

## SINDROME DE MALABSORCION POR DISGAMMAGLOBULINEMIA Y ALTERACIONES EN INMUNIDAD CELULAR

María Gabriela Chaves B.  
Francisco Hevia U.  
Mauricio Frajman L.  
Hospital San Juan de Dios

### INTRODUCCION

**L**os síndromes de malabsorción constituyen una entidad compleja de etiopatogenia multifactorial (5,9).

Clásicamente se describe el sprue tropical, entidad con predisposición genética y endémica en algunos países y de etiología no clara; y el sprue no tropical o enteropatía inducida por gluten cuya fisiopatología no se conoce con exactitud (9).

Varios son los reportes en la literatura acerca de las diferentes causas de malabsorción; sin embargo, una entidad sobre la cual hasta en época reciente se empieza a investigar es el síndrome de malabsorción debido a disgammaglobulinemia, la cual nos ocupa en el presente trabajo.

La disgammaglobulinemia presenta asociación estrecha con infecciones sinopulmonares e infección por *L. intestinalis* (1, 5, 6, 8, 10, 12, 14, ). Sin embargo, en nuestros pacientes se completó el estudio con análisis de su inmunidad humoral y celular, encontrándose alteraciones aún no descritas en la literatura, con lo cual se convierte en un nuevo aporte a los conocimientos hasta ahora adquiridos en relación al tema que nos ocupa.

Algunas de las alteraciones inmunológicas encontradas en estos pacientes nos dan una luz al entendimiento de por qué la disgammaglobulinemia se ha relacionado con una alta incidencia de neoplasias a nivel del tracto intestinal y sistema linfoide.

### MATERIALES Y METODOS

Se revisaron dos casos clínicos que presentan síndrome de malabsorción cuya etiología no estaba aclarada a pesar de estudios minuciosos.

Se les practicó: exámenes de heces seriados, estudios hemáticos, determinación de proteínas totales y fraccionadas, cuantificación de inmunoglobulinas séricas, prueba de D-xilosa, tránsito intestinal, gastroscopía con toma de biopsias.

A un paciente, debido al cuadro clínico, se le practicó Rx de senos paranasales, radiografías de tórax y broncografía.

Se practicaron además los siguientes estudios inmunológicos para valorar estado de inmunidad humoral e inmunidad celular:

**1. Separación de células :** Las células mononucleares ( CMN ) fueron obtenidas de sangre periférica de los pacientes y controles normales sanos, por estratificación en gradiente de Ficoll- Hypaque ( sigma ); lavadas 3 veces en solución balanceada de Hank y suspendidas en medio RPMI-1640 suplementado con 2 mM de L-Glutamina, 10% de suero fetal bovino, 100 lu por ml de penicilina y 100ug/ml de estreptomycin. Las células fueron contadas y su viabilidad determinada con tinción por exclusión con azul tripán ( utilizándose únicamente cuando la viabilidad fuera 95% ).

**2. Conteo de células B :** Los linfocitos B fueron identificados por la presencia de inmunoglobulina de superficie usando suero de cabra anti-inmunoglobulina humana conjugada con fluoresceína y leída en un microscopio de epifluorescencia.

**3. Conteo de linfocitos T :** Los linfocitos T fueron cuantificados por su capacidad de formar rosetas con eritrocitos de carnero en una relación 1:50; la mezcla de CMN y eritrocitos de carnero se centrifugó a 600 g por 5 minutos, incubada en hielo por 1 hora y luego resuspendida; se consideró como roseta toda CMN rodeada por 3 o más eritrocitos de carnero. Este conteo nos da el porcentaje de células T totales.

**Linfocitos T activos :** Son cuantificados por el mismo método de rosetas pero sin incubación en frío.

**4. Transformación blástica linfocitaria :** CMN de los pacientes y controles fueron estimuladas con una concentración óptima final de los siguientes mitógenos : Concavalina-A ( 6.25 mg/1 ), Fitoheماغلutinina ( 6.25 mg/1 ) y fitolaca americana ( 12.5 mg/1 ) en cultivo de tres días y por triplicado. Dieciocho horas antes de cosechar las células se agregó 1 uCi de 3H-timidina. La incorporación de la timidina radioactiva es reportada en cpm y el índice de estimulación ( IE ) se calculó de la siguiente forma :

$$IE = \frac{\text{cpm de CMN con mitógeno}}{\text{cpm de CMn sin mitógeno}}$$

**5. Respuesta celular a Interleucina-2 ( IL -2 ) :** Se estimularon  $2 \times 10^6$  CMN/ML con PHA (25 mg1) por triplicado e incubando por 48 hs. en una incubadora húmeda, a 37 °C y con 5% CO<sub>2</sub>. Las células fueron lavadas 3 veces con RPMI- 1640 y reincubadas por otras 48 hs. con IL 2 libre de lectina; 10 horas antes de cosechar las células se agregó 1 uCi de 3H-timidina. Los resultados se expresan en índice de estimulación ( IE ) calculados de la siguiente forma :

$$IE = \frac{\text{cpm de células con IL-2}}{\text{cpm de células sin IL-2}}$$

**6. Producción de IL-2 :** Las CMN de pacientes y controles fueron incubadas por 24 hs. en medio RPMI-1640 con 5% de suero fetal bovino, 1% de PHA en incubadora húmeda a 37°C con 5% CO<sub>2</sub> ; las células fueron entonces lavadas 3 veces de RPMI-1640, resuspendidas e incubadas por otras 24 hs. Finalmente se centrifugó el cultivo a 800 g. por 20 minutos para coleccionar los sobrenadantes los cuales fueron filtrados en filtros de 0.45 um y guardados a 20°C hasta su uso. Se midió su capacidad de estimular una línea de linfocitos adictos a IL-2midiéndose el IE :

$$IE = \frac{\text{medida de cpm de cultivo con los sobrenadantes}}{\text{medida de cmp de células solas}}$$

**7. Actividad citotóxica ( NK ) :** La capacidad NK contra células blanco de la línea de eritroleucemia k-562 fue medida en un ensayo de corto tiempo por incorporación de 3H timidina a las células k-562. Se cultivó una mezcla de  $2,5 \times 10^3$  células blanco con diferentes concentraciones de CMN de los pacientes y controles en 200 ul de RPMI-1640 con 5% de suero fetal bovino por 18 horas con 1 uCi de Timidina tritiada. Las células muertas fueron calculadas por el porcen-

taje de inhibición de la incorporación ( PI ) de timidina calculada así :

$$PI = 1 - \frac{\text{cmp del cultivo}}{\text{cmp de las células K562 solas}} \times 100$$

### 8. Cultivo mixto linfocitario autólogo (RMLA) :

Se cultivaron células en cajas de microtiter a 37 °C en una atmósfera húmeda con 5% CO<sub>2</sub> .Cada pozo contenía 1 X10<sup>5</sup> células T (respondedoras) y 1 X10<sup>5</sup> células no T, previamente tratadas con mitomicina-C que sirvieron como estimuladoras. Los cultivos fueron cosechados a los 7 días después de haber sido marcados 18 horas antes con timidina tritiada. Fueron contados de centelleo de fase líquida.

## PRESENTACION DE CASOS

**Caso N° 1 :** Paciente femenina, vecina de Pavas, 33 años, que desde 1972 consulta al Hospital San Juan de Dios por dolor abdominal difuso, de predominio epigástrico, ardoroso y despeños diarreicos.

Se le descartó patología gástrica y de vesícula biliar por serie gastroduodenal, endoscopia digestiva y colicistografía oral.

En 1975, se documentó *L. intestinalis* que se trató. La paciente siguió control en la consulta externa ,persistiendo sintomatología.

En enero 1984 ingresa por cuadro de neumonía basal derecha y refiriendo historia de 6 años o más de evolución de cuadro diarreico, con deposiciones líquidas, fétidas, grasosas, espumosas, abundante cantidad, en número de 15 por día, con restos alimentarios reconocibles.

Dolor abdominal epigástrico tipo ardoroso; y en fosa ilíaca izquierda tipo cólico, con flatulencia, náuseas

pérdida de peso importante.

Al examen físico : PA= 100/70, FC =80 ; T =39.8°C.

Consciente, adelgazada; con fascies de aguda y crónicamente enferma, con tos frecuente, no cianosis periférica. Mucosas orales discretamente secas. No tiroides palpable. Corazón rítmico, no soplos. Crepitaciones basales derechas. Abdomen excavado blanco, no visceromegalias. TR : Hemorroides externas, no heces en ámpula, no edemas podálicos.

Se le practicó endoscopia digestiva que fue normal; heces por parásitos negativas; prueba de D-xilosa 5.6% de excreción ( NI 20 -40% ).

Se le repitió tránsito intestinal que mostró fragmentación del medio de contraste y floculación sugestiva de enteritis.

Colon por enema, audiometría y pruebas de función respiratoria, normales. Tiempo de protrombina normal. Proteínas totales 6.4 mg/dl; albúmina en 4.5 mg/dl, y globulinas en 1.9 mg/dl.

IgA en menos de 60 mg/dl (normal 90-325 mg/dl)

IgG en menos de 300 mg/dl (normal 800-1.800 mg/dl)

IgM EN 42 mg/dl (normal 70-180 mg/dl)

No se practicó biopsia intestinal por problemas técnicos.

En setiembre de 1984 se le realizó broncografía, documentándose bronquiectasias cilíndricas difusas.

Recibió tratamiento con penicilina sódica un millón cada 4 horas I.V. por 15 días y posteriormente tetraciclina 500 mg cada 6 horas; con el tratamiento desapareció la neumonía y mejoró parcialmente la diarrea.

Continuó en control en la consulta externa donde no ha mostrado deterioro.

**Caso N° 2 :** Masculino, 27 años, soldador, con antecedentes de cuadro infeccioso pulmonar, en 1979 tratado ambulatoriamente.

Ingresó al Hospital San Juan de Dios en abril de 1984, con historia de deposiciones líquidas, amarillas, fétidas, en número de 4 al día, con restos alimentarios reconocibles, dolor abdominal cólico asociado a la diarrea y pérdida de peso no cuantificado.

Al examen físico : PA : 110/70 FC : 82X' T:36.2°C

Se anota como únicos hallazgos positivos: paciente adelgazado, con fascies de crónicamente enfermo, con áreas de lengua depapilada. Resto del examen es normal.

Se le practicaron exámenes de rutina reportados normales; tiempo de protrombina normal; heces negativas por parásitos.

Cuantificación de proteínas totales 5.5 mg/dl; albúmina 4.2 mg/dl; globulina 1.3 mg/dl.

La electroforesis de proteínas mostró albúmina normal, alfa 1 y 2 y beta globulinas dentro de límites normales, con disminución de gammaglobulina 0.4 mg/dl (normal 0.52-132 mg/dl).

Test de D-xilosa con recuperación de 20% (normal 20-40%).

Biopsia de duodeno mostró folículos linfoides hiperplásicos y gastritis crónica atrófica.

Tránsito intestinal con fragmentación del medio de contraste; con asas espásticas alternando con otras ligeramente dilatadas.

Recibió tratamiento con tetraciclina 500 mg cada 6 horas por 10 días; metronidazol por 4 días.

Actualmente sigue control en la consulta externa donde se documenta mejoría del estado general y buena evolución.

## RESULTADOS

En sangre periférica pudimos demostrar que no existía diferencia significativa entre pacientes y controles en la cantidad de linfocitos T totales, linfocitos T activos, linfocitos B, estimulación blástica con concanavalina-A y Fitolaca americana.

RMLA : se encontró una respuesta muy disminuída en comparación con los controles.

Sin embargo la respuesta a fitohemaglutinina estuvo muy aumentada en los pacientes cuando se compara con los controles ( p 0.001 ).

La respuesta de las células de los pacientes de IL-2 estaba francamente disminuída; sin embargo, la producción esta aumentada (en embas p 0.003). Este hecho hace pensar que por la excesiva producción los receptores para IL-2 podrían estar bloqueados.

La función NK se encontraba disminuída en los pacientes al comparar con los controles.

## DISCUSION

Para intentar explicar las alteraciones inmunológicas encontradas en los pacientes con síndrome de malabsorción y disgammaglobulinemia empezaremos con una breve revisión de los circuitos de inmunoregulación normales.

Un antígeno al pasar las barreras de pies ( inmunidad inespecífica ) va a ser fagocitado por una célula que acá representamos como un macrófago (  $M\Phi$  ); éste puede destruir al antígeno a través de sus enzimas lisosomales y ahí puede terminar la respuesta inmune. Dependiendo del antígeno este va a ser procesado en el interior del macrófago y presenta su determinante antigénico en la membrana de éste; de ahí que a estas células se puede llamar también las células presentadoras de antígeno ( CPA ); la CPA además expresa en su membrana antígenos propios ( HLA ) lo que obliga a las células efectoras de la respuesta inmune específica a un reconocimiento dual, esto es del antígeno propio ( HLA ) y el no propio. El  $M\Phi$  estimulado por el antígeno secretará interleucina- 1 ( IL- 1 ); así los linfocitos T ayudadores ( TH ) reconociendo los dos antígenos en la membrana del CPA y bajo el estímulo de IL-1 empezarán a producir IL-2 que permitirá la transformación de la célula B, que reconoce también los antígenos de la membrana de CPA, en célula plasmática secretora de inmunoglobulina ( Ig ) específica para el determinante antigénico del Ag original.

La IL-2 es necesaria además para estimular a las propias células TH para mantener su funcionamiento y también a las células citotóxicas-supresoras ( Ts/c ) que tienen por función, por un lado, regular la hiperproducción de Ig, bloqueando el paso de linfocito B a célula plasmática; y por otro lado, sirven para matar células que expresan antígeno extraño, a través de Citotoxicidad Dependiente de Anticuerpo.

Las células Tx/c producen interferón ( IFN ) el cual además de su acción antiviral "colabora" con la IL-2 en estimular a las células NK para conferirle la capacidad de citotoxicidad natural ( no antígeno específico ni dependiente de anticuerpo ) contra células neoplásicas y/o infectadas por virus.

Estos son a grandes rasgos los componentes de los circuitos de inmunoregulación que analizamos en nuestros pacientes.

Los estudios realizados nos permiten visualizar, tanto en forma cuantitativa como cualitativa, a las células participantes de la compleja red de respuestas inmunes.

La presencia en ciertas células mononucleares de receptores para eritrocitos de carnero, cuya afinidad aumenta con incubación en frío, nos permite identificar cuantitativamente el número total de linfocitos T que el sujeto estudiado tiene en su sangre periférica.

Hay una población de linfocitos T con receptores de gran avidez por eritrocitos de carnero y que se unen a éstos incluso sin incubación en frío; estos linfocitos tienen como característica que están activados tanto en su función cooperadora como citotóxica; a este conteo se llama rosetas E activas o espontáneas.

Con los distintos mitógenos podemos evaluar cuantitativamente y en parte cualitativamente distintas poblaciones de linfocitos, ya que los mitógenos estimulan la transformación blástica mayormente a ciertas poblaciones funcionales; así la Concanavalina-A estimula fundamentalmente células T supresoras/citotóxicas; la Fitoheماغlutinina a linfocitos T cooperadores; y la fitolaca americana a células B pero únicamente en presencia de linfocitos T cooperadores funcionales.

El cultivo mixto linfocitario autólogo (RMLA) nos permite medir la capacidad de estimulación a los linfocitos T por parte de los otros linfocitos en forma autóloga, reflejando funcionalmente el reconocimiento de antígenos propios (básicamente aquellos codificados por los genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad también llamado HLA).

La medición de la función NK nos informa de la capacidad de los linfocitos grandes granulares (no son T ni B) de matar a células neoplásicas y/o infectadas por virus.

El síndrome de malabsorción asociado a disgamma-globulinemia no tiene una etiopatogenia bien definida en la literatura (6,9,5); sin embargo se anota clara relación entre la inmunidad humoral y su presentación clínica (6,12,3,10,5,8,9).

La inmunidad humoral es la relacionada con las inmunoglobulinas circulantes, pero quizá no es a este nivel únicamente donde se encuentran las alteraciones que conducen a malabsorción (6,5).

En los últimos años se ha descubierto la importancia de la inmunidad local para ciertos patógenos e incluso se han demostrado niveles de anticuerpos séricos contra antígenos específicos en casos de resistencia a algunas enfermedades a nivel de las secreciones externas (6,5) es decir las que mantienen contacto con el medio ambiente primordialmente la IgA.

La inmunoglobulina IgA tiene dos formas: la sérica que es un monómero 7S y que puede presentarse como polímero en un 10-15% (15) y la IgA 2 o IgA secretora que se encuentra como dímero en las secreciones externas. La IgAS (secretora) está formada por dos monómeros 7S unidos por un enlace covalente a la cadena J; además contienen la "pieza secretora" que parece proteger la IgA de la digestión enzimática (6,5,15).

La IgAS se encuentra en glándulas salivales, tracto gastrointestinal, glándulas mamarias y probablemente también en el árbol traqueobronquial (6,15,9). Se sintetiza a nivel de las células plasmáticas submucosas.

En el tracto gastrointestinal, a nivel de la lámina propia se han encontrado cerca de veinte células productoras de IgA por una célula de IgG, ambas en estrecho contacto con el epitelio glandular (9).

La "pieza secretora" de la IgAS se produce en el epitelio-glandular y es desplazada hacia la superficie externa de la membrana laterobasal de la célula epitelial, sobre todo en el epitelio de las criptas. Al ser llevadas las inmunoglobulinas IgAS e IgMS a la región apical de la célula, salen al lumen intestinal por pinocitosis "reversa". De esta forma la lámina propia intestinal está protegida del continuo ataque antigénico el cual se inicia con la vida extrauterina (6,58).

En las placas de Peyer existe un tipo de células epiteliales membranosas llamada "célula M", las cuales parece no existen en otros niveles de la economía y se cree se especializan en la absorción de antígenos, los cuales posteriormente son tomados por los linfocitos adyacentes; iniciándose la respuesta inmune a ese antígeno.

Un ejemplo clásico de ésta lo es la inmunidad contra el virus de la polio, obtenida con la vacuna oral de Sabin (6,5).

Estos pacientes con malabsorción debida a disproteinemia tienen frecuentemente asociada parasitosis intestinal, generalmente *Lambliа intestinalis*, la cual acentúa las manifestaciones clínicas (4,1,8,10,2,9).

Se supone que en estos casos la parasitosis acentúa los síntomas por daño directo a la célula epitelial, con acortamiento de vellosidades, infiltrado mononuclear y focos de polimorfonucleares en las criptas y lámina propia, con aumento del índice mitótico.

Estos cambios revierten con tratamiento específico (4, 3, 1, 8, 9).

Es frecuente en el síndrome de malabsorción por disproteinemia la asociación de infecciones recurrentes sobre todo sinupulmonares, probablemente explicadas por la misma alteración en la inmunidad local del árbol bronquial.

Se reporta característicamente la asociación con bronquiectasias, quizá en más de un 50% de los casos (12, 10, 15, 16, ), lo cual se demostró en el paciente N° 1.

En algunas series se ha encontrado que es frecuente que las infecciones del árbol respiratorio a repetición precedan al inicio del cuadro diarreico en meses o años (10); pero, en general, diarrea o esteatorrea se asocian con el aumento en la severidad de los síntomas pulmonares (3, 10, 9, 8, 16).

Por otro lado se ha planteado la relación entre síndromes de inmunodeficiencias productoras de malabsorción y ciertas neoplasias, sobre todo linfomas, gástrico y colónico (1, 16, 13, 8).

Se supone que el llamado linfoma del Mediterráneo representa la fase maligna de una alteración en el sistema de la IgA, llamada enfermedad de cadenas alfa (6, 3, 5). En este sentido éstas dos entidades formarían parte de una sola enfermedad llamada "enfermedad inmunoproliferativa de intestino delgado" (IPSID) (6, 5).

La enfermedad de cadenas alfa pesada, cuyas primeras descripciones se hicieron en 1968-1969 (13), es una expansión monoclonal de la IgA contenida en los linfocitos B, quienes proliferan en la mucosa intestinal y secretan fragmentos anormales de IgA, semejantes a la pieza Fc y a cadenas livianas libres. Esta paraproteína se puede recoger a nivel sérico y en secreción intestinal u orina (13). La enfermedad de cadenas alfa pesadas puede evolucionar a linfoma intestinal, lo mismo que la llamada hiperplasia nodular linfoide (8, 10, 9) que produce folículos linfoides hiperplásicos en la submucosa intestinal y que etiopatológicamente es causa de síndrome de malabsorción y a su vez se asocia con inmunodeficiencia, como se documentó en el caso 2 en

biopsia de duodeno distal.

Un aspecto muy interesante de considerar, es la importancia de la inmunidad celular en la fisiopatología de la malabsorción por disproteinemia, tema que en la literatura no se ha discutido.

A nivel de las placas de Peyes hay poca cantidad de linfocitos T cooperadores / inductores y células T supresoras / citotóxicas (5). El 70% de los linfocitos T del epitelio intestinal son de la población supresora / citotóxica que se encarga de regular la respuesta inmune, "activar" las células citotóxicas efectoras (5).

En la lámina propia del intestino los linfocitos T son la mayoría del tipo inductor / cooperador (5).

A nivel del sistema inmune celular, los macrófagos, las células de Langerhans, y las células dentríticas poseen en su superficie marcadores antigénicos del sistema HLA; además, tienen capacidad de fagocitar al antígeno o bien transformarlo y presentarlo en la superficie del macrófago, al cual un linfocito T con receptor para este antígeno lo reconoce, además de reconocer el sistema HLA.

Lo más importante e interesante de la revisión y estudio de estos pacientes es que, además de que se le documentó una causa rara de síndrome de malabsorción como es la disgammaglobulinemia, (8) aumenta la susceptibilidad a infecciones del tracto respiratorio y frecuentemente de pulmón. El síndrome presenta las siguientes características:

- diarrea crónica o intermitente de severidad moderada; con períodos de esteatorrea moderada.
- moderado grado de hipogammaglobulinemia, generalmente sin evidencia de disminución de proteínas séricas por electroforesis.
- deficiencia severa de IGM e IgA por inmunolectroforesis.
- alteración del intestino delgado con atrofia o disminución de vellosidades; con ausencia de células plasmáticas y presencia de infiltración linfocítica-nodular asociada con hiperplasia nodular linfoide con grandes centros germinativos.
- frecuentemente tienen asociada parasitosis por *Lambliá intestinalis*.

Además de las alteraciones debidas a disgammaglobulinemia estos pacientes son portadores de importantes "defectos" en la inmunidad celular como se demostró en los estudios realizados en que se encontró una

sobreestimulación de los linfocitos cooperadores (TH) con la fitohemaglutinina; con los otros mitógenos no se encontró diferencia en cuanto a los controles.

En cuanto a la interleucina IL-2 su producción está muy aumentada pero la respuesta celular de los pacientes a IL-2 está disminuida, lo cual induce a pensar que se debe a que la excesiva producción de IL-2 bloqueó los receptores para ella misma.

Las células NK (National Killer) en estos pacientes presentan una función muy disminuida; la cual, probablemente, es el aspecto más importante por el cual muchos de estos casos con digammaglobulinemia y malabsorción llegan a la producción de neoplasias de tubo digestivo o bien linfomas intestinales como se ha descrito en la literatura.

Es relevante resaltar que estas alteraciones en la inmunidad celular no han sido descritas previamente en la literatura y que se necesitará de estudios complementarios para determinar si son debidas a la estrecha interrelación en ambos tipos de inmunidad humoral y celular o bien tienen otra etiología, lo cual es un interesante campo para la investigación.

## RESUMEN

Los síndromes de malabsorción intestinal tienen etiología múltiple; desde causas de origen sistémico hasta lesiones debidas a parasitosis, bacterias y otras de origen local. En el presente trabajo se hace una descripción de una causa poco frecuente pero muy interesante que es la malabsorción debida a digammaglobulinemia la cual se caracteriza, según los trabajos clásicos, básicamente por un cuadro de diarrea crónico o intermitente; con períodos de esteatorrea; infección por *Lambliá intestinalis* y una incidencia muy alta de infecciones sinupulmonares.

Desde el punto de vista inmunológico hay una disminución de las inmunoglobulinas del tipo IgA o IgM a nivel sérico y a nivel local; lo cual se describió en el estudio clínico de los pacientes.

Además de las alteraciones antes mencionadas en estos pacientes, se demostró, por medio de los estudios

inmunológicos, importantes defectos en la inmunidad celular, hechos aún no descritos en la literatura.

Encontramos hiperestimulación en los linfocitos T cooperadores ( TH ) con normalidad en los linfocitos B; una sobreproducción de interleucina 2 ( IL2 ) y una importante disminución en la función de las células NK ( National Killer ) ; lo cual puede estar en relación con la mayor incidencia de tumores de esta entidad.

## CONCLUSIONES

Existe una causa de síndrome de malabsorción poco estudiada la cual es la digammaglobulinemia, que se caracteriza por:

- cuadros de diarrea crónica o intermitente de severidad moderada con períodos de esteatorrea.
- generalmente no hay alteración en las proteínas séricas; aunque puede verse disminución en el nivel de globulinas séricas, al contrario de lo que se encuentra en otras causas de malabsorción en que el nivel de albúminas es el que disminuye.
- en la electroforesis de inmunoglobulinas hay disminución de IgM e IgA.
- los pacientes presentan marcada susceptibilidad e infecciones sinupulmonares y en un 50% de ellos se asocian bronquiectasias.
- estos pacientes tienen frecuentemente asociado infección por *L. intestinales* lo cual puede modificar la morfología e historia del tejido intestinal, pero los cambios revierten al curar la infección.
- la biopsia de intestino delgado muestra disminución de vellosidades, ausencia de células plasmáticas o bien hiperplasia nodular linfoidea.
- además de las alteraciones en la inmunidad humoral estos pacientes presentaron una sobreestimulación

de los linfocitos T cooperadores TH; una hiperproducción de interleucina 2 IL-2, pero una respuesta disminuida a la IL-2 exógena, probablemente por bloqueo de los receptores celulares a la IL-2.0p.

Las células NK tienen función disminuida lo cual puede explicar la aparición de ciertas neoplasias, con mayor incidencia en estos casos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ament, E.M.; D.H.; Davis, S.P. Structure and function of the Gastrointestinal tract in Primary Immunodeficiency Syndromes. A study of 39 patients.
2. Ament, E.M., Rubin, C.E. Relation of Giardiasis to abnormal intestinal structure and function in gastrointestinal immunodeficiency syndromes. *Gastroenterology* 62 (2): 216-226, 1972.
3. Ammann, J.A.; Hong, R. Selective IgA deficiency: Presentation of 30 cases and a review of the literature.
4. Brasitus, A.T. Parasites and malabsorption. *American Journal of Medicine*; 67: 1058-1065, 1979.
5. Doe, F.W. An Overview of Intestinal Immunity and Malabsorption. *American Journal of Medicine*; 67: 1077-1084, 1979.
6. Doe, W., Hapel, A. Intestinal Immunity and Malabsorption. *Clinics in Gastroenterology*, May 12; 2: 415-435, 1983.
7. Fudenberg, H.H. et al. Classification of the primary immune deficiencies: Who recommendation? *New Engl. J. Med.* 283 (1): 656-657, 1970.
8. Forsman, O., Hermer, B. Acquired Agammaglobulinemia and Malabsorption. *Acta Médica Scandinavica* 176 Fasc. 6: 779-786, 1964.
9. Harrison's Principles of Internal Medicine. Ninth Edition, Pag. 1393-1410, 1980.
10. Hermans, P.E. et al. Dysgammaglobulinemia Associated with Nodular. Lymphoid Hyperplasia of the Small Intestine. *Am. J. Md.* 40: 78-79, 1966.
11. Hoskins, L.C., Winawer, S.J. et al. Clinical Giardiasis and Intestinal Malabsorption. *Gastroenterology* 53 (2): 265-279, 1967.
12. Hughes, S.W., Cerda, J.J., Holtzaple, P. Primary Hipogammaglobulinemia and malabsorption.
13. Lewin, K.J., Patch, M.R.C. et al. Primary intestinal lymphoma of Western and "Mediterranean" type; alpha chain disease and massive plasma cell infiltration. *Cancer* 38: 251-2528, 1976.
14. Olsen, A.W. A Pathophysiologic Approach to diagnosis of malabsorption. *Am. J. Med.* 67: 1007-1013, 1979.
15. Rambaud, J.C., Galina, A. et al. Alpha-chain. Disease without Qualitative Serum IgA abnormality. *Cancer* 51; 686-693, 1983.
16. Sanford, J.P., Favour, C.B., Tribeman, M.S. Absence of serugammaglobulin in adult. *New England J. Med.* 250 :1027-1029,1974.
17. Stites, D., STobo, J., Fudenberg, H. et al. *Inmunología Básica y Clínica Quinta Edición*, 1985. Editorial El Manual Moderno.
18. Van Thield, D.H., Smith, W., Bruce, M.D., et al. A Syndrome of Immunoglobulin A deficiency. *AM. Intern. Med.*, 1979.
19. Webb, R. ; Condem, J.J. Selective Immunoglobulin A Deficiency and Chronic Obstructive Lung Disease. *Ann. Intern. Med.* 80 (5) : 618-621,1974.