

## Prevalencia y repercusión clínica de la deficiencia de inmunoglobulina A en la enfermedad celíaca

José Sardi, Francesc Casellas, Inés de Torres<sup>a</sup> y Juan Ramón Malagelada

Servicio de Aparato Digestivo. <sup>a</sup>Departamento de Anatomía Patológica. Hospital General Vall d'Hebron. Barcelona.

**FUNDAMENTO:** Determinar la prevalencia de la deficiencia de inmunoglobulina A (IgA) en pacientes diagnosticados de enfermedad celíaca, y establecer la influencia que tiene en la presentación y evolución de esta enfermedad.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Se han revisado los datos clínicos y biológicos de 47 pacientes diagnosticados clínicamente e histológicamente de enfermedad celíaca, en quienes se ha determinado la concentración de inmunoglobulinas séricas.

**RESULTADOS:** En 5 pacientes los valores séricos de IgA fueron inferiores a 7 mg/dl (grupo con deficiencia de IgA) y en 42 fueron normales (grupo sin deficiencia de IgA). La edad y la relación varón/mujer fueron similares entre ambos grupos, al igual que la forma de presentación, las manifestaciones clínicas, los datos analíticos de malabsorción (anemia, hipocolesterolemia, hipoproteinemia e hipoprotrombinemia) y el patrón radiológico. Se detectó la existencia de bronquiectasias en dos de los 5 con deficiencia de IgA y en sólo uno de los 42 pacientes sin deficiencia de IgA ( $p < 0,05$ ). Ningún paciente con deficiencia de IgA presentó complicaciones atribuibles a la enfermedad celíaca, mientras que 3 pacientes del grupo sin deficiencia de IgA desarrollaron linfoma intestinal ( $p = \text{NS}$ ).

**CONCLUSIONES:** La deficiencia de IgA se asocia con frecuencia a la enfermedad celíaca. Sin embargo, esta asociación no parece influir de forma significativa en la presentación y evolución clínicas ni interfiere con las pruebas de cribado para la enfermedad celíaca.

**Palabras clave:** Enfermedad celíaca. Inmunodeficiencia. Deficiencia de inmunoglobulina A. Malabsorción.

### Clinical relevance of immunoglobulin A deficiency in celiac disease

**BACKGROUND:** To determine the prevalence of the IgA deficiency in patients with celiac disease and its influence on the presentation and evolution of celiac disease.

**PATIENTS AND METHOD:** 47 patients with clinical and histological diagnosis of celiac disease were included. Seric immunoglobulin levels were determined in all patients.

**RESULTS:** Five patients presented a low level of IgA (IgA-deficient group) and 42 patients presented normal levels (non-IgA-deficient group). The age and the relation male/female were similar between both groups. Presentation, clinical manifestations, analytic data of intestinal malabsorption, and the radiologic pattern were also similar between both groups of patients. There were bronchiectasias in two out of 5 IgA-deficient patients and in only one out of 42 non-IgA-deficient patients ( $p < 0.05$ ). None of the IgA-deficient group showed complications due to the celiac disease, meanwhile 3 non-IgA deficient patients developed intestinal lymphoma ( $p = \text{NS}$ ).

**CONCLUSIONS:** The IgA deficiency is frequently associated to celiac disease. This association does not seem to influence in a significant way the presentation or the evolution of celiac disease.

**Key words:** Celiac disease. Immunodeficiency. Immunoglobulin A deficiency. Malabsorption.

*Med Clin (Barc)* 2000; 115: 687-689

Correspondencia: Dr. F. Casellas.  
Servicio de Aparato Digestivo.  
Hospital General Vall d'Hebron.  
Passeig de la Vall d'Hebron, 119. 08035 Barcelona.

Recibido el 17-5-2000; aceptado para su publicación el 28-9-2000

La deficiencia de inmunoglobulina A (IgA) se relaciona con la aparición de infecciones respiratorias de diversa gravedad, infestaciones parasitarias, alergias alimentarias y enfermedades autoinmunitarias<sup>1,2</sup>. La prevalencia de la deficiencia de IgA varía en función del área geográfica. Así, en Europa es aproximadamente de 1/300; en Estados Unidos, de 1/3.000<sup>3</sup>; en Islandia, de 1/633<sup>4</sup>; en Inglaterra, de 1/875<sup>5</sup>; en Brasil, de 1/965<sup>3</sup>, y de 1/100 en Israel<sup>6</sup>. El primer registro español de enfermedades por inmunodeficiencias primarias se creó en 1993, y desde 1980 hasta febrero del 2000 se comunicaron 659 casos de deficiencia selectiva de IgA y 335 casos de inmunodeficiencia común variable<sup>7,8</sup>.

Es conocida la relación entre la deficiencia de IgA y la enfermedad celíaca<sup>9-13</sup>, habiendo estimado algunos autores que esta inmunodeficiencia puede llegar a ser 10 veces más frecuente en personas con enfermedad celíaca que en la población general<sup>14</sup>. Otros estudios han descrito que la deficiencia de IgA sérica en pacientes con enfermedad celíaca oscila entre el 1,7 y el 2,6%<sup>14-17</sup>. Aparte de que la deficiencia de IgA sea más frecuente en la enfermedad celíaca, parece que también puede influir en las manifestaciones clínicas de ésta. En este sentido, se ha apuntado que en los pacientes con enfermedad celíaca existen diferencias entre los deficientes y los no deficientes de IgA en cuanto a la presentación clínica de la enfermedad, infecciones recurrentes, fenómenos de autoinmunidad y enfermedades atópicas asociadas a la enfermedad celíaca<sup>14,16</sup>. Por otra parte, otros estudios han encontrado que los pacientes con deficiencia de IgA presentan más prevalencia de enfermedad celíaca, que ha sido estimada en el 7,7%<sup>15</sup>.

Nuestro objetivo ha sido valorar la prevalencia de la deficiencia de IgA en pacientes diagnosticados de enfermedad celíaca y evaluar si esto condiciona diferencias en cuanto a las manifestaciones clínicas, analíticas, radiológicas o su asociación con otras afecciones, así como su evolución y respuesta a la dieta sin gluten.

TABLA 1

**Valores séricos de inmunoglobulinas (mg/dl) y límites, en los grupos con deficiencia de IgA y sin ella**

|                        | IgA       | IgM      | IgG         |
|------------------------|-----------|----------|-------------|
| Sin deficiencia de IgA |           |          |             |
| Valores                | 301 (163) | 127 (67) | 1.103 (362) |
| Límites                | 66-658    | 26-311   | 388-2.020   |
| Con deficiencia de IgA |           |          |             |
| Valores                | < 7*      | 82 (80)  | 979 (280)   |
| Límites                |           | 8-232    | 652-1.290   |

\*p &lt; 0,01 frente a sin deficiencia de IgA.

**Pacientes y método**

Desde 1988 hasta 1999 han sido diagnosticados en la Unidad de Pruebas Funcionales Digestivas del Hospital General Vall d'Hebron 71 pacientes, del área de Barcelona, con enfermedad celíaca, de los cuales 47 tenían determinación de inmunoglobulinas séricas. Se ha revisado la historia clínica de aquellos pacientes con enfermedad celíaca a quienes se había practicado determinación de los valores séricos de inmunoglobulinas. Los criterios utilizados para el diagnóstico de enfermedad celíaca son los actualmente recomendados<sup>18,19</sup> e incluyen la existencia de alteraciones típicas en la histología yeyunal (a partir de muestras de biopsia yeyunal obtenidas mediante cápsula de Watson), junto con la respuesta clínica a la dieta sin gluten.

Se determinaron los valores de IgA, IgG e IgM mediante el método turbidimétrico habitual. Según los valores de IgA se establecieron dos grupos de pacientes: un grupo con un valor inferior a 7 mg/dl (grupo con deficiencia de IgA), y otro sin deficiencia de IgA. En ambos grupos se analizaron la edad, el sexo, los antecedentes familiares de enfermedad celíaca, los antecedentes patológicos, la forma de presentación, las manifestaciones clínicas digestivas y extradiagnósticas, las afecciones asociadas, los datos analíticos (hematocrito, albúmina, calcio, ferritina, vitamina B<sub>12</sub>, colesterol, tiempo de protrombina y transaminasas), el test del aliento de hidrógeno con D-xilosa, el tránsito intestinal baritado y la respuesta a la dieta sin gluten.

TABLA 2

**Antecedentes y manifestaciones clínicas de los pacientes incluidos en el estudio**

|                          | Grupo con deficiencia de IgA | Grupo sin deficiencia de IgA |
|--------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Pacientes                | 5                            | 42                           |
| Varones/mujeres          | 3/2                          | 13/29                        |
| Edad                     | 49,6 (12)                    | 35 (17)                      |
| Antecedentes familiares  | —                            | 7 (16,6%)                    |
| Forma de presentación    |                              |                              |
| Típica                   | 4 (80%)                      | 31 (73,8%)                   |
| Atípica                  | —                            | 4 (9,5%)                     |
| Silente                  | 1 (20%)                      | 6 (14,2%)                    |
| Manifestaciones clínicas |                              |                              |
| Diarrea                  | 4 (80%)                      | 32 (76,19%)                  |
| Pérdida de peso          | 4 (80%)                      | 27 (64,28%)                  |
| Dolor abdominal          | 2 (40%)                      | 24 (57,14%)                  |
| Distensión abdominal     | —                            | 9 (21,42%)                   |
| Estreñimiento            | —                            | 1 (2,4%)                     |
| Anemia                   | 2 (40%)                      | 11 (26,1%)                   |
| Fractura patológica      | 2 (40%)                      | —                            |
| Tetania                  | —                            | 2 (4,8%)                     |
| Depresión                | —                            | 2 (4,8%)                     |
| Epilepsia                | —                            | 1 (2,4%)                     |
| Amenorrea                | —                            | 1 (2,4%)                     |
| Aftas bucales            | —                            | 1 (2,4%)                     |
| Enfermedades asociadas   |                              |                              |
| Bronquiectasias          | 2 (40%)                      | 1 (2,4%)                     |
| Diabetes                 | —                            | 1 (2,4%)                     |
| Giardiasis               | 1 (20%)                      | —                            |
| Tiroidopatías            | —                            | 1 (2,4%)                     |
| Colitis ulcerosa         | —                            | 1 (2,4%)                     |
| Dermatitis herpetiforme  | 1 (20%)                      | 1 (2,4%)                     |

Para la detección de complicaciones relacionadas con la enfermedad, como el linfoma intestinal, se analizó el seguimiento que constaba en el historial clínico de los pacientes.

Los resultados de las variables de cada grupo se han expresado según la media (desviación estándar). Las medias se compararon mediante la t de Student y las variables cualitativas, mediante la prueba de la  $\chi^2$ . Se aceptó la existencia de significación estadística cuando la p fue inferior a 0,05.

**Resultados**

Se ha incluido a 47 pacientes que cumplían los criterios citados de enfermedad celíaca y en quienes se dosificaron los valores séricos de inmunoglobulinas. De ellos cinco presentaron deficiencia de IgA, que representa el 10,63% de la muestra incluida, tres con deficiencia selectiva de IgA, que supone el 6,38%. En dos casos la deficiencia de IgA formó parte de una inmunodeficiencia común variable (4,25%). Los valores séricos de inmunoglobulinas en ambos grupos de pacientes se exponen en la tabla 1. Las características clínicas de la población estudiada se especifican en la tabla 2. La edad promedio fue de 49,6 (12) años en el grupo inmunodeficiente y de 35 (17) años en el grupo inmunocompetente (p = NS). La forma de presentación, las manifestaciones clínicas, los datos analíticos de malnutrición (tabla 3) (anemia, hipocolesterolemia, hipoproteinemia e hipoprotrombinemia), así como el patrón radiológico (tabla 4), fueron similares en ambos grupos. Tampoco se observó la existencia de diferencias significativas en los resultados del test del aliento de hidrógeno con D-xilosa entre ambos grupos (p = NS) (tabla 5). La proporción de positivos para el test de aliento de hidrógeno con D-xilosa, según los criterios publicados para el adulto<sup>20</sup>, fue también similar entre el grupo sin deficiencia de IgA (36/42) y el que presentaba deficiencia de IgA (4/5) (p = NS).

Como clínica característica del déficit de IgA se detectó la existencia de bronquiectasias en 2/5 del grupo con deficiencia de IgA, que fueron los 2 casos asociados a inmunodeficiencia común variable, y en sólo 1/42 del grupo sin deficiencia de IgA (p = 0,02). Se registraron infecciones respiratorias de repetición en dos pacientes con deficiencia de IgA y en ninguno del otro grupo (p = 0,01).

La evolución en años de la enfermedad, a partir del diagnóstico inicial, fue de 6,1 (3) años en el grupo con deficiencia de IgA y de 8,4 (4) años en el grupo sin deficiencia de IgA (p = NS).

La aparición de complicaciones propias de la enfermedad celíaca se estableció a partir de un seguimiento de 3,0 (1,3) años en el grupo con deficiencia de IgA y de 3,3<sup>2,5</sup> años en el grupo sin deficiencia de IgA (p = NS). Ningún paciente con deficiencia de IgA presentó complicaciones atribuibles a la enfermedad celíaca durante el seguimiento, mientras que 3 pacientes del grupo sin deficiencia de IgA desarrollaron linfoma intestinal (p = NS).

La dieta sin gluten consiguió la misma tasa de desaparición de síntomas en pacientes de ambos grupos, 5/5 en el grupo inmunodeficiente y 33/42 en el grupo sin deficiencia de IgA (p = NS).

**Discusión**

La prevalencia global de inmunodeficiencia de IgA en los 47 pacientes con enfermedad celíaca incluidos en este estudio ha sido del 10,63%. En 3 casos la deficiencia fue selectiva para la IgA, representando el 6,38%, y en otros dos se asoció a inmunodeficiencia común varia-

TABLA 3

**Comparación de los datos analíticos de malabsorción en los grupos de enfermos con celiaquía**

| Analítica                        | Con deficiencia de IgA | Sin deficiencia de IgA |
|----------------------------------|------------------------|------------------------|
| Hematocrito (l/l)                | 0,33 (0,18)            | 0,36 (0,07)            |
| Albúmina (g/dl)                  | 3 (1,3)                | 3,5 (0,7)              |
| Ferritina (ng/ml)                | 55 (78)                | 90,5 (112)             |
| Colesterol (mg/dl)               | 130 (19)               | 139 (38)               |
| Vitamina B <sub>12</sub> (pg/ml) | 452 (306)              | 457 (196)              |

No se objetivaron diferencias significativas entre ambos grupos.

TABLA 4

**Comparación de los hallazgos del tránsito gastrointestinal baritado entre los grupos con deficiencia de IgA y sin ella**

| Patrón radiológico  | Con deficiencia de IgA | Sin deficiencia de IgA |
|---------------------|------------------------|------------------------|
| Normal              | 1                      | 10                     |
| Dilatación de asas  | 3                      | 21                     |
| Pliegues engrosados | 2                      | 16                     |

TABLA 5

**Resultados del test del aliento de hidrógeno con D-xilosa en los pacientes distribuidos según los títulos de IgA**

| Test xilosa      | Con deficiencia de IgA | Sin deficiencia de IgA |
|------------------|------------------------|------------------------|
| Basal (ppm)      | 9,8 (12,0)             | 12,0 (21,1)            |
| Incremento (ppm) | 37,0 (25,9)            | 55,7 (37,0)            |

ble (4,25%). Esta prevalencia de la deficiencia de IgA asociada a enfermedad celíaca es alta en relación con la publicada en otras áreas geográficas. Así, Cataldo et al<sup>14</sup> han descrito una prevalencia en Italia de sólo el 2,6% de deficiencia selectiva de IgA. Heneghan et al<sup>16</sup>, en Irlanda, han observado una prevalencia del 2,3% de deficiencia selectiva de IgA y del 0,16% de inmunodeficiencia común variable en pacientes con enfermedad celíaca. En una revisión de las manifestaciones clínicas de la enfermedad celíaca llevada a cabo en nuestro servicio entre 1976 y 1983<sup>21</sup>, se puso de manifiesto que el 16,5% de los 18 pacientes celíacos en los que se determinaron los valores séricos de inmunoglobulinas presentaba títulos bajos de IgA. El presente trabajo incluye un número más representativo de pacientes y está más actualizado, confirmando que para una misma población la asociación del déficit de IgA con la enfermedad celíaca se presenta en una relación estable a lo largo de los últimos 25 años, y que en nuestro medio parece más prevalente de lo que se podría deducir por los citados estudios en otras áreas geográficas. La determinación de IgA en nuestro estudio no se realizó de forma prospectiva en todos los pacientes diagnosticados de enfermedad celíaca, lo que podría hacer pensar que sólo se llevó a cabo en aquellos enfermos celíacos que clínicamente pudieran tener síntomas de enfermedades asociadas a una deficiencia de IgA. Sin embargo, la demostración de que la presentación y las manifestaciones clínicas de los celíacos con deficiencia de IgA son iguales que las de aquellos sin déficit de IgA no apoya la existencia del citado sesgo en la población estudiada.

Las pruebas de cribado ante la sospecha de enfermedad celíaca, como el test del aliento de hidrógeno con D-xilosa, no se han visto afectadas por la existencia de

una deficiencia de IgA. Este resultado confirma los obtenidos en otras situaciones, como es el sobrecrecimiento bacteriano en la insuficiencia pancreática, en las que la existencia de una inmunodeficiencia primaria tampoco modifica los resultados del test de aliento de hidrógeno<sup>22</sup>.

En los trabajos de Cataldo et al<sup>14</sup> y de Heneghan et al<sup>16</sup> se comunica una incidencia más elevada de formas de presentación silentes, infecciones recurrentes y enfermedades atópicas en los celíacos con deficiencia de IgA, hecho que no observamos en nuestro estudio. Por otro lado, al igual que nosotros, tampoco observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a respuesta a la dieta sin gluten, enfermedades autoinmunes o malignas, como el linfoma intestinal, asociadas a la enfermedad celíaca. De todos modos, la falta de repercusión clínica de la asociación con la deficiencia de IgA debería corroborarse con una serie más amplia de pacientes con enfermedad celíaca de nuestro medio.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fisher A. Severe combined immunodeficiencies. *Immunodef Rev* 1992; 3: 83-100.
2. WHO Scientific Group on Immunodeficiency. Primary immunodeficiencies diseases. Report. *Clin Exp Immunol* 1997; 109 (Supl 19): 1-28.
3. Carneiro-Sampaio MM, Carbonare SB, Rozentraub RB, De Araujo MN, Ribeiro MA, Porto MH. Frequency of selective IgA deficiency among Brazilian blood donors and healthy pregnant women. *Allergol Immunopathol* 1989; 17: 213-216.
4. Ulfarsson J, Gudmundsson S, Birgisdottir B, Kjeld JM, Jensson O. Selective serum IgA deficiency in Icelanders. Frequency, family studies and Ig levels. *Acta Med Scand* 1982; 211: 481-487.
5. Holt PD, Tandy NP, Anstee DJ. Screening of blood donors for IgA deficiency: a study of the donor population of south-west England. *J Clin Pathol* 1977; 30: 1007-1010.
6. Melamed I, Kark JD, Zakuth V, Margalit G, Spitzer Z. Serum immunoglobulin A levels and ethnicity in an Israeli population sample. *Clin Immunol Immunopathol* 1987; 42: 259-264.
7. Matamoros FN, Mila L, Espanol BT, Raga BS, Fontan CG. Primary immunodeficiency syndrome in Spain: first report of the National Registry in children and adults. *J Clin Immunol* 1997; 17: 333-339.
8. Matamoros FN, Mila Llambi J, Pons de Ves J. Primary immunodeficiencies in Spain. Data of the Spanish Registry of immunodeficiencies. *REDIP* 1980-1999. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 94-95.
9. Green PA, Wollaeger EE. The clinical behavior of sprue in the United States. *Gastroenterology* 1960; 38: 399-418.
10. Crabbe PA, Heremans JF. Lack of gamma-A immunoglobulin in serum of patients with steatorrhea. *Gut* 1966; 7: 119-127.
11. Walker-Smith JA. IgA deficiency and coeliac disease. *Lancet* 1971; 2: 430-431.
12. Stephens ME, Shiner M. Coeliac syndrome associated with selective IgA deficiency. *Lancet* 1971; 2: 431-432.
13. Collin P, Mäki M, Keyriläine O, Hallstrom O, Reunala T, Pasternack A. Selective IgA deficiency and coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 367-371.
14. Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GRI. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in celiac disease: an Italian multicentre study. *Gut* 1998; 42: 362-365.
15. Cataldo F, Marino V, Bottaro G, Greco P, Ventura A. Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA-deficient children. *J Pediatr* 1997; 131: 306-308.
16. Heneghan MA, Stevens FM, Cryan EM, Warner RH, McCarthy CF. Celiac sprue and immunodeficiency states: a 25 years review. *J Clin Gastroenterol* 1997; 2: 421-425.
17. Meini A, Pillan NM, Villanacci V, Mofano V, Ugazio AG, Plebani A. Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA-deficient children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 333-336.
18. Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-911.
19. Trier JS. Diagnosis of celiac sprue. *Gastroenterology* 1998; 115: 211-216.
20. Casellas F, Chicharro L, Malagelada JR. Potential usefulness of hydrogen breath test with D-xylose in clinical management of intestinal malabsorption. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 321-327.
21. Casellas F, Accarino A, Salas A, López Vivancos J, Guarnier L. Enfermedad celíaca del adulto. *Med Clin (Barc)* 1985; 84: 46-50.
22. Casellas F, Guarnier L, Vaquero E, Antolín M, Gracia X, Malagelada JR. Hydrogen breath test with glucose in exocrine pancreatic insufficiency. *Pancreas* 1998; 16: 481-486.