

Tetania como primera manifestación de inmunodeficiencia común variable

Tetania; Inmunodeficiencia común variable.

Sr. Editor: La inmunodeficiencia común variable (ICV) constituye un grupo heterogéneo de trastornos inmunitarios de etiología desconocida, caracterizados por una alteración en la producción de inmunoglobulinas y en la elaboración de anticuerpos, que clínicamente se manifiesta con infecciones bacterianas crónicas o recurrentes, fundamentalmente del tracto respiratorio. Además del aumento de la predisposición a infecciones, la ICV se asocia a múltiples trastornos de naturaleza autoinmune, inflamatoria o neoplásica^{1,2}. El diagnóstico se basa en la demostración de concentraciones séricas disminuidas de inmunoglobulinas y la exclusión de otras alteraciones de la inmunidad humoral. El tubo digestivo se encuentra afectado en aproximadamente un 21% de los pacientes³. Presentamos un caso de ICV, cuya primera manifestación fue una tetania en el contexto de hipocalcemia e hipomagnesemia asociadas a un síndrome de malabsorción.

Varón de 47 años, sin antecedentes de interés excepto etilismo crónico y diarrea de más de 20 años de evolución, consistente en 3-4 deposiciones diarias de consistencia blanda, que había sido etiquetada como un síndrome de colon irritable. El paciente negaba infecciones respiratorias recurrentes o graves. Consultó por un cuadro de tres meses de evolución de astenia, pérdida de peso y aumento del número de deposiciones (que no había llamado la atención del enfermo), acompañados en la últimas tres semanas de calambres musculares y parestias en las manos, extremidades inferiores y región perioral. En la exploración física únicamente destacaba la existencia de un signo de Trousseau. Entre los estudios de laboratorio destacaban: calcio, 1,2 mmol/l; fósforo, 0,32 mmol/l; magnesio, 0,18 mmol/l; potasio, 2,4 mmol/l; creatinina, 133 µmol/l; albúmina, 3,4 g/l, y $9,6 \times 10^9$ leucocitos, con linfocitos totales del 42% y linfocitos CD4+ de $0,9 \times 10^9$. La concentración de gammaglobulinas totales era de 2 g/l, con IgG 0,97 g/l (normal, 8,1-16,9 g/l), IgA 0,05 g/l (normal, 0,8-4,9 g/l) e IgM 0,07 g/l (normal, 0,5-3,6 g/l). Las concentraciones de hemoglobina, transferrina, glucosa, fosfatasa alcalina y el índice de protrombina eran normales. En la prueba de la D-xilosa, la excreción urinaria fue de 4,5 g (valor normal, por encima de 5 g) y los valores séricos fueron de 1,4 mmol/l (valor normal, por encima de 2,1 mmol/l). Los anticuerpos antiIgA y frente al virus de la inmunodeficiencia humana fueron negativos. Se practicaron una ecografía abdominal y un tránsito intestinal, que no revelaron hallazgos patológicos. En el cultivo y el examen microscópico de varias muestras de heces no se apreciaron huevos, parásitos o crecimiento de microorganismos enteropatógenos. La biopsia perioral del intestino delgado puso de manifiesto la existencia de una leve atrofia de vellosidades. El paciente fue tratado con vitamina D oral y suplementos de potasio, calcio y magnesio, con mejoría de las alteraciones bioquímicas. La dieta exenta de gluten no produjo una mejoría significativa de la diarrea. Se realizó una prueba terapéutica con inmunoglobulinas intravenosas, que fue interrumpida por mala tolerancia por parte del paciente. Después de 7 años de seguimiento, el paciente permanece prácticamente asintomático, con 2-3 episodios diarios de deposiciones blandas; los valores séricos de calcio y magnesio se mantienen en límites normales con la administración oral de calcio y vitamina D. Ante la mejoría clínica experimentada, no se ha planteado la realización de nuevos intentos terapéuticos con otras fórmulas de inmunoglobulinas parenterales.

Los pacientes con ICV pueden presentar una gran variedad de trastornos digestivos, tanto de etiología infecciosa como no infecciosa, que incluyen las infecciones por *Giardia lamblia* u otros patógenos digestivos como *Salmonella*, *Shigella* o *Campylobacter*, hiperplasia nodular linfóide, enfermedad inflamatoria intestinal y neoplasias digestivas, especialmente adenocarcinoma gástri-

co y linfoma intestinal^{1,2,4}. En aproximadamente un 10% de los pacientes, se diagnostica un síndrome de malabsorción similar a la enfermedad celíaca, asociado a la aparición de diarrea, pérdida de peso y el hallazgo en la biopsia de intestino delgado de aplanamiento de vellosidades intestinales con infiltración linfocitaria y ausencia de células plasmáticas en la lámina propia. La causa de este síndrome no se conoce; el tratamiento empírico con antibióticos, esteroides o dieta sin gluten no es efectivo de forma uniforme^{1,2,4}. La hipocalcemia y la hipomagnesemia son complicaciones relativamente frecuentes de los trastornos digestivos que producen malabsorción de calcio y/o vitamina D; la enfermedad celíaca es la entidad más representativa, y en ella se han comunicado varios casos de hipocalcemia sintomática como manifestación inicial en pacientes con síntomas digestivos de escasa trascendencia o ausentes⁵. Según nuestros datos, la hipocalcemia e hipomagnesemia sintomáticas, como las que presentaba este paciente, no han sido descritas como manifestaciones iniciales de la ICV, en ausencia de una historia previa de complicaciones infecciosas o síntomas digestivos significativos (MEDLINE, 1966-2000; estrategia de búsqueda: *common variable immunodeficiency* y *tetany*, *hypocalcemia*, *magnesium deficiency* o *hypomagnesemia*).

Eva Lizarralde Palacios, Pedro Martínez Odriozola, Pedro Gamboa Setién y Alfonso Gutiérrez Macías

Servicios de Medicina Interna, Alergología y Urgencias. Hospital de Basurto. Bilbao.

- Sneller MC, Strober W, Eisenstein EM, Jaffe JS, Cunningham-Rundles C. New insights into common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1993; 118: 720-730.
- Eisenstein EM, Sneller MC. Common variable immunodeficiency: diagnosis and management. *Ann Allergy* 1994; 73: 285-294.
- Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92: 34-48.
- Sperber KE, Mayer L. Gastrointestinal manifestations of common variable immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin N Am* 1988; 8: 421-434.
- Shaker JL, Brickner RC, Findling JW, Kelly TM, Rapp R, Rizk G et al. Hypocalcemia and skeletal disease as presenting features of celiac disease. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1013-1016.

La inmigración en Canarias: un cambio en los problemas de salud

Inmigración.

Sr. Editor: La avalancha de pateras llegadas a las costas canarias con inmigrantes africanos ilegales, generalmente jóvenes, en estos últimos meses, ha disparado algunas alarmas rojas, entre ellas las sociales¹ y las sanitarias². Según la vigente Ley General de Sanidad, las actividades de sanidad exterior son todas aquellas que se realizan en materia de vigilancia y control de los posibles riesgos para la salud debidos a la importación, exportación o tránsito de mercancías y viajeros internacionales. En su desarrollo también se reitera y confirma el artículo 149 de la Constitución Española, que señala a la sanidad exterior como competencia exclusiva del Estado. El problema de los inmigrantes, en relación con su procedencia (tabla 1), podría tener, en determinadas circunstancias, consecuencias sanitarias³, pero no esencialmente distintas de las de otras personas que llegan por avión desde los mismos lugares. Debido a su origen y condición humildes, la aparición de algunas enfermedades es más frecuente en estos viajeros

TABLA 1

Procedencia de los inmigrantes ilegales llegados a Canarias, en número y porcentaje, en el período 1996-2000

Año	N	Magreb (%)	África subsahariana (%)	Otra (%)
1996	36	80	5	15
1997	154	81	5	14
1998	646	85	8	7
1999	1.421	86	9	5
2000*	1.396	8	90	2

Delegación del Gobierno en Canarias. Las Palmas de Gran Canaria, 2000. *Datos provisionales a fecha corriente.

marinos que en los aéreos. La oleada creciente de pateras en lo que va del año 2000 presenta dos novedades: el predominio de individuos de procedencia subsahariana (países con los que no hay acuerdos de repatriación) y la feminización progresiva de esta población migrante. El aumento de la inmigración, pese a las medidas disuasorias ensayadas por las autoridades españolas, indica que la solución al problema depende no tanto del punto de destino de las embarcaciones como de su lugar de origen.

Algunos factores ambientales, tecnológicos y sociales han influido notablemente en la aparición de nuevas enfermedades, en la reemergencia de otras antiguas⁴ y en la aparición de problemas de resistencia a determinados agentes terapéuticos. A la influencia ambiental y social habría que añadir un aumento de la susceptibilidad de la población frente a los agentes etiológicos, mediada por condiciones sociodemográficas como el envejecimiento, el incremento de la pobreza, las migraciones², los cambios climáticos y los estilos de vida. La estrategia general en la lucha contra las enfermedades infecciosas en una comunidad se basa en el establecimiento de un sistema de vigilancia epidemiológica y emisión de respuestas correctoras. Este sistema ha de apoyarse en la investigación biomédica aplicada, el entrenamiento de los profesionales sanitarios y la prevención y control de factores de riesgo y causas predisponentes o desencadenantes.

Las políticas y los planes de prevención general deberán tener en cuenta, prioritariamente, los problemas de salud pública planteados por las resistencias terapéuticas, las infecciones provocadas por alimentos y agua, las transmitidas por artrópodos vectores y las producidas por transfusiones, hemoderivados y trasplantes. Así mismo, las enfermedades infecciosas padecidas y transmitidas por inmigrantes⁵ y refugiados², las que importan viajeros de zonas endémicas y las que aparecen en huéspedes inmunodeprimidos han de contar con atención prioritaria.

Desde la perspectiva sanitaria, la inmigración en Canarias podría comportar algunos problemas de salud importables. El tránsito fronterizo de grupos humanos en el mundo occidental, con distinto grado o nivel de desarrollo humano, plantea un desafío a nuestros conocimientos sobre sanidad exterior. Aunque las infecciones predominan entre las enfermedades importadas, el riesgo de contraer estas afecciones se exagera con relativa frecuencia. Entre estas enfermedades importadas de mayor interés para la salud pública, figuran la malaria⁴ (los últimos casos autóctonos en Gran Canaria datan de 1960), la tuberculosis⁶, el sida, la fiebre tifoidea, las parasitosis intestinales⁷ y la hepatitis B.

Las herramientas tradicionales y vanguardistas (como el empleo de vacunas, desinfectantes, insecticidas, rodenticidas y antimicrobianos, además de la práctica de medidas higiénicas personales y sociales) habrán de ponerse en práctica de forma más racional y solidaria para la protección de la población en el campo de la prevención en el siglo XXI. Canarias posee un territorio frágil y vulnerable en la frontera entre dos continentes, y tendrá que afrontar y asumir la responsabilidad de esta ingrata misión pero, salvo circunstancias excepcionales, nuestra salud pública no tiene por qué sentirse amenazada por los inmigrantes ni sus circunstancias sanitarias⁵. En consecuencia, debería realizarse, con carácter preventivo y como medida cautelar, un examen básico de salud a inmigrantes y refugiados procedentes de países en vías de desarrollo⁹. No obstante, ante circunstancias más alarmantes, ¿estaría indicado el cribado sanitario obligatorio de inmigrantes? Tal mecanismo de cribado, en caso de estar justificado, habría de ser respetuoso con los derechos individuales de los inmigrantes y adecuados a las preocupaciones de salud de la comunidad ante esta nueva realidad sanitaria.

Lluís Serra Majem y Juan F. Santana Armas

Área de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.
Sanidad Exterior-Las Palmas.

1. Kamel WW. Health dilemmas at the borders: a global challenge. *World Health Forum* 1997; 18: 9-16.
2. Ackerman LK. Health problems of refugees. *J Am Board Fam Pract* 1997; 10: 337-348.
3. Balanzó X. Enfermedades importadas y medicina de la inmigración. *Aten Primaria* 1991; 8: 527-529.
4. Slutsker L, Tipples M, Keane V, McCance C, Campbell CC. Malaria in East African refugees resettling to the United States: development of strategies to reduce the risk of imported malaria. *J Infect Dis* 1995; 171: 489-493.
5. Weissman AM. Preventive health care and screening of Latin American immigrants in the United States. *J Am Board Fam Pract* 1994; 7: 310-323.
6. Pang SC, Harrison RH, Bearley J, Jegathesan V, Clayton AS. Tuberculosis surveillance in immigrants through health undertakings in Western Australia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 232-236.
7. Muenning P, Pallin D, Sell RL, Chan MS. The cost effectiveness of strategies for the treatment of intestinal parasites in immigrants. *N Engl J Med* 1999; 340: 773-779.
8. Roca Saumell C, Balanzó Fernández X, Fernández Roure JL, Pujol Ribera E, Corachán Cuyás M. Caracterización demográfica, motivos de consulta y morbilidad prevalente en la comunidad de inmigrantes africanos de la comarca del Maresme. *Med Clin (Barc)* 1999; 111: 215-217.
9. Shoop LG. Health based exclusion grounds in United States immigration policy: homosexuals, HIV infection and the medical examination of aliens. *J Contemp Health Law Policy* 1993; 9: 521-544.

Síndrome de linfocitosis CD8 infiltrativo difuso en un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Infección por VIH; Linfocitos CD8.

Sr. Editor: En algunos pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha descrito una proliferación, generalmente policlonal, de linfocitos CD8, que causa linfocitosis en la sangre periférica e infiltración de glándulas salivares y otras vísceras. Los pacientes con este síndrome expresan con frecuencia HLA-DR5, DR6, DR7 y DR2, tienen recuentos más elevados de linfocitos CD4,

presentan menos infecciones oportunistas y una progresión más lenta de la infección por el VIH¹. En algunos casos, se ha descrito una reducción de la infiltración visceral y de la linfocitosis periférica con la administración del tratamiento antirretroviral y glucocorticoides². Se describen la presentación clínica, evolución y respuesta al tratamiento de un paciente con infección por el VIH y síndrome de linfocitosis CD8 infiltrativo difuso.

Varón de 36 años, consumidor de drogas por vía intravenosa, con antecedentes de infección por el VIH y por el virus de la hepatitis C (VHC) desde 1986. En el hemograma en el momento del diagnóstico de la infección, destacaban: leucocitos, $9,2 \times 10^9/l$, con 50% de neutrófilos, 43% de linfocitos y 7% de monocitos. Un 84% de los linfocitos eran T, con un 51% CD8 y 19% CD4 (cociente CD4/CD8, 0,37). El paciente permaneció sin tratamiento antirretroviral hasta julio de 1998, cuando ingresó por afección del estado general. En la exploración física destacaban ictericia, adenopatías laterocervicales, axilares e inguinales bilaterales de 1,5 a 2 cm de diámetro, hepatosplenomegalia (7 cm) y esplenomegalia (6 cm). La cifra de leucocitos era de $7,2 \times 10^9/l$, con un 28% de neutrófilos, 62% de linfocitos y 10% de monocitos. Los linfocitos CD8 eran del 89% ($3,9 \times 10^9/l$), con un 5% de linfocitos CD4 (cociente CD4/CD8, 0,06). En la bioquímica sérica destacaban hiperbilirrubinemia (bilirrubina total, 4,6 mg/dl; directa, 3,5 mg/dl) y AST de 210 U/l. En la tomografía computarizada torácica y abdominal se observaron adenopatías supra e infradiaphragmáticas de tamaño significativo y gran hepatosplenomegalia homogéneas. En la biopsia de una de las adenopatías laterocervicales se constató únicamente una linfadenitis inespecífica. Se realizó una biopsia hepática, que evidenció, junto con signos de hepatopatía crónica, infiltración por linfocitos de aspecto maduro, la mayor parte de ellos CD8. Ante la sospecha de un síndrome de linfocitosis CD8 infiltrativo, se efectuó también una biopsia de glándula salivar, en la que se observó un infiltrado linfoplasmocitario.

Se inició tratamiento antirretroviral triple con zidovudina, 3TC y saquinavir (este último sustituido por ritonavir debido a hiperbilirrubinemia y disminución de linfocitos CD4), junto a prednisona (10 mg/día). Un año después del inicio de la terapia, pudo observarse la desaparición de las adenopatías, reducción en el tamaño de la hepato y la esplenomegalia y una marcada disminución de la linfocitosis en sangre periférica (linfocitos, $1,84 \times 10^9/l$; CD8, $1,5 \times 10^9/l$). En marzo de 2000, el paciente ingresó por disminución del nivel de conciencia, fiebre y descompensación de su hepatopatía crónica. En la exploración destacaban ictericia, hepatosplenomegalia de 4 cm por debajo de ambos rebordes costales, circulación colateral en la pared abdominal y signos de ascitis. La cifra de leucocitos era de $6,8 \times 10^9/l$, con 77% de neutrófilos, 15% de linfocitos (linfocitos CD8, $0,9 \times 10^9/l$) y 8% de monocitos. Pese al tratamiento antibiótico y de la encefalopatía, el paciente falleció tres días después.

A mediados de la década de 1980, comenzó a describirse en algunos individuos infectados por el VIH un síndrome caracterizado por la existencia de linfocitosis CD8 persistente e infiltración linfocitaria de glándulas salivares y otras vísceras¹. La incidencia de este síndrome, denominado síndrome de linfocitosis infiltrativo difuso, es desconocida, aunque según algunas series podría afectar hasta un 4,3% de los individuos positivos para el VIH³. Se da de forma más frecuente en individuos afroamericanos² y se asocia a la expresión de ciertos antígenos de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad, como HLA-DR5 (DRB1*1102), DR6 (DRB1*1301, *1302), DR7 y DR2^{1,2}. Se desconoce el mecanismo patogénico que conduce a la proliferación, casi siempre policlonal, de linfocitos CD8 en estos pacientes, pero se postula que podría ser el resultado de la interacción entre el VIH y los genes que regulan la respuesta inmune en el huésped⁴. La proliferación tisular linfocitaria CD8 se debería a una respuesta inmune inducida por un antígeno, que se-

ría probablemente el propio VIH, como se ha propuesto a partir de la observación de una elevada carga viral e infiltración linfocitaria en nervios periféricos de pacientes con este síndrome⁵. La infiltración tisular provoca aumento de vísceras y otros órganos, que constituye la manifestación clínica fundamental del síndrome. La infiltración de las glándulas salivares, especialmente de las parótidas, es uno de los hallazgos más característicos. Este hecho, unido a la presencia de xeroftalmia, xerostomía y queratoconjuntivitis seca, ha llevado a establecer un paralelismo entre el síndrome de Sjögren y el síndrome de linfocitosis infiltrativo difuso, aunque en este último suelen estar ausentes los anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B⁶. En el enfermo aquí referido, no hubo tumefacción parotídea, aunque en la biopsia se observó infiltración linfoplasmocitaria. La afección visceral en este síndrome es variable; se ha descrito en el pulmón, riñón, aparato digestivo, ganglios linfáticos y sistema nervioso periférico, entre otros^{2,6,8}. Este paciente presentó afección predominante ganglionar y hepática, que se resolvió con la administración del tratamiento antirretroviral y prednisona. Sin embargo, falleció por progresión de la hepatopatía crónica asociada a la infección por el VHC. Se han referido remisiones de la infiltración visceral con tratamiento antirretroviral, prednisona o la asociación de ambos^{2,7,8}. El pronóstico en estos enfermos parece ser mejor que el del resto de los pacientes, ya que la progresión de la infección por el VIH es más lenta, los recuentos de linfocitos CD4 suelen ser más elevados y, generalmente, presentan menos infecciones oportunistas.

*Juan Manuel Sancho^a, Josep Maria Ribera,
Manuel Vaquero^b y Guillem Sirera^c*

Servicios de Hematología, ^aAnatomía Patológica y ^cUnidad de VIH. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.
^bCentre de Transfusió i Banc de Teixits. Badalona.
Universitat Autònoma de Barcelona.

Trabajo financiado en parte con la beca P-EF-99 de la Fundación Internacional José Carreras.

1. Itescu S, Rose S, Dwyer E, Winchester R. Certain HLA-DR5 and -DR6 major histocompatibility complex class II alleles are associated with a CD8 lymphocytic response to human immunodeficiency virus type 1 characterized by low lymphocyte viral strain heterogeneity and slow disease progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 11472-11476.
2. Kazi S, Cohen PR, Williams F, Schempp R, Revelle JD. The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome: clinical and immunogenetic features in 35 patients. *AIDS* 1996; 10: 385-391.
3. Contans J, Ladner J, Dabis F, Brossard G, Commenge D, Leng B et al. Hyperlymphocytosis CD8 au cours de l'infection par le VIH. 63 observations. *Presse Med* 1992; 21: 27-30.
4. Itescu S. Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome in children and adults infected with HIV-1: a model of rheumatic illness caused by acquired viral infection. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 247-250.
5. Berger JR, Simpson DM. The pathogenesis of diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. An AIDS-related peripheral neuropathy. *Neurology* 1998; 50: 855-857.
6. Gherardi RK, Chrétien F, Delfau-Larue MH, Authier FJ, Moulignier A, Roulland-Dussoix D et al. Neuropathy in diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. An HIV neuropathy, not a lymphoma. *Neurology* 1998; 50: 1041-1044.
7. Lesprit P, Fornairon S, Michaut P, Nochy D, Idatte JM, Modai J. Renal involvement in the diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome. *AIDS* 1997; 11: 262-263.
8. Moulignier A, Authier FJ, Baudrimont M, Pialoux G, Belec L, Polivka M et al. Peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus-infected patients with the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Ann Neurol* 1997; 41: 438-445.