

CONSEQUÈNCIES IMMUNOLÒGIQUES DEL TRACTAMENT ANTINEOPLÀSTIC

JORDI PRATS i VIÑAS

Hospital Germans Trías i Pujol. Badalona

Introducció

Hi ha una relació evident entre la realitat tumoral i la immunològica, que s'estableix a nivells molt diversos i amb implicacions clíniques heterogènies. A títol d'exemple podem esmentar aspectes com:

- a) Immunopatia i predisposició a les neoplàsies. Un exemple típic és l'aparició de LHN, generalment de tipus immunoblàstic, en el curs de l'atàxia telangiectàsica, i Wiskott-Aldrich.
- b) Estat immunitari i desenvolupament del tumor. De vegades és difícil de definir quin dels dos és primari. En el LH hi ha un greu trastorn de la immunitat cel·lular que es fa més evident com més progressa la malaltia; altres vegades és la progressió tumoral amb els seus seguicis acompanyants, com ara la *desnutrició*, les infeccions repetides, les hospitalitzacions, les tècniques terapèutiques agressives, etc. que faciliten les infeccions i posen de manifest l'escassa capacitat de reacció del malalt tumoral enfront d'aquestes.
- c) L'acció de les diferents pautes terapèutiques, destinada a destruir la cèl·lula tumoral, amb acció específica sobre el sistema immunitari. Algunes d'aquestes drogues és utilitzada en l'arsenal destinat al tractament de les immunopaties, tot i que amb una dosificació i un escalonament diferents. En aquest apartat s'inclouen no solament les drogues «cito tòxiques» sinó també la radioteràpia i l'acció immunosupressora de les grans agressions quirúrgiques.
- d) Si una alteració immunitària afavoreix el desencadenament i el desenvolupament tumoral també és cert el contrari, i la potenciació del sistema immunitari pot tenir efectes beneficiosos sobre el malalt i constituir per ell mateix una forma eficaç de tractament. Volem expressar de manera simbòlica i resumida la importància mútuament modificadora dels dos paràmetres dient: l'individu emmalalteix de càncer però mor per la infecció, potser recordant aquella dita pediàtrica «l'infant emmalalteix per la malnutrició i mor per la infecció».

Aspectes generals

L'acció de les drogues i/o les radiacions ionitzants s'exerceix en múltiples punts i cada un d'ells incideix diferentment afavorint la infecció¹. Aquesta acció sobre els mecanismes defensius serà més manifesta si la toxicitat enfront del sistema immunitari no va acompanyada de reducció tumoral. Alguns punts a ressaltar són:

Mielotoxicitat.

Alteracions quantitatives i qualitatives de les poblacions limfoides i els macròfags.

Alteracions de les mucoses.

Activacions de certs virus.

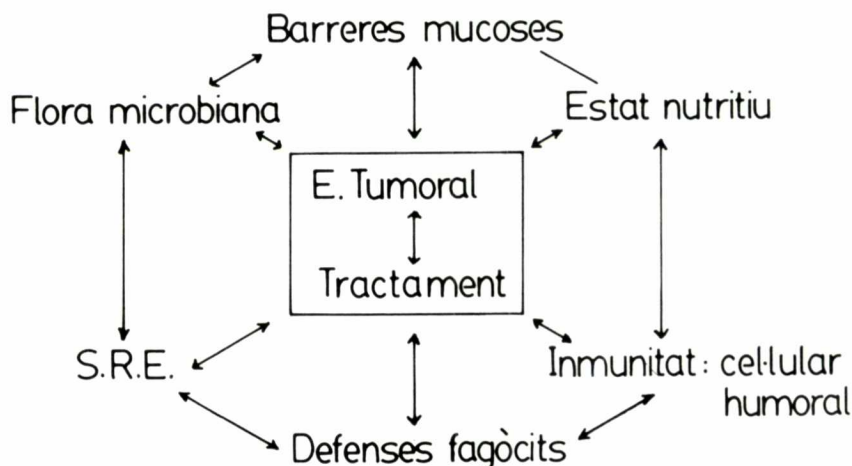
Alteracions dels parènquimes.

Alteracions del material genètic.

Inducció de noves neoplàsies.

Com hem assenyalat, en darrer terme la infecció és l'expressió final de diverses fallades orgàniques que resulten, a la vegada, tant del mateix tumor com de la medicació destinada a combatre'l (Quadre 1).

QUADRE 1.



La febre és un símptoma comú en els malalts neoplàstics i es presenta en un percentatge alt de dies en els quals l'infant amb tractament agressiu es troba hospitalitzat. De vegades, ben poques, aquesta febre pot ser atribuïda al mateix procés tumoral (ex. en LH i la febre de Pel- Ebstein). Generalment va associada amb granulocitopènies importants. De manera resumida, exposarem aspectes clínics d'aquestes infeccions:^{2,3}

—Les infeccions, en la majoria, són degudes a modificacions de la flora endògena i als seus canvis interactius amb l'exògena.

—Les alteracions que afavoreixen aquestes infeccions són:

- a) Modificació de les barreres biològiques per:
 - el mateix tumor.
 - les mesures terapèutiques (sondes...).
 - les terapèutiques específiques (quimioteràpia, radioteràpia...).
 - les obstruccions ocasionades pel tumor.
- b) Disminució del nombre de fagòcits i alteracions de llur funció.
 - Durada de la neutropènia.
 - Intensitat de la neutropènia.
 - <1000: 9% dies infectat
 - <500: 35% dies infectat
 - <100: 52% dies infectat
- c) Trastorns de la immunitat
 - per la mateixa infecció.
 - per la medicació.
- d) Alteracions degudes a esplenectomia
 - infeccions per pneumococ.
 - hemòfils.
 - meningococ.

Totes aquestes dades estan simplificades en el quadre 1.

Les infeccions més freqüents són:

- Mucositis*, tant per cànides com per virus herpètics.
- Otitis* els agents etiològics més freqüents de les quals són la pseudomona, *K. pneumonia*, pneumococ, estreptococ i hemòfil.
- Meningitis*. Si s'escau en el seu esplenectomitzat els agents més freqüents són els esmentats a l'apartat d) anterior, i si passa en neutropènics els gèrmens gramnegatius més habituals són l'*E. coli*, *K. pneumonia* i pseudomona. Quan la malaltia de base és un LNH cal pensar també en la listèria i el criptococ.
- Encefalitis* pels virus herpètics simple, herpes zòster, xarampió i toxoplasma.
- Tiflitis* per pseudomona i peritonitis per clostridi.
- Abscessos perineals* tant per aerobis (pseudomona) com per anaerobis.
- Pneumopaties*. Els agents que hi intervenen varien segons que el pacient estigui o no estigui neutropènic i si la pneumopatia és localitzada o granular, o bé intersticial.

En el cas que no és neutropènic:

- a) Localitzada:
 - Virus (sincític i parainfluenza).
 - Micoplasma.
 - Bacteris (la causa més important).

- b) Intersticial:
 - Pneumocystis carinii*.
 - Citomegalovirus.
 - Legionel·la.

En el cas de ser neutropènic:

- a) Localitzada o granular:
 - A més dels esmentats a l'apartat a) anterior, hi ha els fongs i els micobacteris.
- b) Intersticial:
 - Pneumocystis*.
 - Citomegalovirus.
 - Bacteris.

Sèpsies. La majoria de vegades assistim a un procés febril sense cap signe de localització de la malaltia durant les primeres hores³. En aquesta fase, tot i que sense identificació del germen, caldrà efectuar un tractament empíric. Els gèrmens aïllats varien segons els centres i els anys que el problema ha estat estudiat. En un treball recent (Moreno i col·ls.)⁴ es trobaren les següents etiologies (per ordre de freqüència):

- a) Gèrmens gram + :
 - Estafilococ epidermidis*.
 - Streptococ viridans*.
 - Streptococ mitis*.
 - Streptococ pneumoniae*.
 - Streptococ specie*.
- b) Gèrmens gram - :
 - E. coli*.
 - Proteus mirabilis*.
 - Proteus vulgaris*.
 - K. pneumoniae*.

El coneixement de totes les dades anteriors té importància des del punt de vista terapèutic i pronòstic; aquest darrer depèn del tractament precoç i adequat en cada cas concret.

En els malalts neoplàstics tractats amb les diferents drogues, assistim a una veritable «infantesa immunitària» i veurem, per tant, una incidència i una intensitat més gran dels processos freqüents en aqueixes edats (diarrees, infeccions víriques de les vies aèries superiors, etc.).

Mielotoxicitat

La mielotoxicitat, i el seu epifenomen la neutropènia, és el factor més important en la responsabilitat de la freqüència i la gravetat de les infeccions. Aquesta toxicitat varia, entre moltes altres coses, segons el fàrmac emprat, la seva dosi, la freqüència i la incorporació amb altres drogues (poliquimioteràpies). La infecció es correlaciona directament amb el nombre total de granulòcits en la sang perifèrica i el temps en què persisteix. Normalment, grans depressions transitòries tenen menys efecte que altres no tan intenses però de més durada.

La dinàmica de la leucopènia la podem esquematitzar a través de les experiències casuais de Wald⁵ en estudiar subjectes sans amb exposició accidental a dosis diferents d'irradiació. Després de l'episodi radioactiu, la neutropènia no és immediata i arriba al seu punt més baix al voltant del desè dia, tot i que encara hi pugui haver algun descens posterior. Cal fer notar que la recuperació total (quan la dosi rebuda no és excessiva) pot trigar diversos mesos. En clínica, amb les pautes habituals d'un gran nombre de protocols que segueixen les idees de Skipper de dosis altes i intermitents, acostumem a observar el descens màxim en les mateixes dates que en els casos anteriors, i una recuperació parcial, no amb les mateixes quantitats prèvies, dues o tres setmanes després. Si es continua la teràpia més baixa, la normalització total pretractament no s'obté, tot i que la xifra dels neutròfils permeti seguir una teràpia activa total en la majoria de casos, ja que no s'assoleixen xifres de risc (Figura 1).

Quan la dosi dels agents quimioteràpics són més baixes i seguides, obtindrem una neutropènia persistent, sense grans oscil·lacions potser també perquè adaptem les nostres dosis a la tolerància del pacient i el tipus d'infeccions una mica diferents, ja que predominaran trastorns de la immunomodulació.

A part del trastorn quantitatiu n'hi ha d'altres qualitatius causats per la malaltia i la medicació. Els corticoides, per exemple, disminueixen la fagocitosi i la motilitat; l'acció conjunta de la vincristina i l'asparaginasa, o del 6-MP amb el metotrexat alteren la funció fagocítica i bactericida, i passa el mateix després d'una radiació crànio-espinal. En tots els casos en què predomina l'alteració granulocítica les infeccions acostumen a ser per gèrmen oportunistes, de baixa virulència i el protagonisme dels quals és degut parcialment al desequilibri produït en la flora endògena. De la població hematopoètica, els neutròfils i les plaquetes són els més sensibles, i en nombroses ocasions són els que limiten la quimioteràpia. Des del punt de vista de propensió a la infecció, no podem dir que en el cas de la neutropènia les funcions que estan alterades siguin funcions específiques immunitàries, però sí que juguen un paper fonamental en la seva producció.

Limfotoxicitat.

El limfòcit és l'element cel·lular responsable de la immunitat específica i, per tant, les seves alteracions tenen una gran repercussió clínica. Les drogues citotòxiques i la radioteràpia hi actuen diferentment si les comparem amb els neutròfils. Amb dosis similars de

LESIÓ CITOTÒXICA DEL SISTEMA INMUNITARI

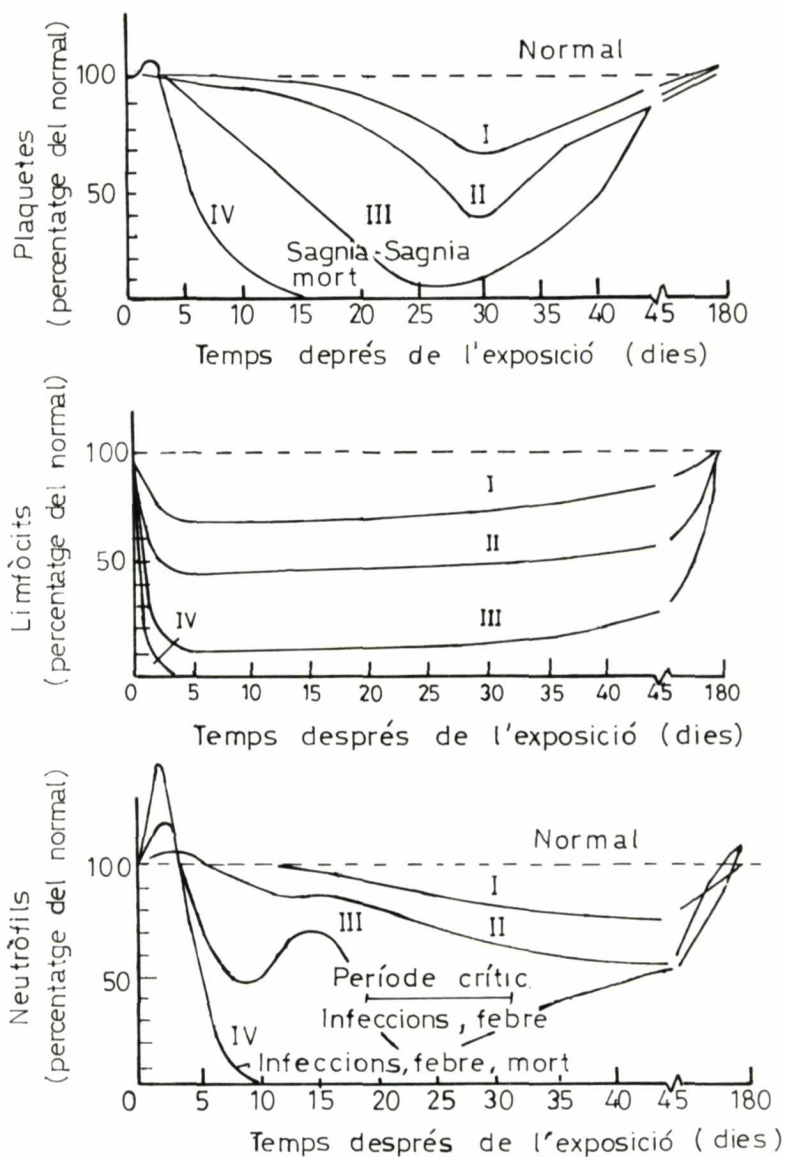


Figura 1. Lesió citotòxica del sistema immunitari. Representació esquemàtica de la dinàmica dels limfòcits, neutròfils i plaquetes després de diverses dosis rebudes en el curs d'accidents radioactius (segons Wald, 1971). Dosis radiació: (Gy) I < 1.0, II: 1.0-2.0, III: 2.0-5.0, IV > 5.0-6.0.

substàncies alquilants o agents ionitzants s'obtenen descensos més ràpids i més intensos. Aquesta desaparició ràpida d'un sector de la població limfoide s'interpreta com deguda a una «mort en interfase» que no necessita l'existència d'una mitosi perquè es manifesti. La recuperació és lenta i de vegades necessita diversos mesos perquè sigui total i encara més temps que els neutròfils i les plaquetes. La diferència seria causada per la maduració més lenta dels limfòcits. Les corbes exposades per Wald són il·lustratives de la dinàmica d'aquesta toxicitat ⁵.

L'afectació dels grups limfocítics és diversa. Tant els limfòcits B com els T s'afecten, tot i que el descens en xifres absolutes de la població B no sembli tan important.

El nombre de cèl·lules T en la sang perifèrica és un reflex del component mobilitzable i recirculant i la disminució del seu temps de renovació és notable amb l'increment de les dosis i, a més, la seva producció molt ràpida. Les gràfiques d'Anderson i Williams posen de manifest aquesta dinàmica i interpreten el primer descens a la mort en la interfase dels limfòcits T⁶; el segon descens correspondria a cèl·lules molt més resistents. Aquests canvis també són semblants als observats en els ganglis limfoides i altres òrgans secundaris.

És interessant comentar que a dosis baixes d'irradiació o agents alquilants podem veure un increment de les respostes immunitàries potser causat per l'afectació preferencial en la fase primera de la via supressora. Dosis més altes, o més persistents, desencadenen una immunodeficiència. Les cèl·lules plasmàtiques i els macròfags són molt resistents⁶.

Les dades exposades anteriorment, pertanyents al món experimental, són reproduïbles en la patologia humana. Mackay descriu, en els malalts tractats amb melfalan i metotrexat, una disminució tant dels limfòcits T com dels B, i la persistència d'aquest descens no és solament durant el tractament actiu, sinó també durant períodes molt prolongats després del seu cessament. Les proves immunològiques, fetes a aquests grups, s'afecten també de manera significativa (proves de formació de colònies T, resposta cel·lular a diversos antígens, estimulació amb PHA, disminució a les Ig, especialment de la IgA, que a la vegada costa de recuperar, etc.). Hem de ressaltar l'increment d'autoanticossos en grups, increment que podem constatar a la clínica quan, després de tractaments agressius, amb suport o sense de trasplantació autoheteròloga, apareixen reaccions immunitàries contra els propis teixits, com trombocitopènies o neutropènies immunitàries. El títol d'aquests autoanticossos pot ser molt baix i aparentment sense significació clínica, però adquireix relleu en coexistir amb una disminució de les cèl·lules mare o les cèl·lules compromeses en una línia determinada.

Podem seguir la recuperació del sistema limfocític, després de la quimioteràpia i/o radioteràpia, observant els individus sotmesos a trasplantació medul·lar (autòloga o heteròloga) i assistint a la seva recuperació⁸⁻⁹. En aquests malalts es produeix la quasi total destrucció del sistema immunitari. En tots ells hi ha una gran lentitud en la recuperació de les funcions alterades (de vegades d'anys) i més concretament si hi ha reaccions de G-v-H (cosa que no passa en el cas de l'autotrasplantació).

Les funcions més persistents a les accions agressives dels agents antineoplàstics són les citotòxiques primàries, associades o exercides per les Pn.K. De manera global, són més resistents els limfòcits T supressors que els T col·laboradors; aquests darrers són els primers a deteriorar-se i els últims a recuperar-se. El que s'altera sempre, però, és el fi entramat immunitari en modificar-se el nombre i les funcions dels seus components. En la fase de recuperació, la població CD8 augmenta de manera gradual i fins pot superar les seves xifres normals i el quocient CD4/CD8 queda invertit per predomini del seu denominador; aquesta alteració pot ser més evident en casos d'infeccions actives per CMV (de tanta importància en els sotmesos a teràpies agressives).

Les cèl·lules Th no col·laboren eficaçment amb les B i, consegüentment, tindrem fallades en la producció d'anticossos específics, o bé les supressores no actuen correctament i tindrem tants fenòmens immunitaris anòmals com manca de control del creixement de les cèl·lules B portadores del virus EB, que podrà desembocar en la gènesi d'un limfoma. L'alteració de les cèl·lules memòria sembla que no és tan important en contraposició a l'adquisició de noves funcions.

Les drogues utilitzades en la quimioteràpia antineoplàstica són citotòxiques i immuno-supressores:algunes d'elles s'utilitzen per als dos menesters, tot i que la seva dosificació i la forma d'administració s'adeqüin per a aquests objectius. En la quimioteràpia antineoplàstica les fem a nivells tòxics i no actuen a nivells de sensibilitat sobre el sistema immunitari.

Si hem definit quines són les infeccions més freqüents per al cas de les neutropènies, també podem fer el mateix per a les anomalies de les poblacions B i T.

	B	T
Bacteris	Estreptococ Estafilococ Pneumococ <i>H.influenzae</i>	Micobacteri Salmonel·les Legionel·la
Virus	Enterovirus Togavirus Poliovirus	Herpesvirus CMV
Fongs		Càndides Criptococs
Paràsits		Pneumocistis Aspergil·lus Toxoplasma

Ara bé, les situacions reals són multidimensionals pel que fa a la resultant infecciosa; aquest desglossament acostuma a quedar difuminat, però almenys remarca els factors afavoridors. No és estrany que una de les preocupacions de la teràpia antineoplàstica sigui trobar esquemes terapèutics i profilàctics per tal de pal·liar la iatrogènia associada a la quimioteràpia antineoplàstica.

En el Quadre 2 s'exposen resumidament aquests aspectes.

QUADRE 2.

MESURES PROFILÀCTIQUES EN NEUTROPÈNIES PROLONGADES

I. AUGMENTAR LES DEFENSES

VACCINS: Influenza, Pneumococ, Hemòfils, Antisèrum J5, Varicel·la (cep OKA).
NUTRICIÓ.

II. LIMITAR PROCEDIMENTS INVASIUS.

CATÈTERS.
VENOCLISIS.
TÈCNIQUES.

III. REDUIR L'ADQUISICIÓ DE PATÒGENS.

RENTAT PERSONAL.
DIETES AMB BAIX CONTINGUT BACTERIÀ.
CURES AMBIENTALS.
AÏLLAMENT. AIR FLOW.

IV. SUPRESSIÓ DE LA FLORA ENDÒGENA.

ANTIBIÒTICS ORALS NO ABSORBIBLES. DESCONTAMINACIÓ CUTÀNIA (amb preservació de la resistència a la colonització)

a) trimetoprim + sulfametoxazol

+ (Nalidíxic.

(Polimixina.

(Nistatina o amfotericina B.

o

+ (Vanco.

(Genta (oral)

(Nistatina

V. HIGIENE DE LA PELL.

BANYS DE CLOREXIDINA

IODE - POVIDONE

PROFILAXI DE : VARICEL·LA-ZÒSTER: Z.I.G. 72 hores dins el contagi CMV: Ig. hiperimmune.

Bibliografia

1. BACH JF, STROM TB. (1985). The Mode of Action of Immunosuppressive Agents. Elsevier. Amsterdam.
2. PIZZO PA. (1982). Infectious Complications in the Young Patient with Cancer: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, Management and Prevention. A: Cancer in the Young. Ed. per Levine A.S. Masson PB. USA, Inc. Nova York.Barcelona.
3. WALSH T, SCHIMPFF SC. (1983). Prevention of Infection among Patients with Cancer. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 19: 1333- 1344.