

ALTERACIONS I MODIFICACIONS IMMUNOLÒGIQUES ASSOCIADES A CERTES MALALTIES DE TRANSMISSIÓ SEXUAL

A. Trilla i J.M. Gatell

Les malalties de transmissió sexual (MTS) tenen avui dia una gran importància. L'article que segueix ens dóna a conèixer aspectes immunològics de quatre de les MTS més freqüents: la gonocòccia, la uretritis i d'altres infeccions per chlamydia, la sífilis i les infeccions causades pel virus de l'herpes simple.

Les malalties de transmissió sexual (MTS) tenen avui dia una gran importància, no només per la seva elevada prevalença, sinó també per d'altres motius. D'entre aquests, cal assenyalar el millor coneixement global de la seva epidemiologia i els avenços experimentats en el coneixement d'alguns aspectes concrets de les susdites malalties, com la immunologia. A nivell diagnòstic, la immunologia facilita l'obtenció de proves senzilles, sensibles i econòmiques. A nivell de prevenció, hom treballa activament en el possible desenvolupament de vacunes eficaces davant determinades MTS. A continuació revisarem alguns aspectes immunològics de quatre de les MTS més freqüents: la gonocòccia, la uretritis i d'altres infeccions per chlamydia, la sífilis i les infeccions causades pel virus de l'herpes simple.

GONOCÒCCIA

Potser el gonococ sigui avui dia el prototipus de microorganisme per a l'estudi de les característiques de les infeccions a nivell de les superfícies mucoses i dels fenòmens immunològics que les faciliten o les poden impedir. En la patogènia de la gonocòccia influeixen, entre d'altres factors:

- 1) l'inducul bacterià.
- 2) la capacitat d'adherència del gonococ a les superfícies mucoses, dependent, a la vegada, de factors inespecífics (càrrega de superfície, ponts iònics,

etc.) i específics (existència o no de pili, proteïna II)

- 3) factors propis de l'hoste (lloc anatòmic, estat hormonal, etc.).

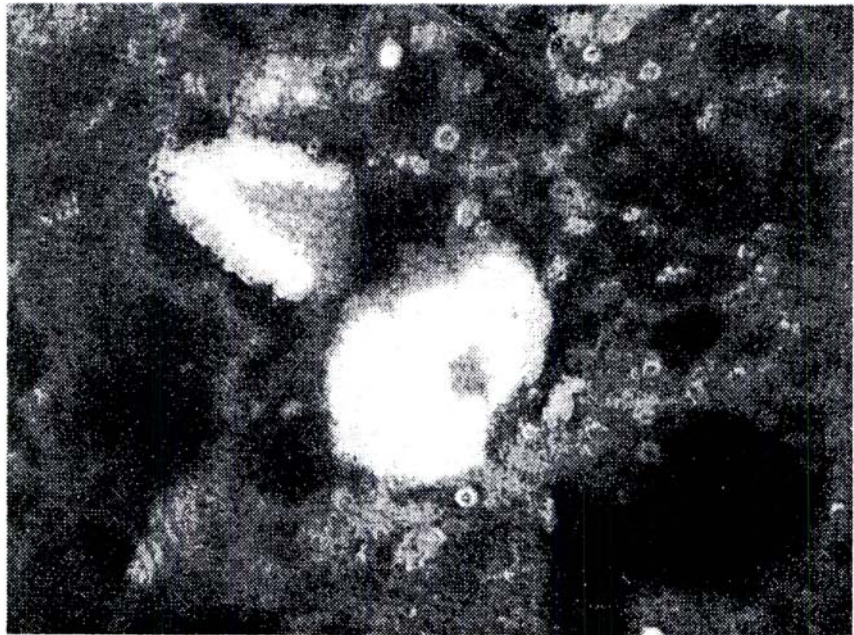
En la uretritis gonocòccia, existeix habitualment una resposta immune mediata per anticossos, fonamentalment del tipus d'IgA secretora, i activa a nivell de les superfícies mucoses. Un 85-98% d'homes o dones amb uretritis o cervicitis gonocòccica presenten IgA antigonocòccica a l'exudat cervical o uretral. També s'hi poden detectar IgM i IgG. Aquests anticossos reaccionen amb el pili, lipopolisacàrids i amb d'altres complexos de membrana externa del gonococ. Existeixen també anticossos circulants reactius enfront del gonococ (IgA, IgM, IgG), que hom ha intentat emprar per al desenvolupament de proves serològiques per al diag-

nòstic ràpid de la gonocòccia, sense massa èxit, de moment. Les immunoglobulines existents a la mucosa genital, dirigides contra els pili, inhibeixen la capacitat del gonococ d'unir-se a les cèl.lules mucoses. El seu efecte protector a llarg termini és menys evident, i els pacients amb uretritis o cervicitis gonocòccica poden patir repetides infeccions, incloent-hi reinfeccions pel mateix cep de gonococs. Alguns gonococs poden produir, a més, proteases capaces de destruir la IgA específica antigonocòccica.

Les defenses davant la gonocòccia disseminada es basen en l'acció del sistema complement (via clàssica). El gonococ és sensible a l'acció del sèrum, i en presència d'anticossos i complement és lisat "in vitro". Les persones amb anticossos i complement normals no presenten habitualment bacterièmia per gonococs sensibles a l'acció del sèrum. Tanmateix, els gonococs aïllats en pacients amb infecció gonocòccica disseminada habitualment són resistents a l'acció bactericida del complement. És un fet conegut que els pacients amb defectes en els últims components del sistema del complement (C5-9), amb sistemes opsonitzants funcionants però bactericides deficientes, tenen un risc significativament superior de patir bacterièmia per cocs gramnegatius.

Malauradament, no existeix una prova serològica suficientment sensible i específica per al diagnòstic de la gonocòccia. A més, sembla poc probable que en un futur immediat hom en pugui disposar per a "screening" de grans poblacions, i tan sols sembla útil com a ajuda diagnòstica en alguns casos concrets d'infeccions disseminades.

L'obtenció d'una vacuna antigonocòccica eficaç planteja una sèrie de problemes. Un d'ells és l'aparent manca d'immunitat induïda arran de la gonocòccia. Actualment existeix una vacuna obtinguda fonamentalment a partir del pili de gonococ, suficientment segura i mancada de toxicitat, que ha demostrat certa eficàcia en la prevenció de la gonocòccia (cal incloure molt més elevats per a reproduir la infecció en els vacunats). També existeix una vacuna basada en la proteïna I del gonococ, amb



La chlamydia és l'agent que produeix una de les MTS més freqüents. Sovint no provoquen cap símptoma aparent, i el mètode per a demostrar-ne la infecció passa per cultius cel.lulars.

la qual sembla que no es donen reinfeccions degudes a serotipus portadors de la mateixa proteïna I en dones afectes de salpingitis gonocòccica recidivants. Ambdues vacunes, i d'altres en fase d'assaig, no aconsegueixen de prevenir la gonocòccia al 100%, però aquest no és un objectiu imprescindible per tal que una vacuna sigui eficaç. Encara que hom pogués prevenir només un 50% de casos, l'impacte en el control de la gonocòccia en justificaria plenament l'aplicació.

MTS PER CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Aquest organisme és un important agent etiològic d'uretritis no gonocòcciques, uretritis post-gonocòcciques, malaltia inflamatòria pèlvica, infeccions neonatals i sistèmiques, així com del limfogranuloma veneri (LGV). Tots els ceps de Chlamydia tenen un grup antigènic comú (un complex lipopolisacàrid). Existeixen 15 serotipus diferents de Chlamydia, tres d'associats al LGV (L1, L2, L3), quatre al tracoma ocular (A, B, Ba i C), i la resta, habitualment productors de MTS diverses.

Malgrat que les infeccions per

Chlamydia provoquen una resposta immune humoral (anticossos circulants i a nivell de les mucoses), secretora i cel.lular abundant, cap d'elles no ha demostrat llur eficàcia en el desenvolupament de resistències a la reinfecció. És probable que la infecció condicioni únicament una immunitat transitòria i relativament feble, essent-hi molt freqüents les reinfeccions.

La serologia per a Chlamydia és útil com a diagnòstic etiològic en uretritis no gonocòcciques, encara que el seu valor és més epidemiològic que no pas clínic o terapèutic. La sensibilitat n'és del 15-40% (fixació del complement). Malgrat això, el millor mètode per a demostrar la infecció encara el constitueixen els cultius cel.lulars o fisulars i la immunofluorescència directa. El test de Frei, emprat com a diagnòstic del LGV, no constitueix una evidència d'infecció activa, tan sols suggereix infecció prèvia.

No existeixen, doncs, dades suficients que puguin suggerir la possibilitat d'emprar en el futur una vacuna eficaç davant les infeccions per Chlamydia.



DRIMA nauigatione, quum Columbus terram attigit, crucem ligneam in litore statuit; deinde prouectus in Hoyin Insulam appellit, quam Hispaniolam nuncupat, & in terram cum multis Hispanis descendit. Ibi quum ab eius loci Cacico (regulum ita appellant) cui nomen Guacanarillo, summa comitate exceptus esset, muneribus inuicem datis & acceptis, ambo fidem amicitiae futurae sanxere. (Columbus, Indusius, pileolis, cultellis, speculis & similibus cuius

SÍFILIS

La immunitat cel·lular en la sífilis és un tema d'actualitat. Davant les teories més clàssiques de resposta inflammatòria a la infecció, alguns autors han descrit un factor tòxic en el *Treponema pallidum*, amb capacitat immunosupressiva, que esdevindria el responsable directe de les lesions cutànies de la sífilis precoç i d'algunes de les lesions sistèmiques en períodes més avançats de la infecció.

Aquesta immunosupressió explicaria, potser, la persistència de treponemes en els períodes de latència de la sífilis. Hom ha estudiat també les respostes limfocitàries a la infecció, tot detectant-ne descensos dels limfòcits T cooperadors en fases precoces de la sífilis, i dels T supressius en les fases més avançades de la malaltia. La resposta humoral és menys coneguda. Hom ha demostrat el desenvolupament d'anticossos

IgC i IgM en el decurs de la infecció. La IgC augmenta tot coincidint amb els símptomes inicials, i tots els pacients amb sífilis secundària presenten activitat IgG circulant que persisteix en les fases latents de la malaltia, tot desapareixent en els períodes més avançats. L'activitat IgM s'instaura precoçment; és demostrable en el període de latència, però també en fases més avançades de la malaltia. En el moment en què s'instauen els símptomes clínics, la majoria dels pacients ja han desenvolupat respostes immunes amb anticossos de tipus IgM i IgG.

El diagnòstic serològic de la sífilis és un tema complex que excedeix els límits d'aquest capítol. Cal recordar, no obstant això, que la serologia luètica no és pas una ciència exacta, i qualsevol prova pot no ser reactiva en determinats estadis de la malaltia, o esdevenir positiva en absència de sífilis. Les proves no treponèmiques són fàcils de realitzar i relativament econòmiques; poden, a més, quantificar-se, la

Segons la teoria americana, fou Cristóbal Colom qui va portar a Europa "el nou mal", després de la seva estada a Haití el 1493. En deu anys, la sífilis va fer la volta al món.

qual cosa permet de valorar l'activitat de la malaltia o l'efectivitat del tractament (VDRL). Malauradament, hom n'obté resultats falsos positius en un percentatge variable de casos, en emprar un antigen similar a aquell que existeix en teixits normals, per la qual cosa poden existir anticossos IgG/IgM dirigits contra aquell en absència de sífilis. Les proves treponèmiques són més cares i complexes, però en emprar antigens derivats del *T. pallidum*, resulten més sensibles i específiques. Hom les empra per a confirmar la sífilis en pacients amb proves treponèmiques positives. Cal recordar que, un cop positives, persisteixen immodificades pràcticament tota la vida. En recent nascuts, en nadons, hom empra una modificació de la prova treponèmica FTA-ABS per a valorar la presència d'anticossos IgM (IgM-FTA), que, en existir, reflectirien l'existència d'una infecció intrauterina (la IgM no travessa la barrera placentària). Malgrat tot, també en aquesta prova han estat detectats falsos positius en presència d'altres infeccions congènites (toxoplasmosi, infeccions per CMV). Actualment, hom desenvolupa proves adreçades a l'eliminació d'aquests falsos positius, com, per exemple, la detecció d'IgM (fracció 19S) mitjançant ELISA o EIA.

Avui dia tampoc no existeix cap vacuna eficaç en la prevenció de la sífilis.

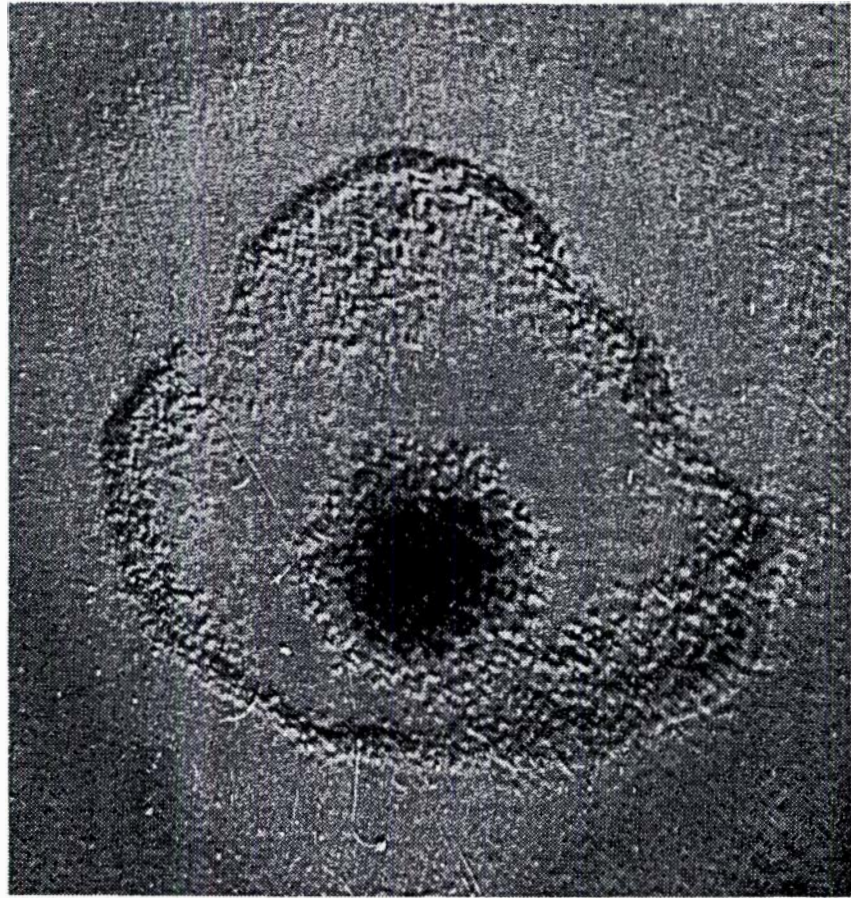
INFECCIONS PEL VIRUS DE L'HERPES SIMPLE (HSV)

Els virus herpètics comparteixen una sèrie de propietats gairebé exclusives d'aquesta famí-

Virus de l'herpes simplex. Produeix una de les MTS més freqüents i més greus, per seu elevat índex de contagi i la seva recurrència.

lia. Es troben àmpliament disseminats entre els hostes immunocompetents, en els quals la infecció sol ser assintomàtica o banal. Al contrari, són capaços de provocar greus infeccions, de tipus oportunista, en pacients amb compromís de llur immunitat. Tots són capaços de persistir de forma latent després de la primoinfecció, i són capaços de reactivar-se de forma simptomàtica o assintomàtica. En pacients immunodeprimits, la reactivació sol coincidir amb les fases de major alteració de la immunitat cel·lular, mentre que, en hostes normals, és generalement impossible d'identificar el desencadenant de la reactivació. Aquestes reactivacions poden tenir lloc en presència d'anticossos circulants, independentment de llur títol i de si són o no neutralitzants.

Com a MTS, l'herpes genital n'és una de les més freqüents i greus, especialment degut al seu elevat índex de contagi i a la seva recurrència. La primoinfecció pel HSV tipus I sol escaure's en la infantesa, per contacte directe amb lesions o secrecions orals. Per això, a partir dels 20 anys, més del 50% d'individus pertanyents a classes socioeconòmiques elevades, i gairebé el 100% dels inclosos en classes més baixes, ja han tingut contacte amb el virus. Al contrari, la majoria d'individus immunocompetents tenen el primer contacte amb el HSV tipus II en iniciar llur activitat sexual; de fet, la probabilitat d'infectar-se està en relació amb el tipus i nombre de relacions sexuals que manté el subjecte considerat. Un petit percentatge de pacients s'infecta per HSV tipus II en el període perinatal, per a la qual cosa és necessari que la mare sigui portadora d'una infecció genital activa i que el part es produeixi per via vaginal. La infecció herpètica primària representa la invasió viral de l'epiteli de



la pell. Els macròfags, la producció de IgA i especialment d'interferó, són els responsables a nivell local en la contenció del procés de replicació viral. Els anticossos circulants, incloent-hi els neutralitzants, poden modular la gravetat de la infecció i intervenir en les reaccions de citotoxicitat mediada per limfòcits i anticòs-dependent. Fins i tot en presència de quantitats elevats d'anticossos circulants es poden produir reactivacions i malalties disseminades amb afecció visceral. Són les alteracions dels limfòcits T, ja siguin endògenes (malaltia de base), ja siguin iatrogèniques (corticoides, citostàtics), les que tenen una millor correlació amb la morbidesa i la mortaldat de les infeccions per HSV. La capacitat dels limfòcits per a produir interferó i per a transformar-se davant d'estímul antigènics del HSV, es correlacionen bé en els pacients immunodeprimits amb el nombre de reactivacions i amb llur gravetat.

A. Trilla i J.M. Gatell

BIBLIOGRAFIA

1. Sweet, R.L., Gibbs, R.S. Infectious diseases of the female genital tract. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984 :374
2. Brooks, G.F., Donegan, E.A. Gonococcal infection. London: Edward Arnold, 1985 :239
3. Faro, S. Diagnosis and management of female pelvic infections in primary care medicine. Baltimore: Williams & Wilkins, 1985 :219
4. Oriel, J.D. and Ridgway, G.L. Genital infection by *Chlamydia trachomatis*. London: Edward Arnold, 1981 :143
5. Taylor, D. Clinical problems in sexually transmitted diseases. Dordrecht: Martinus Nijhoff Publishers, 1985 :336
6. Catterall R.D. A short textbook of venereology. The sexually transmitted diseases. 2 ed. London: Hodder and Stoughton, 1974 :214