

TEST DE TRANSFORMACION LINFOBLASTICA EN PACIENTES TUBERCULOSOS

Dres. Edgar REVOLLO, Lily SANCHEZ, Mario GALARZA

Departamento de Inmunología del I. B. B. A.

ANTECEDENTES.—

Considerando que nuestro medio está atravesando, todavía la época de las enfermedades infecciosas y que dentro de éstas, la tuberculosis constituye un verdadero problema, creemos que el conocimiento del bacilo de Koch y más exactamente de su antigenicidad, de la inmunidad y de la hipersensibilidad que él determina, debe ser para nosotros de primordial importancia. Es así que pensando como muchos fisiólogos y autores científicos que se han dedicado a este campo, que el BK desencadena una forma especial de infección, despertando al mismo tiempo un tipo de hipersensibilidad también característica, nos habíamos propuesto comenzar a estudiar estos hechos peculiares.

Ahora bien, conocemos desde hace mucho los siguientes hechos:

1. Que el fundamento básico tanto experimental como clínico, en este tipo de infección es denominado fenómeno de Koch, que tiene diferente evolución según se trate de un individuo sano, normal o de un individuo enfermo tuberculoso.
2. Que la inmunidad antituberculosa posee características que dependen, si hablamos de intensidad, de la vía de infección y de la dosis de antígeno administrada experimentalmente o mediante una infección natural.
3. Que los mecanismos de protección, siendo lógicamente específicos son estructurados sobre bases importantes que son la expresión misma de la inmunidad antituberculosa.
 - a) La disminución de la dispersión del BK en la sobre infección.
 - b) El aumento de la destrucción del bacilo.
4. Podemos inducir una sensibilización antituberculosa mediante procedimientos y medios tanto específicos como inespecíficos, con resultados reales, hecho realizable en muy pocas enfermedades.
5. Que los factores inmunológicos de la inmunidad antituberculosa son esencialmente:

a) Los factores celulares

b) El factor necrosis.

Factores de intervención completamente comprobado, y que descarta, por lo menos hasta el momento, el papel de defensa de los anticuerpos libres o circulantes y que apoyan la importante relación que existe entre los macrófagos sensibilizados y la inmunidad antituberculosa.

6. Que la inmunidad natural, si es que existe, no es lo suficientemente fuerte como para impedir la implantación del BK aportado por una infección natural.
7. Que la inmunidad adquirida en la enfermedad en curso es activa pero de eficacia limitada y que se manifiesta solo por la lentitud de la extensión tuberculosa.
8. Que la inmunidad adquirida por vacunación es efectiva pero que su duración no es realmente conocida.

Todos estos antecedentes nos conducen a pensar que los mecanismos de defensa antituberculosa no son más que el producto de una hipersensibilidad celular o retardada, de esa forma buscamos un test entre los muchos que estudian esa clase de hipersensibilidad que sea adaptable a los fenómenos de la tuberculosis y que sea económicamente "hablando" factible en nuestro medio. Así llegamos a la conclusión de que el test de transformación linfoblástica llenaba esos requisitos y nos propusimos llevarlo a la práctica.

El test de transformación linfoblástica es un test que nos demuestra in vitro la hipersensibilidad retardada.

El proceso de hipersensibilidad retardada es preponderante en la infección tuberculosa, hecho demostrado por la intradermoreacción de Mantoux y por el antecedente de que se puede transferir pasivamente dicha sensibilidad, mediante una perfusión de linfocitos provenientes de un individuo sensibilizado a un individuo normal.

Los linfocitos son los factores específicos de la hipersensibilidad celular o retardada y precisamente el test nos demuestra la sensibilización de esos factores específicos es decir, de los linfocitos frente al BK. Esa sensibilidad producida in vitro en el enfermo, es evidenciada in vitro cuando los linfocitos se transforman en linfoblastos en presencia de sustancias antigénicas del bacilo. Es decir que el linfocito reconoce in vitro lo que ya había conocido in vitro.

Actualmente el test de transformación linfoblástica reemplaza en muchos casos a la prueba de Mantoux, en general ésta tiene muchas desventajas de las cuales las principales son:

— La introducción en el organismo de una sustancia antigénica específica nos conduce a una alteración de la hipersensibilidad del individuo.

— La intradermoreacción acontece en un lugar del organismo donde varios factores conocidos y desconocidos pueden influenciar en la naturaleza de la reacción.

De los factores conocidos tenemos: La circulación, la temperatura del cuerpo, la actividad física, la reacción concomitante de la hipersensibilidad humoral, es decir de anticuerpos humorales desencadenados por otra infección contemporánea.

— La introducción del antígeno puede acarrear un efecto especialmente indeseable en los casos programados para un trasplante de pulmones.

— Existe siempre el peligro de infección, proceso que puede enmascarar la reacción.

— Los errores de interpretación son inevitables y pueden ser considerables.

En cambio las ventajas del test de transformación linfoblástica son:

— El organismo está excluido del contacto con el antígeno.

— El peligro de infección está eliminado.

— La reacción se efectúa en un espacio limitado y con especificidad de células y de antígeno.

Una evaluación no sólo cualitativa sino también cuantitativa bastante exacta es posible.

OBJETIVOS.—

1. El conocimiento más profundo del mecanismo inmunitario desarrollado por el bacilo de Koch.
2. La aplicación del test, quien sabe como un medio más de diagnóstico.
3. Establecer un estudio comparativo de aplicación práctica con:
 - a) La cutirreacción de Mantoux.
 - b) Las imágenes radiológicas.
 - c) El tratamiento.
 - d) La baciloscopia.

PLAN DE INVESTIGACION.—

— Fueron estudiados 53 pacientes con tuberculosis.

— Se utilizaron como sustancias antigénicas el PPD y el BCG.

— Se cultivaron linfocitos en una cantidad de 1×10 a la sexta por cada paciente.

RESULTADOS.—

Respecto a la interpretación para la evaluación de los resultados hemos considerado.

1. Los linfocitos transformados en linfoblastos es decir en células grandes, con citoplasma abundante, con vacuolas y con núcleo claro provisto de nucleolos.
2. Las células en mitosis.
3. Los linfocitos no transformados y con citoplasma abundante.

De esa forma el resultado es interpretado como negativo si la tasa de linfocitos transformados es inferior al 5% y como positivo si la transformación ha sido superior al 5%. Las células en mitosis han sido consideradas también como positivas.

De acuerdo a los objetivos que nos habíamos propuesto los resultados son los siguientes:

PORCENTAJE DE TRANSFORMACION LINFOBLASTICA.—

53 pacientes estudiados.

	T. L.	
	PPD	BCG
TL del 5% o menos del 5%	3	4
TL del 5% al 10%	25	26
TL del 10% al 30%	19	18
TL del 30% al 50%	5	3
TL del más de 50%	—	—
Linfocitos insuficientes	1 caso	2 casos

Interpretación: Transformación linfoblástica mayor frente a PPD, quien sabe esto puede significar que no toda la estructura del BK desencadena la hipersensibilidad retardada en la tuberculosis.

TRANSFORMACION LINFOBLASTICA EN RELACION A LA BASILOSCOPIA.

Nº de Casos	Baciloscofia	T. L.	
		PPD	BCG
39	(—)	3—50%	3—36%
12	(—)	8—45%	8—40%
2	(—)	20—50%	12—40%
0	()	—	—

Interpretación: La TL tiene relación directa con la baciloscofia. A mayor baciloscofia mayor transformación linfoblástica.

TRANSFORMACION LINFOBLASTICA CON RELACION AL MANTOUX.

Nº de Casos	Cuti reacción	T. L.	
		PPD	BCG
12	Sin Mantoux	—	—
14	0 mm	5—13%	3—12%
2	0—10 mm	8—20%	10—20%
17	10—20 mm	3—50%	4—40%
8	Más de 20 mm	9—20%	10—20%

Interpretación: La T.L. es mayor en casos con mantoux de 10—20 mm y cuando se utilizó en el Test como antígeno el PPD.

TRANSFORMACION LINFOBLASTICA EN RELACION A LAS IMAGENES.

Nº de Casos	RX.	PPD	T. L.	BCG
35	Cavitarias	3—50%		4—40%
10	Mixtas - nodulares	3—50%		4—36%
2	Fibrosis	12—20%		30—40%
5	Otras	5— 2%		3—30%

Interpretación: La T.L. es mayor en pacientes con tuberculosis pulmonar cavitaria.

BIBLIOGRAFIA

1. MAINI R. N. et All
Lymphocyte mitogeno factor in Man
Natura 1969 vol. 224 — 43.
2. DUMONDE D. C. et Coll.
Lymphokines non antibody mediators of cellular inmunity generated by lynfo-
cyte activation.
Nature 1969. 224 — 38.
3. FORD W. L.
The recrumet of recirculating lynfoocytes in the antigenically stimulated spleen.
Clin. Exp. Inmunol. 1972 12—324.
4. GRAVES M. F., BAUMINGER S., JANOSSY G.
Lynfoocyte activation.
Clin. Exp. Inmunol. 1972. 10—537.
5. HALPERN B.
Synthese cellulaire et structure moleculaire des inmunoglobulines.
I Vol. Donod 1969.
6. NIBAR M., SACHS L.
Interaction of the carbohidrats binding protein concanavalin A. With normal
and transformed cells.
Proc. Nat. Sci. 1969, 63—1418.
7. INBAR M., SACHS L.
Structural difference in sites on the surface membrane of normal and transfor-
med cells.
Nature 1969, 223—710.
8. INBAR M., BEN BASSAT H. et SACHS L.
Inhibition of ascites tumor development by concanavalin.
A. Int. J. Cancer 1972, 9 — 1943.
9. JANNOY G. and GREAVES M. F.
Lynfoocyte activation by phytomitogens.
Clin. Exp. Inmunol. 1972, 10—525.
10. JANOSSY G., GREAVES M. F.
Response of T. and blymphocytes to phytomitogens.
Clin. Exp. Inmunol, 1971, 9—483.
11. MARSHALL VALENTINE LAWRENCE
Cellular inmuty in vitro.
J. Exp. Med. 1969, 130—327.

12. PERLMANN P., NILSSON H.
Inhibition of cytotoxicity Science 1970. Vol. 168, 1112.
13. PICH E., TURK J. L.
The biological activities of soluble lymphocyte products.
Clin. Exp. Immunol 1972, 10, 1—32.
14. SHOMAN J., INBAR SACHS L.
Differential toxicity normal and transformed cells in vitro and inhibition of
tumour development in vivo by concanavalin A.
Nature 1970. Vol. 227 — 1244.
15. TALWAR G. P. et Al.
Evaluation of cell mediated immune responses in untreated cases of exposure.
Clin. Exp. Immunol. 1971. 12—195.
16. WORTIS M. H.
Immunological responses of “aged” mice.
Clin. Exp. Immunol. 1971. 8—305.
17. KAY H. G., DODD HOCKLEY.
Response of human fetal thymocytes to phytohemagglutinin.
Immunology Vol. 18. N° 3.
18. ANDERSON J., SJOBERG O., MOLLER G.
Reversibility of high dose unresponsiveness to concanavalin A. in thymus lymphocytes.
Immunology, 1972, 23—637.
19. ANDERSON, MOLLER, SJOBERG.
Selective induction of DNA synthesis in T and B lymphocytes.
Cell. Immunol. 1972, Vol. 4 N° 4.
20. BLOMBREN M., SVENMIR W.
Evidence for thymic dependence of PHA reactive cells in spleen and independence
in bone marrow. J. of Immunol. 1971, 106—3.
21. CLAUDY A.
Les déficits acquis de l'immunité cellulaire en dermatologie chez l'adulte.
These Lyon, 1972.
22. CLINE M., LIVINGSTONE, D. C.
Binding of ³H concanavalin A. by normal and transformed cells.
Nature 1971, 282 — 1551.