

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DÉFICIT SELECTIVO DE IGA COMPARADOS CON UN GRUPO CONTROL

Clinical and laboratory features in pediatric patients with selective IgA deficiency compared to a control group

Natalia A. Lozano¹, Alejandro Lozano², Ricardo J. Saranz³, Ma. Fernanda Agresta⁴, Laura V Sasía¹, Luciano Ianiero⁴

RESUMEN

Introducción. El déficit selectivo de IgA (DSIgA) es la inmunodeficiencia primaria (IDP) más frecuente. Las principales manifestaciones clínicas son las infecciones, los síntomas gastrointestinales, las enfermedades alérgicas y autoinmunes y las neoplasias. **Objetivos.** Describir las características clínicas y los valores séricos de IgG e IgM de los pacientes con diagnóstico de déficit selectivo de IgA comparado con una población control con infecciones recurrentes.

Población y métodos. Estudio observacional y analítico, en el que se incluyeron niños y adolescentes entre 4 y 18 años en dos grupos: uno con DSIgA y otro, control, con infecciones recurrentes sin DSIgA. Se estableció edad de inicio de síntomas, de consulta y de diagnóstico, sexo, cantidad de síntomas presentes, internaciones, enfermedades alérgicas y autoinmunes y dosaje sérico de inmunoglobulinas A, G, M y E.

Resultados. Se estudiaron 42 pacientes con DSIgA y 82 controles. Los principales motivos de consulta en el grupo DSIgA fueron la infección respiratoria (57,14%) y las patologías alérgicas (54,76%). El grupo DSIgA tuvo asociación con autoinmunidad ($p=0,01$), se internaron con mayor frecuencia ($p=0,02$) y tenían más antecedentes familiares positivos de IDP ($p=0,04$) que los controles. Los valores de IgG se encontraron más elevados en el grupo con DSIgA ($p<0,0001$). Existió asociación entre el nivel sérico de IgM y el de IgG ($p<0,0001$).

Conclusiones. Las principales manifestaciones clínicas de los pacientes con DSIgA son las infecciones respiratorias recurrentes y las enfermedades alérgicas. Las manifestaciones autoinmunes, las internaciones y el incremento de IgG fue mayor en el grupo con DSIgA que en el grupo con infección respiratoria recurrente sin DSIgA.

Palabras clave: infecciones recurrentes, inmunodeficiencia primaria, inmunoglobulinas.

ABSTRACT

Introduction. Selective IgA deficiency (SIgAD) is one of the most frequent primary immunodeficiency (PID). The main clinical findings are infections, gastrointestinal symptoms, allergic and autoimmune diseases and cancer.

Objectives. To describe the clinical characteristics and serum levels of IgG and IgM of patients diagnosed SIgAD compared to a control group with recurrent infections.

Population and methods. Observational and analytical study, which included children and adolescent aged 4 to 18 years in two groups: one with SIgAD and other recurrent infections control without SIgAD. Age was established at onset, consultation and diagnosis as well as sex, number of symptoms, hospitalizations, allergic and autoimmune diseases and serum dosage of immunoglobulin A, G, M and E.

Results. We studied 42 patients with SIgAD and 82 controls. The main reasons for visits to the group SIgAD were respiratory infection (57.14%) and allergic diseases (54.76%). SIgAD group had association with autoimmunity ($p = 0.01$), were admitted more frequently ($p = 0.02$) and had more positive family history of PID ($p = 0.04$) than controls. IgG values were highest in the SIgAD group ($p < 0.0001$). There was an association between IgM and IgG's levels ($p < 0.0001$).

Conclusions. The main clinical manifestations of patients with SIgAD are recurrent respiratory infections and allergic diseases. Autoimmune diseases, hospitalizations and increased IgG were higher in the group with SIgAD compared with the group with recurrent respiratory infection without SIgAD.

Key words: recurrent infections, primary immunodeficiency, immunoglobulin

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2015;46(2):49-53

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son enfermedades raras que predisponen al individuo a padecer in-

fecciones recurrentes, enfermedades autoinmunes, neoplasias y otras alteraciones por disregulación inmune¹.

El déficit selectivo de IgA (DSIgA) en la clasificación realizada por la Unión Internacional de Sociedades de

1. Médico de Planta. Servicio de Alergia e Inmunología, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Universidad Católica de Córdoba. Docente. Cátedra de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba

2. Jefe de Servicio. Servicio de Alergia e Inmunología, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Universidad Católica de Córdoba. Profesor Titular. Cátedra de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba

3. Médico de Planta. Servicio de Alergia e Inmunología, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Universidad Católica de Córdoba. Profesor Adjunto. Cátedra de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba

4. Docente. Cátedra de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba

Trabajo científico realizado en el marco de la Cátedra de Inmunología de la Facultad de Medicina, Carrera de Postgrado en Alergia e Inmunología, y la Secretaría de Investigación y Vinculación Tecnológica de la Universidad Católica de Córdoba.

Correspondencia: nalozano@yahoo.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 08/2013 | Aceptado: 08/2014

Inmunología (IUIS) se encuentra en el grupo de inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos² y es la IDP más frecuente^{1,3}, con una prevalencia en caucásicos de 1/500^{4,5} y una amplia variación relacionada con la etnia entre 1/143 a 1/18500⁶.

El DSiGA se define por la presencia de valores séricos de IgA menores a 7 mg/dl, con niveles normales de IgM e IgG en niños mayores de 4 años con el resto de la valoración del sistema inmune normal⁷; otros autores consideran valores patológicos de IgA menores a 5 mg/dl^{3,4,8}. Aunque la evaluación del sistema inmunológico es normal a excepción del dosaje de IgA, algunos autores han informado niveles séricos de IgG e IgM por encima de los valores normales para la edad en los niños que padecen DSiGA⁹⁻¹¹.

La mayoría de los individuos con DSiGA no presentan síntomas y es un hallazgo de laboratorio; sin embargo, cuando las manifestaciones clínicas están presentes, las más frecuentes son las patologías alérgicas, las infecciones respiratorias y las enfermedades autoinmunes. Los sistemas más frecuentemente afectados son el gastrointestinal y el respiratorio^{3,4}.

Los objetivos de nuestro estudio fueron:

- Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de déficit selectivo de IgA.
- Investigar los valores de IgG e IgM en niños con déficit selectivo de IgA comparado con los de una población control con infecciones recurrentes.

POBLACIÓN, MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional y analítico. Se estudiaron pacientes con diagnóstico de DSiGA comparados aun grupo control de niños con infección respiratoria recurrente (IRR) que consultaron al Servicio de Alergia e Inmunología de la Clínica Universitaria Reina Fabiola (SAI-CURF).

Criterios de inclusión: 1. Grupo de estudio: niños y adolescentes de ambos sexos, entre 4 y 18 años con diagnóstico de déficit selectivo de IgA basado en la presencia de un valor de IgA sérica menor de 7 mg/dl, sin déficit de IgG e IgM de la base de datos de IDP del SAI-CURF, denunciados hasta marzo del año 2013 en el registro LASID. 2. Grupo control: niños y adolescentes de ambos sexos, entre 4 y 18 años que consultaron al SAI-CURF por infecciones recurrentes de vía aérea, sin déficit de ningún isotipo de inmunoglobulinas, con un muestreo sucesivo entre junio de 2011 a octubre de 2012.

Se definió infección respiratoria recurrente a la existencia de más de 6 episodios de infecciones de vía aérea superior y/o más de 3 otitis media aguda y/o más de una sinusitis aguda y/o más de una bronconeumonía en un año¹².

TABLA 1. Características generales de la población estudiada.

Variables	DSiGA (n=42)	Controles (n=82)	p
Sexo masculino, n (%)	27 (64,29)	46 (56,10)	0,709
Edad inicio de los síntomas			
años mediana (Q1-Q3)	3 (2-4,67)	3 (1-4)	0,36
Edad de consulta			
años mediana (Q1-Q3)	6,42 (4,83-9,33)	5,08 (4,25-6,83)	0,028
Edad de diagnóstico			
años mediana (Q1-Q3)	6,42 (5-9,33)	5,17 (4,5-7,25)	0,037

Criterios de exclusión: Pacientes con DSiGA asociados a otros defectos inmunológicos y los que recibieron tratamiento con gammaglobulina.

Se evaluó edad de inicio de los síntomas, de consulta y de diagnóstico, y el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas al momento del diagnóstico.

Se analizaron los diagnósticos clínicos, las causas y el número de internaciones, antecedentes familiares de alergia y de inmunodeficiencias primarias, considerando positivo la presencia de al menos un familiar con diagnóstico de IDP¹³.

Se analizaron los resultados de los dosajes de IgA, IgG, IgM e IgE y de las pruebas cutáneas para alérgenos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizaron prueba de normalidad de Shapiro Wilks para determinar la distribución de las variables cuantitativas y la estadística descriptiva de estas.

Se efectuaron comparaciones entre los grupos de pacientes con DSiGA y control mediante prueba de chi-cuadrado de independencia para variables cualitativas y mediante prueba de Mann-Whitney para variables cuantitativas. Para establecer la relación entre IgG e IgM se realizaron análisis de regresiones múltiples con el logaritmo de las variables originales. Se analizó la relación entre los pacientes que poseen valores superiores a lo normal en los dosajes de IgG e IgM mediante la prueba de Cochran-Mantel-Haenzel. Se considero un valor de $p < 0,05$ para establecer significación estadística.

ASPECTOS ÉTICOS

Se cumplió con la normativa de la Declaración de Helsinki, Buenas Prácticas Clínicas de ANMAT y Ley Provincial N° 9694. Se aseguró la protección de datos personales de los pacientes según la Ley 25.326. Fue aprobado por Comité Institucional de Ética de Investigación en Salud de la Clínica Universitaria Reina Fabiola. Se solicitó consentimiento informado para el uso de los datos.

RESULTADOS

Se incluyeron 42 pacientes con diagnóstico DSiGA y 82 en el grupo control cuyas características generales se observan en la **Tabla 1**.

TABLA 2. Enfermedad alérgica y sus expresiones fenotípicas.

	DSIgA	Controles	p
MC por enferm.alérgica, n (%)	23 (54,76)	33 (40,24)	0,124
AHF alergia positivos, n (%)	28 (66,7)	43 (52,4)	0,2705
IgE, mediana (Q1-Q3)	98,5 (7,7-242)	63 (17,4-231)	0,721
IgE elevada, n (%)	24 (57,14)	35 (42,7)	0,127
Pruebas cutáneas posit, n (%)	17 (40,48)	27 (32,93)	0,3324

MC: motivos de consulta. AHF: antecedentes heredo-familiares.

La mediana de edad de consulta y diagnóstico fue significativamente mayor en los pacientes con DSIgA en comparación con el grupo control, diferencia no encontrada con la de edad de inicio de los síntomas (Tabla 1).

La mediana del tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la realización del laboratorio, que confirma el diagnóstico de DSIgA o lo descarta, fue de 3,71 años (Q1: 1,58-Q3: 5,83) en el grupo de pacientes con DSIgA y de 3 años (Q1: 1,75-Q3: 4,08) en el grupo control ($p=0,2596$). No se encontraron diferencias en el número de patologías que presentaban los pacientes de los diferentes grupos en los antecedentes personales al momento de la consulta ($p=0,808$).

El análisis de los diagnósticos clínicos demostró que el 57,14% (24 pacientes) del grupo con DSIgA consultaron por infecciones respiratorias, siendo la otitis media la patología más frecuente.

Hubo asociación significativa entre DSIgA y las manifestaciones autoinmunes ($p=0,0143$). De los tres (7,14%) pacientes con enfermedad autoinmune, dos presentaron tiroiditis (uno con uveítis) y uno artritis reumatoidea juvenil.

La manifestación clínica de enfermedad alérgica fue uno de los motivos más frecuentes de consulta en los DSIgA (23/42) (Figura 1). Los diagnósticos fueron: rinitis alérgica ($n=15$; 65,2%), asma ($n=12$; 52,17%), dermatitis atópica ($n=4$; 17,39%), urticaria ($n=2$; 8,7%) y alergia alimentaria ($n=1$; 4,35%). Su incidencia y sus diferentes expresiones fenotípicas asociadas a IgE elevada, pruebas cutáneas y antecedentes heredo-familiares fueron similar en ambos grupos (Tabla 2).

Dos pacientes del grupo con DSIgA presentaron el antecedente familiar de madre con DSIgA, y no se observaron antecedentes de IDP en los paciente del grupo control ($p=0,047$). No existió antecedente de consanguinidad en los grupos estudiados.

Los DSIgA tuvieron más internaciones por causa infecciosa que los pacientes controles, 26,19% (11 pacientes) y 8,54% (7 pacientes), respectivamente ($p=0,023$). Las causas de internación del grupo con DSIgA fueron: neumonía (5 pacientes), gastroenteritis (3 pacientes), síndrome febril (un paciente), celulitis (un paciente) y artritis séptica (un paciente).

El comportamiento de los diferentes isotipos de inmunoglobulinas séricas, sus medianas y el número de

pacientes con valores por encima de los dos desvíos estándar, entre los grupos se describen en la Tabla 3.

El incremento de los valores de IgM se asoció con el de IgG ($p<0,0001$) en ambos grupos (Figura 2), pero de manera diferente ($p<0,0001$): en el grupo con DSIgA la IgG aumentó 0,79 por cada unidad de IgM y en el grupo control, 1,75 por cada unidad de aumento de la IgM.

DISCUSIÓN

El déficit selectivo de IgA es la inmunodeficiencia primaria humoral más frecuente, muchas veces asintomática^{1,3,5}. El criterio diagnóstico definitivo se corresponde a un paciente mayor de 4 años con niveles séricos de IgA menores de 7 mg/dl con IgG e IgM normales y con exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia⁷.

Las principales manifestaciones clínicas de los niños con DSIgA de nuestro estudio fueron las infecciones respiratorias recurrentes seguidas por las enfermedades alérgicas, gastrointestinales y autoinmunes, hallazgos que coinciden con lo descrito por otros autores^{5,6,9,10}.

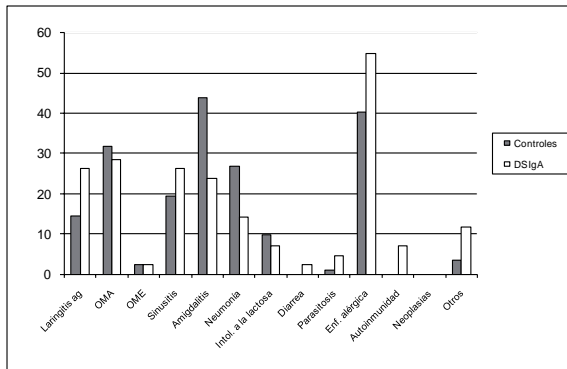
La asociación entre DSIgA y aumento de manifestaciones alérgicas es un hecho controversial^{5,6,9,14}. En nuestro estudio la incidencia de enfermedades alérgicas fue mayor en los pacientes con DSIgA que en el grupo control, pero no tuvo diferencias estadísticas significativas, lo que podría estar influenciado por el sesgo que representa la elección de un grupo control de pacientes que consultan a un servicio especializado. Al igual que otros autores¹⁵, la manifestación alérgica más frecuente en los niños con DSIgA fue la rinitis seguida por asma, hallazgo que difiere de otros estudios en los que fue más frecuente asma, seguida por rinitis alérgica¹⁰.

Las manifestaciones de autoinmunidad en pacientes con DSIgA son más frecuentes en la edad adulta (segunda década de la vida), aunque se ha descrito en un significativo porcentaje de los niños que padecen esta inmunodeficiencia^{6,10,15}. Las patologías autoinmunes más prevalentes descritas en niños son la enfermedad tiroidea, artropatía, enfermedad celíaca, anemia hemolítica autoinmune y lupus eritematoso sistémico⁶. En el grupo estudiado el diagnóstico de autoinmunidad se correspondió con tiroiditis y artritis reumatoidea juvenil, con una frecuencia menor a la descrita en la bibliografía^{6,10,15}, lo cual podría ser atribuido a la temprana edad de diagnóstico. Se ha descrito que los niños con DSIgA pueden presentar autoanticuerpos positivos aún en ausencia de autoinmunidad^{6,9,15,16}. En nuestra investigación no se evaluó la presencia de autoanticuerpos sin la sospecha clínica de la enfermedad autoinmune.

La asociación entre enfermedades malignas y DSIgA ha sido reportada en casos esporádicos y en edades mayores⁶.

TABLA 3. Valores de inmunoglobulinas en grupo con DSiGA y control.

	IgA		IgG		IgM	
	Mediana (Q1-Q3)	n>2DS (%)	Mediana (Q1-Q3)	n>2DS (%)	Mediana (Q1-Q3)	n>2DS (%)
DSiGA	1,5 (0-5)	0 (0)	1244,9 (991-1602)	19 (45,24)	115 (79-138)	20 (47,62)
Control	112,5 (84-152)	13 (15,85)	919,5 (814-1078)	4 (4,88)	116 (80-114)	50 (60,98)
P	<0,0001	< 0,0001	<0,001	<0,001	0,52	0,13

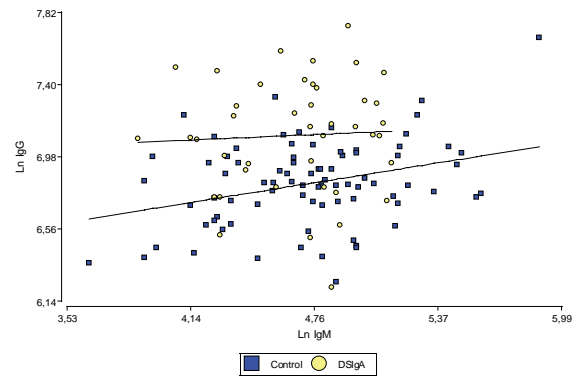
**Figura 1.** Proporciones de diagnósticos clínicos en los pacientes.

Nuestra investigación, que incluyó una población exclusivamente pediátrica, no demostró la presencia de enfermedad maligna, lo cual coincide con la experiencia de otros autores que analizaron un grupo etario similar^{17,18}.

La edad de consulta y de diagnóstico fue mayor en los niños con DSiGA; el inicio y la cantidad de síntomas no tuvieron diferencias entre los grupos. Estas observaciones demuestran que las manifestaciones del DSiGA, en general, son leves y por lo tanto el médico debe estar alerta para realizar un diagnóstico temprano. Si bien las manifestaciones clínicas fueron en su mayoría leves, la frecuencia de internaciones por causas infecciosas fue mayor en los niños con DSiGA, lo cual respalda que los desórdenes inmunológicos predisponen al individuo a patologías con evolución más compleja.

Se han descrito diversos patrones de herencia familiar de DSiGA, autosómica dominante, autosómica recesiva y patrones de transmisión esporádica^{2,6,9}. Encontramos asociación entre el diagnóstico de DSiGA y la presencia de antecedentes familiares positivos para IDP, aunque la falla genética definitiva permanece desconocida^{2,11}.

Los valores de IgG e IgM están elevados en los pacientes con DSiGA^{9,10,17}, hallazgo que fue corroborado por nuestro estudio, aunque el número de pacientes con IgG e IgM elevada fue menor y mayor, respectivamente, que la reportada previamente⁹. Observamos un incremento de la IgE sérica en una proporción mayor a la referida en otros tra-

**Figura 2.** Relación entre los incrementos de IgM e IgG en el grupo con DSiGA y en controles.

bajos^{9,17}. Esta diferencia se debería a que utilizamos un punto de corte de acuerdo a la edad y no un valor fijo como en otra publicación⁹.

Se ha postulado que los pacientes con DSiGA elevan la IgG y la IgM para compensar su déficit inmunológico¹⁶, pero no existen estudios comparativos con grupos de niños sanos que lo confirmen. Nuestro análisis cuantitativo comparativo de IgG e IgM fue realizado con una población sin DSiGA pero con infecciones recurrentes, encontrándose una asociación significativa en el aumento de IgG en relación con el DSiGA. El número de niños con IgG de más de 2DS para la edad puede no ser suficiente para explicar un mecanismo compensador, por lo que, probablemente, se atribuya a una respuesta fisiológica frente a estímulos antigénicos.

Al evaluar la relación entre los valores de IgG e IgM entre los grupos encontramos que tuvieron una relación positiva, es decir, a medida que aumentó la IgM también lo hizo la IgG. La diferencia entre los grupos fue que los niños con DSiGA partieron de valores basales más elevados de IgG y tuvieron una pendiente de relación menos pronunciada. Esto también podría estar relacionado a la mayor exposición antigénica que sufrirían los niños con DSiGA, lo cual generaría una respuesta inmune secundaria de anticuerpos. No se encontró diferencia significativa en los niveles de IgM, lo que podría ser atribuido a que ambos grupos padecían infecciones recurrentes.

CONCLUSIONES

Los pacientes con DSIGa tienen como principales manifestaciones clínicas las infecciones respiratorias recurrentes y las enfermedades alérgicas.

Las manifestaciones autoinmunes son más frecuentes que en los niños con infecciones recurrentes sin DSIGa.

Las manifestaciones clínicas son, en general, leves y semejantes a los niños sin déficit inmunológico con infección recurrente.

Existe un incremento de los valores del isotipo de inmunoglobulina G en los niños con DSIGa.

BIBLIOGRAFÍA

- Gathmann B, Binder N, Ehl S, Kindle G. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin Exp Immunol* 2011;167:479-491.
- Al-Herz W, Bousfiha Aziz, Casanova JL et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Frontiers in immunology* 2014; 5:1-33.
- Aghamohammadi A, Abolhassani H, Biglari M, Abolmaali S, Moazzami K, et al. Analysis of switched memory B cells in patients with IgA deficiency. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:462-468.
- Domínguez O, Giner MT, Alsina L, Martín MA, Lozano J, Plaza AM. Fenotipos clínicos asociados a la deficiencia selectiva de IgA: revisión de 330 casos y propuesta de un protocolo de seguimiento *An Pediatr (Barc)* 2012;76(5):261-267.
- Stiehm E., Ochs HD, Winkelstein JA (Eds.), *Immunologic Disorders in Infants & Children*, 5th edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, Pa, USA, 2004.
- Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2010;30:10-6.
- Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999; 93: 190-197.
- Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94:S1-S63.
- Aytekin C, Tuygun N, Gokce S, Dogu F, Ikinciogullari A. Selective IgA deficiency: clinical and laboratory features of 118 children in Turkey. *J Clin Immunol* 2012; 32:961-966.
- Shkalim V, Monselize Y, Segal N, Zan-Bar I, Hoffer V, et al. Selective IgA deficiency in children in Israel. *J Clin Immunol* 2010; 30:761-765.
- Ozen A, Baris S, Karakoc-Aydiner E, Ozdemir C, Nadir N, et al. Outcome of hypogammaglobulinemia in children: immunoglobulin levels as predictors. *Clin Immunol* 2010; 137, 374-383.
- Kutukculer N, Gulez N. The outcome of patients with unclassified hypogammaglobulinemia in early childhood. *Pediatr. Allergy Immunol* 2009; 20(7):693-698.
- Lozano NA, Lozano A , Sasia LV, Saranz RJ , Agresta MF , Bovina Martijena MP , Ianiero L, Grenat AR. Comparación clínica entre pacientes con déficit selectivo de inmunoglobulina A y otras inmunodeficiencias primarias. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(2):141-145.
- Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clin Immunol* 2004;111:93-7.
- Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K, Carneiro-Sampaio M, Monteiro RC. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol* 2008;28:S56-61.
- Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2001;21:303-9.
- De Laat PC, Weemaes CM, Gonera R, van Munster PJ, Bakkeren JA, Stoelinga GB. Clinical manifestations in selective IgA deficiency in childhood-a follow-up report. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:798-804.
- Mellemkjaer L, Hammarstrom L, Andersen V. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol* 2002;130:495-500.