Deficiencia de IgA: análisis clínico

Dres. Roger Lamas S.**, Juan Quintana**, Liliana Rebolledo** y Ricardo Sörensen***

En estudios efectuados en diferentes países se ha comprobado que 1 x 500 a 1 x 3.000 personas aparentemente normales, presentan déficit de IgA. (1, 3, 5) Los mecanismos genéticos por los cuales se produce esta deficiencia no están bien claros. (4) Se ha descrito su asociación con diversos cuadros clínicos en el niño, siendo los más frecuentemente citados los siguientes: infecciones respiratorias y del tracto digestivo, síndrome de mala absorción, hipersensibilidad (atopia), enfermedades autoinmunes, ataxia-telangiectasia, hiperplasia linfática y tumores, particularmente linfomas, y otras que sería largo enumerar. (1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10)

La presente comunicación tiene por objeto mostrar brevemente un grupo de 18 niños controlados en la Unidad de Inmunología del Hospital Calvo Mackenna, en el período 1973-1975, con variadas manifestaciones clínicas, y en los que comprobó disminución de los niveles de IgA.

MATERIAL Y METODO

Aparte de una anamnesis y examen físico completos, el estudio inmunológico de los

pacientes incluyó los siguientes exámenes de laboratorio: Hemograma (neutrófilos-linfocitos); Bateria inmunológica (cuantificación de inmunoglobulinas y complemento séricos), con estudio familiar en 3 niños; Tests cutáneos de inmunidad celular: PPD + , DNCB (Dinitroclorobenceno), antígeno de Monilia; Fenómenos autoinmunes: AAN (anticuerpos antinucleares), FR (factor reumatoide: prueba de látex y Waaler-Rose), y células LE, exámenes que se efectuaron en 6 pacientes.

De acuerdo con los valores de IgA encontrados, se dividió a los niños en 3 grupos:

- Deficiencia selectiva de IgA: aquellos que tienen menos de 5 mg% de IgA sérica.
- Deficiencia parcial de IgA: los que presentan cifras repetidamente inferiores a las normales para su edad, según determinaciones efectuadas en nuestro medio.
- Deficiencias de IgA asociadas a otras inmunodeficiencias: niños con déficit total o parcial de IgA, en los que se comprobó alguna otra deficiencia, ya sea de la inmunidad humoral o celular.

RESULTADOS

- Deficiencia selectiva de IgA* (Tabla N° 1): comprende 3 niñas con artritis reumatoídea juvenil, 2 de las cuales presentan fenómenos autoinmunes positivos, y un preescolar de 5 años, de sexo masculino, con síndrome nefrótico idiopático.

*Presentado como Relato Oficial en las V Jornadas Anuales de la Sociedad Chilena de Pediatría, Lo Barnechea, 1975.

**Unidad de Inmunología, Hospital Luis Calvo Mackenna.

***Unidad de Inmunología, Hospital Luis Calvo Mackenna y Departamento Inmunología, Instituto Bacteriológico de Chile.

Tabla N° 1

DEFICIENCIA SELECTIVA DE IgA (menos de 5 mg.%)

<i>Nombre</i>	<i>Edad</i>	<i>Sexo</i>	<i>IgM</i>	<i>IgG</i>	<i>IgA</i>	<i>Fen. autoinmunes</i>	<i>Diagnóstico</i>
A. M.	8a.	Fem.	N	N	A	F.R.—1:60 (Látex) 1:80 (") A.A.N. (+) y (—) Cél. L.E. (—)	A.R. juvenil Infecciones a repetición
L. M.	14a.	Fem.	N	N	A	1:100 A.A.N. 1:200 Cél. L.E. (—)	A.R. juvenil Alergia por picaduras de insectos
A. R.	6a.	Fem.	N	N	A		Obs. A.R. juvenil
J. G.	3a.	Masc.	E	N	A		Síndrome nefrótico idiopático

N = Normal E = Elevado A = Ausente

Los exámenes efectuados para evaluar defensas inespecíficas e inmunidad celular en todos ellos, fueron normales.

Como patología asociada encontramos infecciones a repetición en una niña (amigdalitis, faringitis, erisipela prolongada), y alergia por picaduras de insectos en la segunda, sin alcanzar caracteres de gravedad en ninguna de ellas.

En la primera de las mencionadas se encontró además IgA secretora en saliva menor de 1 mg%, IgE presente (test cutáneo), e isoaglutininas normales. Las determinaciones de inmunoglobulinas en sus padres y hermanos fueron normales.

b) *Deficiencia parcial de IgA* (Tabla Nº 2): Este es el grupo más numeroso y comprende 10 niños desde los 5 meses hasta 12 años. Predominan las infecciones respiratorias a repetición (6 niños), 3 niñas escolares presentaban artritis reumatoidea, y una lactante de 6 meses, timectomizada 1 mes antes con diagnóstico de tumor mediastínico y fenómenos compresivos a nivel bronquial y que en la actualidad también presenta infecciones respiratorias altas a repetición, junto a raquitismo resistente a la vitamina A.

En 2 enfermos encontramos elevación de IgG, y en uno, de IgM, que interpretamos como debidas a procesos infecciosos concomitantes.

Al igual que en el grupo anterior, cabe destacar la presencia de fenómenos autoinmunes positivos en las 3 niñas con artritis reumatoidea, y en un lactante de 5 meses con infecciones respiratorias a repetición.

c) *Deficiencia de IgA asociada a otras inmunodeficiencias* (Tabla Nº 3): Incluye 4 niños que tienen en común: el presentar cuadros clínicos abigarrados, con numerosas infecciones a repetición, entre las que predominan las respiratorias, digestivas y urinarias. En los casos de deficiencia asociada de la inmunidad celular, se presentan además infecciones por virus diversos, lamblías y hongos.

Corresponden a los casos más severos de nuestra casuística, y en ellos encontramos

(salvo en el primero) que su patología los ha llevado a un evidente deterioro de su estado general, explicable al revisar diagnósticos que figuran en la Tabla. A este respecto, cabe consignar que la paciente asignada M. N., es la única desnutrida de los tres grupos, y estaba catalogada como tal desde antes del inicio de sus cuadros infecciosos a repetición.

DISCUSION

Se conoce el papel neutralizante de la IgA frente a los virus y a ciertos antígenos extraños, especialmente proteínas de la alimentación, existiendo actualmente también evidencias de que actuaría contra bacterias a través de la vía alterna de activación del complemento. Además, estimula la fagocitosis por parte de los monocitos. (2)

Según vemos en la Tabla Nº 4, la deficiencia de IgA a nivel de secreciones y en el suero, puede condicionar la existencia de patología local o sistemática, la cual se expresaría de diversas maneras, de acuerdo con el tipo de respuesta provocada por la penetración del agente patógeno.

Por ser una inmunoglobulina predominante a nivel de secreciones externas, observamos que su déficit redundaría en muchos casos en infecciones de órganos o sistemas en cuya pared existe síntesis de ella (infecciones respiratorias, digestivas, urinarias).

Hay numerosas publicaciones en relación con los diversos cuadros descritos en asociación con deficiencias de IgA y sus posibles mecanismos patogénicos, (1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10) por lo cual no entraremos en más detalles a este respecto. Sólo pretendemos hacer notar ciertos hechos que se desprenden del análisis de los enfermos presentados.

En primer lugar, vemos que de acuerdo con la teoría de Cooper sobre el orden ontogénico y filogénico de desarrollo de las inmunoglobulinas, a saber:

IgM —> IgG —> IgA.

en todos los casos analizados se cumple esta secuencia, ya que encontramos IgA disminu-

Tabla N° 2

DEFICIENCIA PARCIAL DE IgA

Nombre	Edad	Sexo	IgM	IgG	IgA	Fen. autoinmunes	Diagnóstico
G.T.	5 m.	Masc.	N	N	D	A.A.N. 1:200	Inf. respiratorias a repetición
M.C.M.	6 m.	Fem.	N	E	D		Timectomizada Inf. respiratorias a repetición Raquitismo
V.S.Z.	11 m.	Fem.	E	N	D		Inf. respiratorias a repetición Inf. urinaria
M.O.	11 m.	Fem.	N	E	D		Bronquitis obstruct. recidivante
P.E.	15 m.	Masc.	N	N	D		Inf. respiratorias a repetición
M.M.	20 m.	Masc.	N	N	D		Inf. respiratorias a repetición
M.T.	21 m.	Fem.	N	N	D		Inf. respiratorias a repetición (6 bronconeumonías)
V.S.S.	8a.	Fem.	N	N	D	A.A.N. 1:100	A.R. juvenil
E.P.	9a.	Fem.	N	N	D	A.A.N. (—) W.R. 1:32 F.R.	A.R. juvenil Inf. urinaria
A.B.	12a.	Fem.	N	N	D	Látex 1:40 A.A.N. 1:100 W.R. (—)	A.R. juvenil

N = Normal E = Elevada D = Disminuida

da o ausente con IgM e IgG normales, y en 2 casos, IgG e IgA disminuidas, con IgM normal. No vemos la situación contraria, es decir, IgM o IgG disminuidas con IgA normal. Asimismo, en los casos que se determinó IgA secretora en saliva, la encontramos disminuida, al igual que la IgA sérica. No hemos observado deficiencias de IgA secretora en presencia de IgA sérica normal.

Un hecho muy llamativo es la frecuente asociación de la deficiencia de IgA con fenómenos autoinmunes positivos, la que ocurre según algunos autores aproximadamente en

un 40% de los casos. (8) En nuestros niños, de 6 investigados, todos presentaron algún tipo de reacción positiva. De éstos, 5 corresponden a niñas con diagnóstico de Artritis Reumatoídea, 2 de las cuales tuvieron Factor Reumatoideo positivo, el que es muy raro de encontrar en los casos de AR juvenil no asociada a esta inmunodeficiencia. Por ello, es recomendable investigar fenómenos de autoinmunidad en todos los niños con deficiencia de IgA, y hacer un seguimiento a largo plazo de los casos positivos.

Tabla N° 3

DEFICIENCIA DE IgA ASOCIADA A OTRAS INMUNODEFICIENCIAS

Nombre	Edad	Sexo	Def. inespecíficas		Inmun. celular		Inmun. humoral			Diagnóstico
			Neutrof.	Complem.	Linfo.	Test Cut.	IgM	IgG	IgA	
M.M.	5a.	Masc.	N	N	N	PPD (+)	N	D	A	Infecciones a repetición Deficiencia inmunidad humoral compuesta *
G.M.	5a.	Masc.	N	N	N	PPD (+)	N ó D	D	D	Leucemia aguda linfoblástica Infecciones a repetición ** Síndrome de malabsorción Hepatitis crónica activa Deficiencias inmunidad humoral
G.P.	10a.	Fem.	N	N	N	PPD (—) Monilia (—) INCB (—)	N	E	A	Infecciones respiratorias a repetición *** Bronquiectasias bilaterales Deficiencia inmunidad celular y Deficiencia IgA
M.N.	5 m.	Fem.	N	N	N	PPD (—) Monilia (—) DNCB (—)	N	N	A	Infecciones a repetición **** (Diarrea — Inf. urinaria — Otitis media aguda) Moniliasis

N = Normal D = Disminuida A = Ausente E = Elevada.

*Se encontró además deficiencias de IgA secretora en saliva y líquido sinusal, ausencia de Isoaglutininas anti-B y test cutáneo para IgE(—). Ausencia de plasmocitos en folículos linfoides adenóides. Un hermano de este paciente presentó IgA disminuida en forma persistente.

**Bronquitis. Infección urinaria — Diarrea — Parotiditis (2) — Varicela — Herpes zóster (2) — Lambliasis — Balanitis.

***Presentó también ausencia de IgA secretora en saliva.

****Paciente desnutrida con infecciones recurrentes durante todo el primer año de vida.

DEFICIENCIA DE IgA

Tabla N° 4

Modificado de Tomasi, Th. B., New Eng. J. Med. Vol. 287 N° 10, Sept. 7, 1972.

Esto tiene su apoyo también en lo informado por algunos autores extranjeros, que muestran series clínicas de adultos con déficit de IgA, en los que predominan las enfermedades autoinmunes.

La evolución de estos niños es variable, según el tipo de deficiencia que presentan, apreciándose que, salvo excepciones, no es grave en los casos puros, adquiriendo mayor gravedad cuando se asocia a otros déficits de la inmunidad humoral o celular.

Aunque no tenemos un seguimiento adecuado de todos ellos, en algunos se aprecia tendencia a la mejoría clínica conjuntamente con la normalización de los niveles de IgA. Este es el caso de EP (Tabla Nº 2), portadora de una AR poliarticular con FR (+), la cual está actualmente asintomática y con IgA normal.

Creemos también de interés investigar los parientes de niños afectados por esta deficiencia, ya que se describe una mayor incidencia familiar de esta alteración (1,4). En nuestra serie, esta investigación se efectuó en 3 casos, siendo positiva en 1 de ellos (MMZ, Tabla Nº 3; presenta 1 hermano con IgA persistentemente disminuida y una prima con deficiencia parcial e infecciones a repetición, VSZ, Tabla Nº 2).

Respecto al tratamiento, es bien conocida la ineficacia de la gammaglobulina, e incluso sus riesgos, ya que posee sólo una mínima fracción de IgA, la cual puede desencadenar fenómenos de hipersensibilidad por anticuerpos anti-IgA. Se usó en 2 casos de nuestra casuística, ambos con deficiencia combinada de la inmunidad humoral (IgG e IgA disminuidas), sin presentar problemas. En todos los otros casos, el tratamiento se limitó al de las enfermedades intercurrentes. En el caso de los niños con infecciones a repetición en los 2 primeros años de vida, se debe tratar de evitar el uso precoz e indiscriminado de antibióticos, logrando de esta manera que la infección por sí misma se convierta en el mejor estímulo para el desarrollo del sistema inmune.

SUMMARY

18 children with IgA deficiency are presen-

ted. The clinical and immunological findings allow to group them into three categories:

- 1) Selective IgA deficiency with IgA levels below 5 mg%. 3 out of 4 patients belonging to this group had a rheumatoid arthritis, and one a nephrotic syndrome. 2 out of the 3 children with arthritis had demonstrable autoimmune phenomena. The evolution of the arthritis was benign in the three cases. These children did not have an important tendency to present respiratory and digestive infections.
- 2) Partial IgA deficiencies with levels of IgA respectively below the normal value, but over 5 mg%. These were usually children under 2 years of age, with frequent infections of the upper respiratory tract. (7 out of 10). The older children belonging to this group were diagnosed after 8 years of age, all having a rheumatoid arthritis with detectable autoimmune phenomena, and also with benign evolution.
- 3) IgA deficiency associated with other immunodeficiencies: partial IgG-deficiency (2 cases) or cellular deficiencies as detected by negative skin test for PPD, monilia and DNCB. This group presented very frequent respiratory and digestive infections, and, in one case, acute lymphoblastic leukemia and chronic active hepatitis.

REFERENCIAS

1. Stiehm, E.R. and Fulginiti, V. A.: Immunologic disorders in infants and children W.B. Saunders Company, 1973.
2. Tomasi, Th. B.: N. Engl. J. Med. 287: 500, 1972.
3. Primary Immunodeficiencies. Bull. Wld. Org. 45: 125, 1971.
4. Grundbacher, F.J.: J. Med. Genet. 9: 344, 1973.
5. Sörensen, R.: Rev. Chil. Ped. 44: 225, 1973.
6. Claman, H.N. et al.: J. Lab. Clin. Med. 75: 307, 1970.
7. Buser, F. et al.: J. Pediat. 72: 29, 1968.
8. Amman, A.J. and Hong, R.: J. Lab. and Clin. Med. 74: 846, 1969.
9. Taylor, B. et al.: Lancet 2: 111, 1973.
10. Savilahti, E. et al.: Arch. Dis. Child. 46: 665, 1971.