

IgA Secretora en saliva de niños infectados por *Giardia lamblia* y en niños controles*

I PARTE

Dres. Isabel Noemí,⁽¹⁾ Clara Retamal,⁽¹⁾ Ernesto Guiraldes,⁽²⁾ Hernán Reyes,⁽¹⁾ Liliana Rebolledo,⁽²⁾ Patricia Muñoz,⁽³⁾ Carmen Gutiérrez,⁽²⁾ Gabriela Mauro.⁽²⁾

SUMMARY

The levels of secretory IgA in spittle was determined by the radial immune diffusion in agar in 77 children parasitized by *Giardia lamblia* and in 146 healthy children.

Up to 4 years old, no important difference was shown among infected children, nor in the healthy ones. From this age on infected children presented average values of secretory IgA highly superior than those of the group "control". There was a notable lack of secretory IgA in 6 infected children, all them symptomatic.

These results are commented in relation to what is already known according to relationships between humoral immunity response and infection by *Giardia lamblia*.

RESUMEN

En 77 niños parasitados por *Giardia lamblia* y en 146 niños controles sanos, fueron determinados los niveles de IgA secretora en saliva por el método de inmunodifusión radial en agar.

Hasta los 4 años no se demostró diferencias significativas entre niños infectados y sanos. A partir de esta edad, los niños parasitados presentaron valores promedios de IgA secretora significativamente superiores a los del grupo control. En 6 niños parasitados, todos sintomáticos, existió una franca deficiencia de IgA secretora.

Estos resultados son comentados en relación a lo que se conoce respecto a las relaciones entre respuesta inmune humoral e infección por *Giardia lamblia*.

En nuestro país, la prevalencia de infección *Giardia lamblia* alcanza cifras que oscilan entre 10-20% en la población general^{1,2,3,4} y de un 20 a un 60% en la población infantil,^{5,6} siendo los niños de corta edad los más afectados. Sin embargo,

*Trabajo presentado al I Simposio Internacional de Parasitología, Stgo. 25-29 de Octubre de 1977.

Financiado por el Servicio de Desarrollo Científico Artístico y de Cooperación Internacional de la Universidad de Chile con el N 123-781.

⁽¹⁾Unidad de Parasitología, Depto. de Salud Pública, Facultad de Medicina, Sede Santiago Oriente. Universidad de Chile.

⁽²⁾Depto. de Pediatría. Facultad de Medicina, Sede Santiago Oriente. Universidad de Chile.

⁽³⁾Unidad de Parasitología. Depto. de Medicina y Preclínicos. Sede Santiago Occidente. Universidad de Chile.

sólo el 55% de los infantes infectados por este parásito presentan sintomatología.⁷

Como explicaciones a este hecho se ha invocado algunos factores inherentes al parásito,⁹ como variabilidad de cepa y carga parasitaria y factores dependientes del huésped, tales como aclorhidria¹⁷ y calidad de la respuesta inmune.⁹

La asociación de Giardiasis severa y/o recurrente con variados síndromes de inmunodeficiencias es un hecho bien establecido.^{9, 18} Entre éstos se incluye déficit selectivo de IgA secretora con o sin déficit asociada de IgA sérica,^{10, 11} las disgamaglobulinemias¹⁴ y las deficiencias combinadas de inmunoglobulinas séricas.^{12, 13, 15}

Por las razones expuestas decidimos estudiar niveles de IgA secretora¹¹ en saliva de niños infectados por *Giardia lamblia* y comparar estos valores con los obtenidos en un grupo control formado por niños sanos.

MATERIAL Y METODO

Entre junio y septiembre de 1977, estudiamos 77 pacientes pediátricos, en los cuales se diagnosticó Giardiasis por examen coproparasitológico seriado (Método de Teleman Modificado).²⁰ Parte de este grupo provino de policlínicos de Pediatría y parte de Jardines Infantiles en los cuales se estaba efectuando encuestas parasitológicas de rutina.

Cada paciente fue sometido a una anamnesis y examen físico detallados. Particular atención se prestó a la presencia de síntomas digestivos: diarrea, dolor abdominal, vómitos y meteorismo. Igualmente se evaluó el estado nutritivo de los pacientes según las curvas de I O W A y se inves-

tigaron antecedentes previos de Giardiasis. Se agruparon estos niños en sintomáticos y asintomáticos según presentasen o no sintomatología. En el primer grupo se incluyó todo niño que presentara diarrea cualquiera fuera su tipo y/o que tuviera dos o más de los síntomas enunciados.

Las edades de los pacientes en estudio fluctuaron entre 11 meses y 14 años y la distribución por sexo comprendió 36 mujeres y 41 hombres.

Se incluyó además un grupo control de 146 niños sanos, cuyas edades fluctuaron entre 3 meses y 14 años, con el objeto de determinar valores normales de IgA secretora en saliva.

En ambos grupos se obtuvo una muestra de saliva (1 ml) sin estimulación parotídea,²¹ la que fue mantenida a -20 C, hasta el momento del análisis.

La determinación de IgA secretora se efectuó según el método de inmunodifusión radial de Mancini,¹⁹ sobre agar al 2,5% y buffer Heremans P.H. 8,6, utilizando antisueros mono-específicos del Instituto Bacteriológico de Chile. Como estándar se utilizó calostro humano de 40 mg%.

RESULTADOS

La determinación de IgA secretora en 146 niños normales entregó valores que muestran una franca tendencia al ascenso con el aumento de la edad. (Tabla N.º 1). Los rangos en las edades extremas fluctuaron entre 9,7 mg% y 22 mg% en niños de 3 a 6 meses y 22,4 mg% y 39 mg% en niños de 6 a 14 años.

Al analizar los valores de IgA secretora hallados en los 77 niños infectados por *Giardia lamblia*, podemos observar que el promedio de los valores va de 16 mg% en niños de 6 a 12 meses a 39 mg% en niños de 6 a 14 años.

Tabla N.º 1

Valores de IgA secretora en saliva (mg.%) de 146 niños normales entre 3 meses y 14 años

EDAD	NUMERO DE NIÑOS	RANGO	PROMEDIO	S.E.M.	INTERVALO DE CONFIANZA DEL PROMEDIO CON 99,7% DE SEGURIDAD.
3-6 MESES	14	3-33	15,8	± 2	9,7-22
6M.1D.-12 MESES	27	4,5-36,4	15,7	± 1,6	10,9-20,5
1A.1D.- 2 AÑOS	27	5,4-49	17,5	± 2,2	10,7-24,2
2A.1D.- 4 AÑOS	31	8,1-49,2	19,9	± 2,0	14 -25,9
4A.1D.- 6 AÑOS	22	10,8-58	22,1	± 2,5	15,4-30,3
6A.1D.-14 AÑOS	25	12,4-62	30,8	± 2,8	22,4-39

De acuerdo al análisis de estas cifras podemos observar que 41 (53,2%) tienen sus valores en el rango normal; 28 (36,4%) los tienen elevados y 8 (10,4%) los tienen disminuidos (Tabla N.º 2).

Al comparar los valores promedio de IgA secretora obtenidos en el grupo control y el grupo infectado por *Giardia lamblia* (Tabla N.º 3) podemos observar que no hay diferencias estadísticamente significativas entre uno y otro en los grupos de edades comprendidos entre 1 y 4 años, pero sí los hay en los niños de 4 a 14 años siendo superiores los valores hallados en los niños infectados en relación al grupo control (Tabla N.º 3).

Al dividir el grupo infectado en aquellos que eran sintomáticos y aquellos que no presentaron sintomatología, observamos que en los segundos el 62,9% tienen sus niveles normales, el 31,4% los

tienen aumentados y un 5,7% los tienen disminuidos. Entre los sintomáticos los porcentajes son 45,2%, 40,5%, y 14,3%, respectivamente. Se puede apreciar que las diferencias entre uno y otro grupo sólo se manifiestan como una tendencia estadística, que en este estudio no alcanza a ser significativa ($P > 0,05$), Tabla N.º 4.

La tabla N.º 5 nos señala el análisis estadístico en relación a la edad de los subgrupos de niños infectados con *G. lamblia*. Se puede observar que entre el grupo asintomático y el sintomático no hay diferencias estadísticas, es decir, son grupos de edades comparables ($P < 0,2$). Lo mismo ocurrió con respecto al estado nutritivo, ya que de los 7 desnutridos incluidos en el trabajo, 4 tuvieron valores normales de IgA secretora, 2 valores elevados y 1 valores disminuidos.

Tabla N.º 2

Valores de IgA secretora en saliva (mg.%) de 77 niños infectados por *Giardia lamblia*

EDAD	NUMERO	RANGO	PROMEDIO	SEM	NUMERO DE PACIENTES CON NIVELES		
					BAJOS	NORMALES	ELEVADOS
6-12 MESES	2	8-24	16	—	1	0	1
1A1D- 2 AÑOS	12	5,6-37,4	21,31	± 2,73	3	4	5
2A1D- 4 AÑOS	27	0-62	23,93	± 2,73	3	18	6
4A1D- 6 AÑOS	16	11,8-47	32,16	± 2,70	1	8	7
6A1D-14 AÑOS	20	23,6-57	39,2	± 2,85	0	11	9
TOTAL			77		8	41	28

Tabla N.º 3

Comparación de los valores promedios de IgA secretora entre los niños normales y los infectados por *Giardia lamblia* por grupos de edad.

EDAD	PROMEDIOS GRUPO CONTROL	PROMEDIOS GRUPO INFECTADO	t	P
3-6 MESES	15,8	—	—	N.C.
6M1D-12 MESES	15,7	16	—	N.C.
1A1D- 2 AÑOS	17,5	21,31	-1,079	>0,1
2A1D- 4 AÑOS	19,9	23,93	-1,192	>0,1
4A1D- 6 AÑOS	22,1	32,16	-2,740	<0,01
6A1D-14 AÑOS	30,8	39,2	-2,116	<0,05

N.C. = No fue calculado por el pequeño número de casos.

M = MESES

D = DÍA

A = AÑOS

Tabla N.º 4

Niveles de IgA secretora en 42 pacientes infectados por *Giardia lamblia* sintomáticos y 35 asintomáticos

NIVELES DE IgA SECRETORA	GRUPOS		TOTAL N	P %
	SINTOMATICOS N %	ASINTOMATICOS N %		
NIVELES BAJOS	6 14,3	2 5,7	8	10,4 N.C.
NIVELES NORMALES	19 45,2	22 62,9	41	53,2 > 0,1
NIVELES AUMENTADOS	17 40,5	11 31,4	28	36,4 > 0,1
TOTAL	42 100,00	35 100,00	77	100,0 > 0,05 <0,1

N.C. = No fue calculado por el pequeño número de casos.

Tabla N.º 5

Relación entre la edad y existencia de sintomatología en 77 pacientes infectados por *Giardia lamblia*

GRUPO	NUMERO	PROMEDIO DE EDAD EN MESES
SINTOMATICO	42	60
ASINTOMATICO	35	56,2

t = 0,4383
P > 0,2

DISCUSION

Los valores normales determinados por nosotros para IgA secretora oscilan entre 9,7 mg% y 22 mg% para niños de 3-6 meses y de 22,4 mg% a 39 mg% en niños de 6-14 años, valores que coinciden con los descritos por Monari y cols. en 1976,²² en su grupo de niños control, aunque son superiores a los hallados por otros autores.^{23, 24} Estas diferencias pueden deberse a que nosotros usamos un suero estándar más específico para IgA secretora (estándar II s de calostro humano).

En relación a los valores de IgA secretora encontrados en el grupo infectado por *Giardia lamblia*, observamos que los promedios en todas las edades (en los que se efectuó la comparación), son superiores en el grupo infectado, pero alcanzan diferencias estadísticamente significativas sólo en las edades superiores a 4 años (Tabla 3).

Jones y Brown²⁶ no encontraron diferencias en los valores de IgA en jugo duodenal entre un grupo control y 10 pacientes con Giardiasis. Estos re-

sultados se asemejan a los que nosotros obtuvimos en pacientes menores de 4 años. Para los valores obtenidos en niños mayores de esa edad no tenemos explicación clara, salvo que ambos grupos procedan de diferentes ambientes y/o que los niños parasitados hayan estado sometidos a un mayor número de infecciones, y ésta sería entonces una evidencia de respuesta inmune frente a la infección.

Sólo en el 10,4% de los niños infectados estudiados hubo niveles bajos de IgA secretora. Esta inmunoglobulina no fue detectable en una paciente desnutrida con antecedente de infecciones múltiples y portadora de un síndrome de malabsorción.

Al desglosar los valores de IgA secretora en los pacientes parasitados, no encontramos diferencias significativas entre los que fueron sintomáticos y los asintomáticos, sólo hallamos una tendencia estadística. Sin embargo, no se pudo explorar esta diferencia en aquellos que tuvieron niveles bajos (6 sintomáticos y 2 asintomáticos,

ver tabla N.º 4), por lo que la respuesta definitiva sólo se obtendrá trabajando con un grupo mayor.

La existencia de *Giardiasis* recidivante y/o severa en pacientes con déficit de IgA secretora ha sido bien documentada en numerosas publicaciones.^{9, 18} Sin embargo, las inmunodeficiencias son relativamente raras en la población general y no harán variar sustancialmente los promedios obtenidos cuando se trabaja con grupos no seleccionados. En nuestro caso, sólo 6 pacientes sintomáticos demostraron tener niveles anormalmente bajos de IgA secretora, pero en un estudio transversal como éste, los efectos de la inmunodeficiencia no pueden ser bien evaluados en toda su magnitud.

Finalmente creemos que a pesar de que las determinaciones de IgA secretora se efectuaron en saliva y no en jugo duodenal, la medición de esta inmunoglobulina en saliva ha sido suficientemente validada, como para cumplir los propósitos de detectar inmunodeficiencias de tipo secretor.³⁰

REFERENCIAS

¹Neghme A., Silva R. Distribución y frecuencia de Enteroparasitosis en Chile. Rev. Serv. Nac. Salud 1: 3-24, 1956.
²Reyes H., Olea M., Hernández R. Enteroparasitosis en manipuladores de alimentos del Area de Salud Oriente de Santiago. Bol. Chile. Parasit. 27: 115-116, 1972.
³Bull F., Oyarce R., Stehr F. Contribución al estudio de la prevalencia de parásitos intestinales en algunas poblaciones de la provincia de Concepción. Bol. Chile. Parasit. 19: 110-114, 1964.
⁴Ramírez y cols. Frecuencia en Chile de las infecciones por protozoos y helmintos intestinales. Bol. Chile. Parasit. 27: 116-118, 1972.
⁵Rubio M. Encuesta enteroparasitológica en el Hospital de Niños Luis Calvo Mackenna, de Stgo. Consideraciones clínicas y epidemiológicas sobre 270 casos. Bol. Chile. Parasit 17: 93-100, 1962.
⁶Pérez C., Vallejos M. Enteroparasitosis infantil en el Area Metropolitana de Salud de Stgo. Rev. Chile. Ped. 48: 161-165, 1977.
⁷Noemí I., Reyes H., Mauro G. Enteroparasitosis en la población infantil del Area de Salud Oriente de Santiago. Rev. Chile. Ped. 45: 454-457, 1974.
⁸Noemí I., Reyes H., Mauro G. Infecciones por enteroparásitos en niños de Sala-Cuna y Jardines Infantiles de 2 Hospitales de Santiago. Rev. Chile. Ped. 46: 50-53, 1975.
⁹Schultz M. *Giardiasis* J.A.M.A. 233: 1383-1384, 1975.
¹⁰Zinneman H., Kaplan A.P. The association of giardiasis with reduced intestinal secretory immunoglobulin A. Dig. Dis. 17: 783-787, 1973.

¹¹Milano A., Lewis R., Lawrence L., Horowitz L. Nodular lymphoid hyperplasia of small intestine and colon with giardiasis. A case with borderline Serum IgA levels. Dig. Dis. 16: 735-737, 1971.
¹²Ament M., Cyrus E., Rubin. Relation of Giardiasis to abnormal intestinal structure and function in gastrointestinal immunodeficiency syndromes. Gastroenterology 216-226, 1973.
¹³Ochs H., Ament M., Scarley O. "X linked agammaglobulinemia. J.A.M.A. 233: 1394, 1975.
¹⁴Hermans P., Huisenga K., Hoffman H., Brown A. Dysgammaglobulinemia associated with nodular lymphoid hyperplasia of the small intestine. Am. J. of Med 40: 78-90, 1966.
¹⁵Towney J., Jordan F.H., Jarrold T., Trubowitz S. The syndrome of immunoglobulin deficiency and pernicious anemia. Am. J. Med. 47: 340-350, 1969.
¹⁶Yardley J., Takano J., Hendrix T. Epithelial and other mucosal lesions of Jejunum in Giardiasis. Bull. John Hopkins Hosp. 115: 389-406, 1964.
¹⁷Martin S. Wolfe. Giardiasis. J.A.M.A. 233: 1362-1365, 1975.
¹⁸Hartog W. Giardiasis. J.A.M.A. 14: 237, 1977.
¹⁹Manclii C., Carobara A., Heremans J. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Int. J. Immunochem. 2: 235-254, 1965.
²⁰Neghme A., Silva R., Artigas J. El laboratorio en el diagnóstico de la amibiasis intestinal. Bol. Chile. Parasit 10: 66-71, 1955.
²¹Brandzoeg D., Fjellanger M.S., and Gjeruldsen S.T. Human Secretory immunoglobulins and salivary secretions from individuals with normal or low levels of serum immunoglobulins. Scand. J. Haematol. Suppl. 12, 1970.
²²Monari M., Sevilla A., Galvez S., Contreras S. Inmunoglobulina A en líquido cefalorraquídeo, suero y saliva de pacientes epilépticos. Neurocirugía 34: 93-102, 1976.
²³Haworth J., Dilling L. Concentration of Aglobulin in serum, saliva, and nasopharyngeal secretions of infants and children. J. Lab. Clin. Med. 67: 922-933, 1966.
²⁴Aarly J.A., Tonder O. Effect of antiepileptics drugs on serum and salivary IgA. Scand. J. Immunol 4: 391-396, 1957.
²⁵Ridley M., Ridley D.S. Serum antibodies and jejunal histology in giardiasis associated with malabsorption. J. Clin. Path. 29: 30-34, 1976.
²⁶Jones E., Brown W. Serum intestinal fluid immunoglobulins in patients with Giardiasis. Dig. Dis. 19: 30-34, 1976.
²⁷Brandborg L., Tankersley C.E., Gottlieb S. Histological demonstration of mucosal invasion by *Giardia lamblia* in man. Gastroenterology 52: 143-151, 1967.
²⁸Moreki R., Parker I.G. Ultrastructural studies of human *Giardia lamblia* and subjacent mucosa, in a subject with steatorrhea. Gastroenterology 52: 151-165, 1967.
²⁹Saha T.K., Ghosh T. Invasion of small intestinal mucosa by *Giardia lamblia* in man. Gastroenterology 72: 402-405, 1977.
³⁰Vinodini R., Raughramulu N., and Bhaskaram C. Secretory IgA in protein caloric malnutrition. Arch. Dis. Child. 51: 871-874, 1976.

Agradecimientos a la Sra. Teresa Segure por la colaboración prestada en el análisis estadístico de este estudio.