

1º CONGRESO ARGENTINO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA EN PEDIATRIA
INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS Y ALERGIA
ALIMENTARIA. DESAFIOS CLINICOS COTIDIANOS.

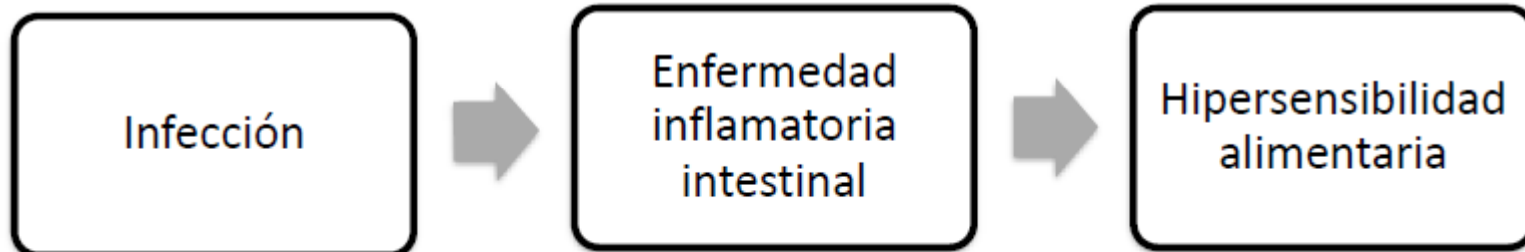
INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES Y ALERGIA ALIMENTARIA

Dr Miguel Galicchio
Inmunología Pediátrica
Hospital de Niños VJ Vilela. Rosario
Grupo de Trabajo de Inmunología Pediátrica.
Sociedad Argentina de Pediatría

Introducción

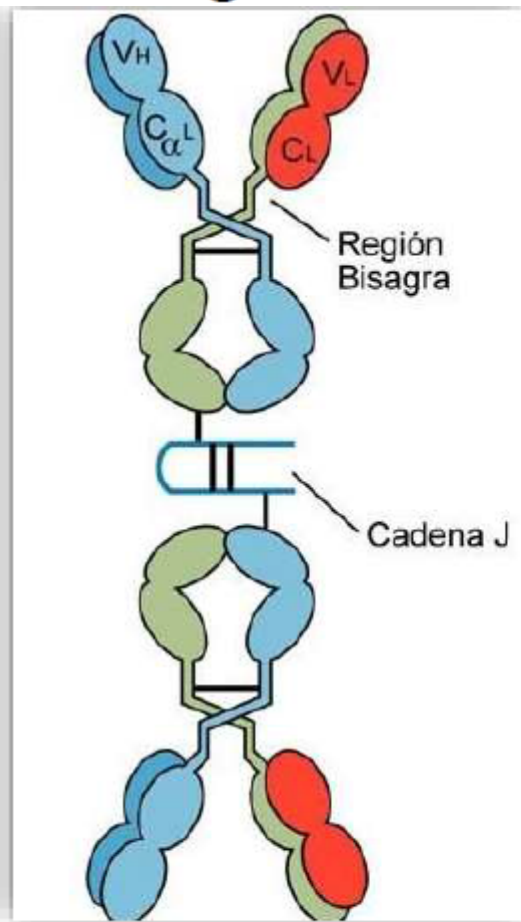
- El tracto gastrointestinal es el mayor órgano inmunológico en el cuerpo.
- El tejido linfoide asociado al intestino (GALT) está en constante interacción con el ambiente exterior.
- El intestino se ocupa constantemente de una carga de antígeno de gran tamaño que puede ser beneficioso o perjudicial.

- La interacción entre el GALT y los antígenos por lo general conduce a tolerancia.
- Sin embargo, cualquier interrupción en la mucosa del sistema inmune puede conducir a enfermedades como:



La IgA secretora

- En la superficie de la mucosa, la IgA secretora (sIgA) es la primera línea de defensa contra los antígenos extraños.

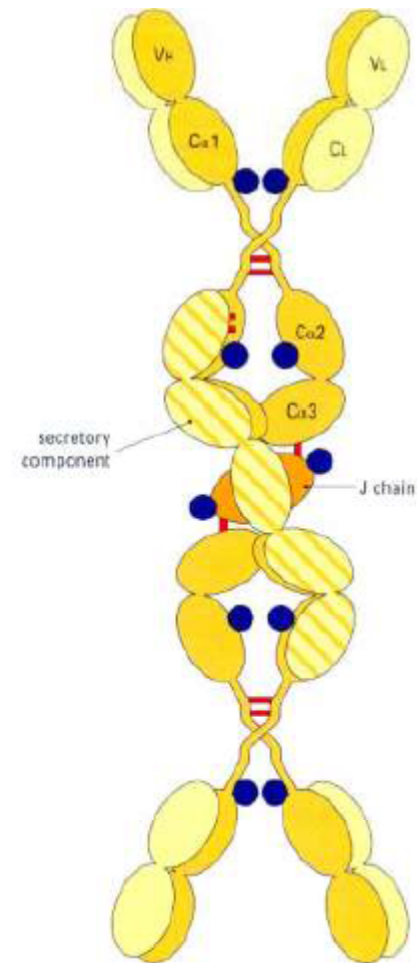


IgA

- Constituye el 10 al 15% del total de las inmunoglobulinas.
- Cada molécula secretada de IgA es un **dímero** más una molécula de **cadena J** y un componente secretor.
- Es la principal inmunoglobulina en **secreciones** como: el calostro, la saliva, las lágrimas, y las secreciones del sistema respiratorio, intestinal y genitourinario.

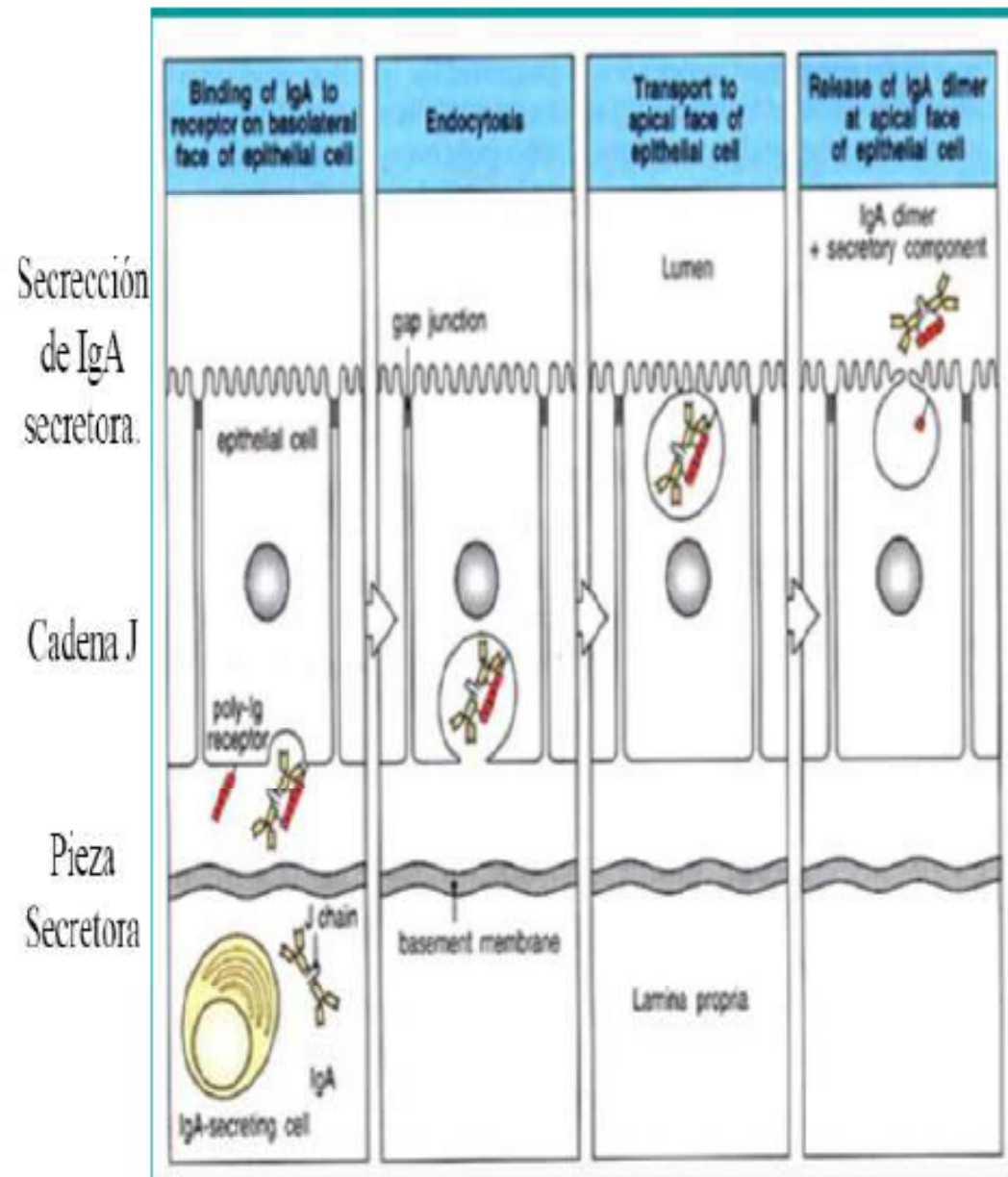
IgA

- Principal Ig en mucosas
- Tiene 2 subclases :
 - IgA1 (más abundante en suero y secreciones)
 - IgA2 (más abundante en colon)
- Existen 3 formas :
 - Monómero = 1 sola estructura básica libre en suero
 - Dímero = 2 estructuras básicas unidas por cadena J
 - Secretoria = protegida por componente secretor



Transporte activo para IgA

- La **IgA polimérica** se **transporta** a la superficie de la mucosa **unida a la pieza secretora**, expresada como un receptor de membrana de la célula epitelial.
- La IgA unida al receptor es **endocitada** y **exocitada a la luz**. El receptor es segmentado en la superficie de la célula epitelial y sólo **permanece el componente secretor**.
- La **IgA secretora** es **resistente** a la **proteólisis intraluminal**, y no activa el complemento o respuestas inflamatorias.



Alergia alimentaria e IgA: Fisiología

Las reacciones no mediadas por IgE a los alimentos incluyen la sensibilidad IgA.

El punto del sistema de defensa de IgA es prevenir la excesiva penetración de microbios comensales y antígenos de los alimentos.

Las **células M** son **proteínas** del complejo de **unión** que mantienen la integridad de la barrera mucosa y **reducen** la **permeabilidad** entre las células epiteliales.

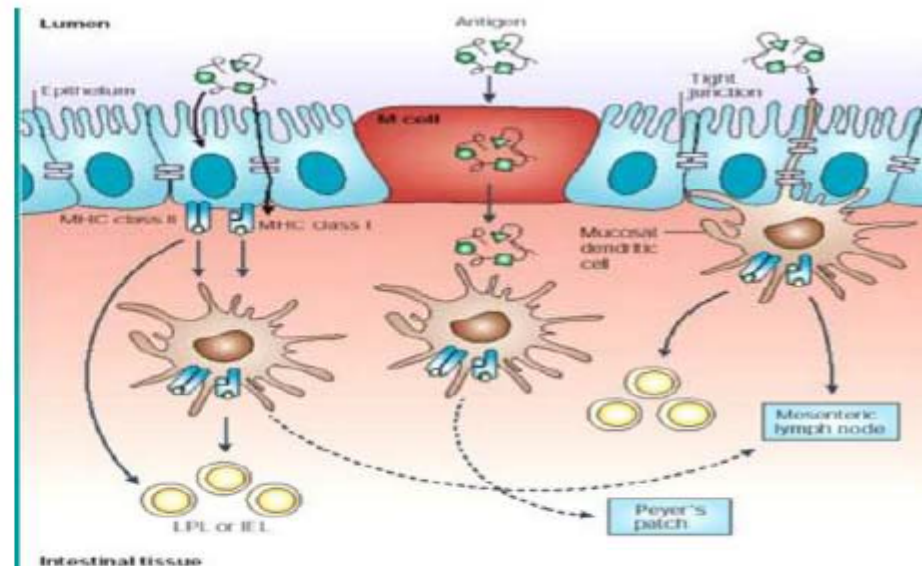


Figure 2 | Mechanisms of antigen uptake in the gut. The epithelial cell layer is impermeable
Cheroutre and Makadamutil. Nature Rev. Immunol. 4: 290-300.

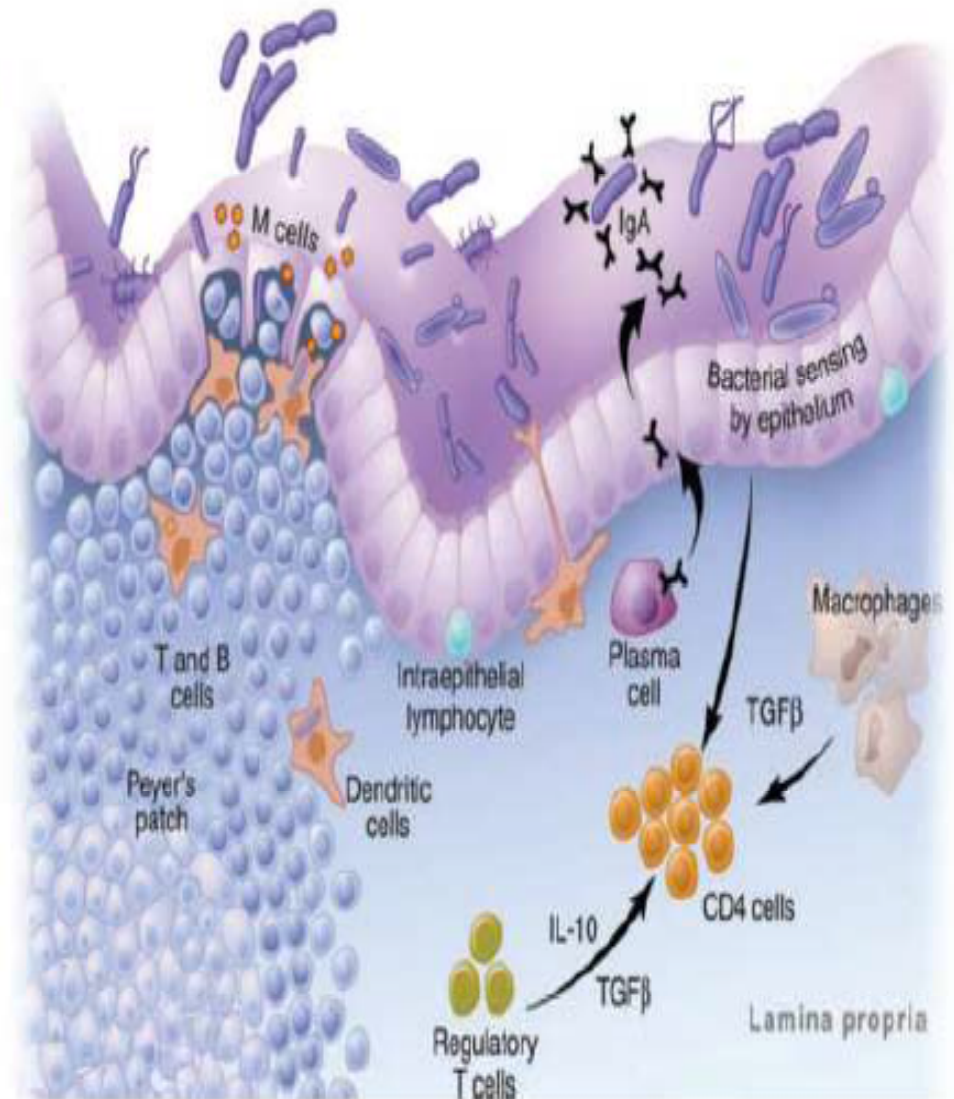
Son la puerta de entrada mediante la transferencia de antígenos por medio de pinocitosis a la lámina propia (LP).

La LP contiene abundancia de células dendríticas, que son la principales CPA en el tracto GI.

También tienen receptores para sIgA así como para ciertos microorganismos.

Alergia alimentaria e IgA: Fisiología

- Complejos sIgA- Ag se adhieren a los receptores de sIgA en las células M, transportados y presentados por las DCs a las estructuras linfoides en las placas de Peyer.
- Los intercambios entre estos centros germinales son de células T CD4 +.
- La interacción entre la célula B y T genera citocinas como IL-4, IL-10, y TGF- β 1 favoreciendo la tolerancia, con disminución importante de IL-1 β e IFN-g.



Alergia alimentaria e IgA: Fisiología

- Dos subclases de IgA están disponibles:

IgA1 e IgA2

- La **IgA1** predomina en el mucosa del **intestino delgado**, mientras que **IgA2** son más frecuentes en **mucosa colónica** normal.
- La IgA2 en el colon es resistente a la mayoría de las proteasas bacterianas que escinden IgA1.

- El **RN** carece de **IgA y IgM** en secreciones salivales y la **sIgA está ausente** en el nacimiento y se **mantendrá baja** durante los **primeros meses** de vida.
- Esta **sIgA baja** el intestino delgado del bebé y las **cantidades grandes** de las **proteínas** ingeridas colocan una gran carga para el tejido linfoide.

Factores de riesgo:

Los factores de riesgo para el desarrollo de alergia a los alimentos son

- (1) La predisposición genética a la atopia.
- (2) Sistema inmune inmaduro de la mucosa.
- (3) La insuficiencia de la flora intestinal normal.
- (4) Aumento de la permeabilidad de la mucosa.
- (5) La deficiencia de IgA u otros defectos inmunológicos.
- (6) Las infecciones gastrointestinales.
- (7) Alimentación con fórmula.
- (8) Alimentos sólidos antes de los 4 meses de edad.

DEFICIENCIA DE IgA SERICA
CARACTERISTICAS GENERALES

➤ **Definición de Deficiencia Selectiva de Ig A**

- **“Niños mayores de 4 años con valores de Ig A igual o por debajo de 7 mg/dl de niveles de Ig A sérica, en dos determinaciones consecutivas”**

Grupo de Inmunología SAP

- **Se la define como el extremo más benigno de la Inmunodeficiencia común variable**
- **La deficiencia de Ig A (DSA) es la Inmunodeficiencia Primaria de mayor incidencia registrada**
Según los reportes 1/223 a 1/1000 individuos pueden presentar DSA

DEFICIENCIA DE IgA SERICA
CARACTERISTICAS GENERALES

- Niños menores de 4 años con niveles de Ig A por debajo de 7mg/dl

?????

Se denomina

"Deficiencia Selectiva de Ig A Transitoria"

De persistir los niveles bajos cuando el niño cumple 4 años se la define como DSA

- Deficiencia Selectiva de Ig A en **Saliva** ?????

➤ NO existe la

Deficiencia Selectiva única de Ig A en saliva
siempre se asocia con la deficiencia sérica

DEFICIENCIA DE IgA SERICA
CARACTERISTICAS GENERALES

Por qué podemos tener **niveles ausentes o bajos de IgA en saliva con niveles normales de IgA en suero???**

- 1-** Edad de los pacientes: hasta los 9 meses y en algunos niños hasta los 12 meses la síntesis en mucosa de IgA es muy pequeña
- 2-** Mala toma de muestra
- 3-** Medición por metodología inapropiada

DEFICIENCIA DE IgA SERICA

CARACTERISTICAS GENERALES

Forma de presentación

- **Asintomáticos** → 50- 60%
- **Infecciones recurrentes**
- **Atopía**
- **Enfermedad Celíaca**
- **Enfermedad Autoinmune**
- **Forma de herencia**
- **Autosómica recesiva o dominante, esporádica**

Deficiencia selectiva IgA sérica. *Manifestaciones Clínicas*

Infecciones sinopulmonares recurrentes: Sinusitis
Bronquitis
Neumonía

Infecciones del tracto gastrointestinal: Giardiasis

Manifestaciones alérgicas: Conjuntivitis alérgica
Rinitis alérgica
Asma bronquial
Alergia alimentaria
Eczema atópico

Autoinmunidad: Enfermedad inflamatoria intestinal
Enfermedad celíaca
Artritis reumatoidea juvenil
Lupus eritematoso sistémico
Anemia perniciosa

SNC: Retardo mental
Deficiencia de Ig A secundaria al uso de drogas anticonvulsivantes

Malignidad: Carcinoma (adenocarcinoma estómago)
Linfoma de células B

Déficit selectivo de IgA sérica y Enfermedad Celíaca

- **El Déficit selectivo de IgA sérica está asociado con la enfermedad celíaca.**
- **Los pacientes con déficit selectivo de IgA sérica tienen 10 a 16 veces incrementada la posibilidad de desarrollar enfermedad celíaca.**
- **Este incremento no está influenciado por edad, etnia ni región geográfica.**
- **Los pacientes con déficit selectivo de IgA y enfermedad celíaca tienen mayor incidencia de:**
 - **formas silentes**
 - **infecciones recurrentes**
 - **enfermedades atópicas**
- **No hay incremento en este grupo de pacientes de autoinmunidad y malignidad respecto a los pacientes con IgA sérica normal.**

Food allergy in patients with primary immunodeficiency diseases: Prevalence within the US Immunodeficiency Network (USIDNET)

Karen S. Tuano, MDa, Jordan S. Orange, MD, PhDa, Kathleen Sullivan, MD, PhDb, Charlotte Cunningham-Rundles, MD, PhDc, Francisco A. Bonilla, MDd, and Carla M. Davis, MDa

J Allergy Clin Immunol. 2015 January ; 135(1): 273–275. doi:10.1016/j.jaci.2014.09.024

- De los 2923 pacientes registrados, 2263 presentaron reacciones alérgicas a los alimentos y /o eccema.
 - Hubo 14 diagnósticos asociados con FA, eccema o ambos.
 - La FA fue más comúnmente informada en pacientes con PIDD específicos en comparación con lo que se esperaría en la población general:
 - deficiencia de ligando CD40 (7,7%),
 - hipogammaglobulinemia primaria (7,1%)
 - HIES (6,3%).
- También hubo una mayor prevalencia en pacientes con:
- inmunodeficiencia combinada (CID; 33.3%)
 - SIgAD (25%)
- Las reacciones informadas incluyen anafilaxia (20%), angioedema, asma, broncoespasmo, dermatitis, reacciones gastrointestinales no especificadas y urticaria.

Deficiencia de IgA y alergia

Country	Year	Type of population	Age	Criteria for diagnosis	Number	Number of IgA deficiencies	Prevalence of IgA deficiency	
	2011	Internet-based patient database	NM	NM	NM	NM	NM	0:100,000
Japan	1982	Hospital patients	> 4	< 5 mg/dl	18,200	6	0.033%	1:3000
	1982	Blood donors	16-60	< 5 mg/dl	22,522	1	0.004%	1:22,500
	1985	Blood donors	16-60	< 5 mg/dl	222,597	12	0.005%	1:18,550
				< 10 mg/dl	222,597	15	0.007%	1:14,840
	1986	p-Immunodeficiency patients	All	NM	691	79	11.4%	1:9
	1996*	p-Immunodeficiency patients	NM	NM	263	80	30.4%	1:3
Malaysia	1979	Blood donors	NM	< 0.4 mg/ml	2025	0	0%	0:2025
				< 0.8 mg/ml	2025	15	0.7%	1:135
Mexico	1972*	SLE patients	NM	Traces	106	1	0.94%	1:106
Netherlands	1972*	RA patients	NM	< 0.05 g/l	161	1	0.60%	1:161
	1969*	Community survey	4-13	< 0.05 g/l	270	3	1.11%	1:90
Nigeria	2011	Internet-based patient database	NM	NM	NM	NM	NM	0.054:100,000

• Los niveles de IgE eran más altos en pacientes con deficiencia de IgA.

• La prevalencia de deficiencia de IgA es muy variable según la región geográfica, hay consideraciones genéticas relacionadas con haplotipos HLA que pueden explicar estas diferencias étnicas.

Prevalence of FA and AD among patients with PIDDs

PIDDs (n = 2263)	Age (y), mean/median (range)	FA (n = 40)	AD (n = 136)
Agammaglobulinemia (n = 339)	37.5/42 (18-42)	0.6% (2)	1.5% (5)
X-linked (n = 332)		0.3% (1)	1.5% (5)
Unknown genetic cause (n = 7)		14.29% (1)	NR
CD40 ligand deficiency (n = 13)	NR	7.7% (1)	NR
Chronic granulomatous disease, X-linked (n = 283)	16.5/16.5 (13-20)	NR	0.7% (2)
CID (n = 3)	15	33.3% (1)	33.3% (1)
CSR defects and HIGM syndromes, unknown genetic cause (n = 112)	32	NR	0.9% (1)
CVID (n = 773)	36.6/33 (10-82)	3.1% (24)	4.4% (34)
DiGeorge syndrome (n = 362)	6.7/7 (6-7)	0.3% (1)	0.6% (2)
Chromosome 22q11.2 deletion (n = 314)		NR	0.3% (1)
Unknown genetic cause (n = 48)		2.1% (1)	2.1% (1)
HIES (n = 16)	22/18.5 (14-37)	6.3% (1)	25% (4)
STAT3 (n = 5)		20% (1)	60% (3)
Unknown genetic cause (n = 11)		NR	9.1% (1)
Selective IgA deficiency (n = 4)	8	25% (1)	NR
Other hypogammaglobulinemias (n = 28)	52/63.5 (10-71)	7.1% (2)	7.1% (2)
NEMO deficiency (n = 8)	11.2/10 (7-18)	NR	62.5% (5)
SCID, undefined (n = 131)	17	NR	0.8% (1)
Selective IgM deficiency (n = 3)	53	NR	33.3% (1)
WAS (n = 188)	31.7/30.5 (6-62)	3.7% (7)	41.5% (78)
Mutations in WASP (n = 14)		21.4% (3)	7.1% (1)
Unknown genetic cause (n = 173)		1.7% (3)	44.5% (77)
X-linked thrombocytopenia with mutations in WASP (n = 1)		100% (1)	NR
Total		1.77%	6.01%

CSR, Class-switch recombination; HIGM, hyper-IgM; NEMO, nuclear factor κ B essential modulator; NR, not reported; SCID, severe combined immunodeficiency; STAT3, Signal transducer and activator of transcription 3; WASP, Wiskott-Aldrich syndrome protein.

Food allergy in patients with primary immunodeficiency diseases: Prevalence within the US Immunodeficiency Network (USIDNET)

Karen S. Tuano, MDa, Jordan S. Orange, MD, PhDa, Kathleen Sullivan, MD, PhDb, Charlotte Cunningham-Rundles, MD, PhDc, Francisco A. Bonilla, MDd, and Carla M. Davis, MDa

- A pesar del bajo número de pacientes, se encontró FA en el 25% de los pacientes con SIgAD, que es similar a los hallazgos (30%) en una cohorte prospectiva de pacientes iraníes con SIgAD y FA autoinformada.
- En otro estudio prospectivo, los niños con SIgAD tuvieron un mayor riesgo de hipersensibilidad alimentaria reportada por los padres a los 4 años de edad.
- Debido a que la mayoría de los pacientes con SIgAD tienen una sustitución de IgA secretora con IgM secretora, no se sabe si tienen una protección adecuada de la mucosa. Esto podría permitir que los antígenos de los alimentos pasen más eficientemente a través de la mucosa gastrointestinal y predisponer a los pacientes con SIgAD a FA.

Tratamiento

Sintomático

- **Se debe descartar siempre compromiso funcional frente antígenos polisacáridos asociados o no a deficiencia de Subclases de Ig G**
- **Solo se tratan con gammaglobulina los pacientes que asocian deficiencia funcional frente a polisacáridos y DSA con clínica que así lo amerite**

Todos los pacientes con DSA y su familia debe tener en claro y por escrito, que deben informar de su patología ante la infusión de gammaglobulina por cualquier motivo así mismo de alguna transfusión sanguínea por la posibilidad de producir

Anticuerpos anti Ig A

Traducirse en una reacción anafiláctica

MUCHAS GRACIAS