

Clinical symptoms in IgA deficiency

Manifestaciones clínicas de la deficiencia de IgA

Flavio Augusto De Oliveira-Serra,¹ Tainá Mosca,² Maria da Conceição Santos de Menezes,³ Wilma Carvalho-Neves Forte²

Abstract

Background: IgA deficiency is the most common primary immunodeficiency. Early diagnosis and clinical follow-up may improve the quality of life of patients with IgA deficiency. To this end, IgA deficiency should be further studied and better understood on its clinical manifestations.

Objective: To determine IgA deficiency clinical manifestations.

Methods: Cross-sectional, retrospective, exploratory study, where the medical records of 39 patients with IgA deficiency were analyzed.

Results: Among the analyzed cases, 10 patients were diagnosed with total IgA deficiency and 29 patients with partial IgA deficiency. Partial and total IgA deficiency main clinical manifestations were allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma. In total IgA deficiency, in addition to allergic diseases, a statistically significant number ($p < 0.05$) of cases of infection-related rhinosinusitis, tonsillitis and conjunctivitis were also observed.

Conclusion: This study showed that the main clinical manifestations in IgA deficiency were allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma. In addition, patients with total IgA deficiency showed a significant increase in infection-related rhinosinusitis, tonsillitis and conjunctivitis, when compared with patients with partial IgA deficiency.

Keywords: Primary immunodeficiency; IgA deficiency; Antibody deficiency

Este artículo debe citarse como: De Oliveira-Serra FA, Mosca T, Santos de Menezes MC, Carvalho-Neves Forte W. Manifestaciones clínicas de la deficiencia de IgA. Rev Alerg Mex. 2017;64(1):34-39

¹Santa Casa de São Paulo, Facultad de Ciencias Médicas. São Paulo, Brasil

²Santa Casa de São Paulo, Facultad de Ciencias Médicas, Departamento de Ciencias Patológicas. São Paulo, Brasil

³Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Departamento de Pediatría y Puericultura, Sector de Alergia e Inmunodeficiencias. São Paulo, Brasil

Correspondencia: Tainá Mosca. taina.mosca@gmail.com

Recibido: 2016-08-04

Aceptado: 2016-10-10



Resumen

Antecedentes: La deficiencia de inmunoglobulina A (IgA) es la inmunodeficiencia primaria más frecuente. El diagnóstico oportuno y el seguimiento clínico pueden mejorar la calidad de vida de los portadores. Para ello, deben estudiarse y entenderse las manifestaciones clínicas de este trastorno.

Objetivo: Determinar las manifestaciones clínicas de la deficiencia de IgA.

Métodos: Estudio transversal, retrospectivo, exploratorio, realizado mediante análisis de expedientes de 39 pacientes con deficiencia de IgA.

Resultados: De los pacientes analizados, 10 fueron diagnosticados con deficiencia total de IgA y 29 con deficiencia parcial. Las principales manifestaciones clínicas fueron rinoconjuntivitis y asma alérgicas. En los pacientes con deficiencia total de IgA, además de las enfermedades alérgicas se observó un mayor número de cuadros infecciosos de rinosinusitis, amigdalitis y conjuntivitis ($p < 0.05$).

Conclusión: En el presente estudio, las principales manifestaciones clínicas de la deficiencia de IgA fueron los cuadros alérgicos de rinoconjuntivitis y el asma; además, los pacientes portadores de deficiencia total de IgA presentaron aumento significativo de cuadros infecciosos de rinosinusitis, amigdalitis y conjuntivitis, comparados con los pacientes con deficiencia parcial de IgA.

Palabras clave: Inmunodeficiencias primarias; Deficiencia de inmunoglobulina A; Deficiencia de anticuerpos.

Abreviaturas y siglas

ERGE: enfermedad del reflujo gastroesofágica
ESID, Sociedad Europea de Inmunodeficiencias
ICV, inmunodeficiencia común variable

IgA, inmunoglobulina A
IgG, inmunoglobulina G
IgM, inmunoglobulina M
RCA, rinoconjuntivitis alérgica

Antecedentes

La inmunoglobulina A (IgA) es la inmunoglobulina más abundante en las secreciones, como las de los tractos respiratorio y gastrointestinal. Esta prevalencia refleja la importancia de la IgA en la protección inmunológica de las mucosas.¹

Entre las inmunodeficiencias primarias,² la deficiencia de IgA es la más común, con prevalencia de 1:600 nacidos vivos caucásicos.³ La deficiencia de IgA puede ser total o parcial;⁴ la primera se caracteriza por valores séricos inferiores a 7 mg/dL en pacientes mayores de cuatro años de edad; en la segunda, los valores séricos son superiores a 7 mg/dL, pero inferiores a dos desviaciones estándar para el rango de edad.^{5,6}

La mayoría de las veces, la deficiencia de IgA es asintomática. Por lo general, el diagnóstico se realiza después de infecciones repetidas y prolongadas de vías aéreas superiores, tracto gastrointestinal y manifestaciones de alergias.^{7,8} Las infecciones más

comunes son amigdalitis, otitis, rinosinusitis, neumonía, diarrea infecciosa y giardiasis.^{6,9} En algunas investigaciones se ha identificado asociación entre deficiencia de IgA y enfermedades autoinmunes como tiroiditis, enfermedad celíaca, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica, síndrome de Sjögren o presencia de autoanticuerpos.^{6,10,11}

La deficiencia de IgA puede presentarse conjuntamente con deficiencia de subclases de inmunoglobulina G (IgG), en especial de IgG2 y IgG4, o evolucionar hacia inmunodeficiencia común variable (ICV).^{7,10,12,13} La deficiencia de IgG, IgA, inmunoglobulina M (IgM) y anticuerpos específicos es indicativa de ICV después de ser excluidas otras causas de hipogammaglobulinemia. Puede haber inversión de la relación CD4/CD8 debido a incremento del número de células CD8+ y disminución de CD4+.^{11,14} La consecuencia de la disminución de anticuerpos específicos en la ICV es la mayor incidencia de neu-

monías, que pueden generar bronquiectasia y otras complicaciones pulmonares,¹⁵ incluso, la deficiencia de IgA puede evolucionar a meningoencefalitis vírica, una de las principales causas de muerte.⁷

Para el diagnóstico de esta inmunodeficiencia primaria es importante el mayor entendimiento de sus manifestaciones clínicas.

Objetivo

Determinar las manifestaciones clínicas de la deficiencia de IgA.

Métodos

El proyecto fue aprobado con el número 504.388 por el Comité de Ética en Pesquisa en Seres humanos de un hospital de tercer nivel localizado en la región central de la ciudad de São Paulo, Brasil, donde se llevó a cabo la investigación.

Se trató de un estudio transversal, retrospectivo, exploratorio, con base en la información registrada en los expedientes clínicos de pacientes ambulatorios tratados en el servicio de alergia e inmunodeficiencias y con exámenes inmunológicos efectuados en un laboratorio de inmunología de referencia entre 2008 y 2014.

Fueron seleccionados los expedientes de pacientes con deficiencia total o parcial de IgA diagnosticada a partir de dosis de inmunoglobulinas séricas realizadas por nefelometría (Minineph™, The Binding Site, Birmingham, UK). La deficiencia total

de IgA se definió según los criterios de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID).¹⁶

Los resultados fueron evaluados con la prueba de Fisher y fueron considerados estadísticamente significativos cuando la *p* fue menor de 0.05.

Resultados

En el presente estudio, de 2065 expedientes fueron seleccionados 39. La edad media fue de 14 años en todo el grupo de pacientes, de 23 años en los del sexo masculino y de 16 en los del femenino; el rango osciló entre cuatro y 40 años. De los 39 pacientes analizados, 10 fueron diagnosticados con deficiencia total de IgA y 29 con parcial.

En el Cuadro 1 se describen las principales manifestaciones clínicas relacionadas con las deficiencias total y parcial de IgA.

Discusión

En la investigación realizada se observó que las principales manifestaciones clínicas en la deficiencia de IgA fueron el asma y la rinoconjuntivitis alérgicas. Por otro lado, los individuos con deficiencia total de IgA presentaron mayor número de procesos infecciosos de rinosinusitis, amigdalitis y conjuntivitis, comparados con aquellos con deficiencia parcial de IgA.

Las moléculas monoméricas de IgA, secretadas por linfocitos B y diferenciadas en plasmócitos sufren dimerización después del estímulo antigénico específico. La IgA dimérica es transportada a través

Cuadro 1. Principales manifestaciones clínicas relacionadas con deficiencia parcial (n = 29) y total (n = 10) de IgA en pacientes ambulatorios atendidos en un servicio de alergia e inmunodeficiencias

	Deficiencia total		Deficiencia parcial	
	n	%	n	%
RCA	9	90	27	93
Asma	7	70	14	48
Rinosinusitis	5	50*	2	7
Neumonía	0	0	4	14
Amigdalitis	5	50*	1	3
Conjuntivitis	4	40*	0	0
Xerosis cutánea	2	20	9	31
Dermatitis	0	0	4	14
ERGE	0	0	1	3

RCA, rinoconjuntivitis alérgica; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; * *p* < 0.05

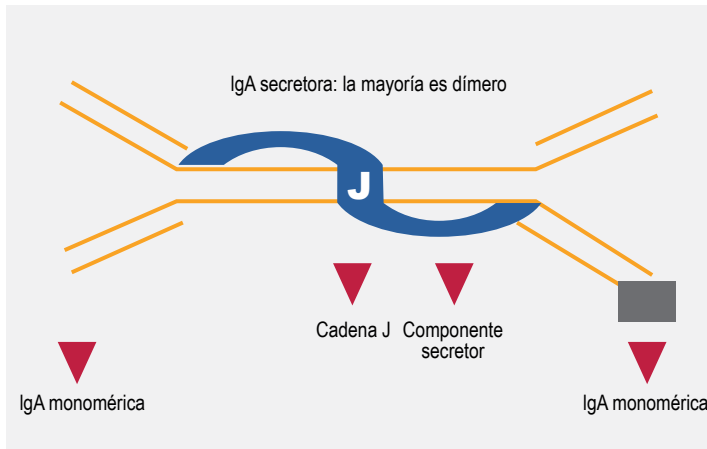


Figura 1. La dimerización de la IgA resulta en la IgA dimerizada, importante defensa de las mucosas. La IgA dimerizada está formada por dos IgA monoméricas unidas por la cadena J y estabilizadas por el componente secretor. (Adaptación de la figura obtenida de Carvalho Neves Forte W. *Imunología do básico ao aplicado*. Tercera edición. Brasil: Atheneu; 2015. Referencia 15).

de células epiteliales de la mucosa hasta el lumen de los tractos respiratorio e intestinal, resistiendo la acción enzimática por inclusión de una glucoproteína denominada componente secretor, la cual es sintetizada por la célula epitelial¹⁷ (Figura 1). En las mucosas, la IgA tiene como principal función la protección contra microorganismos invasores como los virus y las bacterias. Esta protección es ejercida mediante la inhibición del mecanismo de adherencia de estos agentes patógenos a las células epiteliales.¹⁰ Las moléculas de IgA se unen a microorganismos extracelulares, impidiendo que infecten a las células

del hospedero, además de auxiliar en la fagocitosis de estos agentes invasores³ (Figura 2).

Lourenço y colaboradores⁸ sugieren que debido a la disminución en la cantidad de IgA, como ocurre en la deficiencia de IgA, hay mayor penetración de patógenos a través de las mucosas, contribuyendo a la sensibilización inhalatoria, que a su vez ocasiona cuadros frecuentes de asma y rinoconjuntivitis alérgica.

Ozcan y colaboradores¹⁸ demostraron que 84.3 % de los pacientes con deficiencia de anticuerpos son portadores de enfermedades alérgicas y que de ellos la mayoría es portadora de deficiencia de IgA. En otros estudios, al igual que el presentado en este informe, también se ha mostrado que las enfermedades alérgicas comúnmente asociadas con la deficiencia de IgA son la rinoconjuntivitis alérgica y el asma.^{6,8,19} Janzi y colaboradores¹⁹ y Yel⁶ describieron, además, casos de urticaria y dermatitis atópica.

Al analizar por separado las deficiencias parcial y total de IgA fue posible apreciar que los pacientes con deficiencia total presentaron en forma significativa mayor número de episodios de enfermedades infecciosas como rinosinusitis, amigdalitis y conjuntivitis, lo cual se explica por la falta de protección contra patógenos presentes en las mucosas de las vías aéreas superiores, donde habitualmente se secreta la IgA. Algunos estudios han mostrado que la deficiencia total de IgA puede propiciar giardiasis, meningoencefalitis vírica y, con menos frecuencia, neumonía.^{9,10} Los pacientes con deficiencia total pueden manifestar aún mayor susceptibilidad a infecciones víricas (principalmente por enterovirus y parainfluenza) e infecciones bacterianas.¹⁹



Figura 2. La falta de defensa de las mucosas por la IgA permite mayor penetración de los alérgenos, lo cual induce la formación de IgE específica contra el propio alérgeno. El resultado es la mayor prevalencia de alergias mediadas por IgE en portadores de deficiencia de IgA.

Conclusión

Los resultados de nuestro estudio se suman a los obtenidos en otras investigaciones y a las evidencias que pueden auxiliar en la formulación de un diagnóstico precoz y a la toma de acciones preventivas, ambos enfocados a mejorar la calidad de vida de los portadores de esta inmunodeficiencia.

Ante el diagnóstico de deficiencia de IgA, los pacientes deben recibir orientación acerca de la importancia de la adecuada higiene personal y de los ámbitos domésticos donde se desenvuelve, así como de la importancia de la rápida búsqueda de atención médica para el tratamiento de los procesos infecciosos.

Referencias

1. Mestecky J, McGhee JR. Immunoglobulin A (IgA): Molecular and cellular interactions involved in IgA biosynthesis and immune response. *Adv Immunol.* 1987;40:153-245.
2. Hernández-Martínez C, Espinosa-Rosales F, Espinosa-Padilla SE, Hernández-Martínez AR, Blancas-Galicia L. Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias. *Rev Alerg Mex.* 2016;63(2):180-189. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/download/146/270>
3. Jorgensen GH, Gardulf A, Sigurdsson MI, Sigurdardottir STH, Thorsteinsdottir I, Gudmundsson S, et al. Clinical symptoms in adults with selective iga deficiency: A case-control study. *J Clin Immunol.* 2012;3374):742-747. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-012-9858-x>
4. Kutukculer N, Edeer N, Karaca, Demircioglu O, Aksu G. Increases in serum immunoglobulins to age-related normal levels in children with IgA and/or IgG subclass deficiency. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(2):167-173. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2006.00491.x
5. Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME, Chapel H, Fisher A, Puck J, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(4):883-896.
6. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2010;30:10-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-009-9357-x>
7. Carvalho Neves-Forte W, Ferreira-de Carvalho Júnior F, Damaceno N, Vidal Perez FG, Gonzales Lopes C, Mastroti RA. Evolution of IgA deficiency to IgA subclass deficiency and common variable immunodeficiency. *Allergol Immunopathol.* 2000;28(1):18-20. Disponible en: <http://www.elsevier.es/en-revista-allergologia-et-immunopathologia-105-articulo-evolution-iga-deficiency-igg-subclass-13011415>
8. Lourenço DB, Munhoz DC, Bariani DB, Zanini KM, Menezes MCS, Mosca T, Carvalho Neves Forte W. Prevalência de rinite alérgica em deficiência de IgA. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo.* 2012;57(2):63-66. Disponible en: http://www.fcmsantacasasp.edu.br/images/Arquivos_medicos/2012/57_2/03-AO38.pdf
9. Grumach AS, Jacob CMA, Pastorino AC. Deficiência de IgA: Avaliação clínico-laboratorial de 60 pacientes do Instituto da Criança. *Rev Assoc Med Bras.* 1998;44(4):277-82.
10. Rúpolo BS, Mira JGS, Junior OK. Deficiência de IgA. *J Pediatr.* 1998;74:433-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42301998000400005>
11. Rivas JJ, Brocardo GA, Kokron C, Rizzo LV, Kalil J, Barros MT. Caracterização imunofenotípica de linfócitos B de memória na deficiência de IgA e imunodeficiência comum variável. *Rev Bras Alergia Imunopatol.* 2010(1);33:23-31. Disponible en: <http://www.sbai.org.br/revistas/Vol331/ART%201-10%20-%20Caracteriza%C3%A7%C3%A3o%20imunofenot%C3%ADpica%20de%20linf%C3%B3citos%20B.pdf>
12. Hammarstrom L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol.* 2000;120(2):225-231. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2249.2000.01131.x>
13. Aghamohammadi A, Mohammadi J, Parvaneh N, Rezaei N, Moin M, Espanol T, Hammarstrom L. Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;147(2):87-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000135694>

14. Blanco-Quirós A, Solís-Sánchez P, Garrote-Adrados JA, Arranz-Sanz E. Common variable immunodeficiency. Old questions are getting clearer. *Allergol Immunopathol.* 2006;34(6):263-275.
15. Carvalho Neves Forte W. *Imunologia do básico ao aplicado.* Tercera edición. São Paulo: Atheneu; 2015. p. 221-249.
16. Sociedade Europeia de Imunodeficiências (ESID). Sitio web. www.esid.org
17. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Propriedades gerais das respostas imunes. En: Abbas AK, Lichtman AH, editores. *Imunologia celular e molecular.* Séptima edición. España: Elsevier; 2012. p. 2-14.
18. Özcan C, Metin A, Erkoçoglu M, Kocabas CN. Bronchial hyperreactivity in children with antibody deficiencies. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(1):57-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2013.09.014>
19. Janzi M, Kull I, Sjöberg R, Wan J, Melén E, Bayat N, et al. Selective IgA deficiency in early life: Association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol.* 2009;133(1):78-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2009.05.014>