

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
Dr. ISMAEL COSIO VILLEGAS

**Fenotipo clínico de los pacientes con niveles
subnormales de inmunoglobulina A.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ALERGOLOGO E INMUNOLOGO

PRESENTA:

DR. GANDHI FERNANDO PAVÓN ROMERO

Asesor:

DR. LUIS MANUEL TERAN JUÁREZ
Jefe del Departamento de Alergia e Inmunogenética
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Ismael Cosio Villegas

MÉXICO. D.F.

AGOSTO 2010



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.

DR. LUIS MANUEL TERAN JUÁREZ
Asesor de Tesis
Jefe del Departamento de Alergia e Inmunogenética
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Dr. Ismael Cosío Villegas.

DRA. MARIA DE LA LUZ HORTENSIA GARCÍA CRUZ
Coasesor de Tesis
Médico Adscrito del Departamento de Alergia e Inmunogenética
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Dr. Ismael Cosío Villegas.

**“Fenotipo clínico de los pacientes con niveles
subnormales de inmunoglobulina A.”**

por

Dr. Gandhi Fernando Pavón Romero

Tesis propuesta para obtener el título en:

ALERGOLOGO E INMUNOLOGO

Universidad Nacional Autónoma de México

2010

AGRADECIMIENTOS.

A Dios por darme la capacidad de asombro e interés durante toda mi vida.

A la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) por enseñarme el fabuloso universo de la inmunología clínica.

A mis padres y hermanos por sus apoyos y consejos durante la residencia médica.

Al Dr. Luis Manuel Teran y a la Dra. García Cruz por su tiempo y dedicación para la elaboración de esta tesis.

Al Dr. Alfonso Fuentes Beltran, por su incansable disposición para enseñarnos, corregirnos y orientarnos, pero sobre todo por darme la oportunidad de ser su amigo.

A mi amiguita Liz por las buenas y las malas que nos toco pasar y a Rosario y Fer por las risas de todos los días.

A las dos mujeres más importantes de mi vida, Aurorita y Melihouse por toda la comprensión y ayuda en estos dos años, pero sobre todo por todo el amor incondicional hacia mí, muchas gracias.

“A veces no siempre podemos hacer solo lo que nos gusta,
pero aquella persona que hace lo que le gusta,
se siente orgulloso de hacerlo mejor.”

ÍNDICE DE CONTENIDOS

PÁGINA

INTRODUCCIÓN.....	7
MARCO TEORICO.....	9
ANTECEDENTES.....	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
JUSTIFICACIÓN.....	24
OBJETIVOS.....	25
MATERIAL Y METODOS.....	26
RESULTADOS.....	29
DISCUSIÓN.....	37
CONCLUSIÓN.....	43
BIBLIOGRAFIA.....	44
ANEXOS.....	47

RESUMEN.

La inmunoglobulina A es el segundo anticuerpo de mayor concentración en sangre y el más abundante en las secreciones de las mucosas donde es un constituyente importante del tejido linfoide asociado a mucosas en su forma dimérica, entre las funciones de la inmunoglobulina A es bloquear la IgM e IgG en la activación del complemento, disminuye la adhesión de bacterias, virus y alérgenos a las superficies epiteliales y favorece la opsonización de virus, funciones que le confieren actividades antiinflamatorias.

La disminución en la concentración sérica de este anticuerpo ha recibido el nombre de deficiencia selectiva de inmunoglobulina A, cuando se encuentra en niveles inferiores a 7 UI/ml en niños y deficiencia parcial cuando sus valores se encuentran en dos desviaciones standards por debajo del nivel para la edad, estas inmunodeficiencias se caracterizan por presentar infecciones de la vía aérea y digestiva recurrentes además de estar asociados con entidades atópicas.

A pesar de que el déficit selectivo y parcial son la inmunodeficiencia primaria más prevalentes, se le resta importancia puesto que la mayoría de sus síntomas no compromete la vida y la función de los órganos afectados de manera significativa en comparación con otras inmunodeficiencias.

Existen escasas series que demuestren el comportamiento clínico o de los pacientes con estas entidades, conocer las frecuencias de los padecimientos y su asociación con los niveles subnormales de la inmunoglobulina A en nuestra institución, así como clasificación de la severidad en entidades como rinitis alérgica y asma, además de evaluación de pruebas complementarias como linfocitos, neutrófilos, IgM, e IgG.

A través del análisis de frecuencias se reportó que la pediátrica es la más afectada, la distribución de los niveles subnormales indica que existe una prevalencia mayor de pacientes con deficiencia parcial de IgA, con respecto a la distribución de las enfermedades, las entidades atópicas rinitis alérgica y asma, seguidas de las enfermedades infecciosas son las más frecuentes, la severidad de la rinitis y asma es mayor en los pacientes en deficiencia parcial de IgA, de acuerdo a los valores séricos de linfocitos no se modifican en cambio los valores de IgM están incrementados 0.4 veces en los pacientes con deficiencia selectiva.

Reportar la frecuencia de los antecedentes, síntomas y la severidad de las enfermedades atópicas y no atópicas en pacientes con niveles subnormales de IgA entre el intervalo de $< 80\text{U/ml}$ podría ayudar a conocer e identificar al profesional de la salud sobre aquellos pacientes que necesiten terapia específica que coadyuve al incremento de este anticuerpo, prevención de las enfermedades respiratorias y digestivas así como síntomas y severidad relacionadas.

INTRODUCCIÓN.

La inmunoglobulina A es el segundo anticuerpo de mayor concentración en sangre y el más abundante en las secreciones de las mucosas donde es un constituyente importante del tejido linfoide asociado a mucosas en su forma dimerica (1).

Entre las funciones de la inmunoglobulina A es bloquear a Ig M e Ig G en la activación del complemento, disminuye la adhesión de bacterias, virus y alérgenos a las superficies epiteliales y favorece la opsonización de virus, funciones que le confieren actividades antiinflamatorias (1,2).

La disminución en la concentración sérica de este anticuerpo ha recibido el nombre de deficiencia selectiva de inmunoglobulina A, cuando se encuentra en niveles inferiores a 7 UI/ml en niños, sin embargo el intervalo de normalidad de este anticuerpo se encuentra entre 80 a 140 UI/ml , existiendo una amplia brecha entre estos valores.

Esta inmunodeficiencia se caracteriza por presentar infecciones de la vía aérea y digestiva recurrentes, entidades atópicas, reumatológicas y oncológicas, siendo los síntomas atópicos los más prevalentes dentro de la amplia gamma ya descrita (3,4).

Recientemente existen reportes de pacientes, la mayoría en preescolares que presentan estas características clínicas pero que los niveles de inmunoglobulina A se encuentran por arriba del valor de corte establecido para deficiencia selectiva pero que tampoco se encuentran en niveles óptimos, llamándose esta entidad deficiencia parcial de inmunoglobulina A (5).

A pesar de que el déficit selectivo de Ig A es la inmunodeficiencia primaria más prevalente, se le resta importancia puesto que la mayoría de sus síntomas no compromete la vida y la función de los órganos afectados de manera significativa en comparación con otras inmunodeficiencias que se pueden presentar con alteraciones en la coagulación, sepsis y muerte, llegándose a considerarla como una enfermedad benigna y en ocasiones asintomática.

Existen escasas series que demuestren el comportamiento clínico o de los pacientes con estas entidades, conocer las frecuencias de las entidades clínicas y observar la participación de la inmunoglobulina A en la severidad de estas entidades será importante de evaluar para ofrecer adecuada terapia que coadyuve al tratamiento oportuno evitando subsecuentes complicaciones(6).

MARCO TEÓRICO.

A. La Inmunoglobulina A.

La inmunoglobulina A (Ig A) es el anticuerpo de mayor concentración en el ser humano, constituye el 70 por ciento del total de los anticuerpos, aunque su concentración en el suero es relativamente baja (1,2).

La Ig A se sintetiza cinco veces más que la inmunoglobulina G (Ig G), por las células plasmáticas a través de dos vías, (sanguínea y mucosa). La Ig A es una proteína de estructura cuaternaria que se encuentra en dos formas, cuando se localiza a nivel sérico posee una forma monomérica y en mucosas adquiere la conformación dimerica (7).

La Ig A monomérica es un anticuerpo que se sintetiza a nivel sanguíneo y constituye alrededor del 90% de la Ig A total, contiene dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas con sus consiguientes regiones variables y constantes capaces de reconocer antígenos además de una región Fc responsables de la transducción de señales sobre mastocitos eosinófilos y neutrófilos, estas cadenas organizadas en dominios de estructura proteica cuaternaria, están unidas por una región de bisagra capaz de ampliar la región de reconocimiento del antígeno (2,4).

La Ig A monomérica se encuentra a nivel sanguíneo en dos subclases Ig A1 e Ig A2 la diferencias radican en que esta última posee una bisagra más flexible

para el reconocimiento antigénico e Ig A1 tiene una afinidad mayor por patrones antigénicos relacionados con patógenos además de ser la de mayor concentración (1).

Por otra parte la Ig A que no se encuentra a nivel sanguíneo se concentra en las secreciones de las mucosas (secreciones nasales, pulmonares, saliva, lágrimas, leche, líquido seminal, duodenal) adquiriendo una forma dimerica. Este tipo de anticuerpo se sintetiza a nivel del tejido linfóide asociado a mucosas en los linfocitos B distribuidos en los centros germinales de este tejido (2).

La Ig A dimerica está conformada de dos Ig A monoméricas unidos a través de sus cadenas pesadas mediante puentes de disulfuro por una proteína J (joining-unión). Para su adecuada función a nivel de mucosas la Ig A necesita de un componente secretor, un polipéptido de 80kDa necesario para el transporte en las secreciones y de un receptor en los epitelios para su transporte a través de ellos llamado receptor polimérico de Ig A (pIgR) (8).

El pIgR es una proteína integral de membrana que se expresa en la región basolateral, capta a la Ig A y la endocita a través de vesículas transportándola a través de la célula epitelial hacia la región apical donde el anticuerpo realizará su función (1,8).

B. Fisiología de la inmunoglobulina A.

La Ig A posee un papel fundamental en la inmunidad de las mucosas y secreciones. Sus acciones incluyen la prevención de la adhesión y la penetración de las superficies del cuerpo por

microorganismos patógenos y la protección contra las vías respiratorias, gastrointestinales y las infecciones genitourinarias (7).

La Ig A monoméricas interactúa con el brazo fagocítico del sistema inmune. La Ig A poseen una porción Fab que reconoce y se une a los antígenos, cuando este fenómeno sucede, la porción Fc de la Ig A se une al receptor Fc-alfa (CD89), localizado en la superficie celular de los neutrófilos, eosinófilos y macrófagos, induciendo la destrucción de los microorganismos (8,9).

La Ig A dimerica a pesar de sintetizarse en la submucosa del tejido linfoide asociado a mucosas (TLAM) también se puede adquirir de manera pasiva a través de la ingesta del seno materno. La elevada concentración de Ig A secretoria en calostro sugiere firmemente que debe jugar un papel importante en la protección inmune del recién nacido (10).

La misma protección pasiva por Ig A secretada por el sistema de la mucosa, desempeñar un papel central papel en la protección de las mucosas en general. Los niveles de proteínas del complemento y los números de los leucocitos son generalmente bajos en las secreciones. Como una consecuencia, las potentes funciones efectoras inmunes que son tan importantes en la protección de los tejidos internos y los líquidos, son mucho menos importantes en las superficies de las mucosas teniendo actividad antiadherente y antitóxica a este nivel (11).

La Ig A es un pobre activador del complemento, no activa la vía clásica y su papel en la activación de la vía alternativa sigue siendo controvertido, recientemente se ha hecho evidente que la Ig A polimérica puede activar la vía de la lectinas. La importancia del complemento activado por Ig A en vivo no es clara sin embargo

más que un activador, la Ig A inhibe la cascada del complemento mediante el bloqueo de unión de Ig G o IgM que son los activadores más potentes del complemento (2).

C. El déficit selectivo de inmunoglobulina A.

La deficiencia selectiva de Inmunoglobulina A (slgAD) es definida como la deficiencia específica de Ig A cuando el valor sérico es igual o menor a 7UI/ml en presencia de niveles séricos normales de inmunoglobulina G e inmunoglobulina M y en el que otras causas de hipogammaglobulinemia se hayan excluido (11).

La deficiencia selectiva de Ig A es el defecto inmunológico más frecuente en los seres humanos, la mayoría de los pacientes que la padecen son asintomáticos. Las estimaciones de prevalencia son generalmente obtenidas a través de estudios de donantes de sangre sanos, las cifras oscilan entre 1 de cada 100 a 1 en 1000 en razas caucásicas, negras, y árabes; la condición es menos común en poblaciones de China y Japón, con tasas de prevalencia de 1 de cada 2600 y 1 de cada 19000 respectivamente (3,4).

La slgAD es probablemente un trastorno heterogéneo en el que están involucrados varios mecanismos patogénicos inmunológicos. En este trastorno inmunológico, las células plásmáticas encargadas de la síntesis de Ig A tienen un bloqueo en su desarrollo, teóricamente el defecto reside después de la coexpresión superficie de Ig M e Ig A (13).

Con base en estudios en animales, el fracaso de las células B para diferenciarse en células plasmáticas que secretan Ig A puede ser debido a la ausencia del efectos de varias citocinas como la IL-4, IL-6, IL-7 o IL-10 (13).

También se ha reportado la evidencia de una predisposición genética para la sIgAD que es proporcionada por las observaciones de antecedentes familiares, patrones de herencia, y asociaciones con locus genéticos, con respecto a ello no existen patrones de herencia claros sobre la deficiencia de Ig A. Koistinein realizó un estudio realizado en 35 sujetos sanos con esta patología, la anomalía se reportó en un 7.2% de los familiares de los sujetos de primer grado (14).

Un defecto genético identificados en esta patología es una mutación la familia del receptor del factor de necrosis tumoral "activador transmembrana y modulador de calcio y interactor ciclofilina " (TACI), que media el cambio de isotipo de las células B, las células B en estos pacientes expresaron TACI, pero no producen anticuerpos Ig G e Ig A en respuesta al ligando TACI, lo que sugiere el cambio de isotipo afectado. Las mutaciones en TACI han sido identificadas en un pequeño subgrupo de pacientes con deficiencia de Ig A, así como en algunos pacientes con inmunodeficiencia variable común (IDCV) sin embargo no está claro que estas mutaciones son el defecto causante de estos trastornos y probablemente existan otros defectos que aún no han sido identificados (15,16).

Con respecto a asociaciones genéticas, algunos estudios han reportado anomalías que involucran a los cromosomas 16 y 18 otros hallazgos han descrito la deleción de brazos cortos, largos y formación de cromosomas en anillo sin embargo estos resultados son inconsistentes (17).

Sólidas correlaciones se han reportado entre el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II y la deficiencia de Ig A por ejemplo la sustitución de un aminoácido en la posición 57 de la cadena β del HLA-DQ puede estar asociada con una susceptibilidad a padecer un déficit selectivo de Ig A, o bien la región telomérica del complejo mayor de histocompatibilidad II o en la región centromérica de clase III también esta en relación con este padecimiento (18).

Este locus puede estar asociado con otras inmunodeficiencias primarias como la IDCV; las mutaciones en TACI se han identificado en los pacientes con IDCV y sIgAD aunque éstos representan un pequeño subconjunto dentro de cada padecimiento. Algunos casos de deficiencia de Ig A puede progresar a IDCV.

Además existen reportes de familias en que se han descrito individuos con deficiencia selectiva de Ig A con y sin deficiencia de subclases de Ig G o IDCV, la deficiencia de Ig A también se asociado con la deficiencia de la subclase IgG2 y deficiencia selectiva para polisacárido, ataxia telangiectasia y síndrome de DiGeorge (16).

La autoinmunidad está asociada a la deficiencia selectiva de Ig A. Una teoría alternativa es que los individuos con deficiencia de Ig A tienen factores genéticos

subyacentes que predisponen a la autoinmunidad de forma independiente, sin que exista una relación causal directa entre la deficiencia de Ig A y la enfermedad autoinmune (19).

Con respecto al cuadro clínico el 85% de los pacientes con deficiencia selectiva de Ig A son asintomáticas, el otro 15% de los individuos presentan uno o más de los siguientes trastornos: infecciones recurrentes sinopulmonares, infecciones gastrointestinales, trastornos autoinmunes y otros trastornos intestinales, reacciones anafilácticas transfusionales (20).

Los niveles séricos de pacientes con deficiencia de Ig A no están necesariamente relacionados con la prevalencia o severidad de estas enfermedades y su relación fisiopatológica no es claramente definida. Las alergias alimentarias y respiratorias (rinitis alérgica y asma alérgica) son también frecuentes en los pacientes con deficiencia de Ig A, aunque la prevalencia real no está bien estudiada. Como ocurre con otros trastornos del sistema inmune, los linfomas y neoplasias gastrointestinales han sido también asociadas, pero no se ha establecido que los pacientes con deficiencia selectiva de Ig A se encuentran en mayor riesgo de padecer alguna enfermedad neoplásica (21).

Los pacientes con deficiencia selectiva de Ig A sufren de infecciones recurrentes, con mayor frecuencia afectan el tracto sinopulmonares como sinusitis, neumonías, otitis media y faringoamigdalitis. Existen reportes de pacientes que presentan daño neumológico como bronquiectasias, debido a infecciones crónicas y

recurrentes, también se reportan infecciones gastrointestinales por *Giardia lamblia*. Los individuos con deficiencia de Ig A parecen tener otros mecanismos inmunológicos capaces de contener este tipo de infecciones, por ejemplo los pacientes con déficit de Ig A que padecen por rotavirus tiene niveles de anticuerpos de Ig G total y subclases IgG1normales en comparación con pacientes control (20,21).

El diagnóstico diferencial de la deficiencia selectiva de Ig A incluye otras inmunodeficiencias primarias como a la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia de la infancia (HTI), que normalmente se observan durante los primeros tres a seis meses de vida, la cual se manifiesta con disminución en la concentración sérica de Ig G, con o sin reducción de niveles de Ig A para el diagnóstico. Debido a la naturaleza cambiante de los niveles de inmunoglobulinas en niños pequeños, HTI es un diagnóstico apropiado para los niños menores de cuatro años de edad con niveles de inmunoglobulinas bajas(5,21).

Alguno pacientes con deficiencia selectiva de Ig A pueden desarrollar inmunodeficiencia común variable (IDCV). Este fenómeno se debe sospechar su estos pacientes presentan condiciones asociadas con IDCV, como la anemia hemolítica autoinmune o trombocitopenia, para ello se deben evaluar niveles de Ig G periódicamente. La deficiencia de Ig A puede estar asociada a otra inmunodeficiencia como trastornos de la función de anticuerpos, como la deficiencia de anticuerpos polisacáridos o la deficiencia de subclases de Ig G (4, 21).

Entre otras causas la siGAD se ha asociado con la disminución en los niveles séricos de inmunoglobulinas otras clases. La mayoría de estas son reversibles con la interrupción de la medicación culpable, por ejemplo la ciclosporina A se ha como causa deficiencia de Ig A permanente a pesar de la suspensión del medicamento(4).

D. El déficit parcial de inmunoglobulina A.

La deficiencia parcial de inmunoglobulina A es un padecimiento que se caracteriza por una disminución en los niveles séricos de Ig A, cuando el nivel de este anticuerpo se encuentra en dos desviaciones estándar por debajo por el valor normal para la edad sin asociación con disminución en niveles séricos de Ig M e Ig G u otra causa de hipogamaglobulinemia(5,20).

La fisiopatología de esta enfermedad al igual que el déficit selectivo de Ig A es diversa, Latiff y cols. proponen que la deficiencia parcial de Ig A es un trastorno que puede depender de la disminución en la concentración de alguna de las subclase de esta inmunoglobulina como Ig A1 e Ig A2 (5).

Van Gikel ha propuesto que la deficiencia parcial de Ig A en modelos animales, se debe a un defecto de maduración de las células plasmáticas por acción directa de TGF- β , por su parte Asano y Kaneko en Japón realizaron ensayos en cultivos celulares de linfocitos B provenientes de pacientes con deficiencia parcial de Ig A, demostrando alteraciones de la síntesis de interleucinas tipo Th2 , específicamente IL-4 e IL-5 (22,23).

En cuanto al cuadro clínico de estos pacientes es variado y las sintomatología en mucho de los casos no es correlacionada con los valores de Ig A para esta entidad, en algunos casos los pacientes cursan asintomáticos(5).

Durante el seguimiento de estos pacientes, se he descrito que los valore séricos tienden a normalizarse a través de los siguientes años, sin embargo los resultados no son consistentes en las diferente series (23).

ANTECEDENTES.

Existen escasos reportes en la literatura médica actuales donde se evalúen las características clínicas de los pacientes con niveles subnormales de inmunoglobulina A.

Entre los más recientes se encuentran el realizado por Kutukculer 2007 donde evaluó los expedientes clínicos de 87 niños con niveles subnormales de Ig A asociado con o sin deficiencia de subclases de Ig G con el objetivo de reportar si estos pacientes experimentan cambios en las concentraciones séricas de inmunoglobulinas durante el seguimiento además de obtener más información clínica sobre el curso de estas enfermedades.

Demostrando que los defecto más frecuentes fueron la deficiencia parcial de Ig A combinada con una deficiencia subclase Ig G3 (41%), deficiencia parcial Ig A (32%), deficiencia selectiva de Ig A (8%), deficiencia de Ig A parcial combinada con una deficiencia subclase IgG2-G4 (6%), y deficiencia subclase Ig G4 (13%). Las comorbilidades más frecuentes fueron las infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior (76%), neumonía (14%), gastroenteritis aguda (3%), infecciones de vías urinarias (3%), sinusitis (2%), y otitis media aguda (2%). La atopía se presentó en los pacientes (24%). Ninguno de los pacientes en el grupo de deficiencia selectiva de Ig A había llegado a los niveles normales de Ig A sérica. En lo referente a la edad para que los valores de Ig A adopten un valor normal fue de 58.3 ± 21.4 meses, 52% de los pacientes en el grupo parcial de la deficiencia de Ig A y 51% de los pacientes en el grupo parcial de Ig A más deficiencia de subclases de Ig G. La edad media para llegar a los niveles relacionados con la edad normal de subclases de Ig G de estos pacientes fue de

69,0 + / - 14,5 meses. Concluyendo que la Ig A y la deficiencia de subclases de Ig G puede ser progresiva o trastornos reversibles y hace hincapié en el monitoreo de las inmunoglobulinas de los individuos afectados (24).

Aghamohammadi en 2009 realizó una correlación entre los fenotipos clínicos y valores subnormales de Ig A en treinta y siete pacientes iraníes, reportando que las presentaciones más frecuentes fueron las infecciones recurrentes que ocurren en 27 sujetos, seguida de la alergia en 8 casos y autoinmunidad en 2 pacientes. Sin embargo, durante el período de seguimiento, 35 pacientes desarrollaron infecciones en los tractos respiratorio y gastrointestinal, que requirieron atención médica; la manifestación alérgica fue el motivo de consulta principal (31 casos); entre las patologías atópicas más frecuentes se reportaron el asma, la dermatitis atópica y rinoconjuntivitis alérgica. Las enfermedades autoinmunes se documentaron en diez casos, siendo la tiroiditis la enfermedad más común. Los pacientes con déficit selectivo de Ig A se clasificaron en dos grupos: grupo 1 (14 casos) formado por pacientes con comorbilidades asociados a deficiencia selectiva de Ig A (IGAD) y defectos inmunitarios, como la deficiencia de subclases de Ig G y producción defectuosa de anticuerpos específicos. El grupo 2 de 23 pacientes con IGAD sin otras alteraciones inmunológicas. Se demostró un aumento significativo del número de infecciones respiratorias bajas en el grupo 1 comparado con el grupo 2 ($p = 0,006$). Además, cuatro pacientes del grupo 1 coexistían con bronquiectasias, mientras que ninguno de los pacientes en el grupo 2 desarrollaron esta complicación ($P = 0,015$), concluyendo que la subclasificación de la IGAD sobre la existencia de los defectos asociados

inmunológico es útil en términos de morbilidad y la planificación de la atención médica. Pacientes con deficiencia de Ig A con defectos inmunitarios concomitantes, tales como defectos en la producción de anticuerpos específicos tienen mayores tasas de infecciones recurrentes y bronquiectasias, lo que requiere una vigilancia más eficaz (25).

Ozkan en Turquía determinó la frecuencia de Ig A y / o deficiencias de subclases de IgG y la tasa de daño pulmonar crónico secundario a infecciones respiratorias recurrentes en 225 niños. La frecuencia global de defectos de anticuerpos se encontró que el 19,1%, la deficiencia selectiva de Ig A se observó en el 9,3%, deficiencia de subclases de Ig G en el 8,4% y la deficiencia de Ig A asociada Ig G en el 1,4%. La prevalencia de deficiencia de Ig A y la deficiencia de subclases de Ig G fue del 25% en pacientes con infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior, el 22% en pacientes con infecciones respiratorias recurrentes y el 12,3% en los pacientes con bronquiolitis recurrente ($p > 0,05$). El daño pulmonar crónica en los pulmones se determinó radiológicamente en 17 de 100 casos con infección pulmonar recurrente.

En los cambios radiológicos relacionados con los pacientes con deficiencia de subclases de Ig G deficiencias no fue estadísticamente significativa aunque se observaron cinco veces más frecuente que en los pacientes con deficiencias de Ig A. La tomografía axial computarizada reveló secuelas pulmonares en 5 de los 22 (22,7%) pacientes con infecciones respiratorias recurrentes y la inmunodeficiencia (2 bronquiectasias en pacientes con deficiencia de IgG3, cambios fibróticos en uno con deficiencia de Ig A y en uno con la deficiencia de

IgG3, bronquiolitis obliterante en uno con IgG2 más deficiencia de IgG3). Por otra parte, las secuelas pulmonares se observaron en 12 pacientes (15,4%) con los niveles de inmunoglobulinas normales, ocho de ellos fueron bronquiolitis obliterante, 2 de ellos se encontró atelectasia y en 1 bronquiectasias. Sugiriendo que la determinación de los niveles de anticuerpos y la evaluación de las alteraciones pulmonares es crucial en los pacientes con infecciones recurrentes de sinopulmonares ya la deficiencia de anticuerpos se asocia con un mayor daño pulmonar (26).

La experiencia iberoamericana se reserva a estudios realizados por De Gracia (España 1995) y Grumach (Brasil 1998) El primer estudio evalúa 25 pacientes con niveles sericos disminuidos de IgA concluyendo que los pacientes con esta patología presentan deficiencia de subclases de IgG y son más propensos a tener infecciones respiratorias recurrentes y una mayor cambios en la función pulmonar En el segundo estudio se evaluó las principales características clínicas de la deficiencia selectiva de Ig A Las enfermedades más frecuentes fueron las infecciones recurrentes (50%), enfermedades alérgicas (34%) y enfermedades autoinmunes (10%). El sistema respiratorio fue el más afectado por las infecciones y el asma y la rinitis alérgica fueron los síntomas más frecuentes (27,28).

Hasta ahora no existe experiencia nacional acerca del comportamiento clínico de los pacientes con niveles subnormales de Ig A.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La inmunoglobulina A es el anticuerpo más predominante en las secreciones del cuerpo humano que posee propiedades antiinflamatorias confiriéndole un rol fundamental en la génesis de la tolerancia inmunológica a nivel de mucosas.

La deficiencia de este anticuerpo solo adquiere relevancia clínica si se encuentra en concentraciones séricas por debajo de 7 UI/m ya que se asocia a infecciones recurrentes y alérgicas principalmente, en menor medida con enfermedades oncológicas y reumatológicas.

Sin embargo existe un amplio intervalo de valores subnormales (<80 UI/mL) que puede adquirir este anticuerpo a diferentes edades. Sin que se conozca cual es la expresión clínica de la disminución de esta inmunoglobulina.

Actualmente los reportes a nivel mundial son escasos y aun no existen estudios que reporten la frecuencia de síntomas, enfermedades o antecedentes clínicos relacionados con la disminución de la inmunoglobulina A.

JUSTIFICACIÓN.

La inmunoglobulina A es un anticuerpo secretor con funciones antiinflamatorias y bacteriostáticas indispensable en la inmunidad de mucosas, la deficiencia en este anticuerpo conocida como déficit selectivo de Ig A en una concentración sérica de menos de 7 UI /ml se ha relacionado con la presencia de infecciones respiratorias y entéricas de repetición además de su involucro con entidades atópicas.

Sin embargo se ha extrapolado las manifestaciones clínicas de esta entidad a todos aquellos pacientes que posean valores superiores a 7UI/ml y menores a 80 UI/ml, subestimando su severidad y recurrencia; sin que se hayan realizado estudios que demuestren algún tipo de asociación entre estas características.

Reportar la frecuencia de los síntomas y la severidad de las entidades clínicas en pacientes con niveles subnormales de Ig A podría ayudar a conocer e identificar al profesional de la salud sobre aquellos pacientes que necesiten terapia específica que coadyuve a la eliminación y prevención de sus enfermedades síntomas y severidad relacionadas.

OBJETIVOS

- a) Describir la frecuencia de las principales enfermedades en pacientes con niveles subnormales de inmunoglobulina A (Ig A).
- b) Describir la severidad del asma en pacientes con niveles subnormales de Ig A.
- c) Describir la severidad de la rinitis alérgica en pacientes con niveles de Ig A.
- d) Describir el comportamiento de los niveles de inmunoglobulinas de los pacientes con niveles subnormales de Ig A.
- e) Describir el comportamiento de los valores sericos celulares (neutrofilos , linfocitos) de la biometría hemática correspondientes a los pacientes niveles subnormales de Ig A.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Estudio transversal

1- Se analizaran los pacientes que acudan a su cita en la consulta externa del departamento de Alergia e Inmunología clínica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

2.- De entre ellos se seleccionaran a los pacientes que tengan niveles subnormales de inmunoglobulina A, de acuerdo con los valores de referencia del laboratorio del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

3.- A los pacientes seleccionados sean seleccionados a través de esta maniobra se les evaluarán los siguientes aspectos:

- a) Se realizará historia clínica con el objetivo de obtener información de los antecedentes heredofamiliares (familiares con antecedentes de atopia, autoinmunidad, oncológicas), antecedentes perinatales (vía de nacimiento, peso, talla, apgar al nacimiento, antecedente de seno materno) antecedentes personales patológicos, tomando como referencia el formato de la historia clínica del registro de inmunodeficiencias primarias de grupo latinoamericano de inmunodeficiencias primarias (LAGID). Anexo 1
- b) Evaluar si padece un procedimiento atópico y clasificar de acuerdo a su grado de severidad, en aquellas etiologías en las cuales se puede realizar

dicho procedimiento (Rinitis Alérgica y Asma) de acuerdo los programas GINA pediátrico y ARIA.

- c) Se realizaran pruebas complementarias para un adecuado diagnostico de etiologías atópicas (Determinación de eosinofilos séricos, pruebas cutáneas, determinación de niveles de eosinofilos en moco nasal determinación sérica de Ig E, pruebas de prick vs prick y radioalergoinmunoabsorbancia).
- d) Con respecto a la evaluación inmunológica, se evaluaran los niveles séricos de Ig A, Ig E, Ig M e Ig G además de los niveles séricos de leucocitos, linfocitos, neutrofilos con respecto a la edad, tomando como referencia los valores de la sociedad internacional de inmunología clínica.
- e) Los datos serán colectados en una base de datos y se analizarán con el programas SPSS 13.0 donde se determinaran las frecuencias relativas de los niveles subnormales de inmunoglobulina A asociados con patologías atópicas, no atópicas, severidad , antecedente de neumonía, asociación con 2 o más entidades atópica, enfermedad atópica con no atópicas >2 atópicas con una no atópica , a través del análisis de frecuencias.

Criterios de Inclusión.

1.-Pacientes de cualquier edad que acudan al servicio de alergia e inmunología clínica, referidos de algún servicio adyacente del INER, que tengan niveles séricos de inmunoglobulina A disminuidos para la edad de acuerdo a los niveles

de referencia del laboratorio clínico del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Criterios de Exclusión.

1.- Pacientes con niveles séricos subnormales de inmunoglobulina A secundarios a padecimientos no inmunológicos (sx. nefrótico, bronquiectasias, administración de medicamentos como ciclosporina).

Criterios de Eliminación.

1.- Pacientes que una vez incluidos en el protocolo de estudio no a completen sus estudios de fase diagnóstica.

2.- Pacientes que posean niveles séricos subnormales de inmunoglobulina A y nieguen su consentimiento a ser evaluados por el servicio de Alergia e Inmunología Clínica.

RESULTADOS.

Se reclutaron 61 pacientes en un periodo de 12 meses (junio 2009 a junio de 2010) con niveles subnormales de inmunoglobulina A, entre un intervalo de edad de 2 a 13 años. La población estuvo distribuida homogéneamente por 30 (49%) individuos del sexo femenino y 31 del sexo masculinos (51%), esta distribución se conserva al estratificar la población en grupos etarios pediátricos.

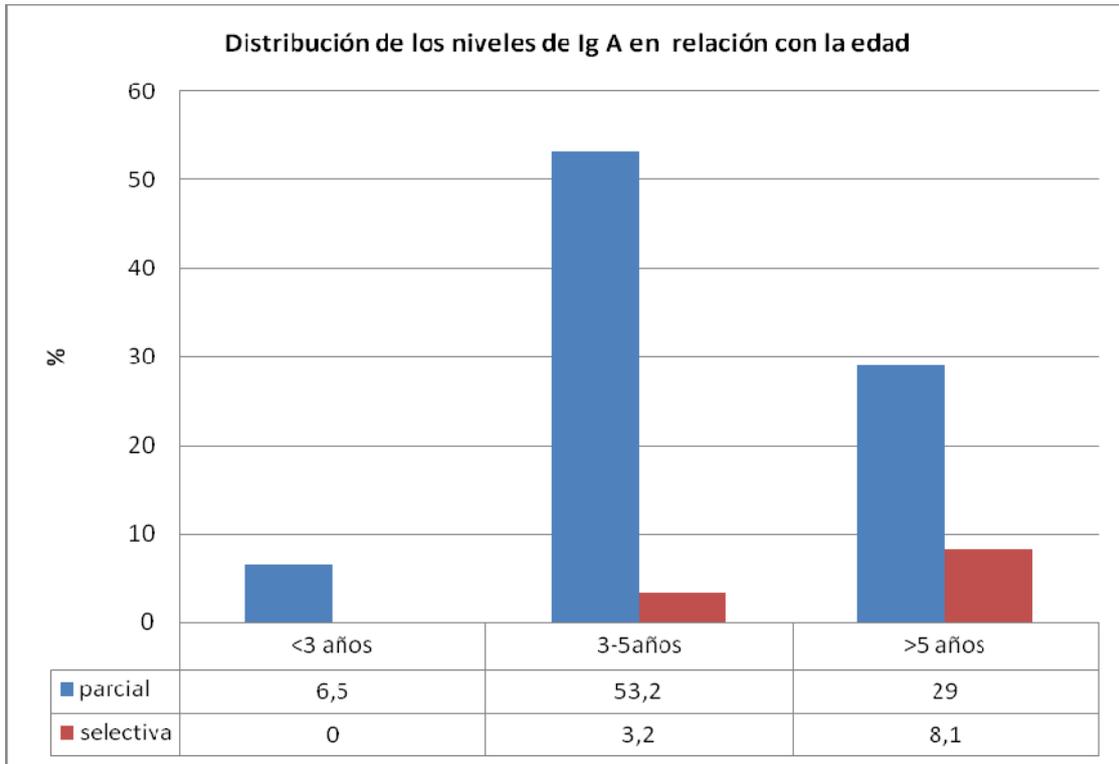


En relación al valor del nivel sérico de inmunoglobulina A se compararon con los niveles implementados por la sociedad internacional de inmunología clínica sugeridos para la edad de los individuos de nuestra población, categorizándolos en dos entidades deficiencia selectiva y parcial de Ig A; se identificaron 54 pacientes (88.7%) con deficiencia parcial, 7 pacientes con deficiencia selectiva (11.3%).

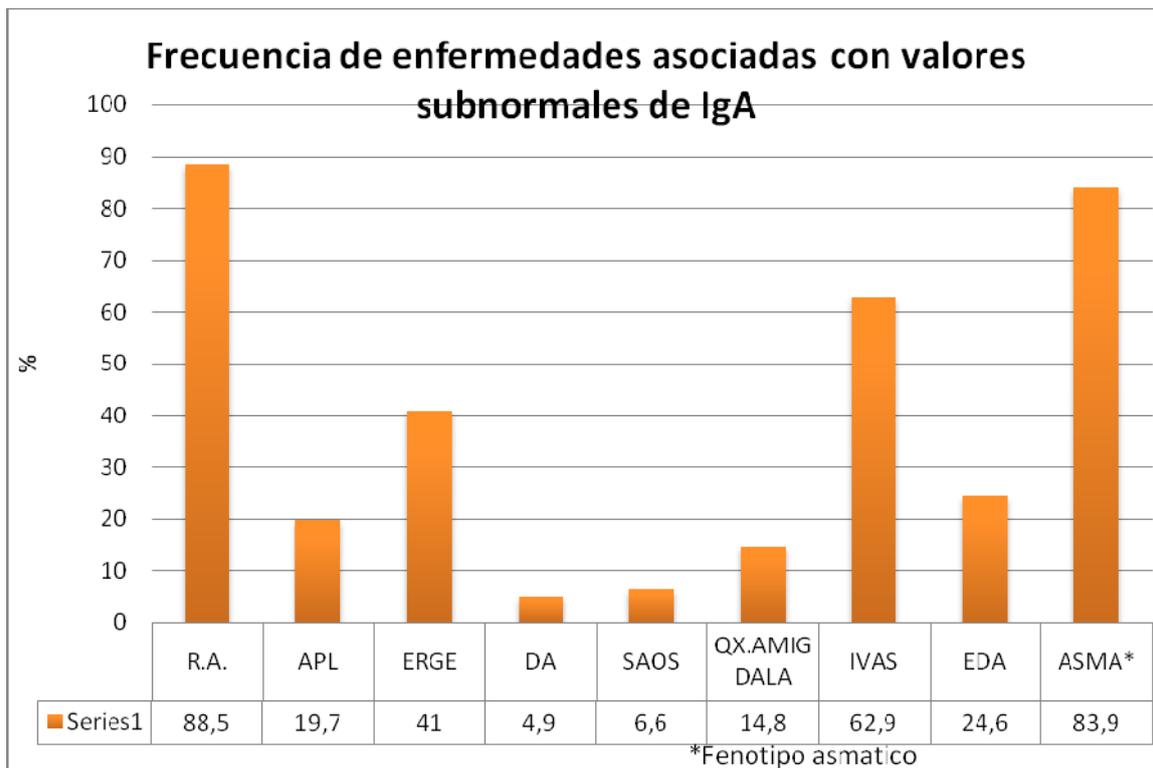


En cuanto a la distribución del fenómeno inmunológico en relación al sexo, este distribuye de manera homogénea en ambas entidades, 54 pacientes con deficiencia parcial, 27 pertenecieron al sexo femenino y 27 al sexo masculino. De los 7 individuos con déficit selectivo de Ig A 3 son del sexo masculino y 4 del femenino.

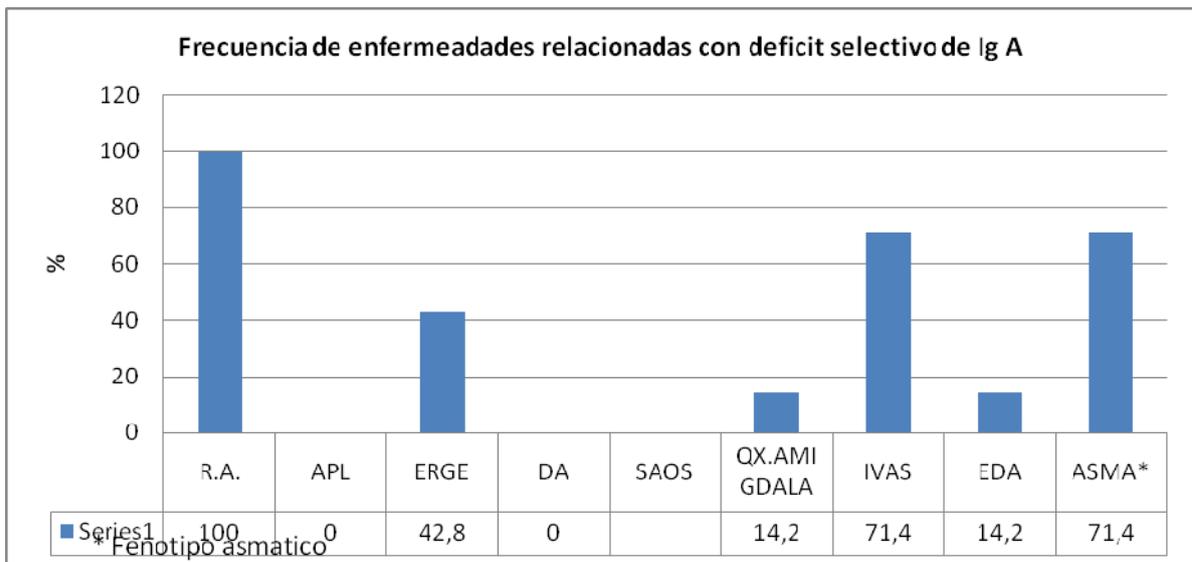
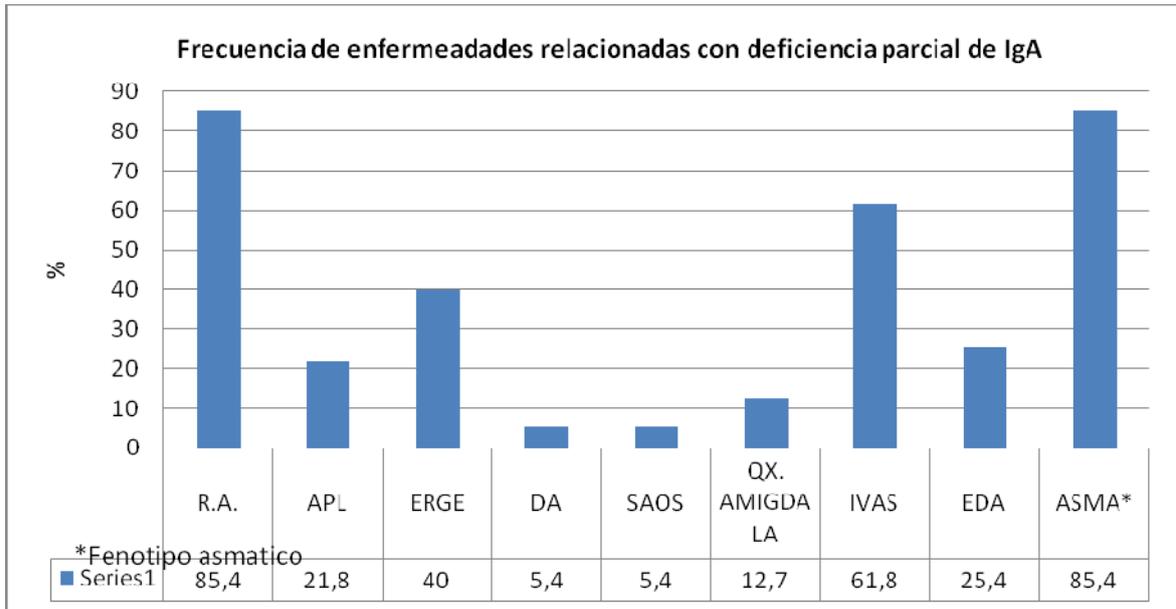
Los niveles subnormales de Ig A se distribuyen con una mayor frecuencia en la edad pediátrica (100 %), siendo los dos grupo etarios pertenecientes al grupo pacientes con déficit parcial de Ig A los más afectados (53.2%), escolar (29%) en relación con los mismos pacientes del grupo del déficit selectivo de Ig A 3.2% y 8.1% respectivamente.



Los pacientes con niveles subnormales presentan una distribución de enfermedades con las siguientes frecuencias: rinitis(88.5%), fenotipo asmático (83.9%), infecciones de la vía aérea recurrentes (62.9%), enfermedad por reflujo gastroesofagico(41%), enfermedad diarreica aguda (24.6%), alergia a proteína de la leche (19.7%), antecedente de amigdalectomía (14.8%), síndrome de apnea obstructiva del sueño (6.6%), dermatitis atópica (4.6%).

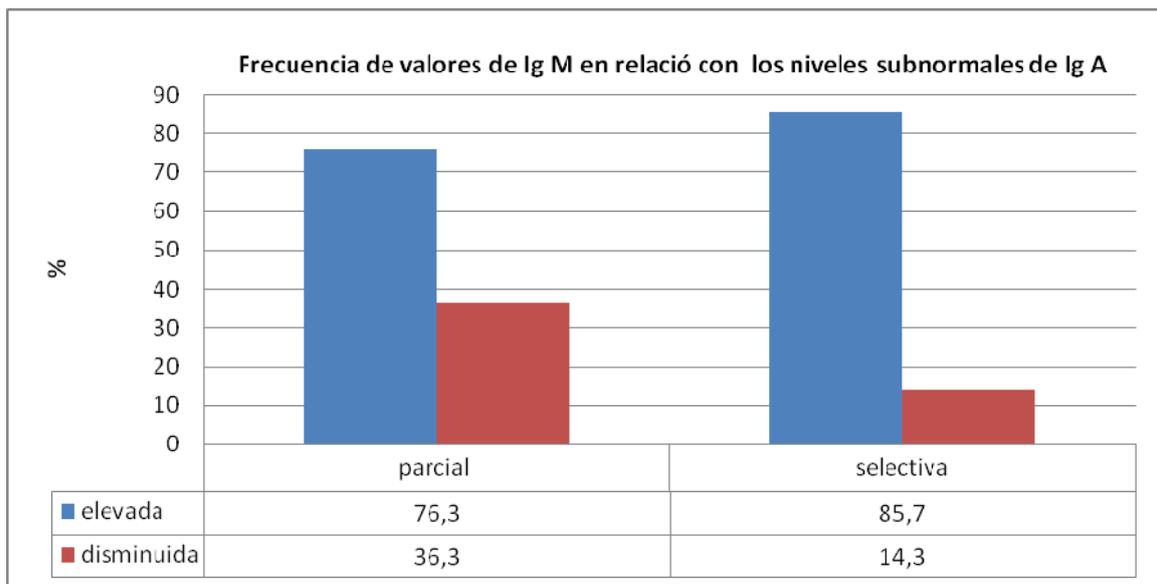


Esta frecuencia de enfermedades reportada, es similar a lo observado en los pacientes en cuyos niveles de inmunoglobulina A se clasificaron como déficit parcial y selectivo, sin embargo se encuentran ausentes en esta última la dermatitis atópica, alergia a proteína de la leche y síndrome de apnea obstructiva del sueño.

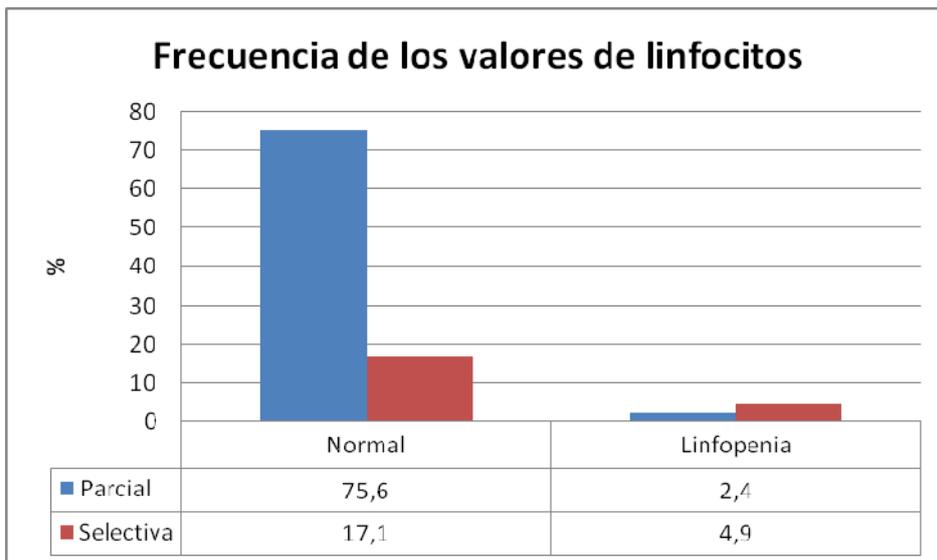


El antecedente de neumonía en nuestra población con niveles subnormales de Ig A se reporta en el 35.5% del total de los casos, distribuyéndose de la misma manera en ambos grupos con deficiencia.

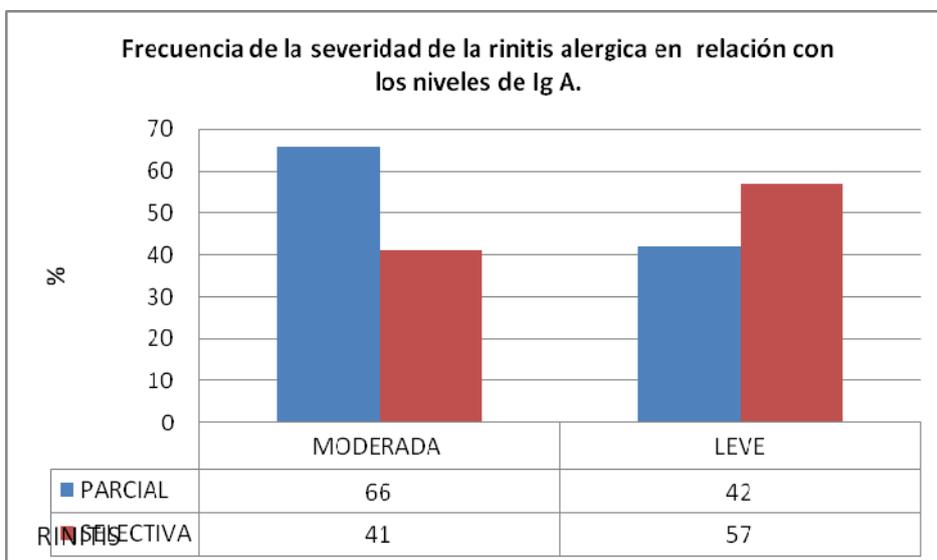
En relación con los niveles séricos de inmunoglobulinas se determinó que existe un incremento de los niveles séricos de Ig M de acuerdo a la edad. En los pacientes con deficiencia parcial de Ig A este fenómeno inmunológico se encuentra en el 76.3% de la población y en los pacientes con déficit parcial se distribuye en el 85.7%, el incremento promedio es 0.4 veces más en relación al valor de la media para cada grupo de edad.



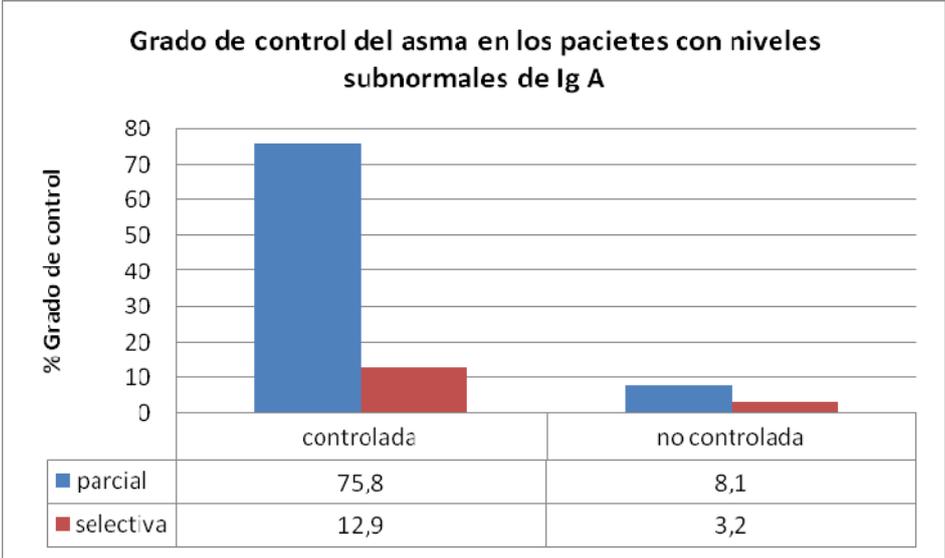
Con respecto a los valores séricos que adoptan los linfocitos estos no se modifican de acuerdo a los valores para la edad de los pacientes con niveles subnormales de Ig A en el 78% de la población analizada este patrón es más predominante en los pacientes con déficit parcial ya que adopta el 71% de los casos .



En cuanto a la severidad de las enfermedades alérgicas clasificables, la rinitis alérgica moderada persistente fue más frecuente en los pacientes con déficit selectivo y parcial de Ig A con un porcentaje de 34 y 21% respectivamente.



El fenotipo asmático más predominante es el de sibilante transitorio que se distribuye en el 58% en el grupo de pacientes con deficiencia parcial en comparación con el 28% de los pacientes con deficiencia selectiva. En cuanto al grado de control esta entidad los pacientes poseen un adecuado control 75.8%, parcialmente controlada 12.1% en déficit selectivo .



DISCUSIÓN

Actualmente existe una carencia de información sobre el curso clínico de los pacientes con este defecto inmunológico, la información clínica que se conoce se obtiene de pacientes con el déficit selectivo de Ig A, que entre las inmunodeficiencias primarias, es la más reportada sin embargo continua siendo una enfermedad rara en comparación con otras patologías.

La disminución en la concentración sérica de los valores de inmunoglobulina A es una entidad multifactorial, ya que puede estar relacionado a infecciones agudas, administración de medicamentos, inmunodeficiencias selectivas, inmunodeficiencias parciales o inmadurez del sistema inmunológico u otras entidades patológicas como síndrome nefrótico y bronquiectasias entre otras.

El presente estudio es el primero de su tipo a nivel nacional que reporta la frecuencia y el comportamiento clínico de los pacientes con niveles subnormales de Ig A con una muestra superior al doble de los estudios similares publicados.

Es de destacar que en comparación con otras referencias demostró en nuestra población que no existe una distribución del fenómeno en relación al sexo, lo que hace suponer que no existe un patrón de herencia ligado a esta condición, que este asociado al descenso de este anticuerpo, esta relación se mantiene al estratificar por edad a nuestra población de acuerdo a los estándares internacionales pediátricos.

La edad pediátrica es una etapa del ser humano que se caracteriza por la adquisición y maduración de las funciones en diferentes órganos y sistemas de la economía y el sistema inmune no es ajeno este fenómeno, ya que los primeros anticuerpos sintetizados por las células plasmáticas son a partir de los seis meses de vida.

Este defecto inmunológico puede deberse a la generación de inmunidad adaptativa que entre sus características principales es el desarrollo de la diversidad y la especificidad de anticuerpos, estas cualidades están disponible en cada individuo en un momento determinado y está limitado por el número total de linfocitos B y por los retos de cada individuo contra diferentes diversidades de antígenos.

Es por eso que los primeros anticuerpos sintetizados por un individuo se producen en gran cantidad pero carecen de especificidad contra determinantes antigénicos específicos, esta conclusión podemos realizar después de analizar que la concentración sérica de otros anticuerpos como Ig M se encuentra elevada con respecto a la edad.

Esto nos conlleva a inferir que los niveles subnormales de Ig A conllevan a una reacción policlonal compensatoria sobre todo de Ig M que es el primer anticuerpo en ser sintetizado ya que esta inmunoglobulina secretora puede realizar muchas de las mismas funciones que Ig A, esto se debe a que este anticuerpo se comporta como un polímero al igual que la Ig A y también posee una cadena J

con lo que le otorga resistencia a la proteólisis cuando se encuentra a nivel de mucosas por lo tanto puede compensar la falta de Ig A en los recién nacidos normales y en pacientes con déficits de Ig A.

Aunado a esto, el complejo proceso de la síntesis de anticuerpos conlleva a un cambio de isotipo de la región constante de la inmunoglobulina M hacia diferentes tipos de inmunoglobulina Ig G, Ig A e Ig E respectivamente, mecanismo que se realiza a nivel genético a través de un sistema de corte y empalme, es el responsable de la diversidad de los tipos de inmunoglobulinas .

Con respecto a ello la región más próxima al codón de síntesis de la región constante de Ig M es la región codificadora de Ig G que a su vez posee cuatro subclases de inmunoglobulina G que se distribuyen de la siguiente manera Ig G3 IgG1 IgG2 e Ig G4. La generación de subclases de Ig G considerados anticuerpos de memoria puede verse afectado por este proceso de maduración inmunológica, esta reportado en la literatura que niveles disminuidos de IgG3 e Ig G1 A sobre todo en pacientes con déficit selectivo de Ig A esta asociación de defectos inmunológicos conlleva a una exacerbación de la sintomatología del paciente.

En nuestra población se trato de determinar esta asociación sin embargo la determinación de subclase de Ig G no es un laboratorio que entre en el kit básico de nuestro instituto, en todos los casos se solicito dicho procedimiento pero la limitante para su realización fue el alto costo.

Con respecto a la evaluación de la inmunología celular esta no demuestra cambios cuantitativos en relación a los valores séricos de linfocitos, con lo que se puede inferir que la inmunología celular como la fagocitosis mediada por anticuerpos, quimiotaxis y selección clonal de linfocitos entre otros este conservada.

Este podría ser el mecanismo por el cual las infecciones de vía aéreas superior y las enfermedades diarreicas a pesar de ser frecuentes en pacientes con disminución en las concentraciones séricas de Ig A.

Por otra parte al clasificar a los pacientes de acuerdo al valor sérico de IgA reportamos un incremento significativo de los pacientes con déficit parcial de Ig A. La deficiencia parcial de inmunoglobulina A es un desorden del sistema inmunológico 8 veces más frecuente que el déficit selectivo de Ig A y sin embargo es subdiagnosticado e imperceptible por una gran mayoría de médicos, por considerarla una entidad que no compromete la función y la vida del paciente pediátrico, además de solo suponer al valor sérico de la Ig A como un dato aislado carente de significancia clínica, motivo por el cual no existen estadísticas de esta enfermedad y las que existe pudiera ser que estén sesgada así como la de su espectro clínico.

Los niveles subnormales de Ig A independientemente de su clasificación se han relacionado con sintomatología alérgica, esto se debe a que al existir una disminución en los niveles séricos también existe una disminución en diferentes

secreciones, la disminución en la concentración repercute en su fisiología favoreciendo un defectuoso bloqueo contra toxinas o antígenos y permitiendo el libre paso a aeroalergenos y alimentos a través de las mucosas respiratorias e intestinales induciendo la sensibilización y desarrollando consecuentemente alergia.

Entre las enfermedades alérgicas asociadas con los niveles subnormales de Ig A en nuestra población son la rinitis alérgica, asma y alergia alimentaria, con respecto a las dos primeras esta asociación se conserva en los diferentes grupos etarios y en los déficits parciales y selectivos, estos datos son congruentes con los ya reportados en la literatura, sin embargo no es de extrañarse esta asociación, ya que el 70% de los pacientes que tienen asma poseen rinitis alérgica, además de ser la rinitis alérgica la enfermedad alérgica más prevalente a nivel mundial.

Es importante señalar con respecto a la alergia alimentaria, el mecanismo fisiopatológico es lógico, sin embargo la frecuencia con la que se esperaría fuera reportada es mucho menor en comparación con las patologías ya comentadas. El ser humano desde el nacimiento está expuesto a diferentes antígenos que penetran por vía digestiva, entre estos los alérgenos poseen un rol importante, de hecho alimentos como la leche, el huevo y chocolate son introducidos en nuestra población antes de finalizar un adecuado periodo de lactancia y ante una inmunidad deficiente capaz de evitar la sensibilización desencadena la aparición de la alergia alimentaria.

En cuanto al asma en relación a nuestra población actualmente no existe un constructo diagnóstico que pueda establecer esta patología en pacientes menores a 5 años, motivo por el cual la clasificación de Martínez fue eficaz para establecer el fenotipo de sibilancias a estos pacientes, sin embargo el resultado está sesgado por el tipo de población analizada ya que este patrón se establece en los pacientes de 2 a 5 años de edad.

En la literatura se han reportado la asociación de hipereactividad bronquial con los niveles subnormales de IgA en pacientes escolares y en la edad escolar capaces de realizar retos con frío y a metacolina el mecanismo fisiopatológico es similar al ya descrito en la alergia alimentaria, una inmunidad deficiente a nivel de mucosas que permite la inflamación de la vía aérea y la activación de mecanismos inmunológicos innatos (broncoconstricción) y adaptativos (síntesis de Ig E específica contra alérgenos), estos mecanismos pudieran explicar la severidad del asma y consecuentemente también el de la rinitis alérgica.

Actualmente se ha descrito la asociación de asma y polimorfismos del receptor de Ig A FCAR en pacientes con déficit selectivo de Ig A sin que los resultados sean consistentes o expliquen a su vez la severidad o la vulnerabilidad de este con otros padecimientos.

CONCLUSIÓN.

Los valores subnormales de inmunoglobulina A deben ser valorados de acuerdo a la edad y al contexto clínico que presente el paciente y no deben considerarse como un valor aislado ya que infieren el estado inmune de las mucosas.

Los niveles subnormales de Ig A observados en este estudio cumplieron con el criterio diagnóstico de deficiencia parcial de Ig A, este defecto inmunológico frecuentemente subdiagnosticado puede ser la única manifestación de sintomatología alérgica e infecciosa recurrente.

La deficiencia selectiva de Ig A a pesar de ser la inmunodeficiencia primaria más reportada, es menos frecuente en comparación a los niveles subnormales que puede adquirir este anticuerpo en un individuo durante transcurso de la vida

La valoración de un paciente con niveles subnormales de Ig A para la edad conlleva un reto diagnóstico y evaluación detallada de la inmunidad de cada paciente.

Es necesaria la realización de más protocolos relacionados con estos niveles subnormales donde se valore la asociación con otros defectos inmunológicos como deficiencias de subclase de Ig G, anticuerpos polisacáridos y niveles séricos de inmunoglobulinas así como evaluación de autoanticuerpos de manera periódica para descartar la asociación con otras inmunodeficiencias y autoinmunidad

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Woof J. Kerr Michael. The function of immunoglobulin A in immunity. J Pathology, 2006 ; 208:270-8.
- 2.- Macpherson, AJ, McCoy, KD, Johansen, FE, Brandtzaeg, P. The immune geography of IgA induction and function. Mucosal Immunol 2008; 1:11.
- 3.- Cunningham-Rundles, C. Physiology of IgA and IgA deficiency. J Clin Immunol 2001; 21:303.
- 4.- Hostoffer R, Stihem R. Selective IgA deficiency . Uptodate .June 2010.
- 5.- Latiff A, Kerr M. The clinical significance of immunoglobulin A deficiency. Ann Clin Biochem.2007; 44 131-9.
- 6.-
- 7.- Abbas. A, Lichtmann A. Inmunologia celular y molecular. 5ª- ed. Mecanismos efectores de la inmunidad humoral. 189-216.
- 8.- Johansen, FE, Braathen, R, Brandtzaeg, P. Role of J chain in secretory immunoglobulin formation. Scand J Immunol 2000; 52:240.
- 9.- Hostoffer, RW, Krukovets, I, Berger, M. Increased Fc alpha R expression and IgA-mediated function on neutrophils induced by chemoattractants. J Immunol 1993; 150:4532.
- 10.- Hiemstra P. Immunoglobulin A in asthma :friend or foe? Eur Respir J.1998;12 517-18.
- 11.- Brandtzaeg, P, Nilssen, DE, Rognum, TO, Thrane, PS. Ontogeny of the mucosal immune system and IgA deficiency. Gastroenterol Clin North Am 1991; 20:397.
- 12.- www. esid.org (European society of immunodeficiency)

- 13.- Husain, Z, Holodick, N, Day, C, et al. Increased apoptosis of CD20+ IgA + B cells is the basis for IgA deficiency: the molecular mechanism for correction in vitro by IL-10 and CD40L. *J Clin Immunol* 2006; 26:113.
- 14.- Koistinen, J. Familial clustering of selective IgA deficiency. *Vox Sang* 2006; 30:181.
- 15.- Castigli, E, Wilson, SA, Garibyan, L, et al. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet* 2005; 37:829.
- 16.- Rachid, R, Castigli, E, Geha, RS, Bonilla, FA. TACI mutation in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6:357.
- 17.- Gilgenkrantz, S, Charles, JM, Cabrol, C, et al. [Deletion of the short arm of chromosome 18 due to t(22-;18p+) translocation with IgA deficiency. Cytogenetic study with autoradiography and fluorescence]. *Ann Genet* 1992; 15:275.
- 18.- Lakhanpal, S, O'Duffy, JD, Homburger, HA, Moore, SB. Evidence for linkage of IgA deficiency with the major histocompatibility complex. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:461.
- 19.- Heikkila, M, Koistinen, J, Lohman, M, Koskimies, S. Increased frequency of HLA-A1 and -B8 in association with total lack, but not with deficiency of serum IgA. *Tissue Antigens* 1984; 23:280.
- 20.- Janzi, M, Kull, I, Sjoberg, R, et al. Selective IgA deficiency in early life: Association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol* 2009; 133:78.
- 21.- Mellemkjaer, L, Hammarstrom, L, Andersen, V, et al. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their

relatives: a combined Danish and Swedish study. Clin Exp Immunol 2002; 130:495.

22.- Asano T, Kaneko H, Molecular analysis of B-cell differentiation in selective or partial IgA deficiency Clin Exp Immunol. 2004 May;136(2):284-90.

23.- Van Giekel F. Wahl SM, Partial Ig A deficiency. J Immunol 1999 Aug 15 ; 163(4):1951-7.

24.- Kutukculer N.Karaca NE. Increases in serum immunoglobulins to age related normal levels in children with IgA and/or IgG subclass deficiency. Pediatr Allergy Immunol 2007 Mar; 18(2):167-73

25.- Aghamohammadi A. Moin M, Immunologic evaluation of patients with recurrent ear nose, and throat infections, Am J. Otolaryngol,2008 Nov-Dec;29(6):385-92.

26.- Ozkan H. AtlihanF. Ig A and /or Ig G subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections and its relationship with chronic pulmonary damage, J Investig Allergol Clin Immunol. 2005;15(1):69-74.

27.-De Gracia J, Morell F. Ig G subclasses in patients with symptomatic Ig A deficiency. Med Clin 1995 May 20;194(19):728-31.

28.- Grumach AS Ig A Deficiency: clinical and laboratory evaluation of 60 patients from the "Instituto da Crianca" Rev Assoc Med Bras. 1998Oct-dec 44(4):277-82.

ANEXOS.

Enviar a:
(Direccion de retorno)

Abril 1995

Numero de registro _____
Asignado por computador

REGISTRO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

INFORMACION DEMOGRAFICA

APELLIDOS _____ NOMBRE _____
FECHA NAC dia ___ /mes ___ /año ___ ETNIA _____ SEXO: M ___ F ___
CIUDAD NAC _____ REGION _____
CENTRO SEGUIMIENTO PRIMARIO _____ MEDICO _____
CENTRO INMUNOLOGICO _____ MEDICO _____
INFORMANTE _____ FECHA REGISTRO dia ___ /mes ___ /año ___

DIAGNOSTICOS

A. CLINICO/FENOTIPICO _____ N. CLAS _____
Edad al diagnostico ___ a ___ m Seguimiento ___ a ___ m Perdido no ___ si ___
B. DEFECTO MOLECULAR _____ N. CLAS _____
C. HERENCIA Esporadica ___ LX ___ Madre portad. Descon ___ si ___ No ___ Autosom reces ___ dom ___
D. ENF ASOCIADA _____ N. CLAS _____
E. ENF SECUNDARIA (s) No ___ si ___ N ___ Nombre(s) _____ N. CLAS _____
F. ENF MALIGNA _____ Edad: ___ a ___ m

NUTRICION RETARDO PONDOESTATURAL: No ___ Si ___ Edad: a ___ m ___
PESO NAC. g _____ LACTANCIA MATERNA (Meses) _____
TALLA AL DIAGNOSTICO _____ cm PESO AL DIAGNOSTICO _____ kg

SEVERIDAD/CALIDAD DE VIDA No HOSPITALIZACIONES (vida) _____
TIEMPO EN HOSPITAL (semanas) _____ CUIDADOS INTENSIVOS No ___ Si ___ dias ___ sems ___
AÑOS EN ESCUELA ___ AUSENTISMO (semanas) _____
EDAD FALLECIMIENTO a ___ m ___ Causa _____

PRESENTACION (por ej. trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, Infecciones, etc)

Edad a ___ m ___ Presentación _____
Diagnóstico sospechado por historia fam.: no ___ si ___ Prenatal no ___ si ___ edad gest. m ___

INFECCIONES

TIPO	EDAD INICIO	CRONICA?	RECURRENTE	NUMERO	ORGANISMO COMENTARIOS
IRA/OM					
SINUSITIS					
NEUMONIA					
SEPSIS					
MENINGITIS					
DIARREA					
INF. CUTANEAS					
CANDIDIASIS					

HISTORIA FAMILIAR: Negativa ___ Positiva ___ Numero familiares afectados _____
(Dibujar arbol genealógico indicando al "caso índice", indicar nombre, diagnóstico, edad o edad y causa de fallecimiento de familiares afectados. Marque con un * si se provee un registro separado).

DIAGNOSTICO BASADO EN AUTOPSIA SOLAMENTE No ___ SI ___

TESTS DIAGNOSTICOS (Resultados al tiempo del diagnóstico)

GENERAL:	edad: a m	BCG(s):	edad: RN a m
G. blancos/ul		INMUN CELULAR	edad: a m
linfocitos/%		HT: PPD mm Ind.	
neutrófilos/%		años después	
eosinófilos/%		BCG	
plaquetas/ul		candida, mm Ind.	
		tetano, mm Ind.	
		difteria, mm Ind.	
ANTICUERPOS.	edad: a m	estrep, mm Ind.	
Linfocitos B/ul		Subpob Ls: CD3/ul	
Proteína total, mg/dl		CD4/ul	
Albumina, mg/dl		CD8/ul	
IgM, mg/dl		Conteo basal, cpm	
IgG, mg/dl		PHA óptimo, cpm	
IgG 1, mg/dl		(rango normal)	
IgG 2, mg/dl		CON A óptimo, cpm	
IgG 3, mg/dl		(rango normal)	
IgG 4, mg/dl		PWM óptimo, cpm	
IgA, mg/dl		(rango normal)	
IgE, IU/ml		Antígenos ni/bajo/aus	
Grupo sanguíneo ABO			
Isoaglutinina: anti-A		COMPLEMENTO: CH50	
anti-B		C4 mg/dl	
No. dosis DPT		C3 mg/dl	
Anti-tetano			
(valor normal)		AP50	
Anti-difteria			
(valor normal)		FAGOCITOSIS	ni baja
Vac. neumocócica,	edad: a m	CD11/CD18	ni baja
Anti-serotipo 3		Adherencia	ni baja
(normal p. edad)		Quimiotaxis	ni baja
Otros Ac		NBT	ni anormal
RADIOGR. Cuello		DEFECTO GENETICO	
Torax			

TRATAMIENTO

Convencional solamente.	Si no	Transplante MO	tipo	
Nutrición especial	Si no	Enzimas		No Si
Administración IgG	Si no	Citoquinas		No Si
Dosis Ig / vía (iv,im,sc)	/	Otro		
Frecuencia	(c sems)			

COMENTARIOS