

11227  
6  
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**Facultad de Medicina**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
CENTRO HOSPITALARIO 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE**

**HLA Y SU RELACION CON LA AUTOINMUNIDAD EN LA DEFICIENCIA DE LA INMUNOGLOBULINA A.**

**TESIS DE POSGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA INTERNA :**

**P R E S E N T A :  
DR. ALVARO EMILIO ARCEO ORTIZ**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



**ISSSTE**

**MEXICO, D.F.**

**1991**



## **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 está 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.

## I N D I C E .

INTRODUCCION.....	1
OBJETIVOS.....	5
MATERIAL Y METODOS.....	6
RESULTADOS.....	8
DISCUSION.....	12
CONCLUSIONES.....	15
TABLAS.....	17
FIGURAS.....	25
BIBLIOGRAFIA.....	30

AGRADECIMIENTOS.

DR. LUIS TERAN ORTIZ

Por su apoyo y asesoría en la elaboración de esta tesis.

DR. MARIO HERNANDEZ YAÑEZ

Por sus consejos y estímulos durante mi formación profesional.

DR. JULIAN MEDINA MARTINEZ

Por su amistad y enseñanzas durante mi residencia.

DRA. ESTHER ROMO SEVILLA

Por su amistad, consejos y valiosa ayuda en mi formación médica.

DR. JESUS GARCIA FLORES

Por su tenacidad clínica y consejos a lo largo de mi residencia.

DR. FABIAN FONTES AVILA

Por su apoyo y enseñanzas en mi formación profesional.

DR. MIGUEL ANGEL GARCES

Por su ejemplo y enseñanzas.

## DEDICATORIA.

A mis abuelitos "Balalo" y Matildita por su cariño, amor, comprensión y dedicación en mi formación que perdurará en mí por toda la vida.

A mis padres Eduardo y Elsy a quienes debo todo lo que soy y por su estímulo constante en mi superación personal y profesional.

A mis hermanos Roxana, Jorge y Eduardo por su cariño, paciencia y estímulo en mi forma ción humana y médica.

A mi abuelita Esther, tíos, primos y amigos por su valiosa ayuda de estos años.

A "Lupe" por su dedicación y cariño.

## I N T R O D U C C I O N .

La deficiencia de inmunoglobulina A sérica y/6 salival se ha visto asociada con el HLA y la autoinmunidad. La deficiencia de Ig A en forma selectiva es la inmunodeficiencia-- congénita más común. Inicialmente se conoció como disgamma-- globulinemia tipo IV, se ha reportado con una incidencia de un caso por cada 700 individuos normales ó también un caso-- por cada 200 pacientes alérgicos que acuden a la consulta de un hospital(1, 2.) Estos pacientes pueden presentar grados-- variables de la inmunodeficiencia, desde una concentración-- de Ig A solamente menor al rango de la normalidad hasta ca-- sos en los cuáles no es posible encontrar la presencia de Ig A sérica. Para hacer el diagnóstico de esta inmunodeficien-- cia selectiva se exige una cantidad de Ig A sérica inferior-- a 5 mg/dl(0.05 g/l), concentraciones normales de Ig G y la-- M además de que la inmunidad mediada por células se encuen-- tre conservada. La mayor parte de los casos con una deficien-- cia de Ig A selectiva son personas asintomáticas, pero aque-- llos que se enferman generalmente presentan una sintomatolo-- gía variable. Esta inmunodeficiencia puede aparecer en forma esporádica y es frecuente encontrar familiares con el mismo-- defecto heredado en forma autosómica dominante ó recesiva. En las personas que presentan síntomas el cuadro clínico se ca-- racteriza por infecciones respiratorias recurrentes, manifes-- taciones alérgicas y fenómenos autoinmunes. Todo esto ha si-- do considerado como deficiencia de la inmunoglobulina A, par-- ticularmente las de secreción(sIg A)(1, 2, 3.) Amman opina--

que estos individuos inmunodeficientes selectivos pueden permanecer asintomáticos durante varias décadas y solo cuando tienen 60 a 70 años presentan por primera vez las enfermedades que se suponen son una consecuencia de la inmunodeficiencia selectiva de Ig A. El defecto puede ser una incapacidad para secretar inmunoglobulinas fuera de las células plasmáticas pero otros opinan que no ocurre la diferenciación de los linfocitos que tienen la Ig A sobre sus membranas.(3, 4)

Algunos de los investigadores encuentran disminuida la actividad enzimática de la 5 nucleotidasa en los linfocitos de los pacientes que tienen hipogammaglobulinemia de inicio tardío. La hipótesis más atractiva parece ser la de una dificultad para que los linfocitos se diferencien en células secretoras de Ig A. Por otra parte cuando los linfocitos B de pacientes con deficiencia selectiva de Ig A son estimuladas in vitro, entonces las células plasmáticas si pueden sintetizar moléculas de Ig A y liberarlas al medio. Esto permite sospechar que existe una fuerte presión supresora sobre los linfocitos B que tienen Ig A en sus membranas ó sino, que falta la función de apoyo de los linfocitos T colaboradores. Desde años se conoce que los linfocitos T regulan la síntesis de las inmunoglobulinas A y E. Aunque esta inmunodeficiencia selectiva se clasifica como un defecto exclusivo de los linfocitos B, ó sea de la síntesis de una clase de anticuerpos, sin embargo parece probable que estos pacientes siempre se encuentren asociados con una función deficiente de los linfocitos T. De acuerdo a Amman esta inmunodeficien-

cia puede tener algunas variedades: 1) deficiencia en la síntesis de la Ig A sérica(monómero) y simultáneamente de la Ig A secretora(salival/dímero); 2) una deficiencia selectiva de Ig A sérica pero con una síntesis normal de sIg A; 3) una deficiencia en la síntesis de sIg A con cantidades normales-- de Ig A sérica; 4) una deficiencia en la unión de la pieza--secretora a la sIg A dimérica y 5) una deficiencia en la síntesis de la pieza secretora(4, 5, 6, 7.)(Ver figs. 1 y 2.)

Se ha encontrado asociación de la deficiencia de Ig A--sérica ó secretora con enfermedades autoinmunes así como enfermedades del tracto gastrointestinal como la enfermedad celiaca, la hiperplasia linfoide nodular del intestino, deficiencias enzimáticas, mala absorción intestinal por atrofia--de las vellosidades y colitis ulcerosa. De las enfermedades reumatológicas tenemos al lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la dermatomiositis. Dentro de otras tene--mos a la tiroiditis, la vasculitis cerebral, la anemia perniciosa, la enfermedad de addison, el síndrome de Sjögren, la hepatitis lupoide, la púrpura trombocitopénica idiopática, la anemia hemolítica, la hemosiderosis, la enteritis regional,--el hiperesplenismo y trombocitopenia, la varicela fatal, el granuloma moniliásico crónico, la sarcoidosis, la cistitis--fibrosa, la hipogammaglobulinemia, la fibrosis pulmonar, la--enfermedad granulomatosa crónica, el retardo mental con crisi--s convulsivas, lacirrosis hepática, la nefritis crónica,--las infecciones recurrentes, la formación de anticuerpos lácteos y una relación con enfermedades neoplásicas del tipo del linfoma. Se ha descrito asimismo un síndrome relacionado

a alteraciones cromosómicas el cual se describe como síndrome del 18 q(+) ó (-), en el cual existe la presencia de un anillo en la fracción cromosómica q y el cual se ha descrito recientemente. Además se han encontrado problemas del tipo anafiláctico relacionado a la aplicación de hemotransfusiones. Se ha encontrado una relación estrecha con fenómenos alérgicos relacionados a las infecciones del tracto respiratorio alto como bajo. Toda esta información se tiene desde hace varias décadas.(8, 9, 10, 11, 12, 13, 14.)

La autoinmunidad en los pacientes con el defecto de la Ig A se ha detectado y relacionado desde algunas décadas y se ha establecido que el haplotipo y los subtipos del HLA: A1, B8, DRw3 así como el A28, B14 ó la asociación del A1, B14 y del B28 con el B14 en grupos de familias es frecuente. Se ha encontrado por otra parte más recientemente en algunas publicaciones que los subtipos A2, A19, B5, B40 independientemente de los señalados A1, B8, DR3 y A28, B14 pueden estar presentes en la inmunodeficiencia de Ig A.(15, 16, 17.)(Ver tabla I.) El motivo de este trabajo fue el conocer y establecer las variables que pudieran existir en los pacientes que integran una familia en la deficiencia de la inmunoglobulina A y valorar su correlación con la autoinmunidad y la penetrancia genética.

## O B J E T I V O S .

1. Conocer el comportamiento de los marcadores inmunológicos y genéticos: HLA( A, B, C, DR ); inmunoglobulinas( A, D, E, M, G ) séricas,(SA) salival ó secretora; subpoblaciones de linfocitos; anticuerpos( antinucleares, anti-músculo liso, antimitocondriales, anti-DNA nativo, anti-tiroideos ); factor reumatoide, células LE, complemento y cariotipo así como la biometría hemática con su diferencial en los pacientes con la deficiencia de la inmunoglobulina A.
2. Estudio de una familia en forma completa y la relación del HLA con la autoinmunidad así como con otros estudios en grupos familiares.
3. Conocer la relación de la Ig A sérica con la secretora ó salival en cuanto a su deficiencia en el grupo estudiado.
4. Establecer el defecto de la Ig A con las enfermedades autoinmunes asociadas.
5. Conocer las alteraciones en el cariotipo con el defecto de la Ig A y la relación que guarda con el HLA.

## M A T E R I A L Y M E T O D O S .

Se estudiaron a 17 pacientes de una familia con determi  
nación del perfil inmunológico completo en 12 de los mismos--  
caracterizado por: inmunoglobulinas séricas( A, G, M, E )---  
así como la salival ó secretora( sIg A ) por el método de ne  
felometría; determinación de anticuerpos antinucleares, anti  
mitocondriales, anti-DNA nativo y antímúsculo liso por inmu-  
nofluorescencia; factor reumatoide y complemento( C3 y C4 )-  
también por nefelometría; subpoblaciones de linfocitos( CD4,  
CD8 y la relación CD4/CD8 ) a través del método de anticuer  
pos monoclonales; determinaciones de HLA por la técnica de-  
microtoxicidad previa técnica de purificación para la clase  
I y también con la técnica de purificación y posteriormente  
de roseteo y de microtoxicidad para HLA de la clase II. Se-  
efectuó biometría hemática con diferencial a través de pro-  
cesador de Beckman. Se tomaron muestras para la determina--  
ción de la inmunoglobulina A secretora canalizando el con--  
ducto de Stenon ó de Wharton con catéter del número 9 sien-  
do la cantidad de la muestra de 0.5 ml colocandose en tubos  
estériles de inmediato y sellandose con papel de cera. De--  
los 5 pacientes que no se realizó el perfil completo se de-  
bió a falta de cooperación de los pacientes por ubicación--  
lejana de su domicilio. Por otra parte solo en dos pacien-  
tes se realizaron determinaciones de Ig E sérica ya que so-  
lo se contó con dos sueros de los 3 pacientes con eosinofi-  
lia importante y el tercero no colaboró. En los pacientes--

con la deficiencia de Ig A demostrado a nivel sérico y/o sava-  
l se realizaron 4 cariotipos con técnica de bandas G; y se  
efectuó árbol genealógico en base al HLA, la edad, parente-  
co de los pacientes, antecedentes de los mismos así como al-  
teraciones del perfil inmunológico asociadas. ( Ver figura 3)  
Por último para la captura de la información se utiliza hoja  
de recolección de datos (Tabla II.)

## RESULTADOS .

Se estudiaron 17 pacientes de una familia de los cuáles 9(56.94%) son del sexo femenino y 8(47.05%) del masculino. Se realizaron determinaciones de las inmunoglobulinas-- resultando las séricas alteradas específicamente la A con-- cifras bajas en 1 paciente(5.88%) masculino y en 6(35.29%)-- 5 del sexo femenino y 1 del masculino con cifras elevadas.-- Respecto a la Ig G solo 4(23.52%), 3 del sexo femenino y 1-- masculino, la tuvieron elevadas encontrándose uno de ellos-- con cifras tan altas como 3000 mg/dl. En este paciente se-- realizó una electroforesis de proteínas la cual se reportó-- como normal. Respecto a la Ig M se presentaron en 9 pacien-- tes(52.94%) cifras altas, siendo 6 del sexo femenino y 3--- del otro sexo. En lo que se refiere a la Ig A secretora(sa-- lival) se detectaron cantidades muy bajas en 4 pacientes(-- 23.52%) de los cuáles 2 fueron del sexo masculino y 2 del-- femenino. En dos de estos pacientes por el método de nefelo-- metría se reportaron cifras no detectables por lo que presu-- miblemente los resultados eran de 0 mg/dl. En lo que respec-- ta a dos pacientes de ambos sexos(11.76%) se reportaron ele-- vaciones de Ig A secretora importantes, en uno de ellos de-- de 33.5 y en el otro de 90.1 mg/dl respectivamente. Solo en-- dos pacientes se encontraron las 3 inmunoglobulinas altera-- das(A, M, G ); en uno de ellos del sexo femenino las 3 se-- encontraron altas y en otro masculino tuvo la Ig A baja y-- las otras dos altas; y en el otro paciente masculino la Ig-- A baja y las dos restantes altas. En dos pacientes se toma

ron muestras de Ig E que tenían eosinofilia importante resultando solo uno de ellos con cifras muy altas(600 UIeg/ml) y el otro con resultados normales. En un tercer paciente no se efectuó la toma. De los 4 pacientes con alteraciones en la Ig A secretora solo uno de los pacientes(5.88%)--tuvo cifras bajas de la Ig A sérica, los otros 3 las cifras fueron normales. De los 17 pacientes en 3 de ellos(17.64%)--no se tomaron las muestras de la Ig A salival.

Se analizaron las tomas de complemento las cuáles se reportaron en 4 pacientes(23.52%) alteradas; todos del sexo femenino, en uno de ellos con cifras bajas tanto de la fracción C3 como de la C4; en dos con disminución solo de la fracción C3 y en el último de la C4. En 3 pacientes de los 17 no se tomaron las muestras. Acerca de las determinaciones de los anticuerpos solo en dos pacientes(11.76%) hubo positividad. En uno de ellos del sexo femenino en los anticuerpos antinucleares y anti-músculo liso y en el otro en los antitiroglobulina y también en los anti-músculo liso.--Por otra parte en 3 pacientes no se tomaron muestras. Acerca del factor reumatoide solo en 3 pacientes(17.64%) se encontraron con elevaciones no importantes, 2 del sexo femenino y uno del masculino. Las células LE en 12 pacientes(---70.58%) tuvieron determinaciones negativas y en los 5 restantes no se tomaron las muestras. En la biometría hemática con su diferencial, de los 17 pacientes, 1(5.88%) tuvo anemia normocítica-hipocrómica y en 3 de ellos se encontraron cifras altas de eosinófilos con resultados de 1050, 700 y --208. De las subpoblaciones de linfocitos los resultados de-

las determinaciones de CD4, CD8 y su relación CD4/CD8 fueron en 6 pacientes(35.29%) con una relación inferior a 1.5- siendo 4 del sexo masculino y dos del femenino; en 4 pacientes se encontraron alteradas las cifras de CD3. Acerca del HLA por la rama paterna el haplotipo A1, B8 se encontró en 14 pacientes(82.35%), 8 del sexo masculino y 8 del femenino En otros dos pacientes(11.76%) se encontraron haplotipos diferentes; en uno A1, B5 y en otro A1, B14, ambos del sexo--masculino. Por la rama materna los haplotipos encontrados-- fueron variables siendo para un paciente del sexo masculino (5.88%) el A1, B8 y otros 12; 6 para cada sexo, haplotipos-- tanto del loci A como del B 6 combinaciones de los mismos.-- De ellos en dos pacientes(11.76%) del sexo femenino se re--portó el haplotipo A2, B5; así como uno del masculino(5.88%), pero compartiendo este último su especificidad con el-- subtipo 51 del mismo loci(B5/51). En otros dos pacientes--- (11.76%), uno de cada sexo se encontró el haplotipo A1, B5. En haplotipo B5 se reportó en 3 pacientes(17.64%), 2 del-- sexo femenino y uno del masculino. Y solo el Ax en otros--- dos pacientes(11.76%) ambos de cada sexo.

Respecto al DR los resultados respecto a la rama paterna se encontraron 6 pacientes(35.29%) con DR8, 3 con DR3,-- (17.64%), 6 con DQ3(35.29%) y uno con DQ1(5.88%). En 8 pa--cientes no se realizaron las determinaciones. Por la parte--materna los resultados fueron los siguientes: 12 pacientes--tuvieron DR3(70.58%), 12 con DQ1(70.58%), uno con DR1(5.88% ) y uno más con DQ2(5.88%). En 4 pacientes no se tomaron---

las muestras. La combinación que predominó más fue el DR8, -- DQ3/ DR3, DQ1, tanto para la rama paterna como materna, ---- siendo en 6 pacientes (35.29%). Por la rama paterna predominó el DR8, DQ3 también en 6 pacientes (35.29%); y por la materna el DR3, DQ1 en 12 pacientes (70.58%). Por otra parte -- el haplotipo que predominó tanto en la clase I como II del HLA fue el patrón A1, B8 por la rama paterna y el DR3, DQ1 por la materna presentandose esta asociación en 13 pacientes en total de los 17 estudiados (76.47%). Es importante -- señalar que de los pacientes que no se pudieron tomar las muestras el motivo primordial fue la lejanía de su domicilio. ( Ver tablas III y IV.) Se realizaron además en los 4 -- pacientes con la deficiencia de Ig A sérica y/ó salival ca riotipos no encontrando alteraciones en la fracción q del cromosoma 18, resultando los 4 cariotipos normales a tra -- vés de la técnica en Bandas G. (Ver Figs. 4 y 5.)

## DISCUSION.

Hay datos contradictorios acerca de la frecuencia del HLA en relación con los estados de deficiencia inmune. Hors et. al. encontraron un notable aumento de la frecuencia del HLA A1 pero del B8 no y ellos concluyeron que los genes envueltos en la regulación inmune estaban asociados solamente con el HLA--A1 y en aquellos haplotipos los cuáles no contenían HLA-B8.-- Por el otro lado algunas publicaciones han reportado una alta frecuencia del HLA-B8 en varios dsórdenes de naturaleza autoinmune incluyendo la dermatitis herpetiforme, hepatitis cróni ca activa, miastenia gravis y en algunas endocrinopatías como la diabetes mellitus, la enfermedad de Graves y la enfermedad de Addison. Estas enfermedades son particularmente comunes en pacientes con deficiencia selectiva de Ig A. Nosotros decidimos estudiar a los pacientes con deficiencia de Ig A y determinar la frecuencia del HLA de los loci A, B, C, DR y determinar las enfermedades autoinmunes asociadas con cada uno de los mismos y tratar de establecer una teoría que explicara el defecto de la Ig A y la asociación con algún gene específico y patología autoinmune. La deficiencia de Ig A es el estado de deficiencia inmune más frecuente. Existe un largo número de pacientes que presentan la deficiencia de Ig A y no presentan signo ó síntoma alguno. Por otro lado la deficiencia se ha asociado con infecciones sinopulmonares, con varios dsórdenes autoinmunes y malignidad principalmente linfoma. La anomalía es muy esporádica. Su fondo genético es desconocido aunque en casos aislados la infección intrauterina ó la inmunización materno-fetal han sido sugeridas como factores precipitantes.-- Anticuerpos anti-Ig-A, anti-Ig-M, anti-Ig-G y anti-leche de--

ganado bovino pueden ser encontrados en 40% de los pacientes sin tener enfermedad autoinmune definitiva. La presunta patología puede estar en la maduración de la diferenciación terminal de los linfocitos B dentro de las células plasmáticas en la secreción de la Ig A. La conexión entre la deficiencia de Ig A y el desarrollo de enfermedad autoinmune es aún obscuro (18, 19, 23, 25, 27, 28, 29, 30, 31.)

Allison ha sugerido que el mecanismo patogénico de la reactividad autoinmune es basado en la pérdida de la función de la célula T supresora la cual contraequilibra la actividad de la célula T Helper resultando en la síntesis de autoanticuerpos. La evidencia por el defecto de la célula T fue reportado por Waldman en la hipogammaglobulinemia pero no hay evidencia disponible todavía en la deficiencia de Ig A. Los datos de marcado aumento de las frecuencias del HLA-A1 y del HLA-B8 en la deficiencia de Ig A con ó sin enfermedad autoinmune sugiere una fuerte asociación entre el HLA-A1 y el B8 con reactividad inmune patológica. En nuestro grupo de pacientes de la familia estudiada hemos encontrado esta misma relación pero asociada a otros haplotipos de los loci A, B y DR. Se ha encontrado una predisposición putativa de los antígenos del HLA que incluyen el A1, A2, A19, A28, B5, B14, B40 y DR3. Si las deducciones realizadas hasta el momento por diversos grupos de investigadores son correctas, genes múltiples dentro del HLA (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) podrían aparentemente estar envueltas en la regulación de la síntesis de la Ig A. Por lo tanto esto puede ser indicativo de una predisposición de un gene común en el desequilibrio real del

enlace con varios HLA-B-D y los genes asociados a la enfermedad. Dentro de esta parte del genoma se encuentran localizados los genes del complemento (C2, C4 y el factor B de los genes), los genes LB-Q y MB/IT/DC. Es importante comentar que existe un aumento de la frecuencia del HLA-B12, DR7 en donadores después que el HLA-B8, DR3 se ha presentado en forma defectuosa. (20, 21, 22, 24, 26).

Se ha sugerido que además el HLA MB2(DC3) en realidad un gen de la clase II en desequilibrio con el enlace HLA-DR3 y HLA-DR7 está ampliamente asociado con la deficiencia de Ig A que el HLA-B8/ DR3. La preferencia por el HLA B8/DR3 en donadores saludables con la deficiencia de Ig A puede ser indicativa de un aumento de la resistencia contra infecciones del tracto respiratorio recurrente en los individuos con el defecto. Por otra parte otras Igs pueden sustituir a la Ig A en la defensa de las superficies de las mucosas siendo un aumento en la Ig M ó la G un posible mecanismo que confiere inmunidad protectora. Por lo tanto los niveles de Ig M ó de Ig G y sus subclases a nivel sérico pueden ser encontradas sin mayores diferencias en los dos grupos. Por lo tanto estos datos sugieren que las diferencias de los niveles en las mucosas no pueden excluir otros mecanismos que contribuyen a las infecciones en pacientes donadores deficientes de Ig A. En este contexto uno puede asumir que el crecimiento de la reactividad inmunológica inespecífica encontrada en el HLA-B8/DR3 en individuos con la deficiencia pueden contribuir a la disminución de la susceptibilidad a la enfermedad. (29, 31, 32.)

## C O N C L U S I O N E S .

1. Se estudió una familia con deficiencia selectiva de Ig A-sérica así como salival encontrando a 4 de 17 pacientes con el defecto.
2. Se encontraron solo a 2 pacientes con resultados positivos para la formación de autoanticuerpos.
3. Se encontraron antecedentes de fenómenos alérgicos en generaciones previas de la familia estudiada reportándose eosinofilia importante en 3 pacientes y de ellos en dos se realizaron determinaciones de Ig E sérica resultando uno con elevación marcada de la misma y sin referirse sintomatología alérgica ó atópica.
4. La inmunidad tanto humoral como la celular se encontró alterada.
5. Se encontraron defectos en la síntesis de otras inmunoglobulinas probablemente como respuesta compensadora ante el déficit de la Ig A.
6. Se presentó un modelo autosómico de la herencia en los pacientes estudiados.
7. Los estudios sugieren que la deficiencia selectiva de la Ig A puede ser un marcador de fenómenos autoinmunes en los pacientes estudiados a través de los defectos en la síntesis de las inmunoglobulinas.
8. Se ha establecido una relación entre el HLA, específicamente con los loci A1, A2, A19, A28, B5, B8, B14, B40 y DR3; y los fenómenos autoinmunes, esto en estudios extranjeros en las últimas décadas y en nuestro estudio con el A1, A2, A5, B8 y DR3 en los 17 pacientes estudiados los cuáles se encon-

traron siempre asintomáticos y con otras alteraciones del perfil inmunológico.

9. Las frecuencias génicas en nuestra población del HLA-A1 es de 8.7% y del HLA-B8 de 4.9% y del haplotipo A1, B8 es del 2.44%, es decir bastante raro y en la familia estudiada fue del 100% con lo que se comprueba una vez más la asociación de esta combinación de antígenos con problemas inmunológicos muy diversos. Es conveniente recalcar que este haplotipo es de origen caucásico. Es necesario realizar más estudios semejantes a este para ver si esta patología es importada ó bien si existe un ejemplo autóctono del problema.

10. La edad de los pacientes a excepción de uno de 62 años fue de menos de 41 años en general predominando en la tercera década.

11. El sexo en cuanto a su predominio no tuvo cambios significativos uno respecto del otro en casi todas las pruebas realizadas.

12. Siendo una inmunodeficiencia tan frecuente según los reportes extranjeros resulta interesante estudiar este problema en nuestra población.

13. Deberá estandarizarse las pruebas de laboratorio para el diagnóstico, desde los valores de referencia en nuestra población ya que no existen así como los métodos de laboratorio.

14. Este es el primero y único estudio al respecto en México.

15. Los resultados concuerdan con lo reportado hasta la fecha en las publicaciones internacionales.

Enfermedades asociadas con la deficiencia  
de la inmunoglobulina A.

Aumento de la Ig A(en relación a otras inmunoglobulinas):

Gamma-A Mieloma(componente M)

Cirrosis del hígado

Hepatitis alcohólica

Artritis reumatoide(con títulos altos de factor reu-  
matoide)

Lupus eritematoso sistémico

Sarcoidosis

Síndrome de Wiskott-Aldrich

Misceláneos

Deficiencia selectiva de Ig A:

Personas normales(1:700)

Telangiectasia hereditaria

Disgammaglobulinemia tipo III

Síndrome de malabsorción

Lupus eritematoso sistémico

Cirrosis hepática

Enfermedad de Still

Otitis media recurrente

Deficiencia de Ig A combinada con otras inmunoglobulinas  
deficientes:

Agammaglobulinemia:

Congénita

Adquirida

Primaria

Secundaria(Mieloma múltiple, Leucemia, síndrome  
nefrótico, enteropatía perdedora)

Aplasia tímica hereditaria

Disgammaglobulinemia tipo I

(Inmunoglobulinas G y A disminuídas con aumento de--  
la Ig M)

Disgammaglobulinemia tipo II

(Ausencia de la Ig A y la M con niveles normales de-  
Ig G.)

T A B L A I .

H O J A D E R E C O L E C C I O N

D E D A T O S .

Nombre: \_\_\_\_\_ Formato: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Cédula: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Ocupación: \_\_\_\_\_

Estado civil: \_\_\_\_\_

Antecedentes familiares: Deficiencias enzimáticas \_\_\_\_\_

Tiroiditis de Hashimoto \_\_\_\_\_ L.E.S. \_\_\_\_\_

Enf. de Still \_\_\_\_\_ Enf. Celiaca \_\_\_\_\_

CUCI \_\_\_\_\_ Hiperplasia nodular del intestino \_\_\_\_\_

Sínd. de malabsorción \_\_\_\_\_ Anemia hemolítica \_\_\_\_\_

Linfoma \_\_\_\_\_ Mieloma \_\_\_\_\_

Antecedentes personales patológicos:

Def. enzimáticas \_\_\_\_\_ L.E.S. \_\_\_\_\_ Enf. de-----

Still \_\_\_\_\_ Tiroiditis de Hashimoto \_\_\_\_\_

Enf. celiaca \_\_\_\_\_ CUCI \_\_\_\_\_ Hiperplasia nodu-

lar del intestino \_\_\_\_\_ Sínd. de malabsorción \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Anemia hemolítica \_\_\_\_\_ Linfoma \_\_\_\_\_

Mieloma \_\_\_\_\_

Laboratorio:

Determinación de las inmunoglobulinas:

A ( sérica ): \_\_\_\_\_ M \_\_\_\_\_

A ( salival ): \_\_\_\_\_ E \_\_\_\_\_

G: \_\_\_\_\_ D \_\_\_\_\_

Subpoblaciones de linfocitos:

CD 4 \_\_\_\_\_ CD8 \_\_\_\_\_ Relación CD4/CD8 \_\_\_\_\_

**Biometría hemática completa:**

Leucocitos \_\_\_\_\_ Eosinófilos \_\_\_\_\_

Hb \_\_\_\_\_ Basófilos \_\_\_\_\_

Ht \_\_\_\_\_ Monocitos \_\_\_\_\_

VGM \_\_\_\_\_ Otras formas \_\_\_\_\_

CMHG \_\_\_\_\_

Neutrófilos \_\_\_\_\_

Linfocitos \_\_\_\_\_

**Determinaciones de HLA:**

A \_\_\_\_\_ B \_\_\_\_\_ C \_\_\_\_\_ DR \_\_\_\_\_

**Cariotipo:**

18 q(+) \_\_\_\_\_ 18 q(-) \_\_\_\_\_

**Anticuerpos:**

Antinucleares \_\_\_\_\_

Antitiroideos: Antitiroglobulina \_\_\_\_\_

Antimicrosomales \_\_\_\_\_

Anti-DNA nativo \_\_\_\_\_

Anti-músculo liso \_\_\_\_\_

Factor reumatoide \_\_\_\_\_

Complemento C3 \_\_\_\_\_ C4 \_\_\_\_\_

Células LE \_\_\_\_\_

Grupo y RH \_\_\_\_\_

**TABLA II.**

DATOS CLINICOS E INMUNOLOGICOS DE PACIENTES

CON DEFICIENCIA DE IG A.

Paciente	Edad	Sexo	Complicaciones y/u otras enfs.	Ig A mg/dl	Ig G mg/dl	Ig M mg/dl	Ig E mg/dl	HLA	Anticuerpos
1	62	F	Saludable	360	1200	126	NR	A1B8A30BxCw4/6Cwx DR3DQ1DR1DQ2	N1
2	41	F	Saludable	298	1490	221	NR	A1B8Aw33B5CwxDR8 DQ3DR3DQ1	N1
3	39	F	Saludable	377	1610	284	NR	A1B8AxB12Cw4/6Cwx DR8DQ3DR3DQ1	AAN(+) AML(+)
4	37	F	Saludable	407	1490	99	NR	A1B8A29B12DR8DQ3 DR3DQ1	N1
5	35	M	Saludable	398	1380	124	22UI eg/ml	A1BxA30/31B5Cwx DR8DQ3DR3DQ1	N1
6	31	M	Saludable	13	3000	249	NR	A1B8A29B12Cwx DR8DQ3DR3DQ1	N1
7	30	F	Saludable	284	1300	261	NR	A1B8AxB5DRxDR3 DQ1	N1
8	28	M	Saludable	257	1400	113	NR	A1B8A29B12DR8DQ3 DR3DQ1	N1
9	22	F	Saludable	382	1380	290	NR	A1BxA2B5DRxDR3DQ1	N1
10	18	M	Saludable	194	1470	168	NR	A1B5A2B16Cw3Cw3	NR
11	17	M	Saludable	207	1450	109	NR	A1BwA2B16Cw3Cwx	N1

Paciente	Edad	Sexo	Complicaciones y/u otras enfs.	Ig A mg/dl	Ig G mg/dl	Ig M mg/dl	Ig E mg/dl	HLA	Anticuerpos
12	14	F	Saludable	206	1560	162	NR	A1B8A29B5CwxDR3 DQ1	N1
13	11	F	Saludable	302	1550	153	NR	NR	NR
14	7	F	Saludable	345	1190	202	600 UI eg/ml	AxB8A2B5CwxDR3DQ1	N1
15	4	M	Saludable	117	1050	170	NR	AxB8A2B5/51CwxDR3 DQ1	AML(+) ATG(+)
16	8	M	Saludable	165	826	135	NR	A1B14AxB5	N1
17	6	M	Saludable	123	1030	122	NR	A1B8AxBx	N1

AML: Anti-músculo liso.  
 ATG: Anti-tiroglobulina.  
 NR: No realizado.

TABLA III.

DATOS CLINICOS E INMUNOLOGICOS DE PACIENTES CON

DEFICIENCIA DE IG A .

Paciente	sIg A	C3	C4	FR	CLE	BH	CD3	CD4	CD8	Relación CD4/CD8
1	7.87	104	60	Neg	Neg	N1	NR	60	40	1.5
2	22.1	102	16	Neg	Neg	N1	NR	68	40	1.7
3	33.5	69	10	Neg	Neg	N1	NR	60	32	1.875
4	1.14	105	25	Neg	Neg	N1	68	52	24	2.16
5	20.6	78	16	Neg	Neg	Eos: 208	NR	36	36	1
6	1.11	83	12	Neg	Neg	N1	NR	60	32	1.875
7	NR	106	14	79	Neg	Anemia N/H	72	56	20	2.8
8	NR	NR	NR	NR	NR	Eos: 1050	NR	56	40	1.4
9	14	71	13	Neg	Neg	N1	NR	56	44	1.272
10	NR	NR	NR	NR	NR	N1	NR	52	20	2.6
11	18	96	40	Neg	Neg	N1	NR	64	62	1.032

DATOS CLINICOS E INMUNOLOGICOS DE PACIENTES  
CON DEFICIENCIA DE IG A.

Paciente	sIg A	C3	C4	FR	CLE	BH	CD3	CD4	CD8	Relación CD4/CD8
12	23.4	107	10	Neg	Neg	N1	NR	52	32	1.625
13	12.6	NR	NR	NR	NR	N1	NR	64	44	1.454
14	1.9	124	21	82	NR	Eos: 700	NR	60	36	1.6
15	90.1	124	20	Neg	NR	N1	NR	64	44	1.454
16	24.9	97	16	Neg	Neg	N1	68	68	32	2.125
17	2.7	95	17	73	Neg	N1	72	52	20	2.6

sIg A: inmunoglobulina A secretora.

FR: Factor reumatoide.

CLE: Células LE.

BH: Biometría hemática.

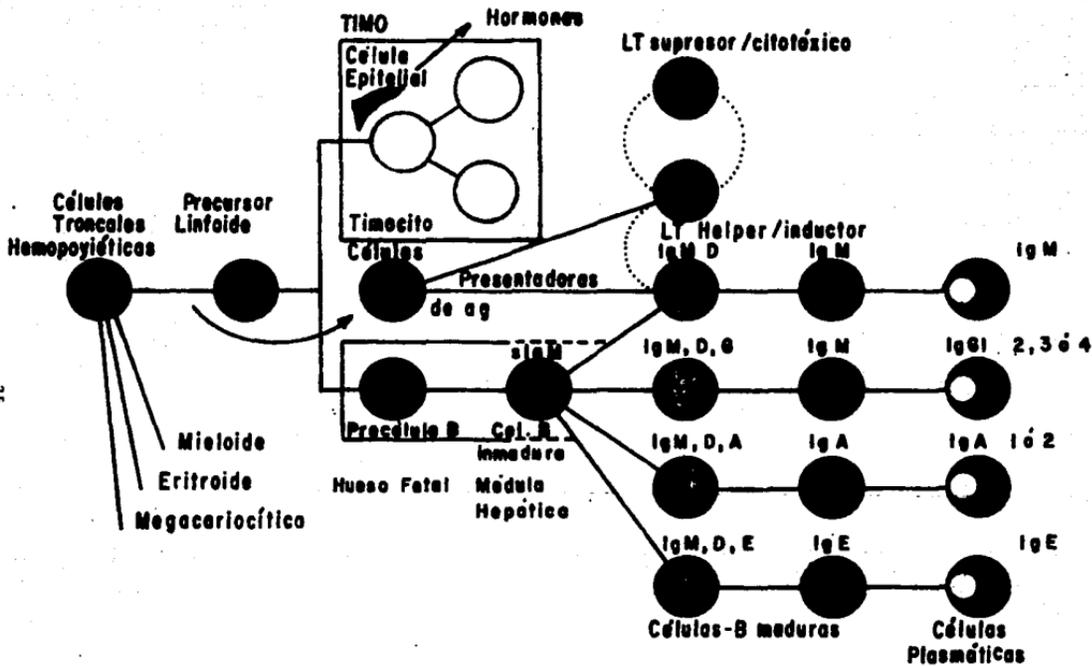
NR: No realizado.

Eos: eosinófilos séricos.

N/H: Normocítica/hipocrómica.

Neg: Negativo.

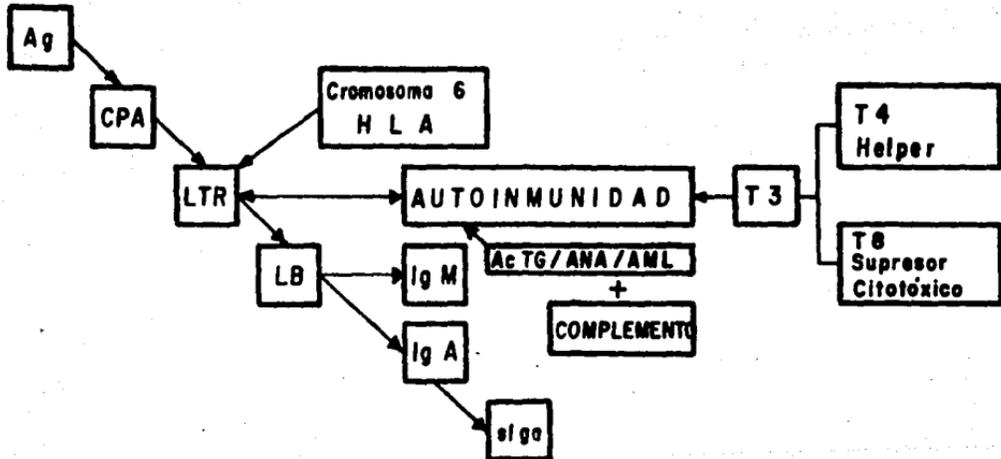
TABLA IV.



Representación esquemática de la Ontogenia de las células T y las B .

FIGURA 1

FIGURA 2



26

Ag: Antígeno.

CPA: Respuesta antígeno / anticuerpo.

LTR: Linfocito T regulador.

LB: Linfocito B.

Ac TG/ANA/AML: anticuerpos antitiroglobulina / antinucleares / antimúsculo liso

sIga: inmunoglobulina

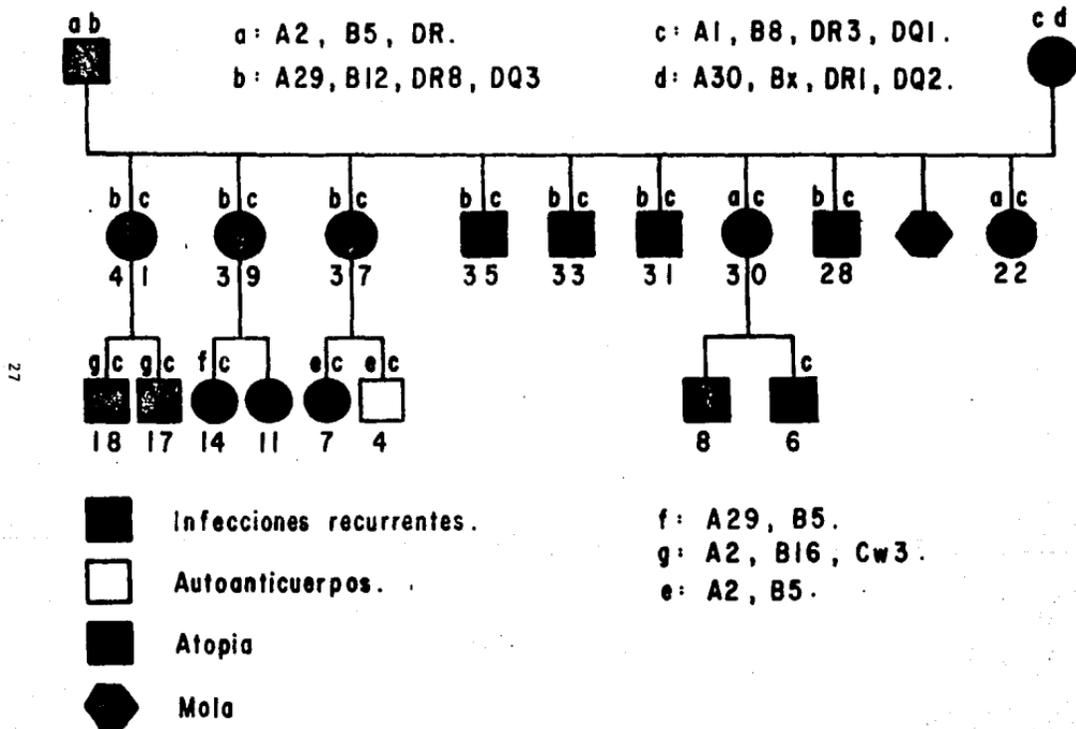


FIGURA 3

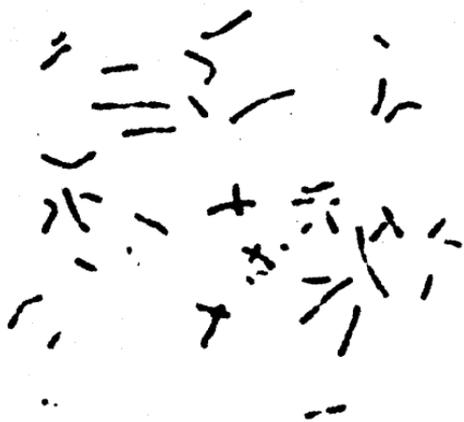


FIGURA 4.

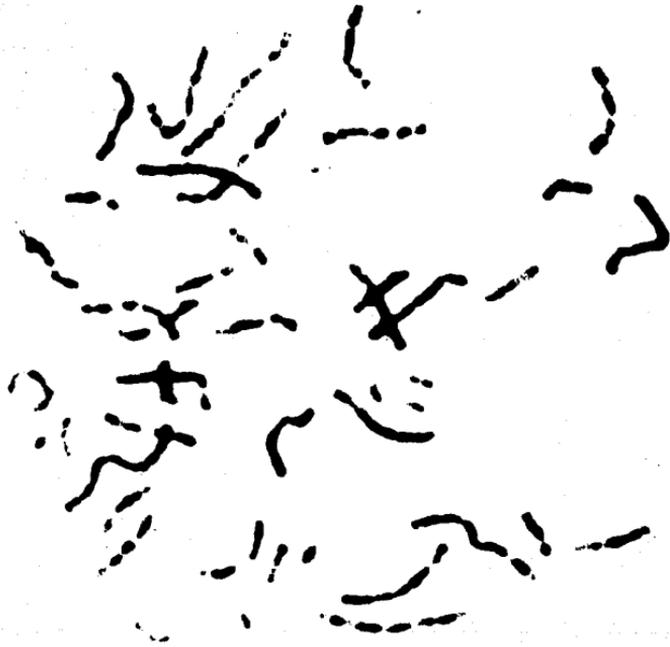


FIGURA 5.

B I B L I O G R A F I A .

1. Hammarström L, Axelsson U, Björkander J, Hanson LA, Müller-E, Smith CIE: HLA antigens in selective Ig A deficiency: Distribution in healthy donors and patients with recurrent respiratory tract infections. Tissue Antigens, 1984; 24: 35-39.
2. Lakhanpal S, O'Duffy JD, Homburger HA, Moore SB: Evidence for linkage of Ig A deficiency with the Major Histocompatibility Complex. Mayo Clin Proc, 1988; 63: 461-465.
3. Ambrus M, Hernádi E, Bajtai G: Prevalence of HLA-A1 and HLA B8 antigens in selective Ig A deficiency. Clin Immunol Immunopathol, 1977 7: 311-314.
4. 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 Ig A. Tissue Antigens, 1984; 23: 280-283.
5. Cuccia-Belvedere M, Monafò V, Martinetti M, Plebani A, DePaoli F, Burgio GR: Recurrent extended HLA haplotypes in children with selective Ig A deficiency. Tissue Antigens, 1989; 34 : 127-132.
6. Oen K, Petty RE, Schroeder ML: Immunoglobulin A deficiency: genetic studies. Tissue Antigens, 1982; 19: 174-182.
7. Cobain TJ, French MAH, Christiansen FT, Dawkins RL: Association of Ig A deficiency with HLA-A28 and B14. Tissue Antigens , 1983; 22: 151-154.

8. Hammarström L, Smith CIE: HLA A, B, C, DR antigens in immunoglobulin A deficiency. *Tissue Antigens*, 1983; 21: 75-79.
9. García-Tamayo F: Deficiencias primarias en la síntesis de anticuerpos. II disgammaglobulinemias. *Bol Méd Hosp Infant Méx*, 1983; Vol. 40 No. 5: 233-242.
10. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJF: The primary immunodeficiencies. First of two parts. *N Engl J Med*, 1984; 311:235-242.
11. Jersild C, Staub-Nielsen L, Svejgaard A: HLA and Ig A antigens in blood donors. *Tissue Antigens*, 1983; 21: 80.
12. Taylor B, Norman AP, Orgel HA, Turner MW, Stokes CR, Southill JP: Transient Ig A deficiency and pathogenesis of infantile atopy. *Lancet*, 1973; jul: 7821-7823.
13. Strober W, Frakauer R, Klaeveman HL, Reynolds HY, Nelson DL: Secretory component deficiency. A disorder of the Ig A immune System. *N Engl J Med*, 1976; 294: 351-356.
14. Amman AJ, Hong R: Selective Ig A deficiency: presentation of 30 cases and a review of the literature. *Medicine*, 1971; 50: 223-236.
15. Tomasi TB: Human immunoglobulin A. *N Engl J Med*, 1968; 279: 1327-1330.
16. Nell PA, Amman AJ, Hong R, Stiehm R: Familial selective-Ig A deficiency. *Pediatrics*, 1972; 49: 71-79.
17. Conley ME, Cooper MD: Immature Ig A B cells in Ig A-defi

cient patients. N Engl J Med, 1981; 305: 495-497.

18. Hammarström L, De Lange GG, Smith CIE: Ig A2 allotypes--determined by restriction fragment length polymorphism in Ig A deficiency. Re-expression of the silent A2m(2) allotype in the Childrens of Ig A-deficient patients. Immunogenetics,---1987; 14: 197-201.

19. Cunningham-Rundles CH, Feng Z-K: Analisis of a common in heritable idotype in Ig A deficient sera using monoclonal--antibodies: J of Immunol, 1988; 140: 3880-3886.

20. Petty RE, Sherry DD, Johansson J: Anti-Ig A antibodies--in pregnancy: N Engl J Med, 1985; 313: 1620-1625.

21. Smith Jr WI, Rabin BS, Huellmantel A, Vanthiel DH, Drash A: Immunopathology of Juvenile Onset Diabetes Mellitus.I. Ig A deficiency and juvenile diabetes. Diabetes, 1978; 27: 1092-1097.

22. Van Thiel DH, Smith IW, Rabin BS, Fisher SE, Lester R: A syndrome of immunoglobulin A deficiency, diabetes mellitus,-malabsortion and a common HLA haplotype. Ann of Intern Med,--1977; 86: 10-19.

23. Buckley RH: Advances in the diagnosis and treatment of---primary immunodeficiency diseases. Arch Intern Med, 1986;146 : 377-384.

24. Buckley RH: Immunodeficiency diseases. JAMA, 1987; 258:--

2841-2850.

25. Björkander J, Bake B, Oxelius V-A, Hanson LA: Impaired lung function in patients with Ig A deficiency and low levels of Ig G2 or Ig G3. N Engl J Med, 1985; 31: 720-724.

26. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJF: The primary immunodeficiencies. Second of two parts, 1984; 311: 300-310.

27. IUIS/WHO NOTICE: Appropriate uses of human immunoglobulin in clinical practice. Clin Exp Immunol, 1983; 52: 417-422.

28. Conley ME, Cooper MD: Immature Ig A B cells in Ig A deficient patients. N Engl J Med, 1981; 305: 495-497.

29. Ozawa N, Shimizu M, Imai M, Miyakama Y, Mayumi M: Selective absence of immunoglobulin A1 or A2 among blood Donors and hospital patients. Transfusion, 1986; 26: 73-76.

30. Pérez-Jiménez F, López JS, Jiménez JA: Selective Ig A deficiency and the HLA B8 antigen. Ann Intern of Med, 1981; 141: 501-510.

31. Madsen M, Gravigaard B, Lamm LU, Jørgensen F, Kissmeyer-Nielsen F: HLA-DR genes and antigens in the Danish population. A study of 500 unrelated Danes. Tissue Antigens, 1981; 18: 258-269.

32. Camarena UA, Lezcano MO: Centro de referencia de antisueños HLA. Boletín de la Sociedad Panamericana de diálisis y transplantes, 1989; 1: 7-8.