



SIDA y alergia, dos puntas de una misma madeja: disfunción del sistema inmunitario

Magaly del P Olivares Elegia,* Rosa M Naranjo Robalino,** Zenia M Lazo González,*** Teresa Cuesta Velazco****

RESUMEN

Cuba es un país que no escapa de la pandemia del SIDA aunque con menos frecuencia que el resto del mundo. Desde hace algunos años se tienen noticias de la relación entre las enfermedades infecciosas, inmunodeficiencias y manifestaciones alérgicas, que comparten ciertas células, citocinas y mecanismos patogénicos, sin que hasta el momento haya un consenso. En la práctica diaria se observa incremento de las enfermedades alérgicas en estos pacientes, incluso en quienes tienen antecedentes personales ni familiares. Este artículo ofrece una panorámica de las investigaciones y teorías actuales relacionadas con el SIDA y las enfermedades alérgicas. Dadas las grandes interconexiones y la pluricelularidad que distinguen al sistema inmunitario, ambos procesos puedan tener expresiones de un mismo problema: la disfunción del sistema inmunitario.

Palabras claves: SIDA, alergia, disfunción inmunológica, mastocitos.

ABSTRACT

Cuba, although with less frequency than the rest of the world, is a country that does not escape from AIDS pandemic. Since some years ago there are news about the relationship among infectious diseases, immunodeficiencies and allergic manifestations, which share certain cells, cytokines and pathogenic mechanisms, without a consensus to date. In the daily practice it is observed increased allergic diseases in these patients, even in those without personal nor family history. This article offers a panoramic of current research and theories related to AIDS and allergic diseases. Due to the great interconnections that distinguish immune system, both processes may have expressions of the same problem: immune system dysfunction.

Key words: AIDS, allergy, immune dysfunction, mastocytes.

Hoy día cerca de 40 millones de personas padecen VIH/SIDA, pandemia que cobra muchas vidas anualmente y deja un saldo de impotencia y dolor en los familiares, amigos y científicos, porque hasta el momento no

hay curación para la enfermedad. Este hecho justifica teorizar, o realizar cualquier investigación que aporte conocimientos y sirvan de base a otros investigadores para comprender mejor la etiopatogenia del padecimiento y ayudar en la búsqueda de nuevos tratamientos.

Desde hace tiempo se conoce la interesante y controvertida relación entre las inmunodeficiencias y las alergias, incluido el SIDA, pues en 1984 empezó a relacionarse la elevada frecuencia de reacciones alérgicas en estos pacientes conforme avanzaba su enfermedad: se detectaron aumento en la síntesis de IgE e IL-4, y disminución del INF- γ , hallazgos que correspondieron con el patrón celular th2.¹ La alergia, como tal, se debe a la excesiva producción de IgE por deficiencia en las células que controlan su síntesis, fundamentalmente los linfocitos T CD8 o supresores:^{1,2} por tanto, el sistema inmunitario responde exageradamente a una sustancia no patógena para la mayoría de los seres humanos. En los pacientes con inmunodeficiencias parciales o completas, su sistema inmunitario es incapaz de responder

* Especialista de segundo grado de alergología. MSc Infectología

** Especialista de segundo grado de Alergología.

*** Especialista de primer grado de MGI y Epidemiología. MSc Epidemiología.

**** Licenciada en Microbiología.

Correspondencia: Dra. Magaly del P Olivares Elegia. Espadero 215/Juan Delgado y D'Strampes. La Víbora. 10 de Octubre, La Habana, Cuba.

Correo electrónico: magalysolivera@infomed.sld.cu

Recibido: septiembre, 2008. Aceptado: noviembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Olivares EM, Naranjo RR, Lazo GZ, Cuesta VT. SIDA y alergia, dos puntas de una misma madeja: disfunción del sistema inmunitario. Rev Alerg Mex 2009;56(1):23-26.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicas.com.mx

ante un agente patógeno y eliminarlo, y entre ambos hay un factor en común: el funcionamiento inadecuado de la respuesta inmunológica.

¿Qué han comprobado los alergólogos en su práctica diaria de la relación entre las manifestaciones alérgicas, infecciones e inmunodeficiencias?

ASOCIACIONES FRECUENTES

La incidencia de enfermedades virales es más alta en pacientes pediátricos con alergia, principalmente en los que padecen asma.

Algunas enfermedades virales se asocian o desencadenan síntomas alérgicos, especialmente en individuos con asma y dermatitis atópica.

También se ha observado mayor susceptibilidad de los pacientes con dermatitis atópica a ciertas enfermedades virales (erupción variceliforme de Kaposi y herpes simple) o bacterianas (sobreinfección por *Staphylococcus aureus*).

Las infecciones bacterianas empeoran las enfermedades alérgicas, por ejemplo el síndrome sinubronquial. Las enfermedades micóticas y parasitarias suelen acompañarse de manifestaciones alérgicas, especialmente cutáneas, como la helmintiasis, giardiasis y candidiasis; sin embargo, la prueba más convincente de la asociación entre inmunodeficiencia y alergia consiste en el incremento de las enfermedades atópicas y elevada producción de IgE, sobre todo en pacientes con inmunodeficiencias primarias (síndrome de Wiskott-Aldrich, de DiGeorge, de Nezelof y de hiperproducción de IgE);² por lo que se plantea: ¿Por qué tendría que ser diferente en las inmunodeficiencias adquiridas?

MASTOCITOS: NUEVAS EVIDENCIAS

Poco tiempo después del descubrimiento del SIDA se reportó la frecuencia con que se detectaban reacciones alérgicas^{2,3} y reacciones por medicamentos (se estima que son 100 veces más frecuentes en estos pacientes que en la población general).⁴

Los mastocitos son células importantes implicadas en las reacciones alérgicas, localizados en casi todos los tejidos vascularizados. Estudios recientes señalan que los mastocitos no sólo intervienen en la inflamación

mediada por IgE; la reacción en cadena de la polimerasa y el western blot han demostrado, en murinos y humanos, que expresan múltiples receptores implicados en el reconocimiento de bacterias y virus,⁵ capaces de modular una respuesta inmunitaria específica contra microorganismos patógenos mediante la liberación de mediadores, fagocitosis, reclutamiento celular, entre otros procesos.⁵ Estos hallazgos pueden darnos una respuesta entre su capacidad protectora antiviral y los daños colaterales inevitables provocados por la liberación de mediadores responsables de las reacciones alérgicas.

Los mastocitos, aunque menos eficientes que los macrófagos, tienen la capacidad de fagocitar algunas bacterias, hongos, látex, etc. La fagocitosis puede ejercerse por opsoninas independientes o dependientes; en esta última, la bacteria es opsonizada con el complemento o con inmunoglobulinas (IgG o IgE), la enlazan al receptor FcγR o FcεR y eventualmente introduce los microorganismos dentro del fagosoma donde son destruidos.⁶

También se ha demostrado que los mastocitos producen moléculas antimicrobianas del tipo de las catelicidinas, capaces de eliminar microorganismos cercanos directamente.⁷ Se han identificado 30 catelicidinas en mamíferos, de las cuales sólo la LL-37 se ha encontrado en los mastocitos humanos, lo que sugiere pueden estar implicados en la respuesta antimicrobiana.⁸

Se han descrito reacciones alérgicas en casi todo tipo de infecciones: giardiasis, malaria cerebral, filariosis, infecciones por *Helicobacter pylori*, helmintos, candidiasis, etcétera, sin que se haya llegado a una sola conclusión.

Diferentes virus producen manifestaciones alérgicas; entre los más estudiados se encuentran el virus del dengue y los adenovirus, cuyo mecanismo de acción es infectar los mastocitos humanos e inducir la liberación de diferentes citocinas que reclutan linfocitos T y eosinófilos en el sitio de la infección sin llevar a cabo su degranulación. La respuesta mastocitaria es única y diferente para cada tipo de agente.⁹

Los virus que provocan la degranulación y proliferación de los mastocitos son el virus Sendai y el de la influenza A, que diseminan la infección hacia las células cercanas.^{10,11}

El virus sincitial respiratorio se relaciona con los receptores Toll-4 y CD14 de la respuesta innata, pero aún se desconoce su mecanismo específico.¹²

Del virus de inmunodeficiencia humana se sabe que las moléculas antigénicas se encuentran en su envoltura más externa (gp120) e interna (gp41), las cuales son el blanco para vacunas efectivas. Bannert y colaboradores señalan que los mastocitos humanos expresan moléculas CD4 y CCR5 que funcionan como receptores y son necesarios para unirse al virus VIH-1 (una vez unido puede ser interiorizado por la célula). Los estudios en cultivos de progenitores de mastocitos durante cuatro semanas demuestran que conserva el VIH y cuando madura continúa produciéndolo. La supervivencia de los mastocitos en los tejidos es de semanas o meses; por lo que se ha sugerido funcionan como reservorio del virus.¹³

Hasta el momento se conocen 24 formas genéticas circulantes del VIH-1, incluidos 11 subtipos y 13 formas recombinantes circulantes, lo que representa un verdadero reto para la epidemiología y el desarrollo de vacunas.¹⁴

La extrema variabilidad genética y su alta capacidad mutagénica explican la pandemia del virus. Los ensayos actuales de vacunas se basan en aislamientos de antígenos comunes del virus, con la esperanza de encontrar reactividad cruzada entre los diferentes tipos y subtipos, pero sin que realmente se avizore ese día como muy cercano.¹⁵ El desarrollo de una vacuna se realiza con base en el conocimiento de genética molecular del virus y del huésped; por tanto, si resulta tan difícil manipular el virus, puede intentarse aumentar o inmunomodular la inmunidad del paciente a través de inmunoterapias o modificadores de la respuesta inmunitaria, o quizá con estabilizadores de mastocitos, porque si constituyera un reservorio podría evitarse su degranulación y con ello la diseminación del virus. Durante la infección por VIH que ocurre en individuos antes del desarrollo de la respuesta de anticuerpos, y durante la infección temprana por el virus en la que los individuos seroconvirtieron, pero todavía están en una fase muy temprana de la infección, es el momento oportuno para que los pacientes reciban inmunoterapia, pues en este periodo el organismo es inmunocompetente y capaz de desarrollar mecanismos de defensa y memoria inmunológica.

El conocimiento de la patogénesis de la infección aguda y temprana del VIH podría identificar nuevas

estrategias que alterarían la tasa de progresión de la enfermedad y reducirían la transmisión secundaria.¹⁶

En los individuos expuestos y que no padecen la enfermedad (no infectados), se sugiere la existencia de inmunidad natural y adquirida al VIH, lo que es un determinante principal del resultado clínico. Hasta el presente se han identificado diversos factores genéticos del huésped que determinan la infección por VIH. Se han detectado genes relacionados con susceptibilidad, riesgo y resistencia a la infección por VIH, entre los que se encuentran receptores de quimiocinas y sus ligandos.¹⁷ El mismo patrón se encuentra en las enfermedades alérgicas.

Con estos nuevos conocimientos en la etiopatogenia de la enfermedad se habla de vacunas alérgicas y tratamientos antialérgicos que, en conjunto con el tratamiento antirretroviral, mejoren el futuro del padecimiento.¹⁸

Según Becker, la molécula viral gp120 es similar a un alérgeno ambiental que induce la liberación de citocinas tipo Th2 en diferentes células. Es posible que algún tratamiento que inhiba la síntesis de IgE (vacunas, interferón gamma, inhibidores de la IL-4, anticuerpos monoclonales, vacunas antidiótipos, etc.) corrija el fallo adaptativo de la inmunidad.¹⁹ Si desde 1997 la OMS reconoció las vacunas alérgicas como el único tratamiento capaz de alterar el curso natural de las enfermedades alérgicas,²⁰ por qué no el curso de algunas inmunodeficiencias. Actualmente se aplican con eficacia las vacunas de extractos bacterianos, como inmunomoduladores para diferentes enfermedades infecciosas y no infecciosas, y la inmunoterapia en general con buenos resultados;²¹⁻²³ por tanto, no puede perderse la perspectiva de una nueva modalidad de tratamiento y estudiar profundamente los pacientes con VIH/SIDA que empeoran o inician con manifestaciones alérgicas.

CONCLUSIONES

Se han realizado investigaciones y planteado hipótesis relacionadas con el virus del VIH que provoca manifestaciones alérgicas, quizá secundarias al intento de los mastocitos de destruir el virus. Es difícil realizar una vacuna debido a su mutagenicidad; sin embargo, debe intentarse la inmunorregulación en el paciente, como una autovacuna o algún tratamiento con suero

autólogo inactivado, un estabilizador de membrana del mastocito o cualquier variante, incluida la inmunoterapia con antígenos ambientales, que produzcan potenciación o modulación del sistema inmunológico mediante el control de subpoblaciones celulares Th2 o Th1.

REFERENCIAS

1. Buckley RH. Immunodeficiency and allergic disease. In: Middleton E. Allergy principles and practice. 4th ed, St Louis: Mosby, 1993;pp:1007-26.
2. Roberson LD. Alergia e infecciones: Clínicas Pediátricas de Norteamérica. 1^a ed. Philadelphia: Saunders WB, 1977;pp:419-22.
3. Seligmann M, Chess L, Fohey JL, Fauci AS, et al. AIDS-Immunological reevaluation. N Engl J Med 1984;311:1286-92.
4. Pirmohamed M, Park BK. HIV and drug allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2001;1(4):311-6.
5. Fukuishi N, Metcalfe M, Kulka H. Sounding the alarm in infection. Allergy Clin Immunol Org 2004;16(2):70-74.
6. Malaviya R, Abraham SN. Mast cell modulation of immune-response to bacteria. Immunol Rev 2001;179:16-24.
7. Koezulla AR, Bals R. Antimicrobial peptides: current status and therapeutic potential. Drugs 2003;63:398-406.
8. Di Nardo, Vitiello A, Gallo RL. Cutting edge: Mast cell, antimicrobial activity mediated by expression of cathelicidin antimicrobial polypeptide. J Immunol 2003;170: 2274-8.
9. King CA, Anderson R, Marshall JS. Dengue virus selectively induces human mast cell chemokine production. J Virol 2002;76:8408-19.
10. Sugiyama K. Histamine release from rat mast cell induced by Sendai virus. Nature 1977;270:614-5.
11. Chen Y, Shiota M, Ochuchi M, Towatari T, et al. Mast cell triptase from pig lungs triggers infection by pneumotrophic Sendai and influenza A viruses. Purification and characterization. J Biochem 2000;267:3189-97.
12. Kurt-Jones EA, Popova L, Kwinn L, Hoynes LM, et al. Recognition receptors TLR-4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. Nat Immunol 2000;9:398-401.
13. Bannert N, Farson M, Friends DS, Ochi H, et al. Human mast cell progenitors can be infected by macrophage tropic human immunodeficiency virus type 1 with maturation *in vitro*. J Virol 2001;75:10808-14.
14. Ramirez CD. Variabilidad del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Importancia en el desarrollo de vacunas. Acta Cient Soc Venez Bioanalista Esp 2005;8(1):19-27.
15. Gutierrez-Garcia C. Biología molecular del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Acta Cient Soc Venez Bioanalista Esp 2001;7(2):9-17.
16. Sánchez-Fernández, J. Infección primaria por el VIH: conceptos actuales. Diag Peru 2005;44(4):162-7.
17. Ramirez CD. Influencia de los factores genéticos del huésped en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Acta Cient Soc Venez Bioanalista Esp 2001;7(2):37-48.
18. Becker Y. HIV-1 Induced AIDS in an allergy. The allergen is shea gp120. A review hypothesis and implications. Virus Gene 2004;28(3):319-21.
19. Becker Y. SIDA y alergia. Virus Gene 2005;30(1):127-31.
20. Bousquet J, Lockey RF, Malling HS. WHO position paper allergen immunotherapy. Therapeutic vaccine for allergic disease. Allergy 1998;53:1-49.
21. Nakatani M. On the treatment of recurrent tonsillitis by vaccination Curr Med Res Opin 1998;14(2):111-6.
22. Bondarenko VM, Vreshinin AE, Kusherkii VM, Mitkou VG. Use of therapeutic polycomponent vaccine Immuno VP-4 for treatment of chronic bacterial prostatitis. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunol 2004;3:39-43.
23. Schuerman L, Prymula R, Henkaerts J. ELISA IgG concentrations and opsonophagocytic activity following pneumococcal protein D conjugate vaccination and relationship to efficacy against acute otitis media. Vaccine 2006;6:12-16.