

## SARCOIDOSIS ASPECTOS INMUNOLOGICOS

Víctor Ml. Morales\*

Key Word Index: Sarcoidosis, Review.

### Resumen

*Se presenta una revisión bibliográfica sobre los avances inmunológicos en sarcoidosis y enfermedades relacionadas. Se revisó la literatura reciente con el fin de ofrecer conceptos actuales en su etiopatogenia e investigación básica, con referencia especial al campo inmunológico. Luego de una introducción histórica y general, se describen los fundamentos que dan origen a la prueba intradérmica de Kveim, de gran valor en el diagnóstico del padecimiento.*

*Se consideran los distintos mecanismos inmunitarios, de tipo celular y humoral, que caracterizan la enfermedad. Finalmente, se presenta un comentario sobre el conocimiento actual de la naturaleza de los granulomas, con énfasis en el de la sarcoidosis. (Rev. Cost. Cienc. Méd. 1983; 4(1):41—48).*

### Introducción

La sarcoidosis, enfermedad raramente diagnosticada en los países del Istmo Centroamericano, es el ejemplo clásico de una condición idiopática de constante estudio, ya que es tema de gran interés, tanto clínico como biológico. También conocida como Síndrome de Besnier Boeck Schauman, o enfermedad de Boeck, en honor a sus primeros investigadores, se caracteriza por ser un desorden granulomatoso sistémico, idiopático, en el cual hay formación de tubérculos de células epitelioides, con poca o escasa necrosis y sin caseificación, en distintos órganos y tejidos (14, 22). Su evolución clínica dependerá del lugar y magnitud de esta respuesta granulomatosa (9). Frecuentemente se le confunde con otros trastornos sistémicos o pulmonares: enfermedad de Hodgkin, colagenopatías, micosis sistémicas o profundas y, por supuesto, con la tuberculosis.

Mankiewicz (21), en la década de los años sesenta, consideró la sarcoidosis como una forma poco usual de tuberculosis; hasta demostró la presencia de bacilos alcohol-ácido resistentes, del género *Mycobacterium*, en cierto número de pacientes, cuya sarcoidosis había sido diagnosticada y, de hecho, excluida una tuberculosis. Pero no llegó hasta aquí, incluso presentó un estudio de micobacteriófagos, que condicionaban el comportamiento atípico, y por tanto la "rara presentación de la tuberculosis".

La incidencia de esta enfermedad es mayor en negros americanos y en europeos, y casi el doble de pacientes son de sexo femenino (14). Es un padecimiento de amplia distribución, no caracterizado debidamente desde el punto de vista epidemiológico (14, 22, 24, 25).

---

\* Laboratorio Clínico.

Hospital William Allen. Turrialba, Costa Rica.

Algunos investigadores han relacionado esta entidad con el virus semejante a Herpes (HLV) y con el virus de Epstein-barr (EBV), con base en estudios seroepidemiológicos (11, 15), sin embargo se sabe que la sarcoidosis, como otras enfermedades en las que hay aumento policlonal de gamaglobulinas, es capaz de presentar importantes títulos de anticuerpos para estos virus o para otros antígenos (5, 11, 15, 27). También ha sido motivo de investigación su probable asociación con los haplotipos humanos de histocompatibilidad, HLA, pero recientemente se ha comprobado que la distribución de tales antígenos es similar, tanto en individuos normales como en los que padecen la enfermedad (19).

Actualmente se tiende a clasificar la sarcoidosis como un desorden inmunológico adquirido, con alteración de la parte celular de la inmunidad, pero aún no hay acuerdo sobre si el trastorno de células inmunocompetentes, es intrínseco o extrínseco, pues no se ha precisado su etiología (21, 22).

### **La prueba de Kveim**

Esta técnica de intradermorreacción fue concebida y ensayada primeramente por Kveim y Siltzbach (23), y ha sido usada como una eficaz ayuda diagnóstica. Algunos autores señalan entre 40 y 80 por ciento de resultados positivos que concuerdan con las observaciones clínicas, con un uno por ciento de falsos positivos (1), en tanto que otros refieren 80 por ciento de certeza, con menos del uno por ciento de falsos positivos. Estos falsos positivos son pacientes con padecimientos en los cuales hay compromiso tisular amplio como la tuberculosis granulomatosa, y la enfermedad de Crohn (9).

El material usado para preparar el antígeno de Kveim es una suspensión de bazo, ganglios u otros tejidos con lesiones sarcoidósicas. Como es de esperar, de la separación y calidad final de este material, dependerá la especificidad y sensibilidad diagnóstica. De ahí que es común que se hable de rangos de positividad, que van del 50 al 85 por ciento, y aún mayores (1).

Una vez aplicada la suspensión en la forma intradérmica usual, se espera cuatro semanas para valorar si existe reacción de hipersensibilidad retardada o celular, para lo cual se examina un corte histológico en busca de las imágenes sarcoideas típicas (1, 2, 4). Sin embargo, debe tenerse presente que tales reacciones pueden darse en otras enfermedades, con idéntica apariencia (1).

El hecho de que el material de Kveim contenga una fracción antigénica específica de la sarcoidosis, ha inclinado a muchos autores a opinar sobre la posible existencia de un agente que invade el tejido y provoca el granuloma, sin que el organismo sea capaz de depurarlo mediante el sistema reticuloendotelial o los anticuerpos (22, 28). Lo cierto es que, mientras no sea precisada la naturaleza del agente causal, no se podrá fabricar un antígeno específico.

Existe una alternativa *in vitro* para la prueba de Kveim, denominada prueba de Kmif o de inmovilización de macrófagos, que no requiere confirmación histológica y que presenta una buena correlación con la prueba cutánea (2, 4, 17).

Muchas investigaciones y expectativas se presentan actualmente en el campo del inmunodiagnóstico de la sarcoidosis; y su dirección, a todas luces, debería enfocarse hacia tres metas básicas (10):

- a. Revelar la naturaleza etiológica
- b. Precisar y aislar el inmunógeno específico
- c. Estandarizar su potencia y estabilidad.

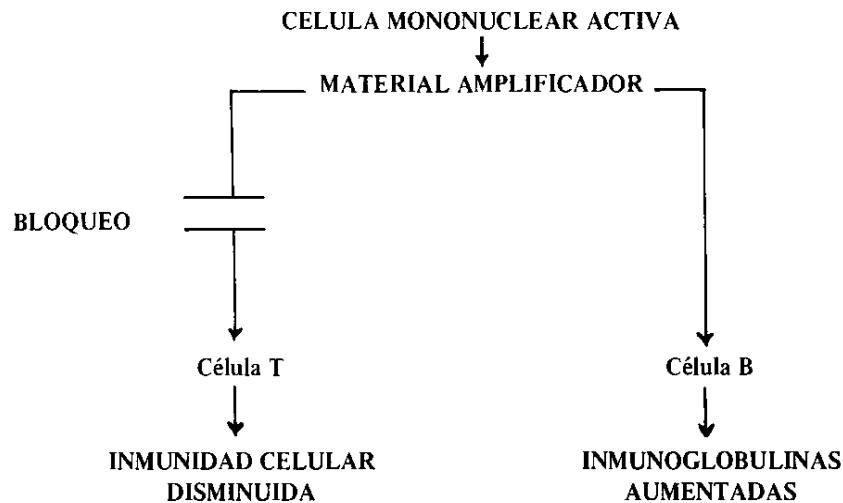
## Inmunofisiología

Quizá el enfoque más sorprendente de esta enfermedad sea su comportamiento inmunológico. Existe una clara disfunción de la parte celular de la inmunidad, que se pone de manifiesto por falta de respuesta a pruebas cutáneas, como la tuberculina (16), mientras que la rama humoral está aparentemente normal o hiperactiva, lo que se evidencia por alteraciones inmunológicas, como aumento de gammaglobulinas (IgG, IgE), complemento en mucosa pulmonar, y otros (6). Desde este punto de vista, los hallazgos que comúnmente se presentan son (3, 8, 29):

- a. Linfopenia absoluta, sobre todo a base de células T
- b. Baja citotoxicidad dependiente de anticuerpos
- c. Menor formación de rosetas para linfocitos T
- d. Baja mitogenicidad por concanavalina A para linfocitos
- e. Anergia a pruebas cutáneas
- f. Aumento de gammaglobulinas, con una quinta parte de pacientes que presentan anticuerpos anti linfocitos T, sin que haya aumento en el número de células B.

Este último hallazgo, que contrasta con la manifiesta depresión de la hipersensibilidad retardada, ha sido motivo de opiniones opuestas entre los investigadores (3, 8, 12, 26). Esta anergia, tanto *in vivo* (PPD) como *in vitro* (con A, fitohemaglutinina), guarda relación directa con el proceso de la enfermedad (12, 26). La forma en que se regula este tipo de respuesta está aún por precisarse, ya que la causa puede ser intrínseca o extrínseca al linfocito (3). Muchos autores opinan que no es un defecto intrínseco o innato del linfocito T, sino que se adquiere por un proceso de control o respuesta inmunológica alterada, sea simplemente por la linfopenia de células T, o como consecuencia del mal manejo de un antígeno poco o no depurable, por el sistema reticuloendotelial (28).

De acuerdo con lo anterior, se propone el siguiente esquema (20);



Es evidente que existe hiperfunción del sistema reticuloendotelial, acorde con la acción granulomatágena de la enfermedad y esto se evidencia por el frecuente hallazgo de lisozima y convertasa de angiotensina séricas elevadas (13). En personas negras esta últi-

ma enzima se eleva enormemente, lo cual se correlaciona con la gran pápula del Kveim (positivo) en estos pacientes (14).

Se han reportado importantes elevaciones de células T activadas (células asesinas, o "killer"), gran cantidad de IgA dimérica (de secreción), así como complemento sérico, en lavados de pulmón y bronquios de pacientes con sarcoidosis pulmonar (18, 26). Esta aparente buena defensa de mucosas, contrasta con la supresión de la inmunidad celular circulante, como hemos visto. Es probable que la serie monocítica-macrofágica intervenga en esta supresión, mediante la producción de prostaglandinas, pero las experiencias *in vitro* con el uso de antiinflamatorio indometacina, no corrige totalmente esta supresión. Esto sugiere que las prostaglandinas no serán totalmente responsables de esta condición (12).

Se ha postulado recientemente la existencia de un factor activador de células T supresoras en suero sarcoidosico, cuya influencia se ha ensayado experimentalmente tanto en individuos enfermos como en normales, y no está asociado a prostaglandinas (20). Algunos autores (22) consideran que la sarcoidosis debe agregarse a la creciente lista de granulomatosis y carcinomatosis, relacionadas con células monocíticas supresivas o con inmunosupresión. Por ejemplo, se sitúa a la sarcoidosis a la par de la tuberculosis, y se diferencian ambas del Hodgkin, en donde la supresión es exclusivamente a base de prostaglandinas (12). En cuanto a una población de células T supresoras, no se ha comprobado su existencia, y sólo se concluye que factores séricos que aumentan la adhesividad de monocitos *in vitro*, quizá contribuyan en vivo a la activación de estas células, y a la supresión de células T en pacientes sarcoidosicos, lo cual es proporcional al avance de la enfermedad. Sin embargo el mecanismo de esta acción no se conoce aún.

Se postulan tres alternativas (12):

- a. Supresión por células productoras de prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>), como la serie mononuclear fagocítica.
- b. Supresión por dilución de células T, con una mayor proporción de células monocíticas.
- c. Un factor sérico todavía no precisado, que se elimina al reemplazar plasma del enfermo por plasma normal.

### **Granulomas: Una visión actual**

Se considera al granuloma con una respuesta eminentemente celular, que se produce como acción protectora ante una agresión tisular. Se piensa que esta acción puede iniciar-se por distintos mecanismos inmunológicos, tóxicos, o por mediadores de la inflamación. En cualquier caso, el tejido sano es destruido en distintos grados, para ser reemplazado por células inflamatorias. Cuando se ha delimitado física y biológicamente el agente causal, se realiza una cicatrización a base de fibroblastos y tejido vascular nuevo, como es sabido (22).

Robbins (22) define el granuloma como una colección de macrófagos o histiocitos, de 10 a 20  $\mu\text{m}$ , generalmente circundado por células mononucleares, básicamente linfocitos y células plasmáticas, y debe diferenciarse de un absceso por cuanto este es una colección de polimorfonucleares. Pero no obstante esta acotación de Robbins, sabemos que algunas veces se dan granulomas con gran participación de eosinófilos, por lo que algunos investigadores prefieren hablar de una reacción inflamatoria crónica local, con acumulación y proliferación de leucocitos, básicamente mononucleares (28).

Epstein y colaboradores, según lo cita Warren (28) han definido de manera muy amplia el granuloma, como cualquier reacción inflamatoria crónica focal con celularidad variable, necrosis y proliferación de estroma.

El factor etiológico básico para esta respuesta celular, es cualquier material inmunogénico o tóxico, insoluble y escasa o nulumamente degradable.

Si son partículas pequeñas, como el bacilo de la tuberculosis, las paredes de estreptococos o la sílica, serán fagocitadas. Si son de mayor tamaño, como los huevecillos de parásitos y partículas de plástico no serán fagocitadas (28).

Por lo anterior, se ha propuesto la siguiente clasificación de agentes etiológicos (28):

- a. Infecciosos: tuberculosis, sífilis, blastomycosis, linfogranuloma venéreo y amibiasis tisular.
- b. De cuerpo extraño: suturas quirúrgicas, talco, mercurio, sílica, y berilio.
- c. De etiología desconocida: enteritis regional de Crohn, sarcoidosis, cirrosis biliar primaria.

### **La aparente paradoja**

Como hemos visto, las desviaciones inmunológicas no son exclusivas de la sarcoidosis, ya que pueden presentarse en distintas enfermedades en forma primaria, colateral o secundaria (6). Hemos mencionado tanto granulomatosas (tuberculosis, enfermedad de Crohn) como no granulomatosas (virosis, colagenopatías). En el caso de la sarcoidosis ha intrigado un fenómeno particular: la depresión de la inmunidad celular, traducida en anergia dérmica e hiporreactividad de linfocitos *in vitro*, y cursa con una granulomatosis muy distribuida, o sea, una respuesta de hipersensibilidad retardada. De modo que se presenta una aparente contradicción, pues al estar deprimidos los parámetros de la inmunidad celular no se comprende cómo puede existir una respuesta granulomatosa tan amplia (27). Recientes investigaciones han arrojado luz sobre esta aparente paradoja, pues sugieren que existe en realidad una modulación en la división celular de la inmunidad. Se presentan aumentos policlonales en el título de anticuerpos, muchos de los cuales estarán dirigidos hacia antígenos solubles del supuesto agente etiológico. Con esto se estimularían los mecanismos básicos de fagocitosis y reparación a nivel tisular, con una supresión regulada de la inmunidad celular a base de células T (9). Muchos autores defienden la tesis de que la clave del problema se encuentra en el sistema monocítico macrófago, unos afirmando que existe una deficiencia en la función fagocítica, ya sea esencial al macrófago o condicionada por una estructura especial del supuesto agente etiológico (3, 7, 11, 19). Otros, por su parte, han encontrado una hiperactividad en la función tanto fagocítica como regulatoria en esta línea celular; por ejemplo, Douglas y Daughaday (7) han señalado una capacidad fagocitaria duplicada, mayor síntesis proteica, mayor cantidad de receptores para IgG y C'3, y mayor actividad accesoria al sistema inmune (procesamiento de antígenos).

Warren (28), ha postulado la existencia de una modulación inmunológica y una dinámica de poblaciones celulares, que serían responsables de los distintos y a veces contradictorios hallazgos en los pacientes sarcoidóticos. Este grupo observó en 1964, que durante el curso de una esquistosomiasis, los granulomas alrededor de huevecillos de reciente implantación hepática, disminuían en tamaño. Al mismo tiempo, detectaron un aumento de inmunoglobulinas séricas. Esto los llevó a preguntarse cómo se podría proteger al organismo de la reacción de hipersensibilidad celular (granulomatosis), o cómo se controla-

ría la respuesta en un tejido de importancia vital. Luego inyectaron huevecillos de *Schistosoma mansoni* a pulmones de ratones sanos, estudiando cortes a distintos períodos de tiempo y demostraron nuevamente un fenómeno similar. A esto le llamaron modulación, pues encontraron elevados títulos de anticuerpos, principalmente hacia antígenos solubles del agente etiológico, así como una depleción progresiva de la hipersensibilidad celular retardada, manifiesta por anergia en ciertas pruebas como PPD, *in vivo* o *in vitro* (28).

Es posible que en la sarcoidosis, el estímulo crónico de un antígeno que invade los tejidos, al no ser depurable normalmente, lleve al organismo a producir una respuesta exagerada del sistema reticuloendotelial, que condiciona luego un freno en la división celular de la inmunidad, traducido en anergia, pero con una hiperactividad compensativa de la inmunidad humoral, sea para asegurar protección al organismo, o para neutralizar al agente invasor, o bien para ambos propósitos.

### ABSTRACT

*A basic review of the present immunological approaches on sarcoidosis and related diseases is presented, in order to offer the most recent concepts on aethiopathogenic and basic biological aspects of this illness, with special emphasis o its immunological manifestations.*

*After a brief historical and general introduction a section regarding the cutaneous reaction for the diagnosis of sarcoidosis, the Kveim test, is included. The role of cellular and serological immunity in this disease is considered and finally a brief comment on recent theories on granulomas in general, and sarcoid granuloma, in particular, is adjoined.*

### Bibliografía

1. Bartnick, W. The problem of the Kveim Test. **Materia Médica Polonia** 1972; 4:198—200.
2. Becker, F.W.; Krull, P.; Deicher, H.; Kalden. J.R. The leucocyte migration test in sarcoidosis. **Lancet** 1972; 1:120—123.
3. Brom, B.C.; Maclaurin, B.P. Sarcoidosis: correlation of delayed hypersensitivity, M.L.C. reactivity and lymphocytotoxicity with disease activity. **Clinical Experimental Immunology** 1973;15:355—364.
4. Brostoff, J.; Walker, J.G. Leucocyte migration inhibition with Kveim antigen in Crohn's disease. **Clinical Experimental Immunology**, 1971. 9:707—711.
5. Danielli, R.P.; Rowlands, D.T. Antibodies to T-cells in sarcoi-dosis. **Annals of the New York Academy of Sciences**. 1976; 278:88—100.
6. Danielli, R.P.; Rowlands, D.T. Immunologic abnormalities in sarcoidosis. **Annals of Internal Medicine** 1980; 92:406—416.
7. Douglas, S.D.; Daughaday. S.D. Kinetics of monocyte receptors activity for immunoproteins in patients with sarcoidosis. **Annals of the New York Academy of Sciences** 1976; 278:190—199.
8. Dwyer, J.M.; Mangui, R.J.; Gee, B.; Kantor, F.S. Comparison of the anergy of sarcoidosis with experimentally induced anergy in guinea pigs. **Annals of the New York Academy of Sciences** 1976; 278:29—33.
9. Editorial. **Sarcoidosis. New Zeland Medical Journal** 1973; 78:77—79.

10. Fernández, B.; Press, P.; Girard, J.P. Distribution and function of T- and B-cell populations in sarcoidosis. **Annals of the New York Academy of Sciences** 1976; 278:80—87.
11. Gergely, L.; Jondal, M. Epstein Barr virus antibodies in sarcoidosis. **Klinische Wochenschrift** 1973; 51:884—885.
12. Goodwin, L.; DeHoratius, R.; Israel, H.; Peake, G.T.; Messner, R.P. Supressor cell function in sarcoidosis. **Annals of the New York Academy of Sciences** 1979; 90:169—173.
13. Gupta, R.G. Clinical significance of serum angiotensin converting enzyme (SACE) in sarcoidosis. **Journal of Clinical Laboratory Medicine** 1979; 93:940—949.
14. Hall, G.H. The epidemiology of sarcoidosis. **Postgraduate Medical Journal** 1969; 45:241—250.
15. Hirshaut, Y.; Moses, G.P.; Goldman, M. Sarcoidosis: another disease associated with serologic evidence for Herpes-like virus infection. **New England Journal of Medicine** 1970; 283:502—506.
16. Horsmanheimo, M. PPD response in sarcoidosis. **Cellular Immunology** 1974; 10:329.
17. Jones, D.W.; Williams, J. The Kmif Test in sarcoidosis. **Journal of Clinical Pathology** 1972; 25:
18. Kalden, J.R.; Peter, H.H.; Lohmann, E.; Scedel, J. T- and K-cells in peripheral blood of sarcoid patients. **Annals of the New Yor Academy of Sciences** 1976; 278:117-123.
19. Kueppers, F. HLA antigens in patients with sarcoidosis. **Tissue Antigens** 1974; 4:56-58.
20. Loehnen, C.P.; DeRemee, R.A.; Tomasi, T.B.; Stobo, J.D. Regulation of immunologic reactivity in sarcoidosis. **Annals of the New York Academy of Sciences** 1976; 278:117—123.
21. Mankiewicz, Edith. The relationship of sarcoidosis to anonymous bacteria. **Acta Médica Escandinava** 1964; 176:68—73.
22. Robbins, S.L. **Patología Básica**. Segunda Edición. Editorial Interamericana, Mé xico, D.F. 1980; 53—57.
23. Siltzbach, L.E. Etiology of sarcoidosis. **Practitioner** 1969; 202:613—618.
24. Siltzbach, L.E. Kveim Test in sarcoidosis. **New England Journal of Medicine** 1975; 20:614—616.
25. Simmonds, W.L. Sarcoidosis. **Archives of Dermatology** (Chicago) 1969; 99:506—507.
26. Spagnuolo, P.J.; Ellner, J.J.; Bouknight, R.; Tamford, J.W.; Kleinhenz, M.E.; Edmonds, K.L. Interrelationships of immunoregulatory cells and serum factors in sarcoidosis. **Journal of Immunology** 1980; 125(3):1071—1077.
27. Talal, N.; McCarty, D.J. **Arthritis and allied conditions**: a textbook of rheumatology. Ninth Edition, Lea and Febiger. Philadelphia, P.A. 1976; 1421—1431.
28. Warren, K.S. A functional classification of granulomatous inflammation. **Annals of the New York Academy of Sciences** 1976; 278:7—15.
29. Zweiman, B. Comparative *in vitro* reactivities of leucocytes from sarcoids and normals to different Kveim preparations. **Annals of the New York Academy of Sciences** 1976; 278:700—707.