

VARIACIONES DE LAS MANIFESTACIONES CLINICAS Y PATOGENESIS DE LA ONCOCERCOSIS HUMANA EN EL ECUADOR

Dr. RONALD H. GUDERIAN, Dr. J. ROBERTO PROAÑO, Dr. CHARLES D. MACKENZIE, Dr. MARCO HERDOIZA V.

Unidad de Inmunología del Instituto de Investigaciones de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador. Quito-Ecuador.

Departamento de Oftalmología del Hospital Vozandes, Quito-Ecuador.

Wolfson Tropical Pathology Unit London Scholl of Hygiene & Tropical Medicine Keppel ST., London, Wc1e 7HT.

RESUMEN

Las diferentes respuestas inmunológicas a la *Onchocerca volvulus* causan una variación considerable en las manifestaciones clínicas de la oncocercosis humana. Las lesiones oncocercóticas son el resultado de las reacciones inflamatorias e involucran mecanismos inmunológicos, los cuales están asociados con la destrucción y la muerte del estado microfilario. Esta destrucción involucra los eosinófilos y pueden ser mediados por los anticuerpos asociados a la superficie antigénica de la microfilaria y aumentar su valor como complemento. Sin embargo este no parece ser un estado inmune común entre pacientes con oncocercosis y su variación es observada en la sintomatología clínica. (Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito), 11: 103, 1986).

Los individuos varían mucho en sus respuestas a las infecciones parasitarias. La oncocercosis se describió primero en el Ecuador en 1980 (3), proveyendo un claro ejemplo de esto. Las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad en el Ecuador han sido ya evaluadas (6). De todas maneras, el propósito de este comunicado es ahora el de discutir las variaciones en la presentación clínica de la oncocercosis en el Ecuador y su relación con la interacción huésped-parásito.

VARIACIONES CLINICAS

La evidencia de las variaciones en las respuestas del huésped a la presencia de parásitos *O. volvulus* es notable, no obstante los mecanismos detrás de estas variaciones no son tan cla-

ros. Quizás el ejemplo más claro es la variedad de las reacciones a la presencia de las microfilarias en la piel observada clínicamente e histológicamente en pacientes con oncocercosis. Por otro lado, un individuo puede llevar cargas altas de parásitos (por encima de 1000 mf/mg) con poco y comparativamente ningún cambio patológico en la piel (fig. 1). Estudios histológicos de la piel de tales pacientes muestran microfilarias saludables en la dermis superior, libre de algunas reacciones celulares (fig. 2).

Al otro extremo, los pacientes pueden estar sufriendo las reacciones cutáneas severas (fig. 3), y a menudo llevando, comparativamente, cargas de las microfilarias bajas (3-19 mf/mg) en la piel. La histopatología de estos cambios muestra la destrucción de la microfilaria (fig. 4) con una infiltración de eosinófilos y cé-

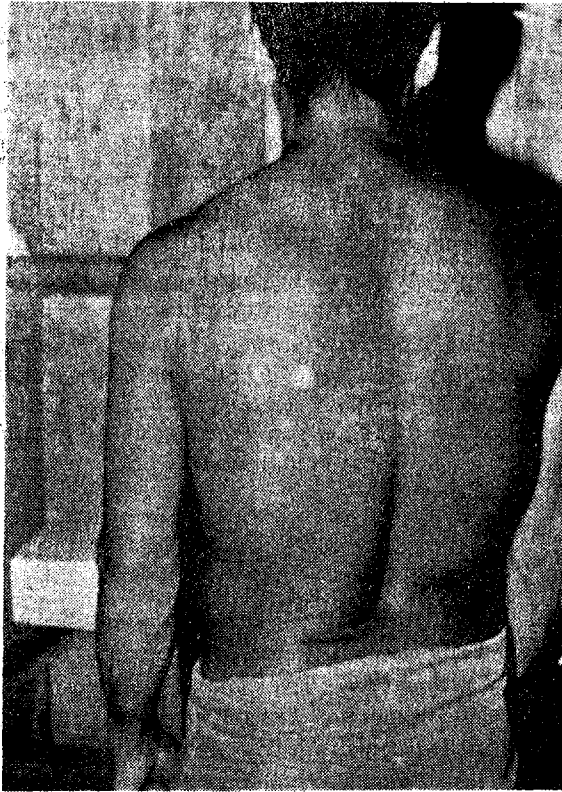


Fig. 1.—

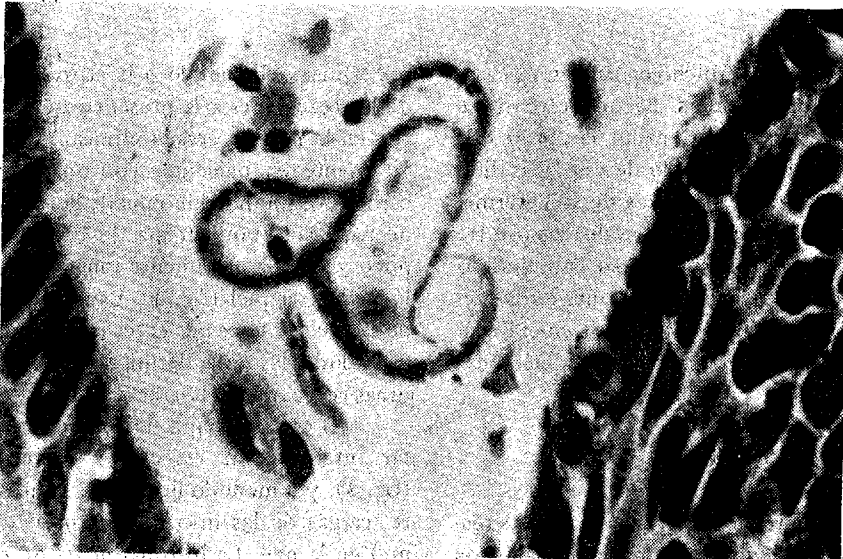


Fig. 2.—

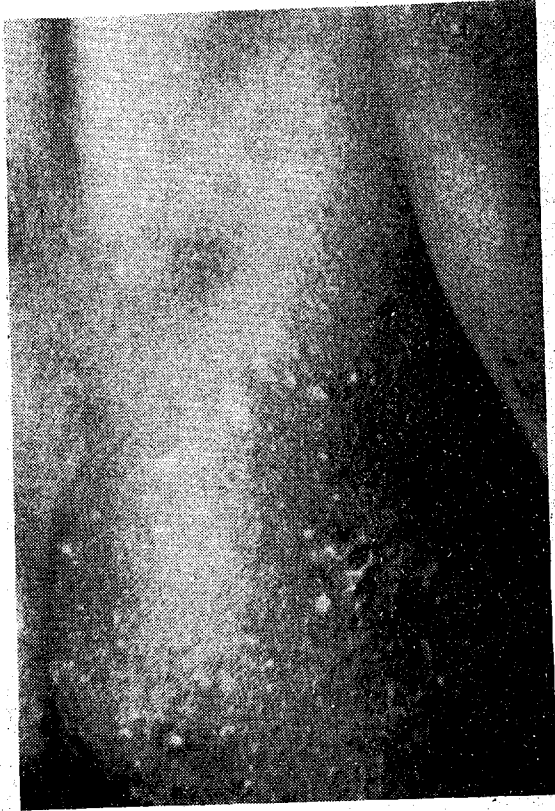


Fig. 3.—

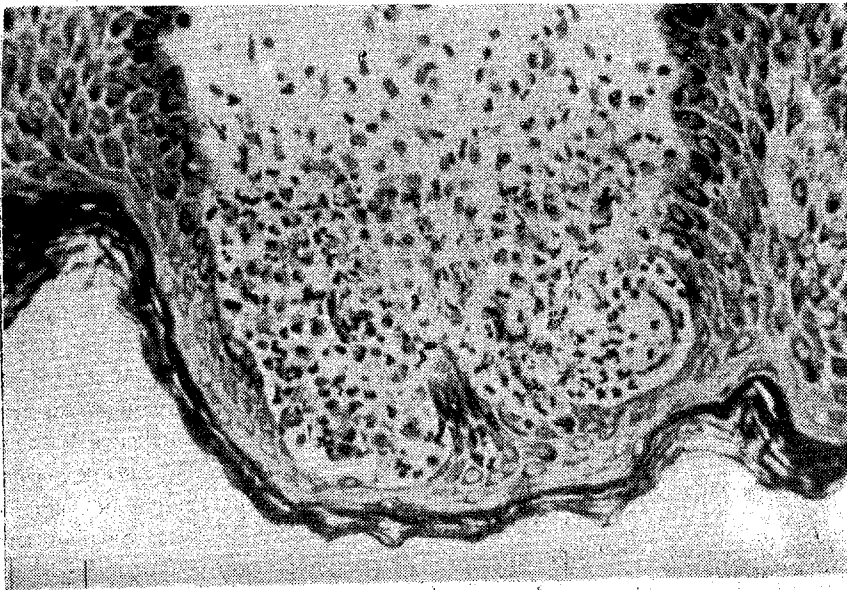


Fig. 4.—



Fig. 5.—

lulas mononucleares alrededor de las microfilarias degenerativas. Como se espera, un espectro de variación es también observado histológicamente con el número y tipo de células presentes, los cuales varían considerablemente.

La dermatitis oncocercótica severa ("sowdah", localizada o dermatitis reactiva) puede estar confinada a ciertas áreas del cuerpo especialmente en las extremidades inferiores (piernas) y reflejar una destrucción activa de los parásitos en estas áreas de la piel (fig. 5). Pueden algunos casos extenderse cubriendo áreas amplias en el cuerpo y estar involucrada en una infección secundaria.

Estos tipos diferentes de respuestas dermatológicas se hallan en la enfermedad en el

Ecuador dentro de las comunidades localizadas en el foco hiperepidémico de la oncocercosis, en el Río Cayapas, provincia de Esmeraldas (5). Pacientes con ambos extremos están presentes, aunque en diferentes proporciones. Existen comunidades en el Río Chimbagal en las cuales un alto porcentaje de pacientes tienen una severa patología cutánea, pero un nivel comparativamente bajo de microfilaria. Estos niveles bajos asociados con grados más altos de patología cutánea se deben a la muerte activa de las microfilarias. Un caso de dermatitis reactiva en una dama madura del Río San Miguel (12) con cambios dermatológicos severos, con hiperpigmentación (inflamación crónica debida a la eliminación activa de la microfilaria) sólo

tenía 1 mf/mg en la biopsia de la piel. Existen caseríos en los cuales los más altos niveles de parásitos cutáneos se han observado (Río Zapallo) pero estos individuos con niveles más grandes de infección se encuentran libres de lesiones cutáneas. De este modo hay una relación multifacética entre el nivel parasitario y la patología cutánea — la más activa eliminación de las microfilarias, es mayor la severidad de la patología cutánea; en consecuencia la densidad de las microfilarias en la piel es baja.

El fenómeno de variación en las reacciones a las microfilarias se observa también en tejidos oculares. Esto es particularmente aparente en el segmento anterior del ojo, donde las microfilarias pueden ser fácilmente observada con el uso del equipo oftalmológico. Los parásitos pueden ser encontrados descansando en la córnea, completamente libre de cualquier reacción típica corneal (por ejemplo la opacidad blanda de la queratitis punteada). Esto generalmente ocurre en pacientes con niveles muy altos de microfilaria. De otro lado es común encontrar a niños infectados con microfilaria corneal, con este como foco inflamatorio (por ejemplo keratitis punteada). En otras palabras, ciertos individuos parecen que matan activamente las microfilarias eliminando los de la córnea mientras que otros no. Se producen situaciones similares en otras partes del ojo, pero no existen métodos satisfactorios para monitorear este hecho en la actualidad.

VARIACIONES EN EL NIVEL CELULAR

¿Existe alguna evidencia que apoya el hecho de que el nivel celular tiene que ver con esta variación?. En 1979 Bartlett et al. (1) realizaron un estudio en el cual encontró que se daban reacciones tardías de tipo hipersensitivo de la piel con inyecciones intracutánea de una preparación cruda de *O. volvulus*, fueron encontradas solamente en pacientes con dermatitis severa. Este estudio fue continuado por Mackenzie y Williams, (10) quienes demostraron que los pacientes con cambios severos dermatológicos y con contajes bajos de las microfilarias en la

piel, presentaron una respuesta hipersensible tardía; en cambio los pacientes con ligeros cambios dermatológicos y con contajes altos de las microfilarias en la piel, su respuesta inmune fue negativa. Virtualmente todos los pacientes en ambos estudios presentaron reacciones hipersensitivas inmediatamente activas a esta preparación antigénica.

En años recientes, se ha hecho el intento de correlacionar los síntomas clínicos con el estado de los pacientes (9), y de este modo definir más claramente el rol de las variaciones de la respuesta del huésped al parásito invasor. La clasificación de la enfermedad y una distribución cuantitativa del estado de inmunidad individual de los pacientes con respecto al parásito, han sido presentadas. Tales esquemas, sin embargo, deberán siempre ser mirados como hipotéticos y considerados tan alterables como una información más nueva que llega a ser aprovechable. Su gran ventaja es que permite comparaciones que son realizadas entre diferentes grupos de estudio, muchos de los cuales podrían ser continentes aparte.

VARIACIONES EN LOS FACTORES DEL SUERO

Existe mayor evidencia inmunológica en las variaciones de las respuestas individuales al *O. volvulus*, los cuales se dan ante la presencia o ausencia de los factores serológicos, particularmente las inmunoglobulinas. La inmunoglobulina IgG promueve la muerte de las microfilarias in vitro al permitir que los leucocitos eosinófilos se adhieran a la superficie del parásito (figura 6) permitiendo la liberación desde estas células de los componentes tóxicos al parásito (4, 7, 9). La presencia de esta inmunoglobulina en el suero se correlaciona con la evidencia clínica de la muerte de las microfilarias; ej. un paciente cuyo suero promueve in vitro la muerte de las microfilarias, usualmente tiene queratitis punteada ocular activa o reacciones papulares cutáneas agudas (figura 7).

¿Qué significa esta variación en la respuesta del huésped al *O. volvulus* en términos

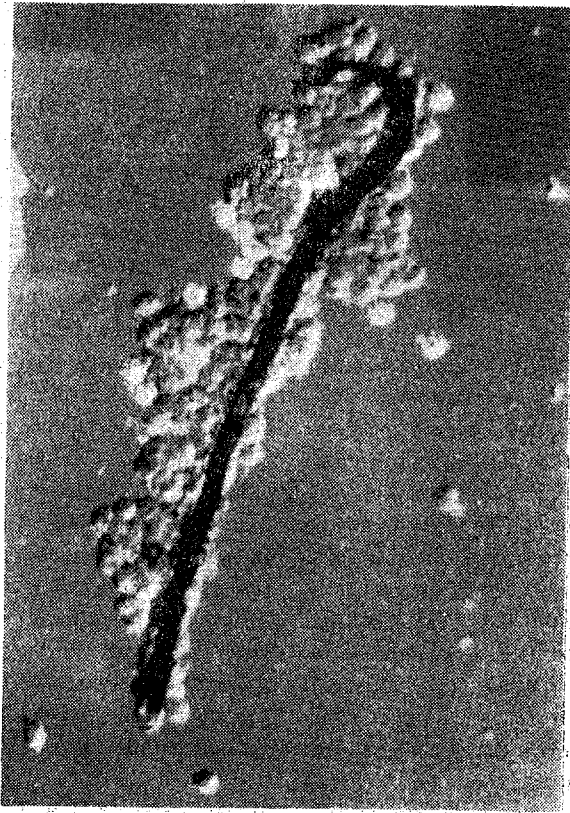


Fig. 6.—

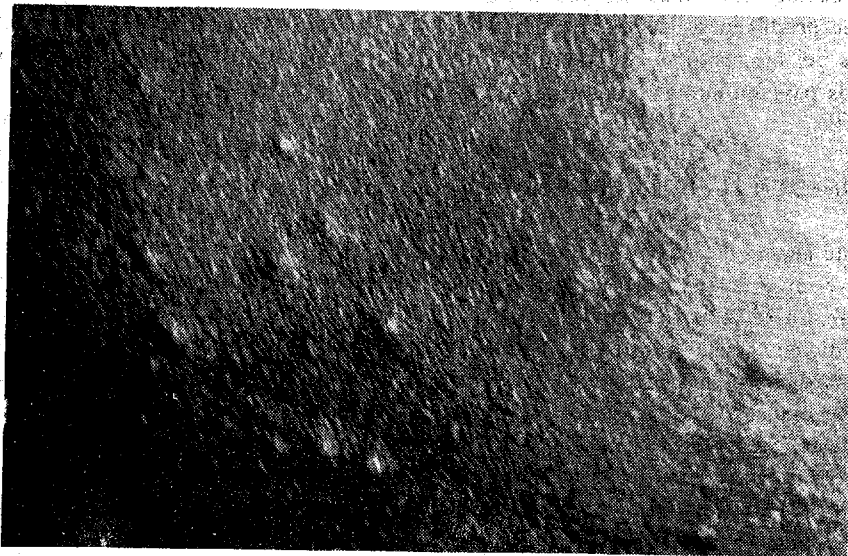


Fig. 7.—

de la patología y control de esta infección? En primer lugar, la mayor parte de los cambios en los tejidos perjudiciales en esta infección resulta de la inflamación asociada con la destrucción y muerte de las microfilarias. De este modo se puede observar que la anulación de la muerte de las microfilarias previene la patología. Cualquier alteración en el balance neutral entre huésped y parásito (ej. la falta de muerte de las microfilarias y la falta de una patología a corto plazo) puede resultar en cambios adversos de tejidos. Esto se observa claramente en la reacción Mazzotti después de la terapia antimicrofilarial con diethylcarbamazine (10), donde un paciente previamente "en descanso" con su carga microfilarial se revierte rápidamente dentro de un estado activo con posibles consecuencias oculares severas (2).

De este modo, la alteración activa del balance entre el huésped y el parásito, así como puede suceder con estimulación de respuestas inmunológicas contra *O. volvulus*, puede ser también más perjudicial que beneficioso al individuo. Se desprende que las respuestas vacunación-asistencia contra la microfilaria podrían ser desventajosas, aunque las respuestas contra otros estados tales como la larva infectiva, podrían ser deseables.

La caracterización de las respuestas inmunológicas de los pacientes contra las diversas etapas de *O. volvulus*, podrían revelar paralelos con el estado o historia clínica. Es esencial acelerar este acceso al aislamiento de antígenos. No se ha logrado poner fecha a esto, a pesar de los considerables esfuerzos que se han realizado, pero los antígenos mejor caracterizados de *O. volvulus* deberían ser aprovechables muy pronto (13).

De este modo, en cuanto a eso, no parece ser un estado inmunológico común entre los pacientes de oncocercosis y su variación puede ser observada en la sintomatología clínica. Con respecto a las microfilarias, existe una evidencia de que la muerte ocurre por fases y podrían ser cortas (observadas como reacciones papulares agudas o queratitis punteada), o más prolongadas (observada en dermatitis reactiva, cj. sow-

dah). ¿Qué factores contribuyen a esta variación? (ej. presentación de antígenos, otras enfermedades, la época del año, etc.) no son conocidos pero persiste una faceta importante e interesante de la inmunología de la oncocercosis.

BIBLIOGRAFIA

1. Bartlett, A., Turk, J., Mackenzie, C.D. and Fuglsang, H.: Variation in delayed type hypersensitivity in onchocerciasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 72: 372, 1979.
2. Bird, A.C., El Sheikh, H., Anderson, J. and Fuglsang, H.: Changes in visual function in the posterior segment of the eye during the treatment of onchocerciasis with DEC citrate. *British Journal of Ophthalmology*, 64: 191, 1980.
3. Carvajal Huerta, L. y Zerega, F.: Oncocercosis en el Ecuador: Primer caso demostrado. *Revista Ecuatoriana de Higiene y Medicina Tropical*, 33: 1, 1980.
4. Greene, B.M., Taylor, H.R. and Aikawa, M.: Cellular killing of microfilariae of *Onchocerca volvulus*: Eosinophil and neutrophil mediated immune serum-dependent destruction. *Journal of Immunology*, 127: 1611, 1981.
5. Guderian, R.H., Molea, J., Swanson, D., Proaño S., R., Carrillo D., R. y Swanson, W.L.: La Oncocercosis en el Ecuador: I. Prevalencia y distribución en la provincia de Esmeraldas. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*. (Quito), 8: 39, 1983.
6. Guderian, R.H., Molea, J., Carrillo D., R., Proaño S., R. y Swanson, W.L.: La Oncocercosis en el Ecuador. III. Manifestaciones clínicas de la enfermedad en la provincia de Esmeraldas. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*. (Quito) 9: 9, 1984.
7. Mackenzie, C.D.: Eosinophil leucocytes in filarial infections. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 74 (Suppl.): 51, 1980.
8. Mackenzie, C.D., Williams, J.F., Sisley, B.M., Steward, M.W. & O'Day, J.: Variations in host responses and the pathogenesis of human onchocerciasis. *Reviews of Infectious Diseases*. 7: 802, 1985.

9. Mackenzie, C.D. & Williams, J.F.: Variations in the clinical presentations of onchocerciasis and their relationship to host-parasite interaction. *Sudan Medical Journal*. 21: 41, 1985.
10. Mackenzie, C.D. & Kron, M.: Diethylcarbamazine: Review of its action in onchocerciasis, filariasis and allergic inflammation. *Tropical Disease Bulletin*. 82: R1, 1985.
11. Mackenzie, C.D., Burgess, P. & Sisley, B.M.: Onchocerciasis. In "Immuno-Serology of Parasitic Diseases". Ed. Kenneth Walls & Peter Schantz. Academic Press. pp: 255, 1986.
12. Mackenzie, C.D., Guderian, R.H. & Proaño S., R.: Un caso de dermatitis reactiva oncocercótica (sowdah) en la provincia de Esmeraldas. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas. (Quito)*, 10: 121, 1985.
13. Williams, J.F., El Khalifa, M., Mackenzie, C.D. & Sisley, B.M.: Antigens of *Onchocerca volvulus*. *Reviews of Infectious Diseases*. 7: 831, 1985.