fibrosis. *J. Pediatr.*, 99:215-222, 1981.
- 26 **Mearns, M. B.; Hunt, G. H.; Rushworth, B.**- Bacterial Flora of respiratory tract in patients with cystic fibrosis. *Arch. Dis. Child.* 47:902-907, 1972.
- 27 **Mearns, M. B.**- Natural history of pulmonary infections in cystic fibrosis. Proceedings of the 3th International Cystic Fibrosis Congress, 1980.
- 28 **Marty, N. et col.**- Pseudomonas Aureginosa mucoide et son "slime" dans la mucoviscidose et dans d'autres affections respiratoires. *Anna. Pediatr.*, 28:261-265, 1981.
- 29 **Moss, R. B.; Yao-Pi, Hsu.**- Isolation and characterization of circulating immune complexes in cystic fibrosis. *Clin. Exp. Immunol.*, 47:201-208, 1982.
- 30 **Neuman, M.**- Les cephalosporines de troisième génération. Théorie et pratique thérapeutiques, 11, 25, 1981.
- 31 **Piepsz, A. y col.**- Critical evaluation of lung scintigraphy in cystic fibrosis. Study of 113 patients. *J. Nucl. Med.*, 21:909-913, 1980.
- 32 **Rojo, M. y col.**- VII Congreso Mundial de Mucoviscidosis. Paris, 1976.
- 33 **Rojo, M.**- Mucoviscidosis. Edición multigráfica, IVIC. Caracas, 1982.
- 34 **Rutland, J.; Poff.**- Nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency in cystic fibrosis compared with sinusitis and bronchiectasis. *Thorax*, 36:654-658, 1981.
- 35 **Schiøtz, O. P.**- Local humoral immunity and immune reactions in the lungs of patients with cystic fibrosis. *Act. Pathol. Microbi. Scand. Suppl.* 276, 1981.
- 36 **Sturgess, J.; Imrie, J.**- Quantitative evaluation of development of tracheal submucosal glands in infants with cystic fibrosis and control infants. *Am. J. Pathol.*, 106, 1982.
- 37 **Schiøtz, O. P. et al.**- Immune complexes in the sputum of patients with cystic fibrosis suffering from chronic pseudomonas aureginosa lung infections. *Act. Pathol. Microbi. Scand.*, 86:37-40, 1978.
- 38 **Shwachman, H.; Nad Kulczycki, L. L.**- Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis. *Am. J. Dis. Child.* 96, 6, 1958.
- 39 **Sardet, A.; et Grimfeld, A.**- Le choix d'un antibiotique en pneumologie pédiatrique (en dehors de la tuberculose). Journée de L'Hôpital Trousseau. Janvier, 1982.
- 40 **Thomassen, M. J. et al.**- Ultrastructure and function of alveolar macrophages from cystic fibrosis patients. *Pediatr. Res.* 14:715-721, 1980.
- 41 **Yasmin, G.; Barboza, J.; Casale, E.**- Anemia, edema, hipoproteinemia y hepatomegalia como manifestaciones de Fibrosis Quística a propósito de un caso. Boletín del Hospital de Niños "J. M. de los Ríos", 19:99-107, 1979.
- 42 **Zielinski y col.**- Defective leukocyte locomotion in cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.*, 306-486, 1982.