Deficiencia de IgA

DR. RICARDO SORENSEN D.*

La deficiencia de IgA es la más frecuente de las alteraciones de inmunidad humoral. Se puede encontrar en personas aparentemente normales, en frecuencias que varían desde 1 en 700 a 1 en 3.000 a más, según distintas encuestas. Además, esta deficiencia se encuentra asociada a las más variadas condiciones patológicas, que se pueden agrupar en 1) Ataxia-telangectasia, 2) infecciones respiratorias y de tracto digestivo, 3) Hipersensibilidad (atopía), 4) Sprue asociado a deficiencia de IgA, 5) mesenquimopatías (lupus y artritis reumatoidea) 6) Hiperplasia linfática y tumores, particularmente linfomas, 7) hem siderosis pulmonar y neumonía descamativa intersticial, hepatitis crónica, tiroiditis, panencefalitis, anemia hemolítica autoinmune, etc. (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

El objeto de la presente comunicación es llamar la atención sobre esta alteración de la respuesta inmune presentando una casuística de 6 pacientes estudiados por nosotros, y que ilustran la variedad de condiciones patológicas relacionadas con deficiencias de IgA. Sólo se ha incluido

los casos en que esta deficiencia era severa, y se encontró en varios controles. La posibilidad de que deficiencias de menor intensidad contribuyan también a causar infecciones a repetición y reacciones de hipersensibilidad será discutida en otra presentación en esta revista (11).

Dos de nuestros pacientes, que hemos estudiado en detalle, serán presentados in extenso, analizando sus manifestaciones clínicas y de laboratorio en base a un modelo de la respuesta inmune en el árbol respiratorio presentada en otro trabajo, (12).

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS. Los hallazgos más importantes en los 6 pacientes analizados se han resumido en la tabla Nº 1. El denominador común está dado por una severa disminución de IgA no acompañada de deficiencia de otras inmunoglobulinas, salvo en el caso Nº 6 que será discutido en detalle. Los valores de inmunoglobulinas están expresados en este cuadro en Unidades Internacionales (13).

TABLA Nº 1
RESUMEN DE 6 CASOS DE DEFICIENCIA IgA.

Paciente	Edad	Diagnóstico	IgG UI	IgM UI	IgA UI
1) M. S. V197	3 m.	Desnutrición			
2) S. A. CM56	3 a.	Moniliasis cutánea	208	150	2
3) M. V. V157	13 a.	Histiocitosis X	276	96	< 1
4) P. L. V49	14 a.	Linfoma	156	124	5
5) A. M. CM52	9 a.	Bronquitis a repetición	344	40	5
6) M. M. T9	9 a.	Artritis Reumatoidea	240	184	< 1
		Infecciones a repetición	28	130	< 1

* Unidad de Inmunología. Depto. Pediatría, Area Oriente, Hospital Calvo Mackenna. Sección Inmunopatología, Instituto Bacteriológico de Chile.

A. M. Paciente Nº 5: Sexo femenino, actualmente 8 años de edad.

Antecedentes familiares. Abuelo materno con lesiones cutáneas en mejillas de aparición fugaz. Padre sano. Madre operada de cáncer ginecológico hace un año. 5 hijos vivos sanos. Uno fallecido en período de RN, ignoran causa. Grupo familiar en buena situación socioeconómica.

Antecedentes personales. Nacida de parto de término el 23-VI-1964. Peso de nacimiento 2.300 grs. Alimentación adecuada. Ha recibido vacunas BCG, mixta y Sabin dos dosis, sarampión y antivariólica, sin presentar reacción a ninguna de ellas. El test de PPD realizado en varias oportunidades fue (—).

Enfermedad actual. Durante los dos primeros años de edad, diarrea y bronquitis a repetición. Posteriormente, frecuentes episodios de faringitis y amigdalitis que a la edad de 6 años motivan la amigdelectomía y adenoidectomía. Después de la intervención quirúrgica comenzó a presentar aumento de volumen de la nariz y mejillas con rubor, dolor, vesiculación y rodete. De estas lesiones se aisló estreptococos B hemolítico por lo que se trató con penicilina, con buenos resultados. La mencionada lesión recidivó en numerosas oportunidades acompañada de fiebre, anorexia, decaimiento lo que indujo a innumerables esquemas terapéuticos con diversos antibióticos: sulfas, penicilina o eritromicina, con resultados positivos por breves períodos de tiempo. Hace un año se agregan poliartalgias de manos, caderas, rodillas, tobillos que le producen claudicación de la deambulación. Ocasionalmente artritis en ambas rodillas. Vista por médico en momentos en que predominaban las artralgiyas y un leve compromiso cardíaco, con antecedentes de una erisipela reciente, diagnóstica Enfermedad Reumática, iniciando tratamiento con penicilina, aspirina y reposo en cama por 6 meses. La VHS estaba elevada y el título de antiestreptolisina elevado (500 Todd). Fue dado de alta sin compromiso cardíaco.

En los últimos meses del año 1971 presentó numerosas recaídas con manifestaciones cutáneas, articulares y alzas febriles hasta 40° C. con compromiso del estado general y VHS elevadas. Todas estas manifestaciones desaparecían espontáneamente.

En la tabla Nº 2 se resumen los principales hallazgos en este paciente. Efectuados los exámenes allí anotados se concluye que se trata de una deficiencia de IgA acompañada de una artritis reumatoidea juvenil, que ha permanecido asintomática en los últimos meses, de manera que no ha requerido tratamiento. Se indicó uso de antibióticos de amplio espectro frente a infecciones sin esperar una evolución favorable espontánea.

TABLA Nº 2

RESUMEN EXAMENES PACIENTE 5: A. M.

DEFENSAS INESPECIFICAS:

Neutrófilos (seriados) normales.
Complemento normal.

INMUNIDAD CELULAR:

Linfocitos (seriados) normales
reacción normal a vacuna BCG.

INMUNIDAD HUMORAL:

IgG (promedio 3 determinaciones) ...	250 U.I.
IgM (promedio 3 determinaciones) ...	132 U.I.
IgA (promedio 3 determinaciones) ...	<1 U.I.
IgA en secreciones ...	<1 U.I.
IgE (test cutáneo) ...	presente
Isoaglutininas normales.	

FENOMENOS AUTOINMUNIDAD:

Células LE: repetidamente negativos.
Anticuerpos anti-nucleares: negativos, ocasionalmente positivos.
Factor Reumatoideo: positivo 1:60 y 1:80 (látex).

INMUNOGLOBULINAS EN PADRES Y HERMANOS:

Normales.

M. M. Paciente Nº 6: Sexo Masculino, actualmente 8 años de edad.

Antecedentes familiares. Padres sanos. 1 hermano fallecido por diarrea a los 23 meses de edad, 1 hermano mayor con amigdalitis a repetición hasta los 8 años edad, actualmente sano. 2 primos maternos de sexo masculino y de sexo femenino, presentan infecciones a repetición, pero no han podido ser estudiados.

Antecedentes personales. Nacido de parto de término en Octubre de 1964. Embarazo normal. Recibió esquema normal de vacunaciones, sin reacciones adversas. Cicatriz BCG normal.

Entre el 2º y 6º año de vida presenta gran número de infecciones, primando las infecciones de la vía respiratoria superior y episodios diarreicos. Esto motivó la administración de antibióticos en incontables ocasiones: el último año antes de ser diagnosticado recibió 15 veces antibióticos de uso general, y de uso tópico en 9 ocasiones. Hace 4 años se diagnosticó una hipogamaglobulinemia en la electroforesis en papel y luego una deficiencia de IgA sérica y secretada acompañada de una deficiencia relativa de IgG (Que causa la

disminución de las gamaglobulinas en la electroforesis en papel).

Por presentar una deficiencia de IgG se inicia un tratamiento con 100 mg. de gamaglobulina por kilo de peso en dosis mensuales, (0,6 ml + Kg.) que se mantiene hasta la fecha. Con esta dosis, que no se ha reflejado en un aumento de los niveles séricos de IgG, el niño ha evolucionado favorablemente hasta la fecha. Ha presentado un promedio de 3 a 5 cuadros febriles al año, en general con manifestaciones de bronquitis o de infección abdominal, que han cedido en los plazos usuales al ser tratados con antibióticos de amplio espectro. El tercer año de tratamiento presentó durante 2 meses una coriza purulenta rebelde al tratamiento con diversos antibióticos según antibiogramas, y que no se ha vuelto a repetir. Actualmente lleva una vida normal. El último año ha presentado sólo 2 cuadros febriles catalogados como gripe, que evolucionaron sin complicaciones a pesar de no haber variado su deficiencia de inmunoglobulinas G y A.

Los niveles de inmunoglobulinas de los familiares de este paciente se resumen en la tabla Nº 3. Destaca que un hermano aparentemente sano tenga valores persistentemente bajos de IgA. Los principales hallazgos de laboratorio se han anotado en la tabla Nº 4 y la evolución de los niveles de inmunoglobulinas en un período de más de dos años se pueden observar en el gráfico Nº 1.

COMENTARIO. En la actualidad no se conocen exactamente los mecanismos por los cuales la deficiencia de IgA lleva a la producción de patolo-

TABLA Nº 3

ANTECEDENTES FAMILIARES-PACIENTE 5 M. M.

	IgG	IgM	IgA
1 padre	740	250	309
2 madre	1.000	240	159
*3 hermano	—	—	—
**4 hermano	1.060	204	50

* Fallecido a los 23 meses de edad.

** Promedio de 3 determinaciones, con 3 meses de diferencia.

TABLA Nº 4

RESUMEN EXAMENES PACIENTE 6 M. M.

DEFENSAS INESPECIFICAS:

Neutrófilos (seriados): normales.
Fagocitosis: Normal.
C Hemolítico: Normal.
C3 (seriado): Normal.

INMUNIDAD CELULAR:

Linfocitos (seriados): normales

INMUNIDAD HUMORAL:

Isoaglutininas anti-B: ausentes
IgA en saliva: ausente.
IgA en líquido sinual: ausente
IgE (test cutáneo) ausente.

BASE HISTOLOGICA:

Adenoides de mucosa nasal con estructura linfática conservada. Ausencia de plasmocitos en los folículos.

Gráfico Nº 1.— Evolución de los niveles de inmunoglobulinas del paciente Nº 6, MM.

gías tan variables como las resumidas en la introducción, y las cuales se ven incrementadas por un caso de histiocitosis en nuestra casuística.

La IgA no capta complemento. Esto permite que pueda neutralizar un antígeno sin causar las reacciones tisulares condicionadas por la acción del complemento. Sin embargo, la unión con el antígeno es suficiente para prevenir la posibilidad de que esto induzca una respuesta inmune más "atrás", del tipo IgE o IgG. Ese es un posible mecanismo que permite explicar la relación entre ausencia de IgA e hipersensibilidad. Su ausencia igualmente facilita el acceso de virus al organismo. Estos virus a su vez podrían ser responsables de la inducción de tumores o de fenómenos de autoinmunidad. Por último, el ingreso masivo de antígenos contenidos en los alimentos (proteínas de la leche por ejemplo) condiciona respuestas inmune en el sistema IgG (precipitinas anti-leche) que podrían ser responsables de los casos de enfermedad celíaca y sprue asociados a deficiencia de IgA.

En la paciente A. M. (Nº 5) la única alteración inmunológica detectable es una deficiencia de IgA, junto a la aparición de autoanticuerpos (factor reumatoideo y anticuerpos antinucleares).

Tiene una reacción normal de IgE cutánea, que si bien no da una información cuantitativa, permite afirmar que tiene IgE, y que no es especialmente sensible a reacciones de hipersensibilidad inmediata (tipo I). Esto podría explicar que clínicamente en ella no se ven cuadros infecciosos de vías respiratorias a tracto digestivo, y que tampoco presenta manifestaciones de hipersensibilidad inmediata a nivel del árbol respiratorio o piel (14).

Las manifestaciones cutáneas de la cara pueden atribuirse a una erisipela, que si bien durante un período prolongado tuvo tendencia a recidivar, siempre respondió bien cuando se trató con un antibiótico adecuado. Esta mayor susceptibilidad podría tener relación con la deficiencia de IgA en la mucosa nasal, aun cuando deben postularse la participación de otros factores que contribuyan a una menor resistencia frente a infecciones. Entre estos pueden consignarse la tonsilectomía y adenoidectomía, en la cual se retira una cantidad importante de tejido linfático, en una paciente con respuesta inmune ya alterada genéticamente.

La causa de la artritis reumatoidea no se conoce, aun cuando se postula un desencadenamiento por un agente infeccioso con especial tropismo por el tejido sinovial. Desconociendo la naturaleza de ésta, se hace también difícil interpretar el papel predisponente que pueda jugar la deficiencia de IgA. Por el momento, éste puede postularse como una deficiente barrera a la penetración de un probable agente infeccioso.

El paciente M. M. (Nº 6) es muy interesante

por cuanto tiene una deficiencia humoral compuesta: ausencia de IgA e IgE, deficiencia parcial de IgG e IgM normal. A pesar de esto último, no es capaz de sintetizar iso anticuerpos anti-B (su grupo sanguíneo es ORh (+)), lo que apunta además hacia una incapacidad de respuesta específica para determinados antígenos. En este paciente fallan las barreras frente a agentes infecciosos y alérgicos (IgA secretada), pero al no tener IgE en las mucosas, tampoco presenta fenómenos de hipersensibilidad inmediata. Esta misma deficiencia de IgE, junto a una menor cantidad de IgG, puede sindicarse como causante de una mayor sensibilidad a infecciones. Podría además proponerse que su incapacidad de responder también con formación de IgG y en algunos casos con IgM lo protege de fenómenos de autoinmunidad como los que presentó la paciente descrita anteriormente.

El tratamiento de este paciente con gamaglobulina, que es una fracción concentrada de suero humano que contiene fundamentalmente IgG, pero que también contiene pequeñas cantidades de IgA e IgM, es discutible. Se inició al conocer los resultados de los electroforesis, que revelaba una hipogamaglobulinemia. Estrictamente, en base a los resultados de la cuantificación de IgG cuyos niveles están en cantidades cercanas al límite mínimo inferior (300 mg%), no había necesidad de indicar gamaglobulina. Se ha descrito además la aparición de anticuerpos anti-IgA en estos pacientes, que pueden causar reacciones adversas al administrar gamaglobulina (15). Estas no se han observado en nuestro paciente después de 4 años de tratamiento. La administración de gamaglobulina no se ha suspendido por la evolución favorable que ha presentado desde que se inició y por la resistencia de los padres a siquiera reducir la dosis.

RESUMEN

Se presentan 6 casos de deficiencia de IgA en niños, 2 de los cuales se discuten en detalle. Destaca la variedad de la patología asociada a la deficiencia de IgA, que incluye infecciones a repetición, hipersensibilidad, mesenquimopatías y tumores. En base a los casos observados se discuten los mecanismos por los cuales esta deficiencia puede condicionar la aparición de distintos cuadros clínicos.

SUMMARY

6 children with IgA deficiency are presented. 2 of them are discussed in detail. The different pathologic conditions associated with this deficiency, including infections, hypersensitivity, mesenchymal diseases and tumors are pointed out. The mechanisms by which IgA deficiency may cause different clinical diseases are discussed.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—*Tomasi, T. B.* Secretory Immunoglobulins. *New Eng. J. Med.* 287: 500, 1972.
- 2.—*Primary Immunodeficiencies.* *Bull. Wld. Hlth Org.* 45: 125, 1971.
- 3.—*Buser, F., Butler, R., and Martin du Pan, R.*: Susceptibility to infection and IgA deficiency in the infant. *J. Pediatrics* 72: 29, 1968.
- 4.—*Tushan, F. S., Zawadzki, Z. A., Vassallo, C. L. and Robin, E. D.* Serum IgA deficiency in a man with desquamative interstitial pneumonia. *Am. Rev. Resp. Dis.* 103: 264, 1971.
- 5.—*Gerson, K. L. Haslam, R. H. A.*: Subtle immunologic abnormalities in four boys with subacute serous panencephalitis. *New Eng. J. Med.* 285: 78, 1971.
- 6.—*Kaufman, H. S., and Hobbs, J. R.*: Immunoglobulin deficiencies in an atopic population. *Lancet*, 2: 1061, 1970.
- 7.—*Amman, A. J., and Hong, R.*: Selective IgA deficiency and Autoimmunity *J. Lab. Clin. Med.* 74: 846, 1969.
- 8.—*Collins-Williams, C., and Lameja, C.*: Deficiency of IgA in Serum and Respiratory Secretions. *Canad. Med. Ass. J.* 99: 1069, 1968.
- 9.—*Claman, H. N., Meville, D. A., Peakman, D., and Robinson, A.*: Isolated severe gamma A deficiency: immunoglobulin levels, clinical disorders, and chromosome studies. *J. Lab. Clin. Med.* 75: 307, 1970.
- 10.—*Good, R. A., and Rodey, G. E.*: IgA Deficiency, antigenic Barriers, and Autoimmunity. *Cellular Immunol.* 1: 147, 1970.
- 11.—*Sorensen, R., Rebolledo, L.*: Las enfermedades del árbol respiratorio vistas por el inmunólogo. *Rev. Chil. Pediatría*, en prensa.
- 12.—*Gallegos, H., Rebolledo, L., Burdach, R., Carmona, A., Sorensen, R.*: Niveles de IgA en bronquitis obstructiva recidivante en lactantes. *Rev. Chil. Pediatría*. Vol. 44, Nº 4. En prensa.
- 13.—*Rowe, D. S., Grab, B., Anderson, S. G.*: An international reference preparation for human serum immunoglobulins G, A and M: content of immunoglobulins by weight. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 46: 67, 1972.
- 14.—*Schwartz, D. P. Buchley, R. H.*: Serum IgE concentrations and skin reactivity to anti-IgE antibody in IgA-deficiency patients, *New Eng. J. Med.* 284: 513, 1971.
- 15.—*Fudenberg, H., Gold, E. Vyas, G. N., Machenzic, M. R.*: Human antibodies to human IgA globulins. *Immunochemistry* 5: 203, 1968.