



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

82
31

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

DEFICIENCIA SELECTIVA
DE IgA

TRABAJO ESCRITO VIA EDUCACION
CONTINUA

Que para obtener el Título de:

QUIMICA FARMACEUTICA BILOGA

P r e s e n t a:

MARIA ISABEL PEÑA JURADO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1997



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE	Prof. Pastelin Palacios Rodolfo
VOCAL	Profa. Aguilar Cárdenas Ana Esther
SECRETARIO	Profa. Pelayo Camacho Rosana
1er SUPLENTE	Prof. Paniagua Solís Jorge Fernando
2do SUPLENTE	Profa. Moreno Lafont Martha Cecilia

Sitio donde se desarrolló el tema: Diversos (Bibliotecas y Centros de Información)



Asesorado por: QFB Pastelin Palacios Rodolfo

Sustentante: María Isabel Peña Jurado

DEFICIENCIA SELECTIVA DE IgA

INDICE

RESUMEN DEL TRABAJO ESCRITO	Pág.
Introducción	
Estructura y propiedades biológicas de la IgA	1
Características de la IgA monomérica	1
Características de la IgA polimérica	4
Componente secretor	7
Transporte de IgA	8
Transporte de IgA sérica a bilis	9
Deficiencia selectiva de IgA	10
Patogenia	12
Diagnóstico diferencial	15
Características clínicas	14
Enfermedades causadas por deficiencia selectiva de IgA	18
Tratamiento	20
Resumen	21
Bibliografía	22

INTRODUCCION

Se han descrito muchas inmunodeficiencias que afectan a algunos isotipos de inmunoglobulina. La más comúnmente reportada es el déficit selectivo de IgA, padecimiento que afecta a aproximadamente uno de cada 700 individuos de origen caucásico, por lo que se considera la inmunodeficiencia primaria más frecuente. El patrón de herencia genético del déficit de IgA es variable, existiendo casos autosómicos dominantes y recesivos. En algunos pacientes, la enfermedad puede no ser heredada sino secundaria a una rubéola congénita o a una exposición a fármacos. Las características clínicas son también extremadamente variables. Muchos individuos son completamente normales, otros tienen infecciones respiratorias y diarreas ocasionales, y los pacientes clínicamente definidos presentan infecciones graves recurrentes que provocan una lesión intestinal y respiratoria permanente, asociada frecuentemente con una enfermedad autoinmune⁴

La deficiencia de IgA se caracteriza por concentraciones séricas de IgA bajas, habitualmente menores de 50 µg/ml, con concentraciones normales o elevadas de IgM e IgG. El defecto en estos pacientes es un bloqueo en el proceso de diferenciación de los linfocitos B que expresan la IgA de superficie a células plasmáticas secretoras de anticuerpos. En las células B los genes de la cadena pesada α y la expresión de la IgA asociada a la membrana son normales. No se conoce si el bloqueo en la diferenciación de la célula B se debe a un defecto intrínseco del linfocito B o una alteración en la cooperación de la célula T, como la producción de citocinas que aumentan la secreción de IgA (por ej., el factor transformador del crecimiento- β (TGF- β) y la interleucina-5 (IL-5) o en las respuestas de la célula B a estas citocinas. En estos pacientes no se ha observado ninguna anomalía en el número, fenotipo o respuesta funcional de las células T^{4, 5}

ESTRUCTURA Y PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE LA IgA

En 1959 Heremans reportó, que una proteína del suero normal humano con movilidad electroforética clasificada como β 2A, presentaba actividad de anticuerpo, para lo cual propuso el nombre de inmuglobulina A. En 1963, Tomasi y cols hallaron IgA en secreciones externas, tales como calostro y saliva, que se trataba de un dímero con un polipéptido adicional, posteriormente denominado componente secretor (siglas en inglés SC). Después se demostró que efectivamente la IgA de secreción esta constituida por 2 monómeros tetrapeptídicos unidos a un polipéptido conocido como cadena J (del inglés Joining) y un SC⁵

CARACTERÍSTICAS DE LA IgA MONOMÉRICA

La IgA al igual que otras inmunoglobulinas, es una glicoproteína compuesta de aproximadamente 90 % de aminoácidos y 10 % de carbohidratos. Tiene un coeficiente de sedimentación de 7S con un peso molecular (PM) de 162-165 kDa. Estructuralmente es una unidad monomérica con simetría bilateral, que comprende dos pares de cadenas polipeptídicas. Cada par (por separado), es idéntico en su secuencia de aminoácidos; el primero de ellos, tiene 212-220 residuos de aminoácidos y corresponde a las cadenas ligeras (κ o λ), el segundo se constituye de cadenas pesadas α cuya secuencia de aminoácidos es más del doble de las ligeras puesto que constan de 476 residuos de aminoácidos. El PM para las cadenas ligeras es de 23 kDa y para las pesadas de 56-58 kDa. Las cadenas polipeptídicas tienen regiones homólogas conocidas como dominios que se repiten cada 100-110 residuos de aminoácidos. La estructura secundaria de los dominios tiene conformación β en antiparalelo y la estructura terciaria es de configuración globular,

estabilizada por enlaces disulfuro. El enlace disulfuro de cada dominio comprende en promedio 60 residuos de aminoácidos precedido por una zona anterior de 30 residuos y una posterior de 20. El primer dominio aminoterminal de cada cadena muestra menor similitud con los otros dominios debido a variaciones en su secuencia de aminoácidos, lo cual contribuye a la especificidad de la inmunoglobulina. Las designaciones para las cadenas ligeras son, un dominio variable y uno constante; para las cadenas pesadas, un dominio variable y 3 constantes. La unión intercatenaria es mantenida tanto por fuerzas no covalentes como por enlaces disulfuro. La unión covalente entre cadenas pesadas, se localiza en la región de bisagra situada entre el primer y segundo dominio constante. La región de bisagra es una secuencia de aproximadamente 20 residuos aminoácidos que no tiene homología con ninguna otra región de la misma cadena o de otras cadenas de clases o subclases de inmunoglobulinas. La bisagra de las inmunoglobulinas es un sitio sensible a la digestión de enzimas proteolíticas, pero en caso de la IgA, la abundancia en residuos de prolina y cisteína, así como la ausencia de glicina quizá le confieren resistencia a la proteolisis.

La IgA humana tiene mayor carga negativa total, por lo que presenta gran movilidad electroforética y un retardo en su elución en una columna de cromatografía por intercambio iónico. La carga negativa de la molécula es consecuencia de la composición de aminoácidos de sus cadenas α , así como su alto contenido de ácido siálico. Otros carbohidratos detectados en la IgA son manosa, fucosa, galactosa, N-acetilglucosamina y particularmente N-acetil-galactosamina presente solo en IgA y IgD. Cabe mencionar que los carbohidratos se insertan en péptidos señales: oligosacáridos con N-acetil-glucosamina se unen a la asparagina del aceptor asparagina-X-serina/treonina, donde "X" representa cualquier

residuo de aminoácidos que no sea prolina y oligosacáridos conteniendo N-acetil-galactosamina se unen a la serina por enlace o-glicosídico del aceptor prolina-serina-X.

La IgA está constituida de 2 subclases que son IgA1 e IgA2. En las moléculas IgA2 se han hallado dos marcadores genéticos alotípicos: Am2(+) y Am2(-). Además, se ha detectado un tercer marcador que recibe el nombre de isalotipo nA2m que se encuentra en todas las IgA1 y en las IgA2 subtipo Am2(+)⁵.

IgA1

De las subclases de IgA, la IgA1 es la molécula predominante en suero y mucosas, ya que en el suero un 80 % de la IgA tiene cadenas α 1 y en secreciones constituye el 60 %. La principal diferencia de IgA1 comparada con IgA 2 es a nivel de la región de bisagra, en la IgA1 hay una duplicación de 8 residuos de aminoácidos con una secuencia rica en prolina, serina y treonina. Estudios estructurales de las cadenas α 1 (de mielomas de IgA) han mostrado que tienen gran cantidad de residuos de cisteína (17 en total) y 5 oligosacáridos con N-Acetil-galactosamina, que se encuentran en la región de bisagra. También presentan 3 oligosacáridos con N-Acetil-glucosamina, dos de los cuales se localizan en el Fc y el otro en la región variable de la misma cadena ^{3,7}

Las proteínas IgA1, generalmente son resistentes a la acción de enzimas como papaína y quimi tripsina. Cuando forma dímeros y se unen al SC son aún más resistentes a proteasas. Sin embargo, algunas cepas de bacterias que provocan meningitis (*H. Influenzae tipo B*, *N.meningitides*), neumonías (*S.pneumoniae*), infecciones venéreas (*N. gonorrhoeae*, *G.vaginalis*), periodonitis (*B. buccae*, *B. melaninogenicus*, *B. loeschelti*, *Capnocytophaga spp*) y algunas bacterias que intervienen en la formación inicial de la placa dental, producen

proteasas extracelulares que fraccionan a las moléculas IgA1 en su región de bisagra. Lo anterior se traduce en una mayor facilidad de estas bacterias para colonizar las mucosas^{2,3}.

IgA2

A diferencia de la IgA1, la IgA2 carece de 12-13 residuos de aminoácidos en la región de bisagra, al parecer esto le confiere resistencia a las enzimas bacterianas que degradan a la IgA1. Sin embargo, existen bacterias que secretan proteasas para IgA2 como las que producen periodontitis (*B. gingivalis*, *B. assacharolyticus*) y colitis ulcerosa (*Clostridium spp*) a excepción de ésta última bacteria que no digiere al alotipo A2m(-).

De las proteínas IgA2, aquellas que presentan el marcado genético Am2(+) se denominan como A2m(1). En éstas moléculas las cadenas ligeras están unidas a las cadenas pesadas por enlaces no covalentes, pero característicamente tienen un enlace disulfuro intercadenas ligeras Fig. 1. Las otras variantes de la IgA2 tienen el marcador Am1(-) y se les designa como A2m(2)^{5,7}

CARACTERÍSTICAS DE LA IgA POLIMÉRICA

La IgA polimérica es el anticuerpo predominante en secreciones externas, aproximadamente constituye el 90 % de las inmunoglobulinas de superficies mucosas. Principalmente se generan dímeros con un coeficiente de sedimentación 11S, pero también se han detectado pequeñas cantidades de trímeros, tetrámeros y pentámeros. Una de las propiedades de la IgA polimérica es asociarse con la cadena o proteína J (unida por enlace covalente); ésta asociación es esencial para llevarse a cabo la unión con el SC. Otra característica es la actividad de precipitación y aglutinación *aumentada* con respecto al monómero^{5,7}

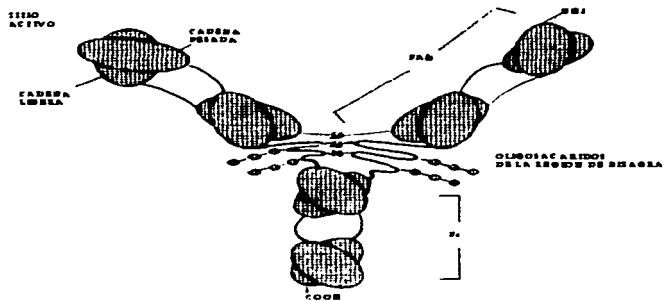


Figura 1 Estructura de la IgA monomérica y su región de bisagra.
 La molécula que se representa es la A2m (7) la cual característicamente presenta un enlace de sulfuro intercadena ligera.

PROTEINA J.

Fue descubierta simultáneamente por Rejnek y cols y por Cederblad y cols en 1966. La cadena J es una glicoproteína que contiene entre otros carbohidratos fucosa, manosa, galactosa, N-acetil-glucosamina, N-acetil-galactosamina y ácido siálico. Esta glicoproteína está integrada por 118 residuos de aminoácidos, que corresponden al tamaño de un dominio; tiene un PM de 15 kDa, es muy hidrofílica y adopta una forma helicoidal. Además presenta una alta densidad de cargas negativas a pH alcalino por su rica composición de residuos de aminoácidos con radical carboxilo, como son los ácidos aspártico y glutámico (constituyen el 40 % de los aminoácidos totales). Tiene un porcentaje considerable de treonina y en menor cantidad arginina, prolina, serina y cisteína.

En diversos estudios se ha observado que los anticuerpos contra cadena J, dan reacción cruzada con el SC, cadenas ligeras y pesadas de inmunoglobulinas, lo cual puede deberse a la presencia de carbohidratos o a determinantes antigénicos conformacionales. En general, el contenido de carbohidratos tiene una composición típica semejante al de cadenas pesadas de inmunoglobulinas, particularmente α y μ . Una diferencia es que todos los carbohidratos están localizados en un sólo oligosacárido insertado en el péptido señal asparagina-X-serina/treonina. Por otra parte, la secuencia de aminoácidos de la cadena J no presenta homología con regiones equivalentes de SC o de cadenas ligeras o pesadas de inmunoglobulinas. El hecho apoya que la reacción cruzada, se deba al reconocimiento de carbohidratos contenidos en inmunoglobulinas y SC.

La cadena J es sintetizada por las mismas células plasmáticas que producen IgA e IgM poliméricas. Normalmente, la cadena J se ha encontrado sólo en la IgA e IgM en su forma polimérica en relación de una molécula por polímero.

Las propiedades poliméricas de la IgA e IgM están determinadas por 19 residuos de aminoácidos adicionales al extremo carboxilo-terminal de cadenas pesadas de ambas inmunoglobulinas. Este péptido adicional de la cadena tiene una cisteína en penúltima posición, la cual permite la unión de enlaces covalentes con otros monómeros. En 1975, Chapuis propuso que para el ensamble de los monómeros de IgA, ocurre un intercambio de enlaces disulfuro. Con los últimos estudios sobre la estructura molecular de la IgA dimerica, se ha sugerido que las reacciones de polimerización se inician con un radical sulfhidrilo de una cisteína de la cadena J, con el respectivo radical de la IgA monomérica. Consecuentemente, la unión de la cadena J a una IgA, permite que se formen enlaces de disulfuro con otra IgA. Se ha demostrado que la cadena J se une a dos cadenas α de la IgA dimerica, desconociéndose si ambas cadenas pertenecen a uno de los monómeros. De manera similar, se ha demostrado que el SC también se une a dos cadenas α a nivel de los segundos dominios constantes, pero de un mismo monómero. Por lo tanto, diversos autores han propuesto varios modelos de IgA presente en secreciones; uno de los más aceptados, muestra a la cadena J unida a dos cadenas pesadas de una IgA, mientras que el SC está unido con el otro monómero. Se representa la IgA de secreción, donde la cadena J se muestra unida a dos cadenas α de uno de los monómeros y de igual forma, el SC al otro de ellos. Se ha demostrado que la polimerización de la IgA *in vitro* depende de la cadena J y la presencia de la enzima de intercambio de enlaces de disulfuro la cual había sido previamente localizada en tejido linfóide, en concentraciones considerable⁵.

COMPONENTE SECRETOR

Es una glicoproteína sintetizada por tejidos epiteliales. Se le encuentra en secreción en forma libre o asociado por unión covalente a dímeros de IgA. Cuando el SC está unido a la

IgA, se forma un complejo molecular con mayor resistencia a enzimas proteolíticas que las moléculas por separado. El SC disociado de la IgA, muestra 5 dominios a semejanza de las cadenas de inmunoglobulinas, un peso molecular de 70 kDa y aparentemente no tiene radicales sulfhidrilos libres; muestra una gran afinidad por la IgA dimérica que quizá no depende de la enzima de intercambio de enlaces de disulfuro, para formar enlaces covalentes. Se ha demostrado que el SC proveniente de diferentes especies de mamíferos puede combinarse *in vitro* con la IgA polimérica humana y una vez establecida la unión no pueden separarse con agentes disociantes. Por el contrario no se realizan combinaciones *in vitro* de SC con inmunoglobulinas monoméricas como IgG, IgM e IgA, aun en presencia de la enzima de intercambio de enlaces disulfuro ⁷

TRANSPORTE DE IgA

Brandtzaeg en 1974, fue el primero en sugerir que el SC actúa como receptor específico para el transporte de la IgA dimérica a través de células epiteliales hacia fluidos secretores. Los estudios con microscopía confirmaron la hipótesis; el SC es sintetizado por tejidos epiteliales como una proteína transmembranal, cuyo peso molecular es inicialmente de 95-115 kDa. El SC aparece en la superficie interna de las células epiteliales y se encuentra unido a la membrana por una región hidrofóbica. De la interacción del SC con la IgA se forman uniones covalentes, que han sido detectadas tanto en ratas como en humanos, pero no en conejos. Después de la unión, la IgA dimérica es internalizada en la célula epitelial en forma de vesículas y permanece intacta durante el trayecto transcelular. Una vez que finaliza el transporte, el SC es dividido por hidrólisis y el complejo molecular es liberado en la mucosa. La división del SC genera una molécula de aproximadamente 70 kDa que queda unida a la IgA dimérica y un segmento anclado a la membrana epitelial que posiblemente es degradado por la célula ^{7,8}.

TRANSPORTE DE IgA SERICA A BILIS

En humanos, el transporte de IgA hacia bilis, ha sido sugerido por el hecho de que células epiteliales de vesícula biliar sintetizan SC. Lo anterior ha sido apoyado por observaciones de perfusión *in vitro* de preparaciones de hígado humano, donde se han encontrado células productoras de IgA dimerica que han migrado y que secretan su producto en proximidad del epitelio biliar. Es posible que la IgA de estas células plasmáticas, que han sido estimuladas inicialmente en respuesta a antígenos presentes en intestino, llegue al duodeno por vía biliar para reforzar la inmunidad intestinal^{3,7}.

DEFICIENCIAS SELECTIVAS DE IgA DE ACUERDO A SU ORIGEN

PRIMARIAS	SECUNDARIAS
Autosómica recesiva	Infecciones
Autosómica dominante	Fármacos
Multifactorial	
Poligénica	
Autosómica dominante con expresión variable	

Existen deficiencias de Ig A debido a factores genéticos (primarios) y también en algunos pacientes, la enfermedad puede no ser heredada sino secundaria a una rubéola congénita o a una exposición a fármacos^{4,5}.

Se ha observado que la forma primaria de deficiencia se presenta en algunas familias como autosómica recesiva y en otras como autosómica dominante. En la mayoría de los casos ocurren esporádicamente, pero hay mayor incidencia en familias con otras inmunodeficiencias como la hipogammaglobulinemia.

Existen varios estudios sobre la deficiencia de IgA asociada con anomalías del cromosoma 18 el cual puede tener una deleción parcial del brazo corto, o del brazo largo, o presentarse en forma anular. Inicialmente se pensó que la producción de IgA pudiera estar asociada al cromosoma 18, pero muchos casos deficientes de IgA no tienen estas anomalías cromosómicas y, otros con las anomalías cromosómicas pero que no presentaban ninguna deficiencia de inmunoglobulinas asociada.

La tipificación HLA en grupos de pacientes y donadores de sangre, portadores de deficiencia de IgA ha revelado asociaciones con diversos antígenos de histocompatibilidad. Entre ellos están HLA-A2, A-1 y A-28, B40, B8 y DR3. También los haplotipos A1-B14, A28-B14 y A1-B8. Los individuos asintomáticos presentan mayor frecuencia de HLA-B8 y DR3 y en los sintomáticos mayor frecuencia de HLA-B40³.

Perfil de la respuesta inmune, por ejemplo en la mayoría de los casos se encuentran valores normales de las demás inmunoglobulinas séricas y en una minoría, hay valores aumentados de IgG e IgM. Out y cols., en 1986, encontraron un aumento de los niveles de IgG en 13 de 25 deficientes de IgA, el cual se debió a un incremento de las subclases IgG1 y/o IgG3, de ellos el 20 % tuvo disminución de IgG2 y el 30 % de IgG4. Por otra parte, la determinación de IgD en suero reveló que en promedio, los deficientes de IgA tienen niveles menores de IgD que las personas normales. En cambio, la IgE se presentó en concentraciones bajas, elevadas o normales. La disminución de IgA sérica puede estar causada por la disminución única de

IgA1, IgA2 o ambas. En el último caso se asocia con frecuencia a disminución de IgG2 o IgG4.

En deficiencia selectiva de IgA y autoinmunidad se reporta que el 40 % de los pacientes tienen anticuerpos anti-IgA y el 37 % anti-IgG. Además se encuentran relaciones K/L anormales (>2.2 o <1.5) en el 37 % de ellos. Otros anticuerpos se presentan en forma variable y generalmente en relación a una enfermedad autoinmune asociada como la presencia de anticuerpos antinucleares en el lupus eritematoso generalizado, los antitiroideos en pacientes con tiroiditis y en la enfermedad celiaca los anti-membrana basal de ileon. Otros anticuerpos no relacionados con una entidad clínica definida son: los anti-músculo liso, los anti-canalículo biliar, los anti-músculo estriado y los anti-células parietales gástricas. La pérdida de tejido linfoide posterior a la extirpación de amígdalas y adenoidectomía disminuyen la producción local de anticuerpos IgA de secreción. Al respecto se ha discutido la posibilidad de que los niños que fueron sometidos a estas intervenciones, ya tenían concentraciones bajas de IgA sérica previas a la cirugía y que esa fue la causa de infecciones recurrentes en estos tejidos.

En cuanto a función inmune humoral, en casi todos los casos, la formación de anticuerpos contra antígenos específicos es normal y también las pruebas para medir función celular como la respuesta a PHA y pruebas intradérmicas de hipersensibilidad tardía ⁵.

PATOGENIA

Se desconoce con exactitud el origen de la inmunodeficiencia selectiva de IgA.

La determinación de inmunoglobulinas de superficie en linfocitos B de personas deficientes de IgA suele estar normal. Los números de células portadoras de IgA pueden estar normales o

umentados aunque no se encuentre IgA detectable en el suero. Por esta razón se ha postulado que existe un defecto en la maduración de linfocitos B a células plasmáticas productoras de IgA.

Según el concepto del desarrollo secuencial en la síntesis de inmunoglobulinas (IgM->IgG-<IgA), la deficiencia selectiva de IgA puede ser el resultado de un bloqueo en etapas anteriores de maduración. También podría tratarse de un trastorno en la síntesis o liberación de IgA, ya que al cultivar linfocitos de estos pacientes se ha demostrado que secretan al medio de cultivo cantidades comparables a los normales en cuanto a IgG e IgM, pero no de IgA.

En otros experimentos, para determinar si el defecto se debe solamente a un problema intrínseco de los linfocitos B, se co-cultivaron linfocitos de personas normales con linfocitos de pacientes deficientes de IgA en presencia de mitógeno PWM. Al término, se observó que la presencia de linfocitos de pacientes suprimió en un 80 a 100 % la síntesis de IgA de las células de personas normales.

Estos resultados son sugestivos de que existe un subgrupo de pacientes que desarrollan linfocitos T_H específicos para IgA, que impide la maduración de células B a células plasmáticas productoras de IgA, y/o la secreción de IgA.

A nivel de DNA en la mayoría de los casos se han encontrado presentes los genes que codifican para la cadena pesada α . sin embargo se ha visto que los linfocitos B activados de pacientes deficientes de IgA no generan el RNAm para la cadena α , por lo que es posible un defecto a nivel de la transcripción.

Aunque esta inmunodeficiencia se clasifica como defecto exclusivo de linfocitos B, probablemente coexista en estos pacientes algún trastorno de regulación de linfocitos T,

apoyado por la anteriormente comentado y por la observación clínica del aumento de enfermedades autoinmunes asociadas.

El gran espectro clínico de enfermedades asociadas a esta inmunodeficiencia puede ser el resultado de la exposición continua a diversos antígenos, por la falta de IgA de secreción. Si a este hecho se añaden otras alteraciones (ya descritas) de la inmunoregulación tal vez se explicaría la asociación de la deficiencia de IgA con autoinmunidad y cáncer⁵.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La deficiencia selectiva de IgA debe distinguirse de otras inmunodeficiencias que cursen con niveles bajos de IgA, como la ataxia telangiectasia, la cual en su inicio puede no presentar el cuadro clínico completo que la caracteriza y en consecuencia hacer difícil su diagnóstico. Algunos casos de hipogammaglobulinemia transitoria del lactante cursan con niveles muy bajos de IgA, aunque en la mayoría disminuye principalmente los niveles de IgG, los cuales se recuperan hasta los 2 años de edad. Es posible distinguirlos mediante determinaciones seriales de inmunoglobulinas en donde se observa un aumento progresivo de los niveles⁵.

CARACTERISTICAS CLINICAS

La mayor parte de los casos son personas asintomáticas. En aquéllas que presentan síntomas, el cuadro clínico se manifiesta fundamentalmente por infecciones respiratorias recurrentes, infecciones urinarias, mala absorción intestinal, trastornos neurológicos, manifestaciones alérgicas y fenómenos autoinmunes. Con mayor frecuencia, los pacientes presentan enfermedades senopolmonares recurrentes, causadas por infecciones tanto virales como bacterianas, de las vías respiratorias altas y de las cavidades paranasales. Son frecuentes, especialmente en niños las otitis medias recurrentes. En el tracto respiratorio inferior ocasionalmente se pueden presentar neumonías crónicas o recurrentes del lóbulo medio derecho. Estas infecciones crónicas del pulmón pueden llevar a secuelas orgánicas como las bronquiectasias. La hemosiderosis pulmonar ocurre también con frecuencia y puede confundirse con la enfermedad pulmonar crónica. Todo esto ha sido considerado una consecuencia de la ausencia de IgA, particularmente de la IgA de secreción. Sin embargo se ha sugerido que una buena parte de las infecciones respiratorias recurrentes pueden estar asociadas además a deficiencias de subclase de IgG.

La deficiencia selectiva de IgA se presenta también con manifestaciones gastrointestinales. Frecuentemente los niños tienen numerosos cuadros de diarrea con o sin asociación de gérmenes patógenos. Otros trastornos gastrointestinales observados son: mala absorción intestinal por atrofia de las vellosidades de la mucosa. Aumento de la frecuencia de enfermedad celíaca, la cual puede presentarse en cualquier edad y es completamente semejante a la enfermedad celíaca no asociada con deficiencia de IgA. La colitis ulcerosa y la enteritis regional o enfermedad de Crohn y la hiperplasia nodular linfóide, también han

sido encontradas en asociación con la deficiencia selectiva de IgA, así como deficiencias enzimáticas a disacáridos.

Se han descrito cuadros de anemia perniciosa en un número significativo de pacientes, los cuales tienen anticuerpos contra el factor intrínseco y las células parietales gástricas. Histológicamente, las biopsias intestinales de pacientes con deficiencia de IgA asociada a una variedad de patologías diferentes, muestran un aumento en las células productoras de IgM en la mucosa del yeyuno y recto. No se ha encontrado correlación entre el número de células productoras de IgA en la mucosa intestinal y los niveles de IgA en el suero. En la mucosa del intestino de algunos pacientes se ha demostrado la presencia de un anticuerpo antimembrana basal.

La ausencia de IgA de secreción en la mucosa intestinal permite la absorción de varios antígenos proteícos de la dieta, lo cual generalmente, ocasiona un aumento de los títulos de anticuerpos contra algunos de ellos. En un estudio de pacientes con deficiencia de IgA se encontró que aproximadamente el 90 % presentaban precipitinas séricas contra la leche bovina, y en otro estudio el 40 % presentaron anticuerpos contra suero bovino, de cabra y de certero. Este hecho es importante cuando se determinan niveles de IgA con anticuerpos preparados en cabra, ya que pueden conducir a una valoración errónea de los niveles de IgA sérica.

Ha sido descrito el caso de un niño con valores normales de sus inmunoglobulinas séricas, pero con gran disminución de IgA de secreción tanto en saliva como en líquido intestinal por incapacidad en la síntesis del componente secretor. La enfermedad de este paciente se manifestó como una candidiasis intestinal crónica con diarreas recurrentes³³.

Un considerable número de personas con deficiencia de IgA sufren además alguna forma de enfermedad autoinmune. Principalmente se ha descrito la asociación de esta inmunodeficiencia selectiva con tiroiditis, tirotoxicosis, artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado, síndrome de Sjogren, dermatomiositis, anemia perniciosa, anemia hemolítica autoinmune y la hepatitis crónica activa. Aunque la asociación de la deficiencia de IgA y ciertos trastornos autoinmunitarios puede ser fortuita, la elevada frecuencia de la deficiencia de IgA en el lupus eritematoso generalizado y artritis reumatoide (1:200 a 1:100) tiene significancia estadística. Al parecer, de la deficiencia de IgA no modifica las manifestaciones clínicas de cada uno de estos cuadros, que se presentan en la forma habitual. Otra asociación importante de la deficiencia selectiva de IgA, son las neoplasias. Al igual que otras inmunodeficiencias, como la "común variable" hay un aumento de frecuencia de neoplasias epiteliales y linforeticulares. Han sido reportados en estos pacientes el sarcoma de células reticulares, el carcinoma de células escamosas del esófago y el pulmón, timoma, carcinoma intestinal y enfermedad de Hodgkin. Además, trastornos neurológicos como ataxia talangiectasia, neuropatía sensorial congénita, retardo mental y convulsiones¹.

ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA DEFICIENCIA SELECTIVA DE IgA³

INFECCIOSAS	Infecciones recurrentes de vías respiratorias altas y cavidades paranasales. Neumonías recurrentes. Bronquiectasia. Granuloma crónico por <i>Cándida</i> . Varicela fatal.
GASTROINTESTINALES:	Diarrea crónica. Absorción intestinal deficiente. Enfermedad celíaca. Colitis ulcerosa, Enfermedad de Crohn. Hiperplasia nodular linfóide. Deficiencia de lactasa. Anemia perniciosa. Pancreatitis. Cirrosis.
AUTOINMUNES:	Artritis reumatoide. Lupus eritematoso generalizado. Tiroiditis.
NEOPLASICAS:	Carcinoma intestinal. Carcinoma de células escamosas de esófago y pulmón. Timoma. Sarcoma de células reticulares. Enfermedad de Hodgkin.
NEUROLOGICAS:	Ataxia telangiectasia. Neuropatía sensorial congénita. Retardo mental. Convulsiones.
OTRAS:	Alérgicas. Endocrinopatías. Sarcoidosis. Fibrosis quística. Nefritis crónica.

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

En las poblaciones atópicas se encuentra la deficiencia selectiva de IgA con mayor frecuencia que en la población general aunque las verdaderas razones para esta asociación son desconocidas, se ha propuesto que la ausencia de IgA sérica disminuye la cantidad de anticuerpos que pueden competir por los antígenos que se unen con IgE. La ausencia de IgA de secreción aumenta las posibilidades para que algunos alérgenos crucen la mucosa intestinal y estimulen la síntesis de IgE en personas que tienen antecedentes familiares de alergia. En recién nacidos sanos que no son alimentados al seno materno la carencia de IgA de secreción sobre la mucosa intestinal se ha relacionado con la sensibilización a ciertos antígenos de la dieta que, mas adelante pueden ser responsables de manifestaciones alérgicas.

Algunos pacientes que han recibido transfusiones de productos sanguíneos, adquieren títulos altos de anticuerpos contra IgA y pueden desarrollar reacciones anafilácticas peligrosas ante transfusiones subsecuentes. Sin embargo, se debe considerar que una parte importante de estos enfermos no tienen antecedentes de administración previa de sangre ni gammaglobulina, por lo que no queda claro si los anticuerpos contra IgA son autoanticuerpos o una consecuencia de la sensibilización. Otras posibles fuentes sensibilizantes serían la leche materna o las reacciones cruzadas con inmunoglobulinas bovinas⁵.

TRATAMIENTO

En la actualidad no existe manera de mejorar la síntesis endógena de IgA, ni una forma segura de administrarla pasivamente. La gammaglobulina comercial contiene muy pequeñas cantidades de IgA que lejos de solucionar el problema, pueden provocar en el paciente la formación de anticuerpos anti-IgA que lo lleven a reacciones anafilácticas peligrosas. Por la misma razón tampoco debe usarse plasma ni otros derivados de la sangre; si el paciente requiriera de una transfusión, debe usarse paquete de eritrocitos lavados para minimizar las reacciones postransfusionales. La mejor solución en estos pacientes es la transfusión autóloga.

El tratamiento es sintomático y va a depender de las manifestaciones clínicas de cada paciente. Cuando hay enfermedad autoinmune asociada, enfermedad celíaca, alergias o cualquier otra patología, se da el mismo tratamiento que en pacientes sin deficiencia de IgA. En el caso de las infecciones senopulmonares recurrentes deben usarse antibióticos, tanto en los episodios agudos como en forma profiláctica en los intervalos para evitar las secuelas pulmonares permanentes³.

RESUMEN

En el suero, la IgA puede encontrarse en forma monomérica o dimérica (esta última unida también por una cadena J), mientras que en mucosas se encuentra la IgA secretoria, que es dimérica y tiene asociado un polipéptido conocido como *componente secretor*, que es un receptor polispecifico para inmunoglobulina expresado en la superficie de las células epiteliales. Las células plasmáticas del tejido linfoide asociado a las mucosas sintetizan y secretan la IgA dimérica, la cual se une a su receptor (*componente secretor*) en la superficie basolateral de la célula epitelial. Esta endocita y transporta dicho complejo a través de su citoplasma hasta su otro polo (*apical*), donde el complejo IgA-*componente secretor* es liberado hacia la luz de la mucosa. El *componente secretor* confiere a la IgA resistencia a la digestión por enzimas proteolíticas⁹.

La significación clínica de la deficiencia selectiva de IgA ha sido materia de controversia en la literatura internacional, siendo ésta la más frecuente de las inmunodeficiencias primarias, las personas afectadas pueden ser sintomáticas o asintomáticas. Aparentemente, la gran mayoría de los casos no presenta síntomas de enfermedad alguna, como ha sido observado en grandes series de donadores de sangre. Sin embargo se ha constatado que algunos de estos individuos desarrollan alguna patología asociada con el correr de los años.

En el grupo que presenta síntomas, la deficiencia selectiva de IgA se eleva a cifras estadísticamente significativas cuando se asocia a enfermedades alérgicas o autoinmunes. En general, la presentación clínica es sumamente heterogénea ya que se le encuentra en relación con un amplio espectro de patologías que incluyen: infecciones recurrentes, mala absorción, enfermedades autoinmunes, alérgicas, neurológicas, endocrinas, neoplásicas y otras.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Truedsson L; Bankin B; Pan Q; Rabbani H; Vorechovsky I; Smit CL; Hazenarström L (1995) Genetics of Ig A deficiency A PMIS, 103:12, 833-42
- 2) Gleeson M, Cripps AW; Clancy RL. (1995) Modifiers of the human mucosal immune system *Immunol Cell Biol*, 73:5 397-404
- 3) Reyes M; Hedlund KO; Lorenzana I; Ehrnat A, (1996) Respiratory infection and iatrogenic diarrhea in Honduras and El Salvador during The 1991 - 1992 season. *Am J trop Med Hyg*, 54:3, 260-4
- 4) Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. (1994) Cellular and molecular immunology. 2nd edition. W.B. Saunders company pág. 411 - 413, 43, 44
- 5) Altamirano AG, Lopez C:M: (1992) *Inmunología de las mucosas* Editorial Mexicana S.A. de C.V. pág. 21 - 26, 151 - 158.
- 6) Douglas AN, Russell HT, Washington JA, Threlkett GA: (1993) Diagnóstico y Tratamiento Clínicos 9ª Edición Medicina Salvat pág. 844, 845, 955 - 957.
- 7) Stites DP, Stobo JD, Wells JV (1988) *Inmunología básica y clínica* 6ª Edición. Editorial El Manual Moderno S.A. DE C.V. 191 - 203, 378 - 381
- 8) Roitt IM; Brostoff J, Male DK (1993) *Inmunología* 3ª Edición. Ediciones Científicas y Técnicas, S.A. Medicina Salvat pág. 4.3, 4.6, 18.2
- 9) Moreno J. (1996) *Respuesta Inmune y Mecanismos de Autoinmunidad* 1ª Edición, Editorial Limusa S.A. de C.V. pág. 23, 24, 52