

DEFICIENCIA DE INMUNOGLOBULINA

Historia Clínica: El paciente es un hombre caucásico de 60 años con múltiples problemas médicos. Sus antecedentes quirúrgicos mostraron que había sido sometido a cirugías de la columna lumbar por tratamiento de dolor de espalda crónico, también había recibido un remplazo múltiple de la rodilla debido a enfermedad articular degenerativa, colecistectomía y numerosas cirugías sinonasales para corregir una sinusitis recurrente. También había sido sometido a una prostatectomía en el pasado debido a una Adenocarcinoma de la próstata

En su historia de antecedentes médicos se encontraban infecciones recurrentes de tracto nasofaríngeo bronquial y urinario, también proporcionó antecedentes de haber padecido hipotiroidismo, esofagitis de reflujo y neurosis de ansiedad

Al momento de su admisión, cuando se presentó en el departamento de Urgencias mostraba un dolor de espalda severo, y los estudios de resonancia magnética revelaron una Estenosis del canal lumbar y espondilolistesis, por tal motivo se le programó para una descompresión de vertebras lumbares L2-L5 y una cirugía de fusión. Se anticipó que iba a recibir transfusiones debido a las pérdidas que se esperaban durante la cirugía y se le solicitó al servicio de medicina transfusional que preparara los componentes de sangre necesarios para tal efecto

Hace varios años él había tenido reacciones alérgicas severas a productos de la sangre; una investigación del problema que lo aquejaba en aquella ocasión hizo necesario que se le pusieran precauciones especiales cuando recibía sus transfusiones de sangre. Desde esa fecha había sido transfundido varias veces sin que se presentaran ninguna reacción adversa

Diagnóstico: Al paciente se le diagnosticó por los estudios de laboratorio antes descritos una deficiencia de Inmunoglobulina A.

INCIDENCIA:

La deficiencia de Inmunoglobulina A (IgAD) es la inmunodeficiencia más frecuente en la población occidental y afecta aproximadamente a 1 de cada 600 individuos, la mayoría de ellos son descubiertos incidentalmente durante la investigación cuando van a donar sangre y son generalmente diagnosticados de esta manera pero no se le hacen más investigaciones. Sin embargo, reportes recientes indican que un seguimiento a largo plazo puede ser útil ya que estos pacientes sufren de ataques frecuentes de infecciones, enfermedades autoinmunes, atópias y síndromes de mala absorción

La deficiencia de Inmunoglobulina A se ejemplifica por un nivel de IgA de suero de menos de 0.05 mg/dl y así mismo una consecuente ausencia de Inmunoglobulina A secretoria en una persona con niveles normales de Inmunoglobulina G total e IgM. El término deficiencia selectiva de Inmunoglobulina A es utilizado para aquellos con cualquiera de las condiciones arriba mencionadas que se sabe, van asociadas con niveles bajos de Inmunoglobulina A. La aparición de deficiencias de subclases de Inmunoglobulinas G, especialmente de la Inmunoglobulina G2 y de la Inmunoglobulina G4 ha sido descrito en 20% de estos pacientes, a menudo acompañado por una deficiencia de IgM y un aumento compensatorio de las Inmunoglobulinas G1 y G3. La deficiencia de Inmunoglobulina A puede ser diagnosticada en la infancia temprana si el niño presenta cuadros de infecciones recurrentes

La inmunodeficiencia variable común es la forma más común de panhipogamaglobulinemia primaria que afecta 1 de cada 50,000 caucásicos y se caracteriza por una reducción marcada de los niveles séricos de Inmunoglobulina G (<0.3 g/l), IgA (<0.05 g/l) y frecuentemente IgM (<0.3 g/l). Los individuos afectados desarrollan infecciones recurrentes de los tractos respiratorio y urinario. El ataque granulomatoso del hígado y el bazo y enfermedad intestinal inflamatoria son comúnmente vistos en esta enfermedad. Hasta el 10% de pacientes desarrollan enfermedades tiroideas autoinmunes, anemia hemolítica o trombocitopenia. Típicamente la Inmunodeficiencia Variable Común (CVID) se manifiesta clínicamente en la segunda o tercera década de la vida

Tanto la inmunodeficiencia selectiva de Inmunoglobulina A, como la Inmunodeficiencia Variable Común pueden aparecer siguiendo la exposición de medicamentos antirreumáticos y antiepilépticos, otras causas secundarias incluyen infecciones vírales, sobre todo la rubéola. Algunos casos de la Inmunodeficiencia Variable Común se desarrolla de una deficiencia de inmunoglobulina E y ocasionalmente una inmunodeficiencia de Inmunoglobulina A, se sabe que se desarrolla a partir de una Inmunodeficiencia Variable Común. Más aún los anticuerpos anti IgA pueden ser detectados en ambas enfermedades. Algunos investigadores creen que estas alteraciones representan los extremos polares de un espectro clínico de inmunodeficiencia humoral, reflejando un defecto genético obscuro o subyacente aislado que de repente se manifiesta y que representa una enfermedad hereditaria

HERENCIA Y PATOGENESIS

20% de la deficiencia de Inmunoglobulina A y de la Inmunodeficiencia Variable Común son familiares, la mayoría de los casos, al aparecer tienen un patrón autosómico de herencia. Es interesante comentar que el riesgo de recurrencia de la deficiencia de Inmunoglobulina A es más alta cuando el padre afectado es la madre. La deficiencia de Inmunoglobulina A también se ha asociado con el síndrome de ataque de Ataxia telangiectasia. Mientras los factores genéticos que producen estos desórdenes no son exactamente conocidos, el efecto al parecer involucra un cambio de inmunoglobulinas a nivel de la célula estaminal

Los estudios llevados a cabo sobre Linfocitos B circulantes en la deficiencia de Inmunoglobulina A, muestra la presencia de Inmunoglobulina A unida a la membrana de estas células, sugiriendo que las vías involucradas en la expresión inicial de los genes relevantes para la clase de Inmunoglobulina A están intactas. El desarrollo de la deficiencia de la Inmunoglobulina A probablemente resulte entonces de una insuficiencia de estos linfocitos que llevan Inmunoglobulina A para diferenciarse en células plasmáticas. Un locus predisponente ha sido reportado en los estudios de Histocompatibilidad HLA clase 2 o región clase tres y un número de anomalías de la red de citoquinas es también actualmente sujeto a estudios de investigación

La historia familiar, el inicio apropiado de acuerdo a la edad y la exclusión de causas secundarias de hipogamaglobulinemia ayudará a llegar a un diagnóstico adecuado de la inmunodeficiencia de la inmunoglobulina A. La determinación de laboratorio de la concentración de inmunoglobulinas en suero generalmente mediante el estudio de nefelometría o mediante los métodos de inmunodifusión radial son los convencionales

Reacciones transfusionales en pacientes con deficiencia de Inmunoglobulina A:

La aparición de anticuerpos de IgA en algunos individuos con deficiencia de IgA los coloca a ellos en riesgo para desarrollar reacciones anafilácticas cuando reciben productos de sangre que contienen pequeñas cantidades de Inmunoglobulina IgA. Las reacciones anafilácticas pueden ser raras pero potencialmente letales. Aunque los anticuerpos anti IgA son específicos de clase son detectados en donadores deficientes en IgA en relativamente alta frecuencia (1 en 1200 casos). La incidencia estimada de reacciones transfusionales anafilácticas debidas a IgA se mantiene entre 1 a 20,000 o 1 a 47,000 transfusiones

Reacciones anafilácticas severas en individuos que carecen de IgA fueron descritas en primer lugar en 1968. La primera reacción letal asociada con anticuerpos anti IgA se reportó en 1975. Algunos de estos individuos fueron previamente transfundidos o sensibilizados mediante embarazo. Otros no dieron historia de sensibilización previa. La deficiencia de Inmunoglobulina IgA y/o la presencia de anti IgA deben ser excluidos cuando los pacientes desarrollan una reacción anafiláctica durante su primera transfusión de productos derivados de la sangre o la sangre. Anticuerpos anti IgA pueden ser específicos de clase, específicos de subclase (anti IgA1 o anti IgA2) o específicos de alotipo (anti IgA2 M (fracción 1) o anti IgA2 M (fracción 2)). Entre más severa sea la reacción son generalmente asociados con la presencia de anticuerpos específicos de clase de anti IgA y los cuadros menos severos de reacción anafiláctica generalmente van relacionados con reacciones a subclases o hacia los alotipos específicos anti IgA. Mientras la mayor parte de estos individuos en quien estos anticuerpos son detectados también son deficientes de IgA, algunos casos de reacciones anafilactoides son atribuidos a subclases o alotipos específicos de anticuerpos en pacientes con niveles normales de IgA, también se han reportado

DETERMINACIONES DE LABORATORIO PARA IGA Y ANTI-IGA:

La investigación de las deficiencias de IgA en donadores se realiza utilizando métodos de inmunodifusión radial, las cuales pueden detectar los niveles de IgA en niveles tan bajos como 0.5 mg/dl. La deficiencia verdadera de IgA (<0.05 mg/dl) debería, sin embargo, ser confirmada mediante una prueba de inhibición de hemaglutinación pasiva (PHIA), esta prueba de hemaglutinación pasiva utiliza glóbulos rojos O Positivos cubiertos con proteínas IgA derivadas de mieloma múltiple como células indicadoras y es considerada el análisis más sensible actualmente disponible para detección de anticuerpos anti IgA. Un gran estudio evaluó estos ensayos en el diagnóstico de la deficiencia de IgA y detectó anticuerpos anti IgA clase específica en 76% de pacientes deficientes de IgA con historia de reacción transfusional anafiláctica y el 20% de donadores deficientes de IgA asintomáticos

Los autores estimaron que la frecuencia de la deficiencia de IgA con anticuerpos anti IgA clase específicos, entre donadores al azar, es de 1 en 1200. Ellos también encontraron que los títulos de anticuerpos no siempre correlacionan con la severidad de las reacciones, hay reportes que han sugerido que el anticuerpo anti IgA de la clase IgE es un marcador más específico para predecir el riesgo de reacciones anafilácticas en estos pacientes

TRATAMIENTO:

1. Todos los pacientes con deficiencia de Inmunoglobulina IgA, especialmente aquellos con anticuerpos anti IgA clase específicos e historia de reacciones transfusionales necesitan precauciones especiales para todas las administraciones futuras de productos de la sangre. Los componentes derivados del plasma, como el plasma fresco y congelado y el crioprecipitado y los productos que contienen plasma, como plaquetas deberán ser derivados de donadores deficientes de IgA. La Cruz Roja Americana y los bancos de sangre locales mantienen registros de donadores para alcanzar estos requerimientos

2. Idealmente los glóbulos rojos deben también ser administrados de donadores deficientes de IgA. En ausencia de esta fuente de suministro en situaciones donde la transfusión requiere grandes volúmenes se puede utilizar glóbulos rojos en paquete obtenidos de donadores al azar siempre que la sangre sea lavada varias veces antes de infundirse. La historia clínica de nuestro paciente descrito en este caso ya no tuvo reacciones adversas porque siempre se le transfundieron glóbulos rojos de él mismo (autotransfusión), o los glóbulos rojos recuperados en la intervención quirúrgica que fueron posteriormente lavados y retransfundidos

3. El manejo de pacientes con inmunodeficiencia IgA y que requiere grandes cantidades de productos de la sangre o sangre representan un reto al médico y al departamento de medicina transfusional, una selección cuidadosa de productos y el tiempo de administración puede ayudar a manejar estas necesidades

4. La prueba de inhibición de la hemaglutinación pasiva algunas veces sobrestima el riesgo de reacción anafiláctica pero sin embargo es todavía prudente aconsejar a todos los donadores deficientes en IgA y a los familiares deficientes en la IgA que sin importar sus riesgos para desarrollar reacciones anafilácticas estén alertas de la reacción transfusional al recibir productos de la sangre

5. Ya que los pacientes con la Inmunodeficiencia variable común a menudo requieren inmunoglobulina intravenosa para el manejo de sus infecciones, se requieren precauciones en la selección de productos, las preparaciones de inmunoglobulina intravenosa más recientes contiene bajas cantidades de IgA y se encuentran disponibles en la actualidad, varios reportes indican su seguridad en los individuos que la reciben y sobre todo en pacientes con deficiencia de IgA

6. La corrección incidental de la deficiencia de IgA siguiendo el trasplante de medula ósea ha sido reportado en la literatura

REFERENCIAS:

1. Hammarstrom L. y colaboradores. Deficiencia Selectiva de IgA y Inmunodeficiencia variable común. *Inmunología Clínica y Experimental*, 120(2): 225-31-2000. Mayo.
2. Koskinen S. y colaboradores. Seguimiento de largo plazo de anticuerpos anti IgA en adultos sanos deficientes en IgA. *Journal de Inmunología Clínica*, 15(4): 194-8, 1995 Julio.
3. Oxelius V.A. y colaboradores. Subclases de IgG en la deficiencia selectiva de IgA: importancia de la IgG2 en la deficiencia de IgA. *New England Journal of Medicine*, 304(24): 1476-7, 1981 Junio 11.
4. Lilic D. y colaboradores. Deficiencia de IgA: que se debe hacer y que no se debe hacer. *Journal de Patología Clínica*, 54(5): 337-8, 2001 Mayo.
5. Sandler S.G. y colaboradores. Ensayos de Hemaglutinación para el diagnóstico y prevención de las reacciones transfusionales anafilácticas de IgA. *Blood*, 84(6): 2031-5, 1994 Septiembre 15.
6. Vyas G.N. y colaboradores. Reacciones transfusionales Anafilácticas asociadas con anti IgA. *Lancet*, 2(7563): 312-5, 1968 Agosto 10.
7. Pineda A.A. y colaboradores. Reacciones de transfusión asociada con anticuerpos anti IgA: reporte de 4 casos y revisión de la literatura. *Transfusión*, 15(1): 10-5, 1975 Enero-Febrero.
8. Nambiar Ashok y colaboradores, *Immunology Fichensi, Transfusión Medicine*, caso No. 280 en la Universidad Pittsburgh Medical Center, Septiembre 2001