

VALORES DE INMUNOGLOBULINAS SERICAS EN LEUCEMIAS Y SUS VARIACIONES CON LA QUIMIOTERAPIA

A. RESTREPO, M. RESTREPO, L. M. MAYA, S. PEREZ

INTRODUCCION

Los pacientes leucémicos tienen mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas y muestran deficiencia en la formación de anticuerpos después de la estimulación con varios antígenos (1-3). Algunos de estos pacientes tienen hipogamaglobulinemia demostrada por electroforesis en papel (4-5). Una de las limitaciones de la electroforesis en papel es que no puede cuantificar las inmunoglobulinas ni los cambios entre si.

El presente estudio tiene como fin la valoración cuantitativa de las inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM, por la inmunodifusión radial en agar, en pacientes con leucemia en el momento del diagnóstico y en la evolución de la enfermedad con o sin quimioterapia.

MATERIAL Y METODOS

Los pacientes pertenecen a la consulta de la Sección de Hematología del Departamento de

Medicina Interna de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia de Medellín. Las inmunoglobulinas se cuantificaron en el momento del diagnóstico y en su evolución mensual con o sin quimioterapia. Se estudiaron 24 pacientes leucémicos en quienes se efectuaron 96 determinaciones de inmunoglobulinas, así:

- A. Ocho pacientes con leucemia linfocítica aguda (L.L.A.), 5 hombres y tres mujeres con edades entre 4 y 25 años, en su evolución de 15 meses, se les efectuaron 45 determinaciones de inmunoglobulinas. El tratamiento consistió además de las medidas generales y la administración de transfusiones y antibióticos, la "terapia total" así: Fase I, inducción de la remisión, con Prednisona 40 mgs/m²/día V.O. y Vincristina (V.C.R.), 1.5 mgs./m² semanal los días 1, 8, 15 y 22. Luego de la mejoría clínica y hematológica se pasó a la Fase II, profilaxis del sistema nervioso central, con 2.400 rads al cráneo, Prednisona 10 mgs./m²/día V.O. y Metotrexate intrarraquídeo 12 mgs/m²/ 2 por semana, 5 dosis en total. Luego se continuó con la Fase III, mantenimiento: 6 Mercaptopurina 50 mgs/m²/día V.O., Metotrexate 20 mgs/m²/un día a la semana V.O. y Ciclofosfamida 200 mgs./m²/un día a la semana V.O. Cada tres meses se efectua-

Drs. Alberto Restrepo Mesa y Marcos Restrepo I., Srtas. Luz Marina Maya y Sofia Pérez: Departamentos de Medicina Interna y Microbiología, Facultad de Medicina, U. de A., Medellín.

Solicitud de separatas al Dr. Alberto Restrepo, Sección de Hematología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Tabla 1 - Valores promedios de las Inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM en las cuatro variedades de leucemia en el momento del diagnóstico y en los meses siguientes a terapia y evolución de la enfermedad.

Meses	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
IgG	1515	742	690	861	685	835	1400	805	1100	1500	1300	976	1000	860		1000			
L.L.A. IgA	262	256	162	136	280	326	440	183	255	285	220	115	164	133		74			
IgM	124	127	145	215	131	91	79	255	69	94	140	52	115	90		45			
IgG	865	350	475			600		620				420		640					370
L.L.C. IgA	70	204	252			189		94				100		69					72
IgM	60	74	57			29		35				80		41					34
IgG	1405	2290	2500																
L.M.A. IgA	270	350	300																
IgM	271	82	165																
IgG	906	1247	1226	1110	1520	1790	2000	1342		1525	1100		1325						
L.M.C. IgA	133	210	179	210	250	293	250	279		272	290		76						
IgM	148	155	104	90	80	97	74	78		114	62		89						

ron refuerzos con: Prednisona 40 mgs/m²/día por 2 semanas, Vincristina 1,5 mgs/m²/I.V. en los días 1, 8 y 15 y Metotrexate intrarraquídeo 12 mgs./m² una dosis.

- B. Leucemia Linfocítica Crónica (L.L.C.) se estudiaron dos pacientes, hombre de 56 años y mujer de 82 años, ambos con forma sintomática de la enfermedad con poliadenopatías, visceromegalia y anemia. Se trataron con Clorambucil y Prednisona en forma intermitente en periodos de 2 a 4 semanas. Se siguieron durante 18 meses y se les efectuó un total de 10 determinaciones de inmunoglobulinas.
- C. Leucemia Mielocítica Aguda (L.M.A.) se estudiaron cuatro pacientes con edades entre 16 y 37 años. Dos con leucemia mielocítica aguda, uno con leucemia promielocítica y uno con leucemia mielomonocítica. Sólo recibieron tratamiento de soporte y se efectuaron en su evolución de 2 meses, seis determinaciones de inmunoglobulinas.
- D. Leucemia Mielocítica Crónica (L.M.C.) se estudiaron diez pacientes entre 18 y 59 años. Dos mujeres y ocho hombres. Todos tratados inicialmente con Busulfan, 6 mgs./día hasta su mejoría clínica y hematológica completa, en un tiempo promedio de 6 se-

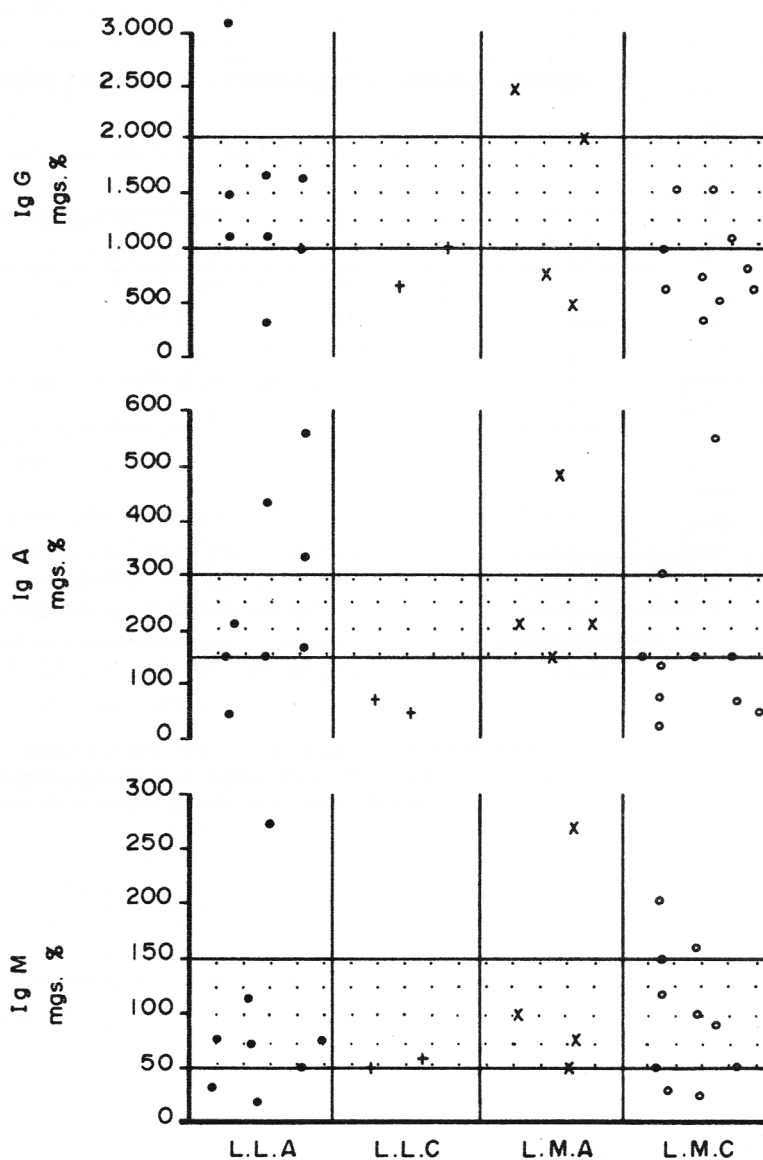
manas. Se siguieron por un período de 12 meses y se les efectuó un total de 35 determinaciones de inmunoglobulinas.

Los sueros de los pacientes se almacenaron a -20°C hasta su estudio. Las inmunoglobulinas se cuantificaron por el método de inmunodifusión radial según Mancini y col.(6) con antisueros de la casa Hyland. Para la comparación de los valores obtenidos se estudiaron 53 personas normales con edades entre 20 y 59 años. La mayoría de ellos estudiantes de medicina y personal docente. Los valores promedios obtenidos fueron: IgG 1540 mgs.% (D.S. $\pm$ 1518) y margen de 1022 a 2058; IgA 236 mgs.% (D.S. $\pm$ 80) y margen de 156 a 316; IgM 148 mgs.% (D.S. $\pm$ 92) y margen de 56 a 240 mgs.%. El margen se estableció con una desviación estandard.

RESULTADOS

Los valores promedios obtenidos en el examen inicial y en la evolución de los diferentes meses, se aprecia en la Tabla 1.

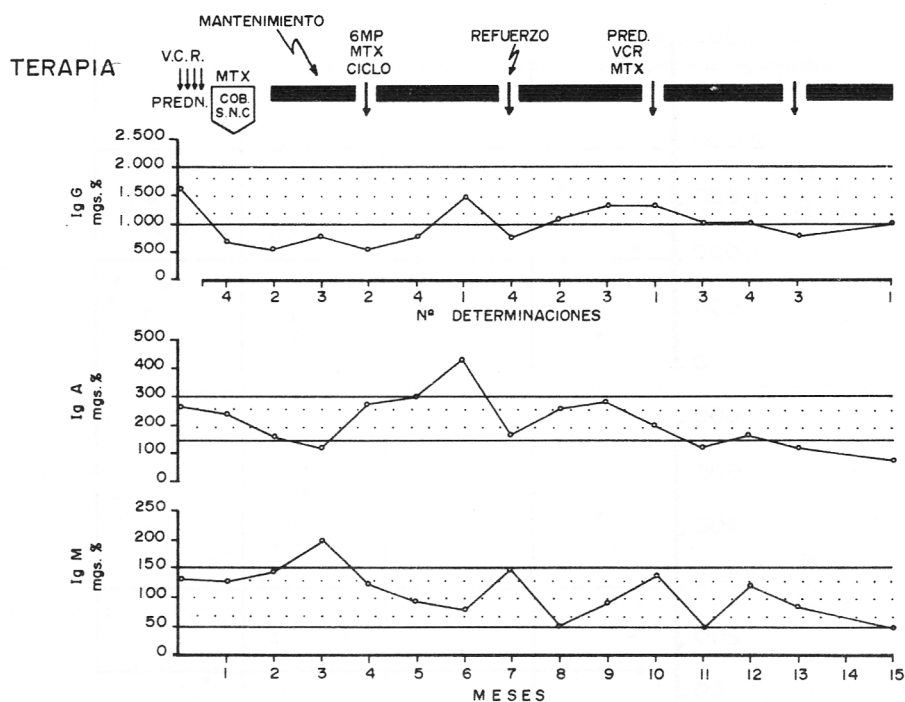
Los valores iniciales de inmunoglobulinas en los 24 pacientes leucémicos se observan en la Gráfica 1. La IgG estuvo disminuida en un paciente con L.L.A., en los dos con L.L.C., en dos



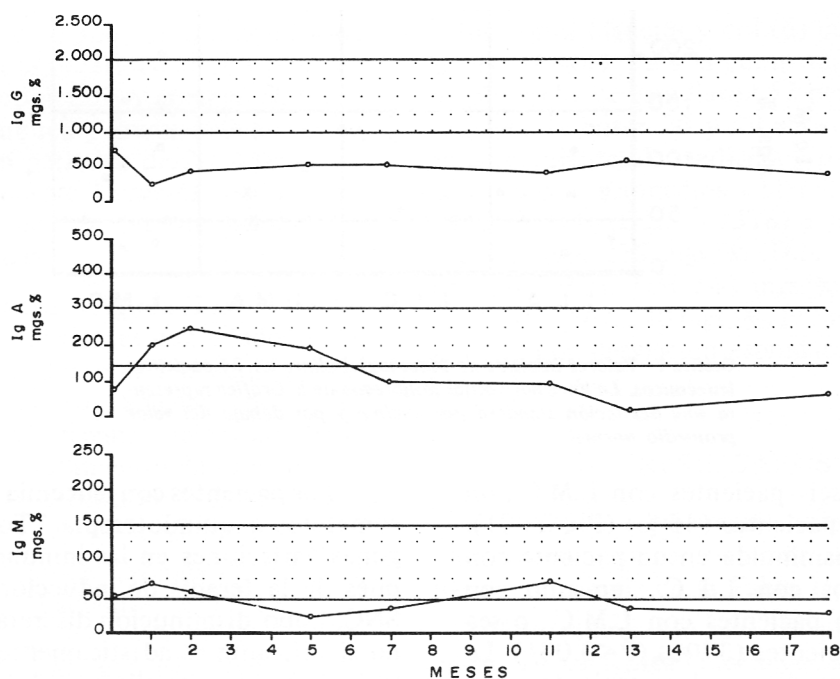
Gráfica 1 - Valores iniciales de inmunoglobulinas en 24 pacientes leucémicos. La línea horizontal sombreada de la Gráfica representa una desviación standard por encima y por debajo del valor promedio normal.

con L.M.A. y en seis pacientes con L.M.C., un total de 11 de 24 pacientes (46%) ($P < 0.001$). La IgA se halló disminuida en un paciente con L.L.A., en los dos con L.L.C., en uno con L.M.A. y en cinco pacientes con L.M.C., o sea en nueve de 24 pacientes (37%) ($P < 0.001$). La IgM estuvo disminuida en dos pacientes con L.L.A. y en dos con L.M.C. (17%).

Los pacientes con leucemia linfocítica aguda sometidos a quimioterapia "Total" tuvieron algunas variaciones en las inmunoglobulinas. Después de la terapia de inducción y profilaxis del SNC, hubo disminución discreta de la IgG e IgA, no significativa estadísticamente. Posteriormente los valores se normalizaron. En la IgM no se observó variación de lo normal. (Gráfica 2).



Gráfica 2 - Cambios de las inmunoglobulinas en los pacientes con leucemia linfocítica aguda durante la "terapia total". En la parte superior se observa la terapia. Los valores obtenidos se comparan con los valores normales. En el centro de la gráfica se observa el número de determinaciones en cada ocasión.



Gráfica 3 - Cambios evolutivos en las inmunoglobulinas en pacientes con leucemia linfocítica crónica.

En la leucemia linfocítica crónica hubo disminución de las tres inmunoglobulinas y en forma definida y persistente en la IgG. (Gráfica 3).

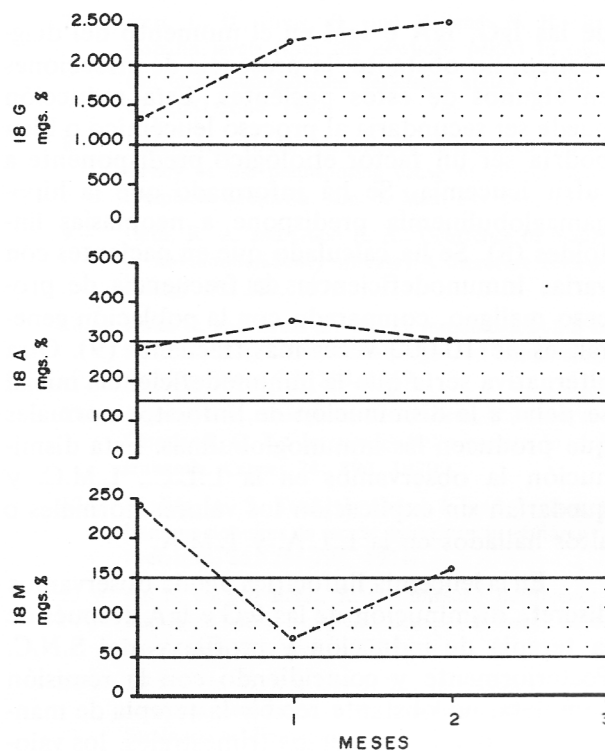
En la leucemia mielocítica aguda hubo tendencia a valores altos de las inmunoglobulinas. (Gráfica 4).

En la leucemia mielocítica crónica inicialmente se encontraron valores bajos de IgG ($P < 0.001$) e IgA ($P < 0.05$) e IgM ($P < 0.05$). Después de la terapia con Busulfan y la subsecuente mejoría clínica y hematológica los valores de inmunoglobulinas se normalizaron. (Gráfica 5).

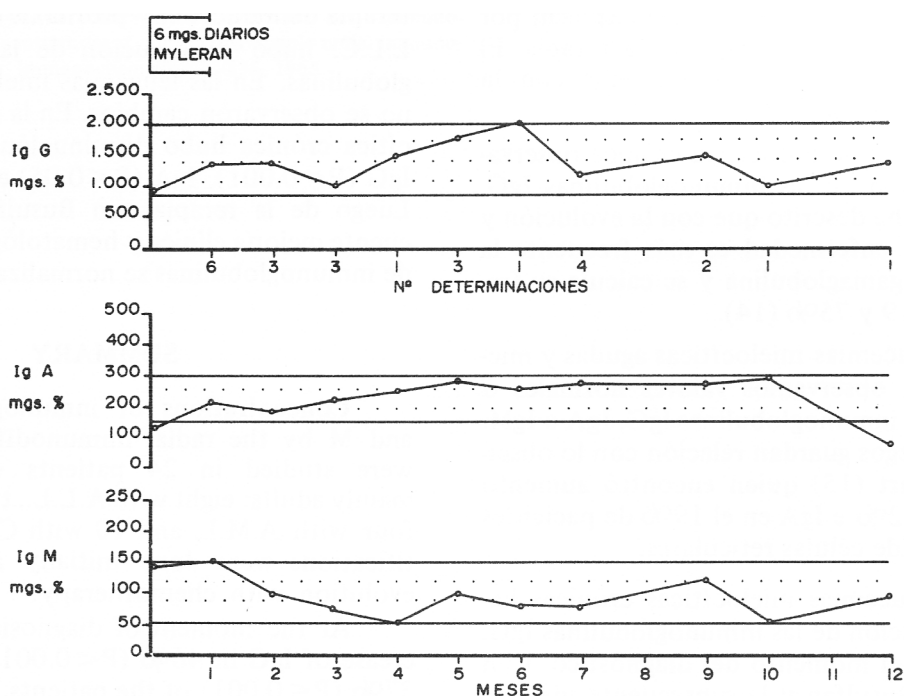
DISCUSION

En el estudio presente los valores de inmunoglobulinas se compararon con cifras promedio obtenidas en adultos normales. Es sabido que los valores normales de inmunoglobulinas varían con la edad (7). En el grupo de pacientes estudiados solo había un niño de 4 años, los demás, con edad superior a los 12 años, cifras comparables con los adultos.

Observamos una tendencia a valores bajos



Gráfica 4 - Cambios de las inmunoglobulinas en pacientes con leucemia mielocítica aguda.



Gráfica 5 - Valores de inmunoglobulinas en 10 pacientes con leucemia mielocítica crónica en el examen inicial y su evolución con la terapia con busulfan y durante su mejoría completa. En la parte central superior se aprecia el número de determinaciones en cada mes.

de las IgG, IgA e IgM en el momento del diagnóstico, no obstante, la presencia de infecciones en algunos de estos pacientes. Esta reducción puede ser secundaria al proceso leucémico o bien podría ser un factor etiológico predisponente a sufrir leucemia. Se ha informado que la hipogamaglobulinemia predispone a neoplasias linfoides (8). Se ha calculado que en pacientes con varias inmunodeficiencias la frecuencia de proceso maligno, comparado con la población general, es de 10.000 veces más frecuente (9). Otra alternativa sería que la inmunodeficiencia inicial se debe a la disminución de linfocitos normales que producen las inmunoglobulinas. Esta disminución la observamos en la L.L.C., L.M.C. y quedarían sin explicación los valores normales o altos hallados en la L.L.A. y L.M.A.

En la leucemia linfocítica aguda observamos discreta disminución de las IgG e IgA después de la terapia de inducción y profilaxis del S.N.C. Posteriormente y coincidiendo con la remisión completa, no obstante recibir la terapia de mantenimiento y los refuerzos trimestrales, los valores de inmunoglobulinas regresaron a cifras normales. Estos hallazgos han sido descritos por otros investigadores (10 - 13) y se explican por el efecto inmunosupresor leve de la terapia. El efecto inmunosupresor es aún menor con la terapia de mantenimiento.

En la leucemia linfocítica crónica observamos disminución de las inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM. Se ha descrito que con la evolución y progreso de la enfermedad es más frecuente la deficiencia de gamaglobulina y se calcula su frecuencia entre 19 y 75% (14).

En las leucemias mielocíticas agudas y mielomonocíticas, observamos valores normales o aumentados de inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM. Nuestros hallazgos guardan relación con lo observado por Stuart (15) quien encontró aumento de IgG en el 32% e IgA en el 19% de pacientes con neoplasias de células reticulares.

En las leucemias mielocíticas crónicas hallamos disminución de las inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM, en el momento del diagnóstico. Con la terapia de Busulfan y la subsecuente mejoría clínica y hematológica las cifras de las diferentes inmunoglobulinas se normalizaron. Parece no

existir alteración uniforme de las inmunoglobulinas en los pacientes con L.M.C. Díaz-Rubio García y asociados (16) encontraron valores normales.

La agranulocitosis es el principal factor predisponente para la presencia y difusión de las infecciones bacterianas en los pacientes leucémicos. Los cambios de las inmunoglobulinas, en especial su disminución, pueden favorecer esta complicación

RESUMEN

Se midió la concentración de inmunoglobulinas séricas por el método de inmunodifusión en agar en 24 pacientes leucémicos, en su mayoría adultos, así: 8 con L.L.A., 2 con L.L.C., 4 con L.M.A. y 10 con L.M.C. En el examen inicial en su evolución con o sin quimioterapia se efectuaron 96 determinaciones.

En el momento del diagnóstico se observó disminución de IgG en el 46% ($P < 0.001$) de los pacientes. En la L.L.A. con "terapia total" hubo discreta merma de IgG e IgA después de la terapia de inducción y profilaxis del S.N.C. En la L.L.C. hubo disminución de las tres inmunoglobulinas. En las leucemias mielocíticas agudas no se observaron cambios. En la leucemia mielocítica crónica hubo disminución significativa de IgG ($P < 0.001$), IgA ($P < 0.05$) e IgM ($P < 0.05$). Luego de la terapia con Busulfan y la subsecuente mejoría clínica y hematológica, los valores de inmunoglobulinas se normalizaron.

SUMMARY

Concentrations of immunoglobulins G, A and M by the radial immunodiffusion method were studied in 24 patients with leukemia, mainly adults: eight with A.L.L., two with C.L.L., four with A.M.L. and 10 with C.M.L. 96 quantifications were done initially and during the evolution with chemotherapy.

At the moment of diagnosis there was decrease of IgG in 46% ($P < 0.001$) and of IgA in 37% ($P < 0.001$) of the patients. In A.L.L. with "total therapy" were mild decreased values of IgG and IgA after induction and CNS prophylactic

therapy. In C.L.L. all immunoglobulins were decreased. In A.M.L. changes were not observed. In C.M.L. the immunoglobulins IgG ($P<0.001$), IgA ($P<0.05$) and IgM ($P<0.05$) were initially decreased. After Busulfan therapy and complete remission, the values were normalized.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Fahey, J. L., S. Coggins, R., Utz, J. P., and Szwed, C. F.: Infection, antibody response and gammaglobulin components in multiple myeloma and macroglobulinemia. *Am. J. Med.* 35: 698-707, 1963.
- 2.- Lospalluto, J., Miller, W., Fink, C., and Dorward, B.: The production of 195 antibodies in adults and premature infants (Abstr.). *Arthritis Rheum.* 4: 117, 1961.
- 3.- Shaw, R. K., Szwed, C. F., Boggs, D. R., Fahey, J. L., Frei, I., Morrison, E. and Utz, J. P.: Infection and immunity in chronic lymphocytic leukemia. *Arch. Intern. Med.* 106: 467-478, 1960.
- 4.- Fahey, J. L., and Boggs, D. R.: Serum protein changes in malignant diseases. *Blood* 16: 1479-1490, 1960.
- 5.- Restrepo, M. A. y Arredondo, N.: Leucemia en Antioquia, Colombia - Estudio de 97 casos. *Antioq. Med.* 17: 465-496, 1967.
- 6.- Mancini, G., Carbonara, A. O., Heremans, J. J.: Immunological quantitation of antigens by simple radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 2: 235, 1965.
- 7.- West, C. D., Hong, R. and Holland, N. H.: Immunoglobulin levels from the newborn period to adulthood and in immunoglobulin deficiency states, *J. Clin. Invest.* 41: 2051-2064, 1962.
- 8.- Fudenberg, H. H.: Genetically determined immunodeficiency as the predisposing cause of autoimmunity and lymphoid neoplasia. *Am. J. Med.* 51: 295, 1971.
- 9.- Gatli, R. A. and Good R. A.: Occurrence of malignancy in immunodeficiency diseases A literature review. *Prog. Allergy* 16: 182, 1972.
- 10.- Kiran O. and Gross S.: The G. immunoglobulins in acute leukemia in children, hematologic and immunologic relationship. *Blood* 33: 198, 1969.
- 11.- Regab, A. H., Lindquist, K. J., Vietti, T., Choi, S. C. and Osterland, C. K.: Immunoglobulin pattern in childhood leukemia. *Cancer* 26: 890, 1970.
- 12.- Khalifa, A. S., Take, H., Cejka, J., and Zuelzer, W. W.: Immunoglobulins in acute leukemia in children. *Journ. Pediatrics.* 85: 788-791, 1974.
- 13.- Harris, J., and Bagai, R. C.: Immune deficiency states associated with malignant disease in man. *Med. Clin. North Am.* 56: 601, 1972.
- 14.- Scharff, M. D. and Uhr J. W.: Immunologic deficiency disorders associated with lymphoproliferative diseases-Seminars in Hematology. 2: 47, 1965.
- 15.- Stuart, A. E. L.: Immunological aspects of reticulum cell neoplasia. *Brit. Med. J.* 4: 423, 1970.
- 16.- Díaz-Rubio Garcia, E. y Vergara Dauden, M.: Conducta de las inmunoglobulinas y otras proteínas plasmáticas en las leucemias mieloides crónicas estudiadas por método inmunológico. *Rev. Clin. Española* 129: 39-42, 1973.