



SITUACIÓN CLÍNICA

Importancia del déficit selectivo de inmunoglobulina A

D.S. Rojas-Torres^{a,*}, D.K. Bastidas-Yaguana^a, L. Sierra-Santos^b y A.L. Aguilar-Shea^b

^a Medicina de Familia y Comunitaria, Centro de Salud Canillejas, Madrid, España

^b Medicina de Familia y Comunitaria, Centro de Salud Manzanares el Real, Madrid, España

Recibido el 3 de octubre de 2012; aceptado el 29 de enero de 2013

Disponible en Internet el 19 de diciembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Anafilaxia;
Déficit selectivo
de inmunoglobulina A;
Inmunodeficiencia
común variable;
Transfusión

Resumen La deficiencia selectiva de inmunoglobulina A (IgA) es la inmunodeficiencia primaria más común. Se conoce muy poco sobre los mecanismos etiopatogénicos que conducen a esta enfermedad. Se estima que la incidencia de la enfermedad en España es de 1:163. Presentamos 3 casos diagnosticados en atención primaria. La mayoría de las personas con déficit selectivo de IgA suelen estar asintomáticas y se diagnostican por casualidad; sin embargo, deberíamos tener presentes a los pacientes con infecciones de vías respiratorias recurrentes, gastrointestinales, alérgicas y enfermedades autoinmunes que pueden estar asociadas a esta afección. A pesar de que no existe tratamiento en el momento actual, su importancia radica en las asociaciones con diferentes enfermedades como la enfermedad celíaca o púrpura trombocitopénica idiopática. Por otra parte, es importante conocer el riesgo de anafilaxia tras realizar transfusiones y su posible progresión a una inmunodeficiencia común variable. Es importante conocer la correcta vacunación en esta enfermedad.

© 2012 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Anaphylaxis;
Selective
immunoglobulin A
deficiency;
Common variable
immunodeficiency;
Transfusion

Importance of selective immunoglobulin A deficiency

Abstract Selective IgA deficiency is the most common primary immunodeficiency. Little is known about the pathogenetic mechanisms leading to this disease. It is estimated that the incidence of this disease in Spain is 1:163. We report 3 cases diagnosed in Primary Care. Most people with selective IgA deficiency are usually asymptomatic and are diagnosed by chance, but patients with recurrent respiratory infections; gastrointestinal, allergic and autoimmune diseases can be associated with this disease. Although there is no treatment at present, its importance lies in the association with different diseases, such as coeliac disease or idiopathic thrombocytopenic purpura. Another important feature is the risk of anaphylaxis after transfusion, and the possible progression to Common Variable Immunodeficiency. It is important to know the vaccines that we can use due to the risk of disease.

© 2012 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dianastefanie40@hotmail.com (D.S. Rojas-Torres).

Caso clínico 1

Varón de 70 años sin antecedentes familiares relevantes y antecedentes personales de herpes zóster hace 7 años y que se le ha repetido a los 68 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, talasemia minor y portador de angiomas hepáticos. Era fumador hasta los 40 años. Fue intervenido de hernia inguinal derecha a los 67 años. El paciente ha presentado durante los últimos 2 años múltiples episodios de bronquitis y neumonías. En la radiografía de tórax se sospechan bronquiectasias basales, por lo que es derivado al servicio de neumología. Se objetivó poliglobulia y en el estudio de la misma se descubrió un déficit de IgA observando: inmunoglobulinas séricas: IgG 1.630 mg% (normal 725-190); IgA < 7 mg% (normal 50-340); IgM 60 mg% (normal 45-280). El resto de la analítica sin alteraciones.

Caso clínico 2

Mujer de 32 años con antecedentes personales de enfermedad de Graves que ha tenido episodios múltiples de cistitis, infecciones de vías respiratorias altas, faringitis y rinitis alérgica. Comienza con un cuadro de varias semanas de deposiciones diarreicas, que no respondía a tratamiento, no presentaba fiebre y sus coprocultivos eran normales. Se observa en su analítica: inmunoglobulinas séricas: IgG 1.110 mg% (normal 725-190); IgA < 7 mg% (normal 725-190); IgM: 131 mg% (normal 45-280). Anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa: negativos. El resto de la analítica sin alteraciones.

Caso clínico 3

Varón de 40 años con antecedentes personales de múltiples episodios de infecciones pulmonares en la infancia, hepatitis A, rinoplastia y turbinoplastia. Acude a la consulta porque a su sobrino le han realizado recientemente diagnóstico de déficit severo de IgA. Se solicita analítica con los siguientes resultados: inmunoglobulinas séricas: IgG 1.860 mg% (normal 725-190); IgA: < 7 mg% (normal 725-190); IgM: 115 mg% (normal 45-280). El resto de la analítica normal.

Discusión

El déficit selectivo de IgA (DSIgA) se describió por primera vez en 1961 en pacientes afectados de ataxia-telangiectasia¹. Se define como la ausencia parcial o total de IgA en el suero, presentado cifras normales en el resto de las inmunoglobulinas^{2,3}.

La incidencia mundial varía dependiendo del origen étnico: 1:143 en la península Arábiga, 1:163 en España, 1:2.600-1:5.300 en China y de 1:14.840-1:18.500 en Japón⁴. En general, el DSIgA es más común en los caucásicos. Se calculaba hasta hace poco que hasta el 90% de los déficit selectivos de IgA permanecen asintomáticos; sin embargo, un seguimiento a largo plazo en donantes de sangre con DSIgA mostró que el 80% desarrollan síntomas a lo largo de su vida¹.

La IgA representa más del 70% del total de inmunoglobulinas en el cuerpo, aunque su concentración en el suero

es baja, dado que la gran mayoría de la IgA se encuentra en las secreciones mucosas, incluyendo las secreciones nasales, pulmonares, saliva, lágrimas, leche materna y las secreciones de los tractos urogenitales e intestinales^{5,6}. Sus acciones incluyen el recubrimiento de los microorganismos, para prevenir la fijación y la penetración de los patógenos en las superficies del cuerpo². A pesar de la importancia que parece tener la IgA en la inmunidad de la mucosa, la gran mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos porque se cree que hay mecanismos que intentan compensar este déficit. Por ejemplo, la IgM puede realizar muchas de las mismas funciones y puede compensar la falta de IgA en los recién nacidos normales y en pacientes con DSIgA².

Hay una susceptibilidad genética no bien definida en la deficiencia de IgA. El patrón hereditario es variable; en algunas familias se ha demostrado herencia autosómica dominante o recesiva, siendo más comunes los casos esporádicos y se ha visto asociación a algunos haplotipos HLA (HLA-A1, B8, DR3)⁷. El factor de riesgo más importante es una historia familiar de DSIgA o la inmunodeficiencia común variable (IDCV). Los parientes de primer grado de pacientes con DSIgA tienen 50 veces más probabilidades de presentar la enfermedad⁸.

El 85-90% de los pacientes con DSIgA son asintomáticos. El resto de los individuos con DSIgA pueden presentar otras enfermedades que exponemos seguidamente.

Las infecciones recurrentes del tracto respiratorio son el hallazgo más común en personas con deficiencia de IgA. Estas infecciones se deben principalmente a bacterias, por ejemplo, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*. Se ha visto que algunos pacientes pueden desarrollar daño orgánico final, como bronquiectasias secundarias a infecciones recurrentes o crónicas.

Además pueden presentar infecciones gastrointestinales y otros trastornos del aparato digestivo (tienen una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad celíaca el 8%); dado que la barrera protectora del sistema gastrointestinal se ve afectada en el DSIgA, protozoos como *Giardia lamblia* pueden adherirse al epitelio, proliferar y causar la infección³.

Las infecciones respiratorias suelen ser más frecuentes que las gastrointestinales en el DSIgA porque la IgM secretada es más abundante en el intestino que en las vías respiratorias lo que en parte puede compensar la deficiencia de IgA².

Aproximadamente del 20 al 30% de los pacientes con este déficit pueden desarrollar trastornos autoinmunes como: púrpura trombocitopénica idiopática seguida de anemia hemolítica, artritis reumatoide juvenil, tiroiditis, lupus eritematoso sistémico y presencia de diversos autoanticuerpos. Las alergias alimentarias y las respiratorias (por ejemplo, asma y rinitis alérgicas) también se han visto asociadas.

Por lo tanto, se debe considerar una evaluación de la deficiencia de IgA en los siguientes pacientes:

- Niños con otitis media recurrente, sinusitis, neumonía. La evaluación de las inmunoglobulinas séricas en niños se realiza mejor después de los 6 meses de edad, ya que las inmunoglobulinas maternas (especialmente IgG) están presentes hasta esta edad. Por esta razón, los niños con defectos de anticuerpos no suelen presentar

infecciones recurrentes hasta esta edad, cuando los anticuerpos maternos han sido eliminados y la deficiencia subyacente del niño es desenmascarada.

- Adultos con sinusitis crónica o infecciones pulmonares recurrentes.
- Adultos de cualquier edad con enfermedad celíaca, infección gastrointestinal por *Giardia lamblia*, fenómenos autoinmunes inexplicables y recurrentes.
- Pacientes con antecedentes familiares de deficiencia de IgA o inmunodeficiencia variable común (IDCV).
- Antecedentes de reacción anafiláctica a productos sanguíneos².

La evaluación ante un paciente con sospecha de DSiGA debe incluir analítica básica, medición de las concentraciones séricas de IgA, IgM e IgG con las subclases de IgG en suero (ya que se puede asociar deficiencia de alguna subclase). También se puede considerar realizar Ac antidifteria, Ac antitétanos y antineumocócicos que permiten valorar la respuesta de anticuerpos y su persistencia de niveles protectores. Además de las pruebas de laboratorio pertinentes para las enfermedades asociadas, por ejemplo, en la enfermedad celíaca, el cribado debe incluir anticuerpos de isotipo IgG contra la gliadina y la transglutaminasa tisular, ya que los anticuerpos de isotipo IgA no se puede detectar debido a la deficiencia de IgA¹.

Se realiza diagnóstico de DSiGA a los pacientes mayores de 4 años de edad con una concentración sérica de IgA de menos de 7 mg/dl, considerándose como una deficiencia severa y un diagnóstico definitivo. Cuando un paciente de más de 4 años de edad presenta una concentración sérica de IgA de 7 mg/dl, pero por debajo del límite inferior normal (definido como 2 desviaciones estándar por debajo del valor de la media ajustada por edad), se considera una deficiencia parcial o probable diagnóstico. En ambos casos los niveles séricos de IgG e IgM debe ser normales y se deben haber excluido otras causas de hipogammaglobulinemia². El umbral de 4 años de edad se utiliza para evitar el diagnóstico prematuro de DSiGA, que puede ser transitorio en los niños más pequeños debido al retraso del sistema de IgA después del nacimiento³.

Se debe tener en cuenta en el momento del diagnóstico que el uso de ciertos medicamentos puede causar DSiGA (D-penicilamina, sulfasalazina, fenclofenaco, oro, captopril, fenitoína, ácido valproico, tiroxina) que es reversible interrumpiendo la medicación responsable². También se ha descrito que el uso de ciclosporina A para el tratamiento de las uveítis recurrentes o infecciones como la rubéola congénita, hepatitis C y virus de Epstein-Barr pueden causar déficit persistente de IgA⁹.

Se ha descrito que pueden desarrollar anticuerpos anti-IgA frente a productos de sangre que contengan IgA, por lo que tienen un potencial para causar reacciones anafilácticas a la transfusión de cualquier producto de la sangre, como los glóbulos rojos o plaquetas, que contengan trazas de IgA, por lo que es importante tener la precaución de realizar transfusiones libres de este anticuerpo³.

La DSiGA en los pacientes que se diagnostican casualmente y son asintomáticas no necesitan ningún tratamiento. Sin embargo, el conocimiento es de gran importancia, sobre todo para evitar una posible reacción anafiláctica secundaria a transfusiones de sangre. Estos pacientes deben ser

transfundidos en lo posible con donantes sin IgA, por lo que se considera importante promover que nuestros pacientes ya diagnosticados realicen donaciones, para poder contar con bancos de sangre en los hospitales para este tipo de personas².

No debemos olvidar la importancia de no suministrarles a este tipo de pacientes vacunas de virus vivos que se administren por la mucosa o vía oral, como el rotavirus o la vacuna de la gripe intranasal, ya que se consideran inseguros. Las vacunas del neumococo y la gripe son recomendables en este tipo de pacientes⁸.

El médico de atención primaria debe conocer esta enfermedad cada vez más frecuente e infradiagnosticada¹, ya que además puede evolucionar con los años a la IDVC (que se caracteriza por niveles de IgA e IgG disminuidos, mientras los niveles de IgM son variables y con números de células B normales o disminuidos) con un resultado menos favorable. Por lo tanto, un paciente con DSiGA, una vez identificado, se merece un seguimiento regular de los hallazgos clínicos e inmunológicos al menos una vez al año, para poder evaluar que no se asocia a nuevas enfermedades o que no evoluciona a la IDVC y recordarle en cada visita las medidas higiénico-dietéticas para no adquirir *G. lamblia* y si llega a precisar de transfusiones es de importancia que comunique que presenta DSiGA⁸.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Domínguez o Giner MT, Alsina L, Martín MA. Fenotipos clínicos asociados a la deficiencia selectiva de IgA. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76:261-7.
2. Hostoffer R, Stiehm R, Feldweg A. Selective IgA deficiency: clinical manifestations, pathophysiology, and diagnosis. *Up To Date*. 2012-03.
3. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 2010;30:10-6.
4. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 2001;21:303-9.
5. Macpherson AJ, McCoy KD, Johansen FE, Brandtzaeg P. The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal Immunol*. 2008;1:11.

6. Corthésy B. Roundtrip ticket for secretory IgA: role in mucosal homeostasis? *J Immunol.* 2007;178:27–32.
7. Martínez G, Ferreiro F, Mouriz O, Gómez A. Selective Iga deficiency and common variable immunodeficiency: report of five cases. *Clin Exp Immunol.* 2010;29:66–73.
8. Hostoffer R, Stiehm R, Feldweg A. Selective IgA deficiency: Management and prognosis. Up To Date. Review, 2012-04-23.
9. Latiff AH, Kerr MA. The clinical significance of immunoglobulin A deficiency. *Ann Clin Biochem.* 2007;44:131–9.