

DETERMINACION DE LA INCIDENCIA DE
INMUNODEFICIENCIAS DE TIPO HUMORAL EN LA
POBLACION INFANTIL DE MARACAIBO *

Helman Serrano**, Alis de Valbuena**, Lía Angarita***
y Heber Villalobos***

RESUMEN

Se estudiaron 234 casos de niños que presentaban cuadros febriles prolongados o procesos infecciosos a repetición, para detectar deficiencias de tipo humoral durante el lapso Noviembre 1968 a Marzo 1974, encontrándose una incidencia que oscilaba entre el 4 y 10% aproximadamente para deficiencia de IgG transitoria y de 5 al 21% aproximadamente para la deficiencia de IgA y del 1-4% para una deficiencia combinada de IgG e IgA.

No encontramos una explicación adecuada para la deficiencia observada en la incidencia de las anomalías mencionadas en las dos etapas diferentes del estudio (Etapa A) 1968-1972 y (Etapa B) 1972 - 1974.

Por otra parte se observaron anomalías en inmunoglobulinas séricas en familiares de pacientes, sugiriéndose que esto pueda representar una etiología genética de los hallazgos observados.

INTRODUCCION

El objeto principal del trabajo fue determinar la verdadera incidencia de

* Este trabajo ha sido parcialmente financiado por la Fundación José María Vargas.

** Cátedra de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

*** Unidad de Genética, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

las enfermedades de inmunodeficiencia de tipo humoral en la ciudad de Maracaibo. Tal incidencia no ha sido determinada hasta ahora, además de que en la mayoría de los casos las enfermedades de este tipo no son estudiadas adecuadamente desde el punto de vista diagnóstico y se le pasan muchas veces por alto al médico tratante por carecer éste de los medios de diagnóstico necesarios.

MATERIAL Y METODOS

Este trabajo fue realizado en dos etapas preliminares para estudiar los aspectos de inmunidad humoral.

Etapa A: Estudio de inmunidad humoral = Noviembre 1968 a Julio 1972,

En esta etapa se estudiaron 149 casos de niños referidos por presentar cuadros infecciosos a repetición o procesos febriles prolongados. Estos casos fueron referidos de los servicios de hospitalización pediátrica de la ciudad y directamente de médicos pediatras de la localidad. Sus edades oscilaban entre los 3 y 24 meses; sesenta y nueve pertenecían al sexo femenino y ochenta al sexo masculino.

Se tomaron muestras de sangre capilar con tubos capilares heparinizados y se determinó la concentración de las inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM, en el plasma, usando placas comerciales Immunoplates (Hyland) y de acuerdo al método de inmunodifusión radial de Mancini y colaboradores(7).

Etapa B: Estudio de inmunidad humoral ampliada = Septiembre 1972 a Marzo 1974.

Durante esta etapa se determinaron las concentraciones séricas de las inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM en ochenta y cinco pacientes pediátricos referidos por las mismas causas mencionadas anteriormente, con algunas pequeñas variantes: se tomaron muestras por punción venosa sin anticoagulantes; se utilizaron indistintamente placas comerciales Immunoplates (Hyland) y Partigen (Berhinwerkher) para la determinación de las inmunoglobulinas, y además se realizó la determinación de la globulina beta-1C/1A en el suero. Las determinaciones de las concentraciones de globulina beta-1C/1A de las inmunoglobulinas séricas fueron realizadas siguiendo las pautas de trabajos previos(9,11).

En esta segunda etapa se estudiaron además los siguientes parámetros: título de aglutininas anti-A y Anti-B séricas (usando el método standard de Zmijewski(12); título de anticuerpos antitoxina tetánica en pacientes que

previamente habían recibido una o más dosis de toxoide tetánico y de acuerdo al método de Boyden(1) utilizando Anatoxina fluída Berna a una concentración de 20 Lf/ml para sensibilizar los eritrocitos.

Todos ellos además tenían estudios rutinarios de laboratorio tales como: hemoglobina, cuenta blanca y fórmula leucocitaria, radiografías de pulmones, cultivos bacteriológicos y en algunos casos se estudió también la capacidad de reducción del colorante azul-nitro-tetrazolium como índice de la actividad metabólica fagocítica, de acuerdo con el método de Gifford y Malawista(4).

Por carecer de una tabla de referencia para valores normales de las inmunoglobulinas séricas en la población infantil de Maracaibo, se adoptaron los siguientes criterios para establecer si los valores obtenidos eran normales o anormales:

a— En la etapa de Noviembre 1968 a Julio 1972, se usó como referencia la tabla de valores de Stiehm y Fudemberg(13) para las inmunoglobulinas séricas normales en las diferentes edades, desde el nacimiento hasta la adolescencia; sin embargo, en relación a los valores correspondientes a la IgG, adoptamos en forma algo arbitraria la cifra de 400 mg% como el límite inferior de la IgG sérica normal; es decir, que cualquier caso que presentara un valor de IgG por debajo de 400 mg%, era considerado como deficiente en IgG.

En la etapa de Septiembre 1972 a Marzo 1974, se siguió utilizando la tabla de valores de Stiehm y Fudemberg para comparar los valores de inmunoglobulinas séricas, pero en esta etapa omitimos nuestro propio criterio referente a la IgG y seguimos simplemente la tabla para considerar anormales aquellos valores que estuvieran por debajo de una desviación estandar de los promedios de IgG, IgA e IgM obtenidos por Stiehm y Fudemberg(13).

Para los valores del tercer componente del complemento (C3) o globulina beta-1C/1A seguimos como guía los valores dados como normales por Gewurz en personas normales desde la edad del recién nacido hasta 35 años(3).

Para los niveles de aglutininas anti-A y anti-B, consideramos como anormales la ausencia de aglutininas anti-A y anti-B después del primer mes de edad y para los niveles de anticuerpos anti-toxina tetánica aquellos que después de tres dosis de toxoide tetánico a intervalos de un mes, no presentaban niveles de anticuerpos anti-toxina tetánica detectables por el método de hemaglutinación pasiva.

Para la prueba de reducción de azul-nitro-tetrazolium fueron considerados como normales los valores sugeridos por los autores de la técnica(10).

Sólo en muy pocas familias se lograron determinar las inmunoglobulinas séricas de los parientes cercanos (padres y hermanos) y de estas familias solamente dos pudieron ser estudiadas en una forma mas completa: se trató de dos casos de hipogammaglobulinemia tipo IgA. La tabla N° 3 nos muestra los hallazgos obtenidos en parentela cercana.

RESULTADOS

La tabla I muestra los resultados obtenidos durante el período de Noviembre 1968 a Julio 1972.

TABLA I

INCIDENCIA DE HIPOGAMMAGLOBULINEMIA, EN EL PERIODO DE NOVIEMBRE 1968 A JULIO 1972. ESTUDIO DE 149 CASOS.

Variedad	N° de Casos	Sexo Masculino %	Sexo Femenino %	Edad promedio (meses)
Deficiencia tipo IgG transitoria	22	70	30	8
Deficiencia tipo IgA	8	50	50	6
Deficiencia combinada de IgG e IgA	2	50	50	—

En tres de los casos con hipogammaglobulinemia tipo IgG transitoria, se encontró que la madre presentaba niveles IgG por debajo de lo normal para el momento del estudio, aunque no presentaban patología o clínica que indicara una susceptibilidad aumentada hacia las infecciones.

En ninguno de esos casos se hicieron estudios familiares completos que incluyeran otros miembros de la familia y otras generaciones.

En el grupo de pacientes donde se encontró hipogammaglobulinemia tipo IgG transitoria, el rango de edades estaba entre los 5 meses y los 6 años, pero solamente tres de los casos se encontraban por encima de los 13 meses de edad (un caso de 1 año, un caso de 5 años y otro de 6 años).

El criterio que se adoptó para el tratamiento a seguir en los casos de hipogammaglobulinemia tipo IgG, fue el de administrar gammaglobulina comercial a intervalos de 4 semanas hasta tanto se normalizaran los niveles séricos de la inmunoglobulina G, variando la dosis, de acuerdo al grado de deficiencia, en la siguiente forma: 1.2 ml/kg de peso corporal si el valor de la IgG se encontraba por debajo del 25% del valor considerado como normal para su edad; 0.6 ml/kg de peso corporal si el nivel sérico de IgG se encontraba entre el 25%-50% de lo considerado normal para su edad y 0.3 ml/kg de peso corporal si el nivel sérico de la IgG estaba entre el 50-75% de lo considerado normal para su edad.

Los pacientes que presentaron deficiencias de IgA no fueron tratados con gammaglobulina comercial y no sabemos de su evolución, ya que se perdieron de nuestro control y estudio después de la primera determinación sérica de IgA.

La evolución de los casos de deficiencia transitoria de IgG tratados con gammaglobulina comercial, fue satisfactoria y todos ellos se recuperaron y retornaron a valores normales en un término de tiempo que variaba de 3 a 8 meses, con un promedio de 4 meses después de tratamiento profiláctico o de reemplazo con gammaglobulina comercial.

La Tabla II muestra los resultados obtenidos durante la etapa de Agosto 1972 a Marzo 1974.

TABLA II
INCIDENCIA DE HIPOGAMMAGLOBULINEMIA EN EL PERIODO
DE AGOSTO A MARZO 1974.
ESTUDIO DE 85 CASOS.

Variedad	N° de Casos	Sexo Masculino %	Sexo Femenino %	Edad promedio (meses)
Deficiencia tipo IgG, transitoria	4	50	50	7
Deficiencia tipo IgA	18	50	50	5
Deficiencia combinada de IgG e IgA	4	75	25	9

Durante esta etapa del estudio resolvimos cambiar nuestro criterio usado en la primera etapa del estudio en cuanto a los niveles de 400 mg% como límite bajo normal para la IgG sérica y usamos la tabla de Stiehm y Fudemberg para decidir comparando con sus valores lo que se consideraba como normal, siempre y cuando la muestra obtenida presentara un valor por debajo de una desviación estandar del valor promedio dado como normal en el estudio de Stiehm y Fudemberg.

De los ochenta y cinco casos estudiados en la etapa B del proyecto se detectaron: un caso de hipogammaglobulinemia tipo G asociado a un síndrome de Down con cardiopatía congénita y el cual falleció a consecuencia de una bronconeumonía, y un caso de neutropenia recurrente idiopática del cual perdimos posteriormente todo control de evolución.

En la Tabla III se muestra la incidencia de deficiencia de inmunoglobulinas séricas en la parentela de ochenta y cinco casos estudiados.

TABLA III
HALLAZGOS DE INMUNODEFICIENCIAS EN PARENTELA
DE 85 CASOS ESTUDIADOS

Pacientes con deficiencia de IgG	Familiares con deficiencia de:		
	IgG	IgA	IgM
1	—	—	2
Pacientes con deficiencia de IgA			
5	1	8	1
Pacientes con deficiencia combinada de IgG e IgA			
3	1	2	1

Los casos con hipogammaglobulinemia tipo G transitoria respondieron todos a la terapia de reemplazo con gammaglobulina en un promedio de 3.5 meses, como era de esperarse.

De los veinte y dos casos de hipogammaglobulinemia tipo A, 7 (31.8%) respondieron clínicamente y serológicamente a una terapia estimuladora de inyecciones repetidas y progresivamente mayores de suspensiones bacterianas muertas del tipo de bacterias más frecuentemente encontradas en el árbol respiratorio. La respuesta terapéutica fue considerada como favorable y satisfactoria cuando los niveles de IgA sérica retornaban a lo normal y los cuadros clínicos de procesos infecciosos a repetición desaparecían.

Las vacunas usadas fueron indistintamente del tipo suministrado por los laboratorios Berna o del tipo suministrado por los laboratorios Hollister-Stier, comenzando con dosis de 100.000 microorganismos/ml aumentando progresivamente hasta dosis tolerables por los pacientes que oscilaban entre los 50 millones/ml y los 100 millones/ml.

La Tabla IV muestra la incidencia de atopias en los pacientes con deficiencia de IgA aislada o combinada a IgG así como en miembros de su parentela.

TABLA IV

INCIDENCIA DE ATOPIAS EN PACIENTES CON DEFICIENCIA DE IgA AISLADA O COMBINADA Y EN MIEMBROS DE SU PARENTELA.

Casos	Propósitos padeciendo atopias	Propósitos con historia familiar de atopía
22	12	16

DISCUSION

Mencionamos en el capítulo de Material y Métodos, que en la primera etapa del estudio tomamos el valor de 400 mg% para la IgG como el límite inferior normal. Para adoptar este criterio nos fundamentamos en lo siguiente: De acuerdo a los valores obtenidos por Stiehm y Fudenberg(13), los niños de 1-3 meses de edad presentan un valor promedio de

IgG de 427 mg%; los niños de 4-6 meses de edad, presentan 430 mg% de promedio y los de 7-12 meses tienen un promedio de 661 mg%. Claro está que si tenemos en consideración el rango de valores obtenidos y las desviaciones estandar de los valores promedios en esos tres grupos de edades por autores mencionados, nos encontraremos niños normales cuyas concentraciones séricas de IgG pueden estar por debajo de los 400 mg%. Sin embargo, una concentración de IgG de 350 mg% en el suero de un niño en particular, puede ser normal y suficiente para la protección inmunitaria de ese niño en particular, pero no ser suficiente para otro caso, sobre todo si dentro de esos 350 mg% del ejemplo dado no se encuentra una concentración adecuada del anticuerpo IgG específico contra el agente microbiano que en un momento dado pueda infectar un paciente.

Teniendo en cuenta esas consideraciones previas, nosotros clasificamos de hipogammaglobulinemia tipo G a todo caso que presentara menos de 400 mg% de IgG sérica. Este tipo de inmunodeficiencia era posteriormente catalogado de hipogammaglobulinemia transitoria, si 3-6 meses después de instalada una terapia de reemplazo con gamma globulina comercial, los valores de inmunoglobulina G del paciente retornaban a valores considerados como normales según la tabla de Stiehm y Fudemberg, y teniendo en cuenta que la determinación cuantitativa de la IgG era realizada 30 días después de haber administrado la última dosis de reemplazo de gamma-globulina.

De los resultados obtenidos podemos especular lo siguiente: Los hallazgos de anomalías en los valores de inmunoglobulinas séricas o plasmáticas en los familiares de algunos de los pacientes estudiados en este trabajo, podrían representar cuadros de heterocigotos de un carácter recesivo autosómico llevado en alguno de sus padres o abuelos y que manifestándose sólo en forma parcial el defecto cuantitativo resulta sólo parcial y transitorio. Nuestro razonamiento sería siguiendo las líneas de hipótesis expuestas por Schimke y Kirkpatrick⁽¹⁰⁾ quienes hallaron padres de pacientes con hipogammaglobulinemia congénita, que presentaban en sus sueros niveles de IgM bajos (6). Su hipótesis fue desarrollada en base a posibles consecuencias de cruce meiótico a diferentes sitios de las regiones cromosómicas responsables de la síntesis de las inmunoglobulinas.

Otros investigadores han presentado hallazgos de anomalías en hermanos y familiares cercanos de pacientes que padecían hipogammaglobulinemias congénitas^(2,14,16) sugiriendo una etiología genética para las anomalías encontradas en los familiares.

Por otra parte, la asociación de deficiencia de IgA con atopias es por demás interesante y ya algunos autores han mencionado este hecho^(5,8),

sugiriendo además uno de ellos una explicación del hecho en forma hipotética(15). Estos autores sugieren que ya que las enfermedades atópicas resultan de una absorción a través de mucosas, la existencia de un defecto en el mecanismo de protección a ese nivel, tal como lo es la IgA de las secreciones mucosas, podría ser responsable de la más fácil absorción de antígenos a través de membranas mucosas. Esos autores se encontraron con que la existencia de una deficiencia de IgA a los tres meses de edad, iba asociada al desarrollo de atopias durante el primer año de vida; por otra parte también observaron que cuando estudiaron comparativamente pacientes atópicos y no-atópicos a la edad de un año, los niveles de IgA estaban más altos en los no-atópicos.

Por otra parte, si la asociación de la deficiencia de IgA con atopias se pudiera verificar en un número mayor de casos, que estadísticamente permitan sacar conclusiones más valederas, pudiéramos pensar que los sitios (loci) responsables de la predisposición a atopias y la síntesis de IgA, puedan estar muy cercanos en el cromosoma.

Debe hacerse notar, que en todos los casos de deficiencia de IgA, los procesos infecciosos recurrentes estaban localizados invariablemente en el área respiratoria. Sin embargo, debido a que la administración de las suspensiones bacterianas no fue realizada en un procedimiento de doble ciego, no podemos concluir que los resultados favorables obtenidos sean verdaderamente un efecto de la terapia con vacunas bacterianas y no una evolución natural de esos casos.

SUMMARY

"Studies on the prevalence of humoral immune deficiencies among the children population in Maracaibo, Venezuela"

Serrano H (Cátedra de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia), de Valbuena A, Angarita L and Villalobos H. Invest Clín 16(1): 5-15, 1975.— Two-hundred and thirty-four cases of children with history of prolonged febrile illnesses or repeated infectious processes were studied from November 1968 through March 1974 in order to search for humoral immune deficiencies. Four to ten per cent had transitory IgG deficiency; five to twenty-one per cent had IgA deficiency and one to four per cent had IgG-IgA combined deficiency.

No adequate explanation can be given to the slight discrepancy between the prevalence noticed in the two periods of the study conducted: 1968 - 1972 and 1972 - 1974.

On the other hand, immunoglobulin levels abnormalities were noticed among kindred of patients, and the authors suggest this may represent a genetic etiology, for the abnormalities found.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 – BOYDEN S V: The adsorption of proteins on erythrocytes treated with tannic acid and subsequent hemagglutination by anti-protein sera. *J Exp Med* 93: 107-120, 1951.
- 2 – CHARACHE P, ROSEN F S, JANEWAY C A, CRAIG J M, ROSENBERG H A: Acquired agammaglobulinemia in siblings. *Lancet* 1:234-237, 1964.
- 3 – GEWURZ H, PICKERING R J, GOOD R A: Complement and component activities in disease associated with repeated infections and malignancy. *Int Arch Allergy* 33:368-371, 1968.
- 4 – GIFFORD R H, MALAWISTA S E: A simple rapid micromethod for detecting chronic granulomatous disease of childhood. *J Lab Clin Med* 75:511-519, 1970.
- 5 – KAUFMAN H S, HBBS J R: Immunoglobulin deficiencies in an atopic population. *Lancet* 2:1061-1062, 1970.
- 6 – KIRKPATRICK C H, SCHIMKE R N: Paternal immunoglobulin abnormalities in congenital hypogammaglobulinemia. *J A M A* 200:105-108, 1967.
- 7 – MANCINI G, CARONARA A O, JEREMAN J F: Immunochemical quantitation of antigens by single radial-immunodiffusion. *Immunochemistry* 2:235-238, 1965.
- 8 – RACHELSKY G S, FERGUSON A C, STIEHM E R, HEINER D C: Immunoglobulin E and allergy in antibody immunodeficiencies. Abstract of paper presented at the Annual Meeting of the American Academy of Allergy, February 1-4, 1973. *J Allergy Clin Immunology* 51:111-112, 1973.
- 9 – RODRIGUEZ ITURBE B, SERRANO H, GARCIA R, GALLEGOS B: Reliability of the changes of serum complement, C3 and immunoglobulins during acute rejection of renal allografts. *Transplantation* 12:405-406, 1971.