

## Disglobulinemias

Por el Dr.:

ENRIQUE ROMERO<sup>14</sup>

Romero, E. *Disglobulinemias*. Rev. Cub. Med. 11: 3, 1972.

Se presenta una nueva visión clinicohumoral de las hemopatías, en ocasiones por la existencia de cuadros clínicos con cierta individualidad nosológica, como puede ser el plasmoma, citoma o la macroglobulinemia; pero en otras variedades, en especial en las últimamente descritas, son disglobulinemias, generalmente hiperglobulinemias monoclonales que acompañan como un dato más, dentro de la fisiopatología del cuadro clínico, a muchas enfermedades del S.R.E. o clásicamente hematológicas. Por ello la conclusión práctica que debemos alcanzar con la consideración de estas disglobulinemias, es la de que ante todo paciente afectado de una reticulopatía o de una enfermedad hematológica en especial maligna, se debe realizar un profundo y serio estudio de las proteínas plasmáticas no contentándonos con el proteinograma, sino con procedimientos de tipo inmunoelectroforético, ultracentrifugación, etc., mediante los que se llega a detectar la alteración cuantitativa de la fracción globulínica existente y luego su cualificación en los distintos tipos y variedades descritos. Se encuentran cuadros clínicos que requieren el interés de un diagnóstico preciso y exacto dentro de estas nuevas enfermedades; pero al lado de ellos muchas de las que van surgiendo en estos años, no son más que hechos sindrómicos humorales sobreañadidos a una patología del S.R.E. Se concluye, que con esta visión de las disglobulinemias se ratifica una vez más la existencia de una verdadera patología en la que se reúnen lo morfológico sanguíneo con lo clínico y bioquímico de la moderna patología molecular.

### CONCEPTO

Al clásico concepto de disproteinemias o alteraciones de las proteínas plasmáticas, han ido sucediéndose distintas terminologías que abarcarán precisamente el significado de un conjunto de enfermedades, en general de moderna concepción, en las cuales el sustrato patológico radica en una alteración de las gammaglobulinas. El concepto de disproteinemias quiere mantenerse ante el hallazgo (en un análisis proteico electroforético) de una alteración en la normal distribución y proporcionalidad de las distintas proteínas en su emigración electroforética; es obvio, que enfermedades

hematológicas, infecciosas, hepáticas, renales, etc., alteran la normal producción de las proteínas, o también en otras ocasiones contribuyen a la anormalidad proteica plasmática, por un incremento en su eliminación como en el caso de la nefrosis o la enteropatía en que se pierden proteínas, enfermedad de *Menetrier*, etc. Para estos casos juzgamos que se debe seguir reservando el término de disproteinemia por ser el que mejor lo cualifica.

Se denomina paraproteinemia, el cuadro patológico cuyo fundamento radica en la presencia en las proteínas plasmáticas, de una proteína incrementada siempre y que por no entrar en la normal distribución y calificación de un proteinograma, se consideraba siempre anormal; es por ello que se denominó paraproteinemia. Las enfermedades del S.E.R.E., constituyen el ejemplo más demostrativo de la fabricación, en condiciones especiales de estas proteínas anómalas o paraproteínas.

La disglobulinemia es un término que abarca al igual que la disproteinemia, cualquier alteración cualitativa o cuantitativa de las distintas proteínas

---

<sup>14</sup>Director de la Cátedra de Patología y Clínica Médica B. Prof. de la Universidad de Valladolid,

plasmáticas, o sea, la alteración en estos dos sentidos de la fracción globulínica del plasma; es decir, cuando lo que está alterado es cualquiera de las globulinas dentro del grupo alfa, beta o gamma; como estas últimas, en especial el grupo de las inmunoglobulinas en sus distintas variedades, son las que vamos a estudiar en el presente trabajo, es por lo que enunciamos en este tema el estudio de las disglobulinemias.

La gammapatía es otra terminología que abarca en realidad las dos ultimamente enunciadas como paraproteinemia y disproteinemia; en el concepto de gammapatías, *Waldenstrom* (1970) distingue a las enfermedades en las cuales hay una alteración en la normal síntesis y producción de una gammaglobulina; como recientemente estamos viendo, muchas de las denominadas paraproteinemias son una gammaglobulina que no tiene razón de ser considerada como patológica y es en lo que se basa este autor para decir que deben denominarse gammapatías y no paraproteinemias. Para nosotros por consiguiente gammapatía sería, aquella enfermedad caracterizada o bien en forma primaria o bien sintomáticamente como otra entidad nosológica primitiva, por la construcción o proteinogénesis de una especial gammaglobulina en una mayor proporción a la que existe normalmente o en una cualidad ya bioquímica ya inmuno-electroforética diferente a las que son normales.

Por tanto, en nuestra exposición vamos a hacer abstracción de las frecuentes disproteinemias que nos surgen en enfermedades tan comunes como la cirrosis, enfermedades infecciosas y parasitarias, hipotiroidismo, nefropatías, etc., y solamente expondremos aquellas alteraciones del grupo de las gammaglobulinas que se caracterizan por una mayor producción,

exteriorizada en su proteinograma electroforético y analizadas mediante la ultracentrifugación y procederes de inmuno-electroforesis.

#### *Variedades de disglobulinemias*

Dentro de ellas podemos considerar dos formas diferentes: una, la disminución de las mismas en forma global, o en forma específica de determinada gammaglobulina o inmunoglobulina y en segundo lugar las hiperproducciones de esta fracción proteica que también pudieran denominarse como hipergamma-globulinemias.

*Hipogammaglobulinemias.* — Dentro de ellas existen dos variedades etiopatogénicas:

1. Hipogammaglobulinemias por disproteinemia. — Nos referimos a que algunas variedades de hipoproteinemias de tipo sintomático secundario en una enfermedad primordial, muestran cómo precisamente, son las gammaglobulinas las que pueden estar disminuidas. No es corriente, ya sea en su eliminación, catabolismo, o falta de síntesis, que las proteínas de mayor peso molecular, como las gammaglobulinas sean las que últimamente se afecten, y por ello, en una nefrosis con abundante proteinuria no es precisamente la falta de esa globulina el hallazgo hemático común. Sin embargo, puede existir en alguna de estas formas de disproteinemias, con liipoproteinemia una mayor selectividad en disminución de la gammaglobulina.
2. El síndrome de hipogammaglobulinemia es el más característico dentro de las disglobulinemias por déficit; hay la variedad más completa por falta de gammaglobulina que se denomina agammaglobuli-

nemia; es poco común, ya que generalmente se caracteriza por la intensa disminución de dicha fracción proteica, pero sin que llegue a la falta absoluta.

Hay una forma congénita y a su vez genética, la llamada forma *Brutton* que se caracteriza por ser un factor genético ligado al sexo, existiendo otra variedad, la *suiza*, cuyo factor genético patológico va ligado a un cromosoma autosómico y no sexual.

Estas dos variedades comprometen seriamente al lactante y suelen tener precoz mortalidad dentro de cuadros infecciosos que temporalmente suelen resolverse con la utilización terapéutica de las gammaglobulinas y además con la característica hematológica de que existen algunas formas que se denominan también alinfocitósicas, porque la falta de gammaglobulinas va unida al defecto o ausencia de linfocitos. Hace ya veinte años nosotros describíamos las alinfocitosis secundarias a especiales terapéuticas como por mostazas nitrogenadas, en las cuales a la par que se originaba un descenso de las gammaglobulinas, el enfermo sucumbía en estos casos yatrógenos, en estado de alinfocitosis.

Con arreglo a la gammaglobulina afectada y dentro de ellas, de las inmunoglobulinas, se describen distintas variedades o tipologías como son las siguientes:

#### *Hipodisgammaglobulinemia*

Se trata de aquel tipo especial de lipoproteí-nemias por déficit de gammaglobulinas en los cuales la falla no radica en una disminución global de esta fracción proteica o en especial de las inmunoglobulinas en su aspecto general, sino que son ya formas que cada vez van describiéndose más en estos años, en las cuales el déficit de formación es en una especial inmunoglobulina. Por esta razón, algunos autores las denominan disgammaglobulinemias y nosotros las incluimos en

este trabajo como hipodisgamma- globulinemias. Hay distintas clasificaciones, siendo la de *Hobbs*, la que más se acepta actualmente.

TIPO I.—Se caracteriza por existir déficit en la IgA y en IgM, permaneciendo la IgG habitual con cantidades normales. Otros autores que distinguen sólo tres tipos de hipogammaglobulinemias específicas, distinguen como tipo I las deficitarias en IgA e IgG, encontrándose aumentadas las IgM y la IgB y cursando con reticulopatías muy notables en la infancia.

TIPO II.—(Consiste en una disminución de la IgG, así como de la IgA y más dudosa existencia o no de la IgM. Constituye alguna de las formas congénitas adquiridas por rubéola en la madre.

TIPO III.—En esta modalidad hay carencia de IgG permaneciendo normales las restantes inmunoglobulinas.

TIPO IV.—Es la más frecuente de todas estas modalidades y consiste en la disminución intensa o falta de la IgA (para algunos autores de los que describen sólo tres tipos de estas hipogammaglobulinemias, la carencia en IgA, constituiría el tipo III). Mientras que los tres tipos anteriormente descritos se han encontrado en forma congénita y adquirida, lo característico de este tipo de hipoinmunoglobulina A, consiste en su evidencia como una manifestación humoral sintomática o secundaria a numerosas enfermedades; de esta forma van describiéndose en estos años en la ataxia telangiectasia hereditaria (para *Westerhausen* y *Wendt*, en el 85% de los casos) y en síndromes de malabsorción y algunas enfermedades infecciosas serias como varicelas especiales, hemorrágicas, etc.

Lo interesante desde un punto de vista clínico, es que estas modalidades tipo IV, suelen cursar con hipoinmunidad o receptividad a padecer procesos bronquiales y catarrales, por lo que constituye dentro de la patología actual, un mecanismo patogénico de especial valor en los procesos catarrales respiratorios.

TIPO V.—Consiste en un déficit en la IgM, que puede ser un mero hallazgo humoral o bien como se va demostrando, una forma ya característica del síndrome de *Wiscott-Aldrich*, que consiste en receptividad a infecciones, trombopenia y eczema. También se ha descrito en la septicemia.

TIPO VI.—Es una modalidad no muy bien definida en la que existe una disminución o carencia de

anticuerpos en las determinaciones inmunoalérgicas y de aglutinación que se presenta en los enfermos, y sin embargo la dosificación de inmunoglobulinas es normal.

TIPO VII.—En ello hay un déficit de IgG y de IgM, encontrándose por el contrario aumentada la IgA. carece todavía de datos suficientes para obtener valor semiológico de esta última modalidad; nosotros con *San José y Arribas*, lo hemos encontrado en las formas de cirrosis e insuficiencias hepáticas de origen biliar.

OTROS TLC3.—Podrían seguirse citando, cuantas modalidades puedan originarse de la cadencia específicamente utilizada de una o varias de las inmunoglobulinas y probablemente dentro de pocos años, su estudio se habrá difundido notablemente: por ejemplo, ya se van describiendo estados deficitarios en IgG, en la distrofia muscular progresiva.

3. Las hipogammaglobulinemias típicamente secundarias, son aquellas adquiridas en el correr de la vida por distintos procesos patológicos que entrañan un déficit en la proteinogénesis de esta fracción proteica; son muy características en las enfermedades del S.R.E., en especial de índole neoplásica en el que mientras en algunos casos otorgan variedades de tipo hipergammaglobulinémico, en muchos de ellos, son sólo ineficaces desde el punto de vista de la proteinogénesis, conduciendo a un estado de hipogammaglobulinemia, como en el síndrome generalmente canceroso en sus numerosas variedades avanzadas evolutivas, en algunos casos de timoma, así como una hipogammaglobulinemia histológica del recién nacido (concretamente a los 15 ó 20 días cuando son destruidas las gammaglobulinas procedentes de la madre) que debemos tener en cuenta a la hora de interpretar semiológicamente estos resultados. Las famosas hipogammaglobulinemias de los animales asépticos criados en cámaras especiales libres de toda contaminación, es un ejemplo de cómo la falta del estímulo antigénico sobre el S. R. E. puede ser a su vez motivo de

escasa o nula fabricación de gammaglobulinas. Muy afín a estas formas, son las hipogammaglobulinemias de los sujetos sometidos a tratamientos con inmunodepresores, como trasplantes, etc., en los cuales al administrar el imuran, suero antihnfocítico, radioterapia, etc., desciende la tasa de gammaglobulinas a la par que los hnfocitos.

*Hipergammaglobulinemias.* — Dentro de ellas podemos distinguir desde el punto de vista de su proteinogénesis y características inmunoeléctroforéticas, las que *Waldenstrom* denomina como gammapatías proliferativas monoclonales y las biconales.

Las monoclonales, son hipergammaglobulinemias en las cuales como indica la palabra en la proteinogénesis intracelular para la construcción de la gammaglobulina, hay una alteración en el normal código del querer depositario DNA del cromosoma y los RÍÑA mensajero y de transporte no fabricarán globulinas con rasgos patológicos ya en su verdadera cualidad (entonces sería una verdadera paraproteína), ya en su cantidad, porque los factores de regulación de Jacob podrían alterarse originando esta hiperproducción de una gammaglobulina. El más característico es siempre una especial globulina.

Las hiperglobulinemias biconales o incluso policlonales, también denominadas por *Waldenstrom* gammapatías proliferativas biconales o policlonales, son aquellas en las cuales la gammaglobulina incrementada no sólo es una, sino que son dos o más.

Desde el punto de vista evolutivo patogénico y de pronóstico, hay una variedad que son las denominadas benignas, y otras, las más comunes, denominadas malignas.

Las benignas suelen ser sintomáticas de enfermedades especiales, generalmente

dermatológicas, en otras ocasiones tienen rasgos de tipo familiar idiopático *Perite y Cruchaud* (1970), etc., y en ellas, que suelen ser monoclonales, aparece en el espectro proteico, un pico y banda estrecha, tanto en su base como en su altura, y clínicamente no presentan rasgos específicos por esta alteración proteica.

Son policlonales, cuando la banda proteica anómala del proteinograma es ancha y el estudio de ultracentrifugación, sobre todo inmunoelectroforético, así como la ulterior investigación con papaína, etc., nos demuestra la existencia de más de una variedad de gamma- globulinas.

Las hiperglobulinemias benignas son algunas ya conocidas hace años, constituyendo entidades muchas veces presentadas por pacientes bien estudiados en centros hospitalarios o clínicas especiales, como son la disalbuminemia (que incluimos aquí a pesar de ser una albúmina y no una globulina por sus características etiopatogénicas análogas), la crioglobulinemia y la piroglobulinemia.

Se han descrito también, dentro de esta gammapatía monoclonal benigna de *Waldenstrom*, formas secundarias y las que el citado autor denomina gammapatía esencial benigna monoclonal en la que no existen hechos clínicos o sindrómicos unidos a este hallazgo que es meramente hematológico y bioquímico.

La púrpura hiperglobulinémica de *Waldenstrom* es una forma de gammapatía o hiperglobulinemia benigna monoclonal que se caracteriza por encontrarse en ella, esta globulina aumentada en forma estrecha, y también una diátesis hemorrágica tipo púrpura con petequias generalmente en piernas, bastante bien tolerada y cuya globulina presenta a la ultracentrifugación, una proteína S-7 típica que no es de gran peso molecular.

### *Hiperglobulinemia*

Constituye una entidad patológica entre el campo de la hematología y el campo del metabolismo, caracterizado por un incremento de una gaminaglobulina bien denotable en el proteinograma plasmático que está determinado por una hiperproducción, dentro del seno celular, de células hematológicas y del S.R.E. con inequívocos rasgos de malignidad, tanto citológica como en la evolución clínica del proceso, por lo que fueron también denominadas como hipergammaglobulinemias malignas. Algunas de estas entidades fueron descritas en forma clásica hace años y constituyen verdaderas entidades nosológicas con personalidad propia, y en las cuales el estudio bioquímico de sus proteínas ha sido realizado en la actualidad; aunque existen otros numerosos cuadros que cada año van describiéndose, en los cuales hay una ambigüedad de índole clínica y son más bien manifestaciones o exteriorizaciones de tipo discrásico proteico consecutivos a reticulopatías malignas. Analizaremos las más importantes descritas hasta la actualidad en la forma más resumida posible.

*Plasmocitoma.*— Se denomina también mieloma o enfermedad de Kahler, y es el prototipo de hipergammaglobulinemia clásicamente descrito y de forma primitiva dentro de la patología de los tumores óseos. De entonces acá, el cuadro clínico sigue siendo el mismo y únicamente en lo que hemos avanzado es en el estudio bioquímico de su fisiopatología; es una enfermedad plasmocelular o de neoplasia de las células plasmáticas de la médula ósea; como estas células se encuentran situadas en este lugar, la exteriorización clínica va a ser de tipo óseo; y como las células plasmáticas nos engendrarán gammaglobulina, la exteriorización bioquímica será un gran incremento o hi-

pergannaglobulinemia monoclonal maligna.

Las características clínicas descansan en profunda astenia, dolores óseos muchas veces erráticos y en otras claramente definidos en un lugar determinado, y el primer dato que le resulta extraño al clínico, es la intensa eritrosedimentación encontrada. El ulterior estudio proteico nos señala una gran proporción de gammaglobulina que adopta la forma de una banda que puede encontrarse en cualquiera de las fracciones de las globulinas. Recordemos que se denomina "gradiente M" a la banda intensa de globulina que es encontrada dentro del lugar correspondiente a la gammaglobulina, para de esta forma no prejuzgar a qué tipo corresponde dentro de esta fracción proteica de gammaglobulina. Pues bien, en el plasmocitoma aparece una banda generalmente dentro del grupo gammaglobulina, pero pronto pudieron encontrarse asimismo plasmocitomas en los cuales la globulina incrementada en demasía, correspondía, no a la gammaglobulina, sino al grupo alfa, beta-1, o beta-2.

Un estudio de las inmunoglobulinas del plasmocitoma, nos señala que lo más común sea una de estas fracciones incrementadas de la gammaglobulina; podemos decir, que hasta la actualidad se han descrito plasmocitomas con IgA (de esta modalidad hay dos grupos) de la IgG que es la más frecuente de todas las encontradas en el plasmocitoma y a su vez para *Kunkel* en cuatro subgrupos, y ya en menor proporción de la IgD y la IgE, siendo más excepcional en la IgM. En la fracción o gradiente M, constituye más de un 2 % del espectro proteico y también suelen encontrarse en el plasmocitoma, fracciones de cadenas ligeras K que constituyen la denominada proteína de *Bence-Jones*. También se han descrito más recientemente, plasmocitomas de tipo biclonal con la fabricación de dos gammaglobulinas. Recordemos cómo en

1969 ya *Edelman* consiguió determinar la serie completa de aminoácidos (440) en un caso de plasmocitoma en el Instituto Rockefeller.

Parece ser que la proteína de *Betux-Joti's* del plasmocitoma es la cadena ligera que se desprende de una molécula de inmunoglobulina (*ZettervaÜ*).

Es curioso significar, cómo la correlación entre las IgG banda transferrina, corre paralela, tal como *Palovina* en 1970 ha demostrado en 38 enfermos de plasmocitoma.

Hematológicamente se caracteriza por la gran hiperplasia de las células plasmáticas en la médula ósea (incluso en ocasiones en sangre periférica como nosotros hemos encontrado) que existe siempre en un porcentaje mayor de un 10 %; es curioso e interesante conocer que esta hiperplasia celular plasmática, debido a las típicas lesiones óseas del plasmocitoma y hasta a veces al incremento de la gammaglobulina o a la aparición de este gradiente M puede preceder incluso varios años al desarrollo clínico.

Las asociaciones de plasmocitomas, o por lo menos, justo es confesarlo, de un gran gradiente M existencial en el proteinograma con una proteína de gran peso molecular y otra enfermedad primitiva, van describiéndose en estos tres últimos años como fruto de un mejor estudio de los enfermos en las clínicas. Así por consiguiente se han encontrado asociados a distrofia muscular progresiva, a la amiloidosis (para *Duhamel*, en realidad la amiloidosis sería una complicación de las disglobulinemias), síndrome de *Guillen Barre*, y en general a otras afecciones neurológicas como las llamadas por *Bing* ya en 1936, como polineuropatías disglobulinémicas, a afecciones cutáneas como piodermia ulcerosa septiginosa, etc. Hemos encontrado en la literatura casos descritos de plasmocitoma de indudable índole

genética familiar como en un caso de *Manigand* y cois., que se trata de madre e hija.

*Macroglobulinemia de W aldenstrom.* Descrita por este autor y con carácter de hiperglobulinemia o gammapatía proliferativa monoclonal maligna (que no debemos confundir con la púrpura hiperglobulinémica benigna de este mismo autor *Waldenstrom* I, es una linforreticulosis, significando con ello que la formación neoplásica de las células especialmente afectadas son las linforreticulares y por consiguiente existentes en la médula ósea de forma preferente; fue estudiada en el año 1970 en 37 casos por la *Dra. Juham Vague*, encontrando 32 malignos como es la norma general y 5 con características benignas.

Se caracteriza clínicamente por la existencia de un malestar general, profunda astenia, es decir, el síndrome clínico general maligno de las enfermedades hemáticas, con evidencia de adenopatías, esp'nomegalia y como detalle clínico esencial, la presencia de púrpura generalmente también en extremidades, casi siempre inferiores o lesiones ulceronecroticas cutáneas.

Hematológicamente encontramos un gran incremento de gammaglobulina en el proteinograma, es decir, existencia de un gradiente M, señalando por ultracentrifugación una proteína de peso molecular muy elevado correspondiendo a valores de S-17 y hasta de S-30; inmuno-electroforéticamente se trata de una IgM, siendo por lo tanto una hiperglobulinemia de tipo monoclonal muy característica.

Hematológicamente hay aumento de las células linforreticulares en médula ósea y también en los distintos órganos del S.R.E. como ganglios, bazo, etc.

Es curioso que, igual que ocurre con algunas otras disglobulinemias, en especial

en esta enfermedad se han encontrado alteraciones cromosómicas en las células de la médula ósea y aparece un cromosoma más (muestra por lo tanto un cariotipo 47), que es grande y parecido al par 1, al que se ha denominado cromosoma M.

Se han descrito últimamente por *Vesin* y cois., casos de macroglobulinemia de *Waldenstrom* en los cuales fue un mero hallazgo, porque su semiología clínica era diferente; se trataba de casos, algunos tan alejados de la clínica hematológica, como de un infarto y en los cuales el análisis proteico otorgaba un gran incremento de la IgM y no existían ni púrpura ni alteraciones del S.R.E. ostensibles clínicamente.

*Enfermedad de Franklin.* — Se denomina también enfermedad de la cadena molecular pesada. Si recordamos la estructura de una inmunoglobulina sabremos que están constituidas por la llamada cadena ligera o cadena L, que son dos cadenas de aminoácidos en cuya fase terminal COOH hay una unión por grupos sulfuros a su vez con las dos cadenas pesadas que tienen mayor grupo de aminoácidos y que también se encuentran unidas a su vez entre sí por dos grupos de azufre; si tratamos con papaína una inmunoglobulina, nos queda una fracción de la parte terminal de las dos cadenas pesadas en el grupo carboxilo (COOH) y que a su vez pueden ser de tipo alfa, gamma, mu y epsilon, así designadas con estas letras griegas. La otra fracción es la fracción que lleva el locus anticuerpo y tendrá lo que queda de las dos cadenas pesadas o cadenas H y a su vez las dos cadenas ligeras.

En la enfermedad de *Franklin* lo que ocurre es un gran incremento de una proteína con los rasgos de un gradiente M, en la posición de la beta y la gammaglobulina que se eliminaba ampliamente por orina pero que no era la proteína de *Bruce-Jones* que indujo a *Franklin*, por

el peso molecular de la proteinuria encontrada y la de la sangre (con una constante de ultracentrifugación de 4-S) a determinar que no podía ser una globulina ni tampoco la albúmina, viendo por inmunodifusión, que dichas características correspondían al fragmento de las cadenas pesadas que, por la papaina, queda.

A este fragmento se le denomina fragmento Fe y concretamente en la Enfermedad de *Fraiklin*, es de tipo gamma y se corresponde con el fragmento Fe de la IgG. Su peso molecular es de 53 000 y en realidad patogénicamente se determina por una síntesis o proteino- génesis anormal de este fragmento.

Es una enfermedad maligna de la que se han descrito hasta 1970, 9 casos; cursa como todas las de este tipo con una evolución de 3 a 5 años y que clínicamente muestra hiperplasia del S.R.E., como adenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia, fiebre y los rasgos secundarios generales de estas enfermedades, como anemia, eritrosedimentación acelerada, mal estado general y quizás va encontrándose con cierta especificidad la presencia de edemas más o menos inflamatorios inespecíficos en la faringe, úvula, etc.

Hematológicamente hay aumento de células reticuloendoteliales o plasmocitoides a veces muy poco diferenciables y que algunos autores designan como linfocitoides por no mostrar los rasgos característicos de estas células; es común que inicialmente los hematólogos lo puedan confundir con un linfoma maligno.

*Enfermedad de Cadenas Alfa o Linfoma Mediterráneo.* — Es otra enfermedad también descrita recientemente aunque solamente en el terreno hematológico, ya que, como tal síndrome clínico, existía en especial en aquellos lugares del

Mediterráneo por lo que se le denominó linfoma mediterráneo. Se caracteriza porque se trata de una enfermedad de cadena molecular pesada, pero en la cual, en lugar de ser un fragmento Fe de la cadena pesada tipo gamma, aquí es de cadena tipo alfa.

Clínicamente es una enfermedad con cierta predilección a desarrollarse en personas jóvenes o en edad escolar, caracterizada por un síndrome de malabsorción en el cual con una evolución progresiva y maligna el estudio necrópsico señalaba la existencia de adenopatías mesentéricas en las cuales histológicamente era denotable la proliferación reticuloendotelial de tipo granulomatoso. En el estudio del proteinograma aparece una onda delgada y pequeña en picuda dentro del gradiente M que se extiende en otras ocasiones en forma de banda más ancha desde el final de la fracción albúmina hasta la gammaglobulina. Con el antisuero IgA monoespecífico, aparece la caracterización de esta enfermedad por sus características del fragmento Fe y también parte del Fd (recordemos que el fragmento Fd es la mitad de una de las cadenas pesadas H), su peso molecular es de 36 000 y está demostrado que existe eliminación por el enterocito a la luz intestinal de dicha proteína, así como por orina, aunque en pequeña cantidad.

*Enfermedad de Cadena Pesada tipo Mu.* — Fue descrita por *Forte* en 1969 y por *Keller* y cois, en 1970, en otro caso, y se trata de una enfermedad análoga a la anterior, que en los casos descritos se acompaña de una leucemia linfoide crónica en la cual existe además amiloidosis.

Es también una gammapatía o hiperglobulinemia que reacciona con los anticuerpos anti IgM de cadena pesada y análoga a las dos anteriormente descritas,

pero en la cual el fragmento C que aquí está en sobreproducción, corresponde a la variedad mu. En médula ósea hay un porcentaje de casi el 50% de linfocitos y un 30% de células plasmáticas.

Tiene también proteína de *Bence-Jones* del tipo K denotable 110 sólo en el suero sino también en la orina de estos enfermos.

*Hiperglobulinemias Mixtas*. — Son hiperglobulinemias policlónicas, porque presentan distintas variedades de globulinas incrementadas y son por lo tanto policlonales; han sido muy bien estudiadas recientemente por *Quattrin* y cois. situándolas dentro de las llamadas por este

autor, hemopatías inmunoproliferativas.

Clínicamente es una reticulopatía que afecta los ganglios, bazo e hígado; es similar a una leucemia y en el terreno celular se caracteriza por una hiperplasia de células linforreticulares.

El estudio proteico señala el incremento de varias bandas que están aumentadas según el caso estudiado; cualesquiera de las inmunoglobulinas generalmente asociadas a varias bandas se han descrito en un caso además con crioglobulinemia el que presentaba hiperproteinemia global y las gammaglobulinas se elevaban a cerca de 5 grs.

#### SUMMARY

Romero, E. *Disglobulinemias* ■ Rev. Cub. Med. 11: 3, 1972.

A new approach of clinicohumoral factors in hemopathies is presented, at times due to the existence of clinical pictures with some nosological individuality, as plasmocytoma or macroglobulinemia may appear; however, in other varieties, specially in the latter described ones, these are disglobulinemias, generally monoclonal hyperglobulinemias that accompany, as a further datum, many reticuloendothelial-system (R.E.S.) or classically hematological diseases. For this reason, the practical conclusion to be reached when considering these disglobulinemias is that in the presence of any patient affected by a reticulopathy or a hematological disease, specially one of malignant character, a deep and serious study of plasmatic proteins must be carried out. It should include not only proteinogram, but also procedures of immunoelectrophoretic type, ultracentrifugation, etc. by which the quantitative change of the existing globulinic fraction can be detected and subsequently qualified into the different described types and varieties. There are clinical pictures among these new diseases that require an accurate diagnosis; nevertheless, together with them, many of those conditions which are appearing over these years are nothing else than humoral syndromic facts superadded to a R.E.S. pathology. It is once more confirmed, with this view of disglobulinemias, the existence of a true pathology in which blood morphology aspects join those clinical and biochemical ones of modern molecular pathology.

#### RESUME

Romero, E. *Dysglobulinémies*. Rev. Cub. Med. 11: 3, 1972.

On présente un nouvel aperçu clinique-humoral des hemopathies dites parfois à l'existence de cadres cliniques avec quelque individualité de la posologie, soit le plasmocytome ou la macroglobulinémie. Cependant, dans d'autres variétés, notamment, ceux qu'on vient de décrire sont les dysglobulinémies, en general, les hyperglobulinémies monoclonales qui accompagnent certains maladies du S.R.E. ou classiquement hématologiques. C'est pourquoi, avant tout patient atteint d'une réticulopathie ou d'une maladie hématologique, en spécial maligne, on doit approfondir dans l'étude des protéines plasmatiques par le protomogramme, et surtout en employant de procédés immunoelectrophorétique, ultracentrifugation, etc., par lesquels on arrive à détecter l'altération quantitative de la fraction globulinique existante et puis sa qualification dans les différents types et variétés décrites avant. Il y a des cadres cliniques où le diagnostic précis et exacte de ces nouvelles maladies est nécessaire. Cependant, à côté de celles-ci en apparaissent d'autres qui ne sont que de faits syndromiques humorales surajoutées à une pathologie du S.R.E. Avec cet aperçu des dysglobulinémies, on constate une fois de plus, l'existence d'une véritable pathologie où on trouve ensemble, la morphologie sanguine à la clinique et biochimique de la moderne pathologie moléculaire.

FE3KME.

Pof.ispo 3. JDccrJiotiy^HHeMUL.-SeT. Cub. Med. 11: 3, 1972.

TTdiibofhtch H0B0e KjniHHKo-ryMopajiBHqe npejieTaBJieHze o reMonaTitnx, b ojuuifx  
cjiy^aHx c npncyTCTBHem KjmHHHeckHX KapTHH c HenoTopoft ho- 30jiOrjreecK0if  
nHjmBuiyajitHocTBio,Kan Hanpu.iep njia3MaiyiTOMa hjib Ma- KporjiotiyjinHer.irfH.a b  
,npyrHX,OC0(5eHH0 b nocjiejiHHX onacaHHUX ,jwcrji- ooyjiHHemh hbjihjotch KaK  
npamuio MpHpKjiOHajibHHMH runepjio6yjaiHeMii- amh, conpoBOx'am^'n'.M  
MH0xecTBO 3a6ojieBaHroi peTHKyjo 3HjiOTejraanLHoñ CHCTeMu (P3C) um thüotho  
reMaTOjiorOTeckie.Ilo stmm npfrenHaM,npaK- TiiHeckiai BHBOji.TpetiyKimiKcfl npn  
paccMOTpeHzn sthx imcrjiodyjniHeMirii 3io to.mto j;-oscjtoi@r ðan&aoay  
peTiacyionaraei um reMaTOjioimecKoñ

OQjie3HL10, ocotieHHO 3JI0KaHeCTBeHHOH, HyKHO HCCJieflOBaTB TjiytiOKO B  
OTH0ineHHK IUia3MaTHMeCKr'X npOTEHHOB.UpR 3TOM lie Hano EOBOJüCTBOBa—  
tbch Jiinni npoTejiHorDaMMOii.a h^kho ncn0Jii>30BaTi> cnocoóu OHNTyHOSJie-  
KT'pocnope^a.yjiBTpaieHT'podejsHHe cnocoón.HTfl..nocpeactBOM KOToPbix o- npejeineicH  
KOJiiraectBeHHoe H3MeHeHae npHcyTCTByeii rji06yjiHOBoii cbpaKma.H HOTOM ee  
KaneCTBemHe H3MeHeHHH npa pa3.niraHHX oncaHHHX Tunax h BHjax.HaxoiWTCH  
KJiiHireecKHe KapTHHH.Tpe6yamie TOHHoro jui- aTH03a,3 'JHCJie 3TIIIX HOBHX  
3a<50JieBaHidi,H0 pa^OM C aTHM.MHOrHe H3 noHBJLHionfixcfl 3a nocjiefHHe ro,HH  
hbjihjotch he HBM mjm.Kaic ryMopajiB- Htie cHHjrhoMti npHcoeflUHeHHue k naTOJiornsM  
PX.I'phxojctch k BHBOjiy, hto CTaKHM npeflCTaBJieraieM o ffHcrjiodyjniHeMHHx eme pa3  
noTBepxaeT- ch HCTHHHOe^cymecTBOEaHHe naTOJiorra.BKJiicraaKueH ojm0BpeMeHHo  
Mop- \$0JI0rT'ieCKHÍ4—KpOBHOñ C JUIHHOTeCKilMH H ÍIOXHMneCKHMH  
acneKTaMH CQBpeMeHHOá MOJieKjywpHoi naTOJioraa.

#### BIBLIOGRAFIA

- Alain Tournant:* Manifestations respiratoires des defecits en immunoglobulines chez l'adute. ■— These Med. Paris.— 1969.
- Aron, E. y cois.:* LVlectroplmrese des proteines seriques sur gel de polyacrylamide. La Pres. Med. 7: 78, 1970.
- Berrmdes, P.:* Les hypoprotidemies par fuite di- gestive. La Pres. Med. 77: 16 569, 1969.
- Beriutdes, P. y cois.:* La macroamylasemie La Pres. Med. 78: 48, 2123, 1970
- Bureau, Y. y cois.:* Macroglobulinemia an cours d'unç: maladie de Kahler. La Pres. Med 76' 20, 961. 1968.
- Catz, G. y Begue, P.:* Maladies infectieuses et parasitesires. Cahiers Integres de Medecine. 4: 32. 1970.
- Cerottini, L. C.:* Structure et activite biologique des anticorps. Schw. Med. Wchr. 101: 177- 181, 1971.
- Citeira, F.:* El síndrome de la liiperglobulinemia Alfa-2. Rev. Clin. Esp. 5: 380, 1967.
- Cortés Agreda, G A.:* Disproteinemias congéni- tas. Bol. Pat. Med. 172, 1966.
- ^ruz',rJ':* Gamma globulinas polivalentes y especificas. Ed. Hubber. Barcelona, 1970.
- Cuadrado, E. y cois.:* Estructura y función de las ínmimoglohulinas. Bol. Fund. Jiménez Díaz. vol. //; 8, 1970.
- Dauchy, F.:* Anomalies liéréditaires de quelques syntheses proteiques plasmátiques. La Pres Med. 77: 16, 609. 1969.
- Delacretaz, J. y cois.:* Paraproteinemia familiare et lichen myxoedemateux. Schw. Med Wchr 100: 626- 630, 1970.
- Duhamel, G. y cois.:* Las localisations a la moe- lle osseuse de l'amylose dans les dysglohu- linemias. La Pres. Med. 75: 25, 1289. 1967.
- Escher, J. y cois.:* Un caso de púrpura hiper- globulinémica de Waldenstrom en hepatitis crónica-agresiva. Schw. Med. Wchr (Ed. Española) 16: 438439, 1971.
- Gajdos, A.:* La biochimie des immunoglobulines. La Pres. Med. 77: 4, 137. 1969.
- Gajdos, A.:* La biochimie des immunoglcbulines. La Pres. Med. 77: 9, 329. 1969.
- Gajdos, A.:* Biochimie des histones et leur role dans funtions ehromosimiques. La Pres. Med. 5: 241, 1970.
- Glauzer, M. P. y cois.:* Paraproteinemia familiar y liquen mixedematoso>. Schw. Med. Wchr. (Ed. Españ.) 26: 675-676, 1970.
- Goldbloom, R. B. y cois.:* Idiopatliic poriosteal hyperostosis with dysproteinemia. A new clinical entity. Schw. Med. Wchr. 98: 1019, 1968.
- Guichar, R. y cois.:* Plasmocytose malique fi- brogene. Ly&n Medical. 216: 40, 631-658.
- H. de Lellis, R. y cois.:* Fisiopatología del sistema gamma en Pediatría. Gaceta Sanitaria. Buenos Aires. 131.
- Heully, F. y col.:* Manifestations digestives des agammaglobulinemias de l'adulte. Archiv. des Maladies de l'appareil digest. et des maladies de la nutrición. 54: 10, 1013-1023, 1965.
- Irunberry, J. y Colonna, P.:* Interet de l'immu- no-electropliorese des proteines seriques au cours de la maladie de Hodgkin. La Pres. Med. 78: 4, 187, 1970.
- Jeri Castilla, A.:* Macroglobulinemia. •—Nueva modalidad diagnóstica mediante cromatografía—. Medicina Clínica. 5: 321, 1967.
- Juham Vague, I.:* Etude cytologique de la mala- die de Waldenstrom et des affection appa- rentées. La Pres. Med. 79: 4, 1971.
- Keller, H. y cois.:* Zur frage der heavy chain disease. Schw. Med. Wchr. 24: 1012-1022, 1970.
- Kruh, J.:* Adn, Arn y bic'sintesis de las proteínas. Med. e Higiene (Ed. Españ.) 515 Nov- bre. 1965.
- Laperrouza, C. y cois.:* Grannlomatose tubercu- loi'de dans deux cas d'hypoganuaglobuline- mie primaire d'apparition tardive. Schw. Med. Wchr. 100: 353-355, 1970.
- Lebreton, J. P.:* La maladie des chaines lourdes. La Pres. Med. 75: 45, 2251, 1967.
- Lesobre, R. y cois.:* Thymome benin et hypo- gammaglobulinemia. La Pres. Med. 711: 46, 2007, 1970.
- Loni, C.:* Un test simple de dysproteinémie. 11 Policlinico, 74: 7, 209-215, 1967. M.
- Maliarme, J. y cois.:* Maladie de Waldenstrom a

- localisation purement gastrique et pulmonaire. La Pres. Med. 75: 14, 701, 1967.
- Manigand, G. y cois.*: Maladie de Kahler familiale. Etude immunologique et caryotypique d'une observation. La Pres. Med. 78: 40, 1741, 1970.
- Michot, F.*: YD-Plasmocytom xmd progresivo inuskeldystrophie-eine kombination von zwei setenen krankheitsbildern. Schw. Med. Wchr. 98: 1598, 1968.
- Mikol, C. y Renoux, M.*: Deux nouvelles classes d'immunoglobulines. La Pres. Med. 75: 32, 1649, 1967.
- Moretti, G. y cois.*: Les lymphocytes PAS positifs du sang peripherique dans la maladie de Waldenstrom. La Pres. Med. 75: 52, 2678, 1967.
- Orial Anguera*: Colágeno y collagenosis. Edi. Esteve. Barcelona, 1970
- Palovina-Arsenijevic, D.*: Correlación entre  $\gamma$ G-globulina y transferrina en el suero de pacientes con mieloma múltiple. Folia Clin. Int. No. 11, Tomo XX: 723, 1970.
- Pedro Pons, A. y cois.*: Macroglobulinemia de Waldenstrom. Consideraciones clínicas, analíticas y terapéuticas sobre tres casos. Medicina Clínica. 5: 313, 1968.
- Perianes y cois.*: Mieloma múltiple. Bol. Fund. Jiménez Díaz. 8: 463, 1970.
- Petite, J. y Cruchaud, A.*: Anomalías cualitativas y cuantitativas de las inmunoglobulinas en los familiares de sujetos que padecen paraproteinemia idiopática. Schw. Med. Wchr. (Ed. Españ.) 14: 380-381, 1970.
- Quattrin, N. y cois.*: Enfermedad linfoproliferativa crónica atípica con aglutinemia al frío, crioglobulinemia e hiperglobulinemia gamma G, gamma A, gamma M y gamma D. Rev. Med. Suiza (Ed. España), 2: 16, 424, 1970.
- Rapado Erraizti, A. y cois.*: Los problemas clínicos y terapéuticos de la púrpura hipergamma-maglobulinémica esencial. Rev. Clin. Esp. 104: 5, 420, 1967.
- Rivat, L.*: Systeme Gm. Inv. ISF et immunoglobuliniopathies. These de Medicine, Ruen 1967. La Pres. Med 76: 28, 1404, 1968.
- Romero, E.*: Patología General y Fisiopatología. Ed. Alhambra. Madrid, Buenos Aires, Méjico. 1970.
- Sanchis-Bayarri Vaillant, V. y Sanchis-Bayarri Lahcz, V.*: Contribución al estudio de la hipergamma-maglobulinemia policlonal. Med. Esp. Esp., Valencia, 95: 104, 1968
- Schmitz, J. y cois.*: Hypogamma-globulinémie profonde congénite avec lymphopenie. La Pres. Med. 8: 78, 1970.
- Seligmann, M.*: Les globulines myelomatenses ne sont pas pathomoniques de la maladie de Kahler. La Pres. Med. 75: 1631, 1967.
- Seligman, M.*: La structure des immunoglobulines humaines normales et pathologiques. La Pres. Med. 75: 45, 2243, 1967.
- Studer, H. y cois.*: Die pathophysiologie endokriner Störungen bei hypoproteinämie. Schw. Med. Wchr. 98: 180, 1968.
- Ver gara, S. y cois.*: Polineuropatías disglobulinémicas. Rev. Med. Chile. 4: 251, 1969.
- Vesin, P. y cois.*: Paraprotéinémie IgM idiopática ou maladie de Waldenstrom a mínima. La Pres. Med. 78: 49, 2185, 1970.
- Waldenstrom, J.*: Las formas clínicas del plasmocitoma. Schw. Med. Wchr. (Ed. Españ.), 33: 859-863, 1970.
- Waldenstrom, J.*: Pathological often monoclonal derepression of protein forming templates. Schw. Med. Wchr. 100: 2197-2206, 1970.
- Waldenstrom, J.*: Die formenkreise des plasmocytoms. Schw. Med. Wchr. 100: 727-732, 1970.
- Waldenstrom, J.*: Hipergamma-maglobulinemia monoclonal benigna y maligna (Gammapatías). Schw. Med. Wchr. (Ed. Españ.), 20: 521, 1970.
- Westerhausen, M. y Wendt, F.*: Dysgamma-globulinämie Typ IV in verbindung mit autoimmunprozessen. Schw. Med. Wchr. 100: 1987, 1970.
- Wildhack, R.*: Observaciones sobre la evolución de las paraproteinemias. D. M. W. (Ed. Españ.), No. 4. 1969.