

Caracterización clínica e inmunológica de pacientes sintomáticos con deficiencia de inmunoglobulina A

Clinical and immunological characterization of symptomatic patients with immunoglobulin A deficiency

Jacqueline Díaz Luis ^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1778-211X>

Consuelo Macías Abraham ² <https://orcid.org/0000-0001-5484-096X>

¹ Hospital General Docente “Capitán Roberto Rodríguez Fernández”, Morón, Cuba,

² Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba

*Autor para correspondencia (jacquelinediaz301@gmail.com)

RESUMEN

Introducción: La deficiencia de inmunoglobulina A (IgA) es una inmunodeficiencia primaria, con déficit predominante en la producción de anticuerpos, ya sea total o parcial. Se asocia con infecciones recurrentes y coexiste con alergias, enfermedades autoinmunes y neoplasias.

Objetivos: Caracterizar las formas clínicas, las enfermedades asociadas y otros trastornos en el sistema inmunitario presentes deficiencia de IgA.

Método. Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, que analizó la frecuencia e intensidad de enfermedades infecciosas y no infecciosas, y los resultados de exámenes de laboratorio realizados durante 6 años en 60 pacientes con esta inmunodeficiencia.

Resultados. La mayoría de los pacientes tenía deficiencia parcial (43 casos, el 71,7 %). Se corroboró susceptibilidad a las infecciones recurrentes: virales (41,6

%), bacterianas (40 %) y giardiasis (35 %); hubo asociación con alergias (asma bronquial en el 38 %) y enfermedades autoinmunes (6,7 %). Se constató disminución de poblaciones linfoides: linfocitos T CD45+CD3+CD4+ en siete casos (11,7 %), linfocitos B CD45+CD3-CD19+ en 16 (26,7) y células NK CD45+CD3-CD56+CD16+ en tres (5 %); y disminución significativa de las células B en la deficiencia absoluta de IgA. Se diagnosticaron 59 casos con déficit selectivo y uno con disminución de los anticuerpos específicos (anti-TT).

Conclusiones. La deficiencia de IgA parcial prevaleció en esta serie de casos, el cuadro clínico fue heterogéneo, caracterizado por infecciones recurrentes y alergias, en algunos coexistieron enfermedades autoinmunes. La existencia de disminución en las poblaciones de linfocitos, sugiere que los pacientes deben ser monitoreados de forma periódica.

Palabras clave: inmunoglobulina A; infecciones recurrentes; inmunodeficiencia; enfermedades autoinmunes

ABSTRACT

Introduction: Immunoglobulin A (IgA) deficiency is a primary immunodeficiency, with a predominant deficit in antibody production, either total or partial. It is associated with recurrent infections and coexists with allergies, autoimmune diseases and neoplasia.

Objectives: To characterize the clinical forms, associated diseases and other disorders in the immune system present with IgA deficiency.

Method. A retrospective descriptive study was carried out, which analyzed the frequency and intensity of infectious and non-infectious diseases, and the results of laboratory tests performed during 6 years in 60 patients with this immunodeficiency.

Results. The majority of patients had partial deficiency (43 cases, 71.7%). Susceptibility to recurrent infections was confirmed: viral (41.6%), bacterial (40%) and giardiasis (35%); there was an association with allergies (bronchial asthma

in 38%) and autoimmune diseases (6.7%). A decrease in lymphoid populations was observed: CD45+CD3+CD4+ T lymphocytes in seven cases (11.7%), CD45+CD3-CD19+ B lymphocytes in 16 (26.7) and CD45+CD3-CD56+CD16+ NK cells in three (5%); and a significant decrease in B cells in absolute IgA deficiency. 59 cases were diagnosed with selective deficiency and one with a decrease in specific antibodies (anti-TT).

Conclusions. Partial IgA deficiency prevailed in this series of cases, the clinical picture was heterogeneous, characterized by recurrent infections and allergies, and autoimmune diseases coexisted in some. The existence of a decrease in lymphocyte populations suggests that patients should be monitored periodically.

Keywords: immunoglobulin A; recurrent infections; immunodeficiency; autoimmune diseases

Recibido: 26/03/2023

Aceptado: 05/07/2023

Introducción

La deficiencia de IgA (DIgA) fue descrita en 1961 en un paciente con ataxia telangiectasia, es la más común entre las inmunodeficiencias primarias (IDP) y se incluye en el grupo de defectos predominante de anticuerpos.⁽¹⁾ La patogenia exacta se desconoce, la enfermedad tiene naturaleza heterogénea y pueden involucrarse diferentes etiologías; se asocia a un defecto intrínseco del linfocito B, anormalidades de la célula T y el deterioro en las redes de citocinas. El defecto intrínseco de la célula B se caracteriza por dificultad en el cambio de isotipo o alteraciones en la maduración de los linfocitos B productores de IgA, ya sea por errores estructurales a nivel genético o en el proceso de transcripción, defectos en los linfocitos TCD4+ o por la actividad excesiva de linfocitos T supresores.⁽²⁾

La DIgA se presentan como un síndrome heterogéneo y clínicamente variable, que se diagnostica de manera casual en un paciente asintomático o en pacientes con infecciones respiratorias recurrentes, enfermedades gastrointestinales, alérgicas, autoinmunes y malignidad. Los pacientes pueden tener complicaciones como: inflamación crónica de la mucosa nasal, sinusitis y bronquiectasia, con el consecuente deterioro de la función respiratoria, diarrea crónica y síndrome de malabsorción intestinal.⁽²⁾

Las alergias son más comunes entre los individuos con DIgA que en la población general. Los tipos de alergias pueden variar entre estos pacientes, no obstante, existe una relación más directa con el asma bronquial. Se postula que el asma puede ser más grave y responder menos a la terapia si se asocia a esta IDP. Otras enfermedades alérgicas pueden ser: dermatitis atópica, rinitis alérgica, urticaria y alergia a medicamentos y alimentos. Las enfermedades autoinmunes se presentan entre el 7 y 36 % de los pacientes deficientes de IgA, la presencia de autoanticuerpos se detecta en más del 40 %.^(2,3)

El diagnóstico de la DIgA se establece según los criterios definidos en el registro de Sociedad Europea de Inmunodeficiencias, que en el caso de la DIgA la clasifican como:

- *déficit completo*: concentración de IgA inferior a 0,07 g/L y normales o altas de IgG e IgM, edad superior a los 4 años, descartadas otras causas de inmunodeficiencias y;
- *con déficit probable (parcial)*: concentración de IgA al menos 2 desviaciones estándar por debajo de los valores normales para la edad, IgG e IgM normales o altos, edad mayor de 4 años y descartadas otras causas de inmunodeficiencias.

Otros criterios incluyen tener al menos uno de los elementos siguientes: incremento de la susceptibilidad a las infecciones, manifestaciones de autoinmunidad, algún miembro de la familia con IDP, anticuerpos contra antígenos específicos normales o disminuidos.⁽⁴⁾

Teniendo en cuenta que la deficiencia de IgA es la IDP más frecuente entre los pacientes con sospecha de inmunodeficiencia asistidos en la consulta provincial de inmunología de Ciego de Ávila (1 de cada 101 paciente); se realizó el análisis de los expedientes clínicos de pacientes con DIgA para caracterizar la forma clínica de presentación, las enfermedades asociadas y la presencia de alteraciones inmunitarias.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo longitudinal retrospectivo, en el que se revisaron 60 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de DIgA, lo que permitió obtener información suficiente para describir variables demográficas (edad y sexo), clínicas (frecuencia e intensidad de las infecciones, presencia de enfermedades asociadas) e inmunológicas (poblaciones linfocitarias por citometría de flujo, ⁽⁵⁾ inmunoglobulinas séricas por el método de inmunodifusión radial simple ⁽⁶⁾ y anticuerpos contra antígenos proteicos de toxoide diftérico (TD) y toxoide tetánico (TT) mediante un ensayo inmunoenzimático de adsorción (ELISA).⁽⁷⁾

De la estadística descriptiva se utilizaron las medidas de resumen para variables cualitativas y cuantitativas (valores absolutos y porcentajes) y la prueba no paramétrica Chi cuadrado de Pearson (variante de corrección por continuidad de Yates) para la tabla de 2x2.

Resultados

La edad mínima de los pacientes con DIgA fue de 5 años, mientras que la máxima fue de 49 años. En la tabla 1 se muestra la distribución de los pacientes según la edad, sexo y características clínicas. La mayoría de los pacientes (81,6 %) tenían infecciones recurrentes respiratorias, ya que manifestaron tres o más enfermedades infecciosas cada año, en distintas localizaciones anatómicas,

con una evolución más prolongada de lo habitual y una respuesta deficiente a los antibióticos orales, algunos casos requirieron hospitalización por complicaciones o secuelas de las infecciones.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con deficiencia de IgA

Características		Nº	%
Edad	5-10 años	35	58,3
	≥11 años	25	41,6
Sexo	Femenino	27	45
	Masculino	33	55
Presentación clínica	Infecciones virales respiratoria recurrente	25	46,1
	Bronconeumonía	24	40
	Giardiasis	21	35
	Infección parasitaria intestinal recurrente	17	28,3
Enfermedades asociadas	Asma bronquial persistente	23	38,3
	Otras alergias	23	38,3
	Enfermedades autoinmunes	4	6,7

Las enfermedades autoinmunes identificadas fueron artritis reumatoide, vitíligo, y trombocitopenia autoinmune. Los datos de la tabla 1 muestran varios tipos de enfermedades alérgicas en esta serie de casos, el asma bronquial fue la más frecuente, se diagnosticó en 23 casos y ocasionó crisis agudas persistentes; la rinitis alérgica y la dermatitis atópica se asociaron a esta inmunodeficiencia en siete casos, cada una.

La forma clínica de presentación que predominó fue la deficiencia parcial (43 casos, 71.6 %) y el resto, 17 casos (28.3 %) tenían una deficiencia total. Las alteraciones inmunológicas detectadas en los pacientes con DIgA fueron: disminución de los linfocitos T CD4+ en 7 pacientes; las células B CD19+ (>1 %) en 16 casos (26,6 %) y las células asesinas naturales (NK) en tres (5 %) (tabla 2). Por otra parte, los anticuerpos anti-TT y anti-TD estaban bajos en un paciente (1,6 %), por debajo de los considerados como protectores para estas enfermedades (> 0.1 IU/mL). Acorde a este resultado, el 98,3 % (59/60) de los casos mostró una deficiencia selectiva de IgA y el 1,6 % (1/60) una deficiencia

asociada con déficit funcional de la respuesta. Estos tipos de anticuerpos en un suero basal o prevacunal, permiten valorar la persistencia de niveles protectores y son de gran valor para estudiar la inmunocompetencia humoral, al estar comprometido el componente humoral de la respuesta inmune.⁽⁷⁾

Tabla2. Alteraciones inmunológicas en los pacientes con deficiencia de IgA (DIgA)

Alteraciones inmunológicas	Nº	%
DIgA completa	17	28,3
DIgA parcial	43	71,6
DIgA con linfocitos T CD4+ bajos	7	11,6
DIgA con linfocitos B CD19 bajos	16	26,6
DIgA con células NK disminuidas	3	5
Anticuerpos anti-TT y anti-TD bajos	1	1,6

Los resultados del análisis de los linfocitos B en los pacientes según la forma clínica de presentarse esta IDP se muestran en la tabla 3; existieron diferencias significativas ($p=0,010$) en cuanto a los linfocitos B, cuando la DIgA fue completa o parcial.

Tabla 3. Análisis de las células B CD45+CD3-CD19+ en la deficiencia de IgA

Linfocitos B CD45+CD3-CD19+	Deficiencia de IgA				p
	Completa		Parcial		
	Nº	%	Nº	%	
Disminuido	9	52,9	7	16,3	0,010
Normal	8	47,1	36	83,7	
Total	17	100,0	43	100,0	

Discusión

Las características de poblaciones deficientes de IgA en diversos países evidencian que no hay diferencias de prevalencia entre mujeres y hombres.⁽⁸⁾ Similar a este estudio, una historia de enfermedades infecciosas respiratorias recurrentes se informan por Quintero y cols.⁽⁹⁾ en niños con DIgA y De Oliveira y cols.⁽¹⁰⁾ en 39 pacientes, porque al estar baja o ausente la IgA sérica, disminuyen las funciones efectoras y reguladoras de esta inmunoglobulina. La IgA sérica baja o ausente ocasiona menor transporte de IgA a las superficies mucosas, y esto predispone a que penetren microorganismos a través de los epitelios, ocurran enfermedades infecciosas y procesos inflamatorios locales y sistémicos.⁽¹¹⁾

La DIgA, las enfermedades autoinmunes y las alergias pueden coexistir en el mismo individuo.^(10,12) Los trastornos alérgicos pueden ser la manifestación clínica inicial y se plantea que son diversas las alergias que pueden coexistir con esta IDP, existe una prevalencia más alta de esta inmunodeficiencia en pacientes con alergias con respecto a poblaciones sanas.⁽¹⁰⁾ La alta frecuencia de alergias en la DIgA se debe que se pierde el mecanismo de exclusión inmune de la mucosa, lo que pudiera favorecer la absorción, con mayor rapidez, de proteínas alergénicas y facilitar la formación de la inmunoglobulina E.⁽¹¹⁾

El riesgo de coexistencia de enfermedad autoinmune y DIgA, se basa en factores genéticos, como la expresión de ciertos haplotipos de antígenos de histocompatibilidad A1-B8-DR3; que esté comprometido el mecanismo de tolerancia a los antígenos propios, específicamente por disminución de los mecanismos que median los linfocitos T reguladores (Treg) y los linfocitos B de memoria y porque se afecta la acción antiinflamatoria de la IgA, en especial la regulación de la respuesta celular de quimiotaxis, fagocitosis mediada por la

IgG e inhibición de los linfocitos Th17.^(13, 14) La disminución de linfocitos T CD45+CD3+CD4+ en algunos pacientes del estudio, es consistente con lo que informan Bezrodnik y cols.,⁽¹⁵⁾ al identificar 15 casos con disminución de los linfocitos T CD4+, en una muestra de 38 pacientes, a expensa de los linfocitos Treg, lo que concuerda con los resultados de Soheili y cols. en 26 pacientes.⁽¹⁶⁾ Las células Treg tienen funciones específicas en la síntesis de la IgA y su deficiencia es uno de los mecanismos involucrados en la etiopatogenia de la DIgA.^(2,4) La disminución de las células NK que se identificó en los pacientes del presente estudio, coincide con los hallazgos de Bezrodnik y cols.⁽¹⁵⁾ En la DIgA puede presentarse la disminución de las células B de memoria (CD19+CD27+IgD+) y se informa que el número de células B de memoria es normal en la deficiencia parcial.^(17,18) La disminución de los linfocitos B CD45+CD19+ en los casos del estudio, pudo ocurrir a expensa de las células B de memoria, lo que constituye un factor predisponente para progresar a una inmunodeficiencia común variable.^(14,17) Es importante el diagnóstico temprano y mantener controles periódicos para identificar y tratar las enfermedades que coexisten, evitar las complicaciones y diagnosticar la progresión a otro tipo de inmunodeficiencia.^(14,17,19) En síntesis, la forma clínica con déficit parcial fue predominante en los pacientes; se presentaron cuadros clínicos heterogéneos, con predominio de las infecciones recurrentes del sistema respiratorio y del tracto gastrointestinal; alta prevalencia de alergias y en algunos casos coexistieron enfermedades autoinmunes. Los bajos niveles de poblaciones de linfocitos identificadas, sugieren la necesidad de realizar controles periódicos a los pacientes con DIgA, para detectar posibles complicaciones y la progresión a otro tipo de IDP.

Referencias bibliográficas

1. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Gaspar HB, Chatila T, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. J Clin

- Immunol. 2018; 38(1):129-43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0465-8>
2. Franco G, Pelaez S RG, Trujillo CM, Rojas JL, Correa N, Franco JL.
Deficiencia selectiva de inmunoglobulina A: manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio y diagnóstico preciso. Medicina, 2020; 34(1):64–73. Doi: <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.34.1.6>
 3. García DA, Macías AP, Pérez L, Rodríguez MB, Albores YF, Tlacuilo A, et al.
Características clínicas de las inmunodeficiencias primarias en niños de un hospital de tercer nivel. Rev Alerg Mex. [citado 28/02/23] 2020; 67(3):202-213 <https://www.scielo.org.mx/pdf/ram/v67n3/2448-9190-ram-67-03-202.pdf>
 4. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019; 7(6):1763-1770. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.02.004>.
 5. Marsán V, del Valle L, Díaz G, Macías C. Metodología y Aplicación de la citometría de flujo para el inmunofenotipaje de la leucemia aguda. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2015 [citado 09/12/22]; 31(3).
Disponible en:
<https://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/313/183>
 6. Montes N. Técnicas de inmunodiagnóstico. Madrid: SÍNTESIS SA; 2018.
[citado 28/12/22] Disponible en:
<https://www.sintesis.com/data/indices/9788491711452.pdf>
 7. Ochoa RF. Técnicas inmunoenzimáticas en el desarrollo clínico de vacunas. La Habana: Finlay; 2013. [citado 28/02/20] Disponible en:
https://www.paho.org/cub/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=casas-editoriales&alias=742-pubfinlay-librotecinmunoparaeclinvacunas2012&Itemid=226

8. Urbonas V, Sadauskaite J, Cerkauskiene R, Kaminskas A, Mäki M, Kurppa K. Population-based screening for selective immunoglobulin A (IgA) deficiency in Lithuanian children using a rapid antibody-based fingertip test. *Med Sci Monit.* 2016;22:4773-8. doi: <https://doi.org/10.12659/msm.898269>
9. Quintero Ch J, Candebat CS, Reguero CA, Reina CRC, Riverón G RM. Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes pediátricos con deficiencia selectiva de Inmunoglobulina A. 16 de Abril. 2021 [citado: 20/02/23]; 60 (281):e1364. Disponible en: http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_4/article/view/1364
10. De Oliveira FA, Mosca T, Santos MC, Carvalho W. Manifestaciones clínicas de la deficiencia de IgA. *Rev Alerg Mex.* 2017 [citado 09/12/19]; 64(1):34–9. Disponible en: <https://www.redalyc.org/jatsRepo/4867/486755082005/486755082005.pdf>
11. CITOLAG. IgA - Inmunoglobulina. [citado 02/07/23]. Disponible en: http://citolag.com.br/Man_1.pdf
12. Berrón RL. Enfermedades autoinmunitarias en pacientes con inmunodeficiencia común variable. *Rev Alerg Mex.* 2021;6(1):48-64. DOI: <https://doi.org/10.29262/ram.v68i1.894>
13. González M, Addine B, Pérez L, Viamonte O, Marrón R. Enfermedades autoinmunes asociadas a inmunodeficiencias primarias. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2023 [citado 02/07/23]; 39:e1766. Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1766>
14. Cheraghi T, Aghamohammadi A, Mirminachi B, Keihanian T, Hedayat E, Abolhassani H, et al. Prediction of the evolution of common variable immunodeficiency: HLA typing for patients with selective IgA deficiency. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2014 [citado 18/11/16]; 24 (3):198–200. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol24issue3/7-15.pdf>
15. Bezrodnik L, Di Giovanni D, Ginaca A, Krasovec S, Menard D, Carabajal P, et al. Evaluación clínica e inmunológica de 90 pacientes con deficiencia

- selectiva de inmunoglobulina A. Arch Argent Pediatr. 2003 [citado 09/12/19]; 101(5):375–81. Disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/archivos/2003/arch03_5/375-381.pdf
16. Soheili H, Abolhassani H, Arandi N, Khazaei HA, Shahinpour S, Hirbod-Mobarakeh A, et al. Evaluation of natural regulatory T cells in subjects with selective IgA deficiency: From senior idea to novel opportunities. Int Arch Allergy Immunol. 2013 [citado 20/12/19]; 160(2):208-14. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/339867>
17. Fernández C, Roxo JP, Marina SC, Juan CAB, Felipe MB, Deysi LAF, et al. Phenotypic IgA Defeat (SIgAD) or Probably (PIgAD) and Related Diseases Associations during 4 years of Research in Latin-American Kids. J Clin Immunol Res. 2018 [citado 10 sept 2019]; 1(1): 1-12. Disponible en: https://www.scitechnol.com/peer-review/phenotypic-iga-deficit-sigad-or-probably-pigad-and-related-diseases-associations-during-4-years-of-research-in-latinamerican-kids-TaqP.php?article_id=7828
18. Alonso VA., Candelaria GB., Valdés LL. Inmunodeficiencias Primarias: un reto para la inmuno-genética. Rev Cubana Reumatol. 2020[citado 09/12/21]; 22(2):e133. Disponible en: <http://www.scielo.sld.cu/pdf/rcur/v22n2/1817-5996-rcur-22-02-e828.pdf>
19. Villa M, Merhar C, Nieves E, Palma A, et al. Recomendaciones para el cuidado, prevención de infecciones y quimioprofilaxis en los errores innatos de la inmunidad. Arch Argent Pediatr 2023 [citado 03/07/23];121(1):e202202885. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/v121n1a23.pdf>

Contribución del autor

Conceptualización: Jacqueline Díaz Luis

Curación de datos: Jacqueline Díaz Luis

Análisis formal: Jacqueline Díaz Luis, Consuelo Macías Abraham

Investigación: Jacqueline Díaz Luis, Consuelo Macías Abraham

Metodología: Jacqueline Díaz Luis, Consuelo Macías Abraham

Redacción borrador- original: Jacqueline Díaz Luis

Redacción revisión-edición: Jacqueline Díaz Luis, Consuelo Macías Abraham