

Hospital de la Sta. Cruz y S. Pablo.
Servicio de Bronconeumología (Dir. Actal.
Dr. R. Cornudella). Servicio de Bioquímica
(Dir. Dr. M. Salazar).

BRONCORREA DE DISTINTA ETIOLOGIA EN DOS HERMANAS: BRONQUIECTASIAS Y DEFICIT AISLADO DE IgA

J. Castellá Riera, M.^aT. Gallart, R. Cornudella
y F. Martí Leonart

Introducción

Entre el numeroso contingente de enfermos que presentan el cuadro clínico de una broncorrea crónica, ocasionalmente se encuentran casos que se apartan en algún aspecto del contexto clínico peculiar de las broncopatías crónicas comunes. Estos rasgos diferenciales suelen consistir: bien, en una edad desproporcionada a la importancia y características de la afección bronquial; bien, en la intensidad desusada de alguno o algunos de los síntomas.

En el estudio de estos casos, que se apartan de lo corriente, se encuentran, a veces, anomalías humorales que, al menos teóricamente, permiten explicar sus características clínicas diferenciales.

El objetivo de este trabajo es la exposición de los casos clínicos de dos hermanas con broncorrea. En una, la etiología de su sintomatología bronquial parece clara por la existencia de unas bronquiectasias. En la otra, en cambio, las alteraciones bronquiales que se encuentran, tanto estructural como funcionalmente, no concuerdan con la edad de la enferma. El estudio inmunoelectroforético del suero y de la expectoración ofrece

una posible explicación a esta discrepancia.

Observaciones clínicas

Caso 1. Ana M.^aG. 17 años. Sin patología broncopulmonar conocida entre sus familiares, a excepción de su hermana (Caso 2).

A los 5 años padeció el sarampión y a los 9 años un proceso bronconeumónico izquierdo.

Su *enfermedad actual* sigue al sarampión; desde entonces presenta tos y expectoración mucopurulenta abundante, especialmente matutina, prácticamente continua durante todo el año. En los últimos 4 años aqueja disnea a los grandes esfuerzos. Hace 3 meses presentó expectoración hemoptoica.

En la *exploración física* destacan estertores húmedos de mediana burbuja en base izquierda.

El hemograma y el proteinograma son nor-

males. La VSG de 5. La Reacción de Mantoux es negativa, y en los esputos nno se encuentra BK.

La *radiografía de tórax* (Fig. 1) sugiere la existencia de un enfisema pulmonar difuso.

La *espirografía* (Tabla 1) demuestra un trastorno ventilatorio obstructivo, prácticamente puro, de moderada importancia. La prueba broncodilatadora fue negativa.

En la *gasometría arterial* (Tabla 1) se aprecia únicamente una ligera desaturación en reposo que se normaliza al esfuerzo, probablemente por un ligero trastorno distributivo.

En la *broncografía* (Figs. 1 y 2) se encuentran evidentes dilataciones bronquiales cilíndricas en pirámide basal izquierda y lingula; en el resto del árbol bronquial la opacificación es normal morfológica y funcionalmente.

En el *estudio inmunoelectroforético del suero*, se halla un aumento moderado de la IgG, siendo normales la IgA y la IgM.

En el *estudio inmunoelectroforético de la expectoración*, se encuentra un gran predominio de la

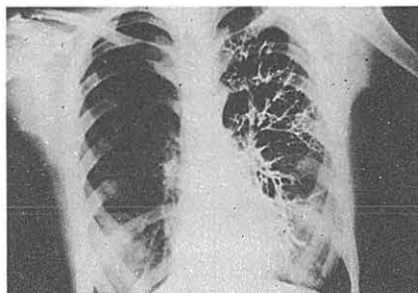


Figura 1. Caso 1.

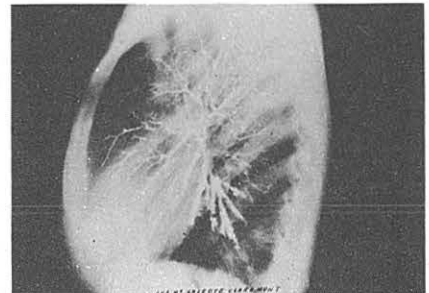


Figura 2. Caso 1.

TABLA I

Caso 1

Espirografia	Valores teóricos	Valores hallados	%
C.V.	4150 ml	3445 ml	83
V.E.M.S.	3400 ml	1350 ml	39
VEMS/CV %	81	39	—
V.M.M.	126 l	52	41
Gasometría arterial	Reposo	Esfuerzo 40 W	Hiperoxia 100 % O ₂ 10 min.
Saturación de Hb %	92	96	98
CO ₂ total en %	45,51	42,42	—
Pa CO ₂ en mm de Hg	30,8	29,79	—
pH	7,419	7,403	—
Hematocrito	48	—	—

IgA sobre la IgG y la albúmina, no detectándose IgM. En la fase acuosa del esputo, la lactodeshidrogenasa es de 794 mU/ml.

Esta enferma, pues, presenta un contexto típico de bronquiectasias localizadas, de aspecto adquirido, probablemente secundarias al sarampión padecido a los 5 años.

La afectación de la función ventilatoria, sugerida por la disnea que aqueja y por la radiografía, y confirmada por la espirografía es moderada y explicable como secundaria al foco infeccioso crónico representado por las bronquiectasias basales izquierdas. Hay una ligera insuficiencia respiratoria parcial distributiva y la broncografía es funcionalmente normal en los territorios no bronquiectásicos.

El resultado de los estudios inmunoelectroforéticos es el que suele encontrarse en una infección bronquial sin afectación difusa importante de la mucosa bronquial.

Caso 2. Montserrat G. 18 años. A los 6 años padeció el sarampión.

Su enfermedad actual se remonta a este proceso infeccioso; desde el mismo, presenta tos y expectoración mucopurulenta con episodios de reagudización progresivamente más frecuentes y graves. Desde hace 1 año, la expectoración mucopurulenta es diaria y, ocasionalmente, fétida y/o hemoptoica. Desde hace varios años aqueja disnea a los medianos esfuerzos.

En la exploración física se aprecian roncus difusos con algún sibilante aislado y estertores no consonantes de mediana y pequeña burbuja.

El hemograma es normal, así como el protenograma (prot. tot. 64,9; albúmina 47,3;

globulina α₁, 21,8; globulina α₂, 5,4; globulina β, 5,4; globulina γ, 9). En la expectoración no se encuentra BK y la reacción de Mantoux es ligeramente positiva. El test del sudor fue negativo.

La radiografía de tórax (Fig. 3) sugiere la existencia de un enfisema pulmonar difuso, más importante que el de su hermana, ángulo esterno-diafragmático francamente obtuso en la proyección de perfil (fig. 5).

La espirografía (Tabla II) pone de manifiesto una alteración ventilatoria extremadamente grave, mixta pero predominantemente obstructiva. El test broncodilatador fue negativo.

La gasometría arterial (Tabla II), por su parte, traduce la probable existencia de trastornos en la relación ventilación/perfusión y una hipoventilación alveolar de esfuerzo (insuficiencia respiratoria latente).

En la broncografía (Figs. 4 y 5), en contra de lo que hacía sospechar la historia clínica, no se observan bronquiectasias sino signos de una broncopatía crónica deformante y obstructiva muy severa: calibre bronquial no dilatado pero muy irregular, imágenes de burbuja aérea y una disminución difusa importante de la ramificación periférica.

La inmunoelectroforesis del suero (Figs. 6 y 7) muestra una ausencia prácticamente total de IgA, siendo normal la IgG y ligeramente aumentada la IgM.

En cambio, en la inmunoelectroforesis de la expectoración (Fig. 8), sí se encuentra IgA, pero en una proporción muy inferior a la albúmina y en proporción igual o ligeramente inferior a la IgG; también se encuentra IgM. La lactodeshidrogenasa en la fase acuosa del esputo es de 2.800 mU/ml.

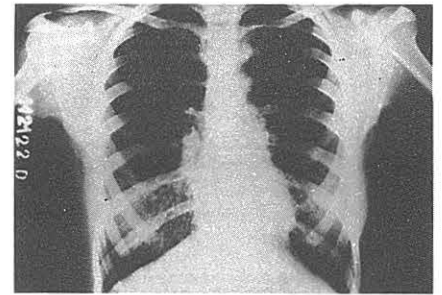


Figura 3. Caso 2.

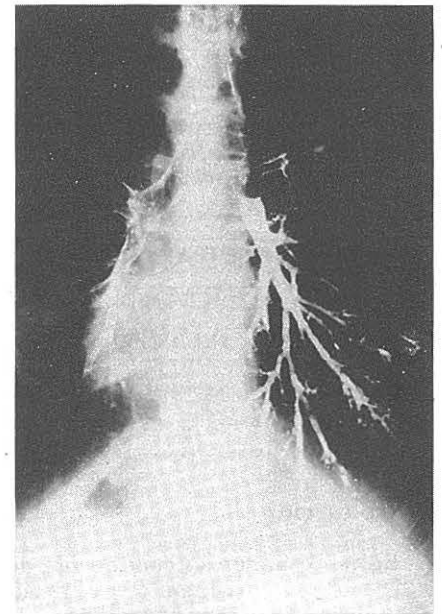


Figura 4. Caso 2.

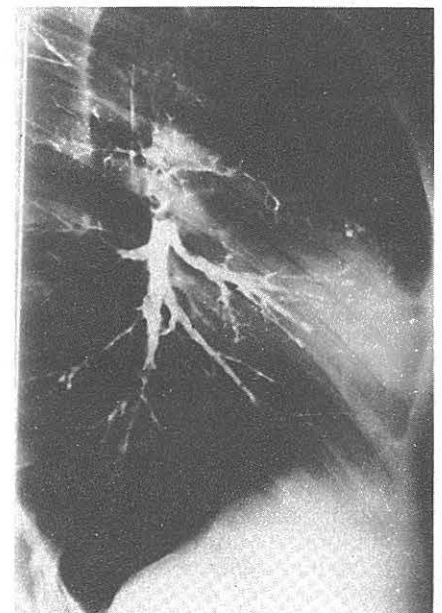


Figura 5. Caso 2.

TABLA II

Caso 2

Espirografia	Valores teóricos	Valores hallados	%
C.V.	3650 ml	2070 ml	57
V.E.M.S.	2990 ml	890 ml	30
VEMS/CV	82	43	—
V.M.M.	111 l	33 l	30
Gasometría arterial	Reposo	Esfuerzo 40 W	Hiperoxia 100 % O ₂ 10 min.
Saturación de Hb %	93,5	92	97
CO ₂ total en %	59,27	54,26	—
Pa CO ₂ mm de Hg	38,7	43,72	—
pH	7,435	7,34	—
Hematocrito	46	—	—

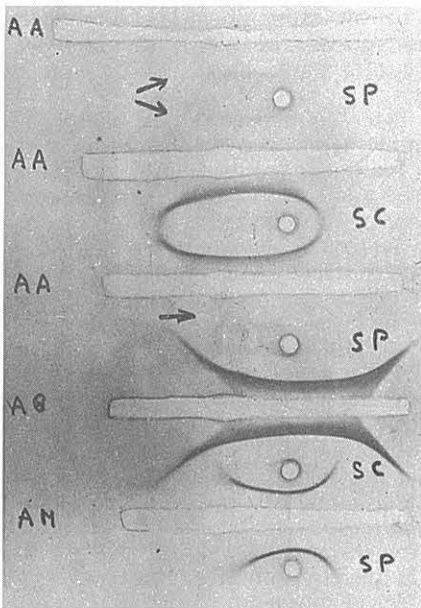


Figura 6. Inmunoelectroforesis del suero del caso 2. - Montserrat G. A.A. inmunosuero anti-IgA; A.G. inmunosuero anti-IgG; A.M. inmunosuero anti-IgM; S.P. suero de la enferma; S.C. suero humano normal. Puede observarse la ausencia casi absoluta de IgA en el suero de la enferma, por el contrario las inmunoglobulinas G y M son normales.

del suero, y su estructura química es distinta de la de la IgA sérica.

La IgA del suero tiene una constante de sedimentación 7S y un peso molecular de 160.000, estando formada por dos cadenas ligeras de peso molecular 20.000 y dos cadenas pesadas de peso molecular 60.000. Su concentración en el suero es francamente inferior a la de la IgG, en una proporción aproximada de 1 a 7¹.

La IgA de secreción, por su parte, tiene una constante de sedimentación 11S y un peso molecular de 390.000, estando formada por dos

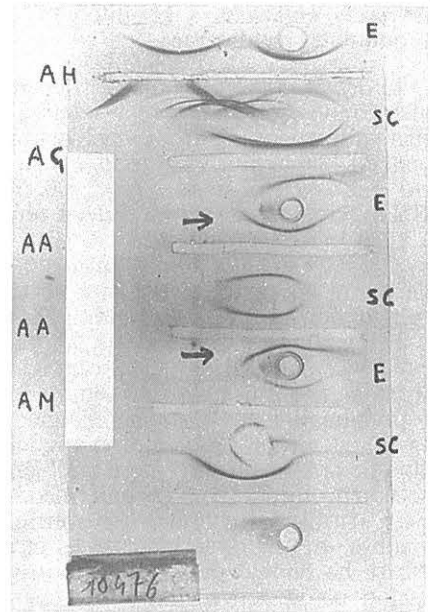


Figura 8. Inmunoelectroforesis del esputo del caso 2. - Montserrat G. A.H. antisuero humano polivalente; A.G. inmunosuero anti-IgG; A.A. inmunosuero anti-IgA; A.M. inmunosuero anti-IgM; E. Esputo; S.C. suero humano normal. Se observa la presencia de IgA en el esputo.

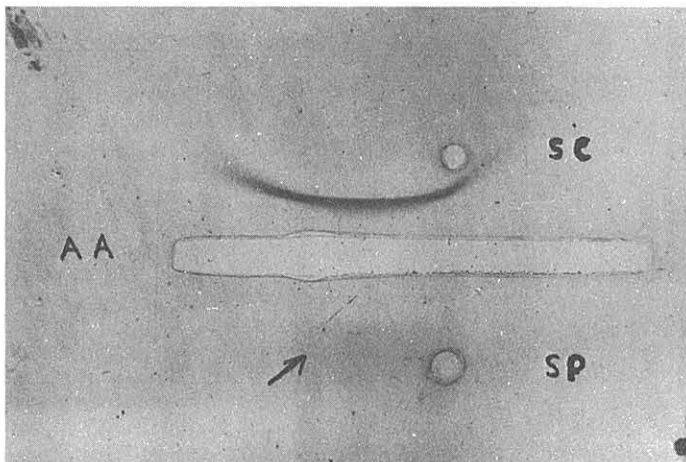


Figura 7. Inmunoelectroforesis del suero del caso 2. - Montserrat G. A.A. inmunosuero anti-IgA; S.P. suero de la enferma; S.C. suero humano normal. No hay inmunoprecipitado en el suero de la enferma.

En este caso, tanto la exploración funcional como la broncografía demuestran la existencia de una broncopatía obstructiva muy grave, parecida a la que suele encontrarse en la bronquitis crónica muy evolucionada, pero que no es lógico encontrar en una joven de tan solo 18 años.

Teóricamente, el déficit de IgA sérica con la disminución relativa de IgA secretora bronquial podría explicar la broncopatía de esta enferma. Normalmente, la IgA predomina sobre la Albúmina y sobre la IgG en la secreción bronquial.

Discusión

a) *Inmunoglobulina A.* — La inmunoglobulina A (IgA) parece tener una importancia especial como factor de inmunidad local en los órganos con secreción externa. En estas secreciones externas (bronquios, intestino, mamas, glándulas salivares, etc.) su proporción con la IgG es superior a la

moléculas de IgA sérica unidas a una glucoproteína, «pieza de transporte o secretora», de peso molecular 60-70.000.

La principal fuente de producción de la IgA de la secreción parecen constituir las células plasmáticas de la submucosa. Mediante estudios de inmunofluorescencia se ha demostrado su presencia en las células plasmáticas del intersticio, en la membrana basal, en los espacios intercelulares y en la región apical del epitelio de la mucosa². La «pieza secretora» sería sintetizada por las células epiteliales de la mucosa. También se ha demostrado, en la mucosa bronquial, la existencia de células productoras de IgG y de IgM; estando en una proporción aproximada de 1 a 1 las células productoras de IgM³. No se conocen con certeza las relaciones entre la IgA sérica y la IgA de la secreción. Es

posible que los dos sistemas sean independientes y su producción responda a distintos estímulos⁴.

En la mucosa bronquial, la IgA, además de influir en la viscoelasticidad de la secreción, parece tener una función muy importante entre los mecanismos de defensa contra las infecciones. La «pieza secretora» aumentaría su estabilidad frente a los fermentos proteolíticos y facilitaría su paso a la superficie externa de la mucosa. La IgA 7S del suero carecería de acción inmunológica local al ser rápidamente destruida por los enzimas bacterianos.

En los períodos iniciales e intermedios de la bronquitis crónica, cuando la pared bronquial aún no se halla muy alterada, se encuentra un aumento de la IgA de la secreción bronquial, así como de las células de la submucosa productoras de IgA que predominan entonces sobre las formadoras de IgG³. Por el contrario, en la bronquitis crónica muy evolucionada, con importante afectación estructural de la pared bronquial, se halla disminuida la IgA de la secreción, ello se debería a que la alteración del epitelio bronquial impide la formación de la «pieza secretora», y consecuentemente, de la IgA secretora 11S con actividad inmunológica local⁵. Esto puede explicar, en parte, la labilidad

de estos enfermos a las infecciones bronquiales recidivantes.

b) *Déficit aislado de IgA.* — El déficit aislado de IgA parece ser relativamente frecuente entre la población general. Bachman⁶ en Suecia, encontró una frecuencia de 1 por 700. Y Hobbs, citado por Tomkin⁷, del 1 por 500 en Inglaterra.

La falta selectiva de IgA puede encontrarse en personas por otra parte completamente sanas y asintomáticas o acompañar a una gran variedad de procesos patológicos. Esta carencia inmunoglobulínica se ha estudiado especialmente en la ataxia-telangiectasia⁸, y en procesos diarreicos del tipo de la esteatorrea^{7,9}, pero también se ha encontrado en otras enfermedades: artritis reumatoide, lupus eritematoso, dermatomiositis, asma, etc. No se ha podido determinar una relación patogenética clara entre estos procesos y la falta concomitante de IgA. Sin embargo, la mayoría de casos descritos presentan una labilidad aumentada a las infecciones respiratorias recidivantes^{4,10}.

En cuanto a la etiología de estos déficits aislados de IgA, se ha discutido entre la naturaleza hereditaria o adquirida del trastorno. Se han descrito casos de la existencia del mismo en varios miembros de una misma familia, en donde la importancia de la herencia parece clara¹¹. Incluso se ha supuesto una transmisión autosómica dominante^{9,12}. Otras veces se ha demostrado su existencia acompañando a alteraciones del cromosoma 18¹³. En otras ocasiones, no se ha podido encontrar ningún dato etiológico hereditario ni genético, en estos casos se trataría de un trastorno adquirido, posiblemente secundario a una infección padecida en la infancia. Efectivamente, mediante experiencias en animales, se ha podido demostrar la gravedad con que las infecciones virásicas pueden afectar la formación de las inmunoglobulinas.

Hasta ahora, en casi todos los casos publicados de déficits aislados de IgA, esta carencia afecta tanto al suero como a la secreción. Perianes Carro⁴ tan sólo encuentra tres casos en la literatura de falta de IgA en el suero con presencia de la misma en secreción. Tushan y cols.¹¹ han publicado otro caso de falta de IgA en el suero con presencia de la misma en la saliva; el déficit de IgA coincidía con una neumonía intersticial descamativa, existiendo la misma carencia inmunoglobulínica en otros miembros de la misma familia. No tene-

mos noticia de ningún caso publicado en que se encuentre lo inverso, es decir, falta de IgA en las secreciones con presencia de la misma en el suero. Ello quizá podría interpretarse como un argumento a favor del origen predominante de la IgA en las células plasmáticas de las submucosas; Vaermans y Heremans, citados por Perianes Carro⁴, sugieren que estas células formarían no sólo la IgA secretora sino también gran parte de la IgA del suero. Es de lamentar que en muchos de los casos publicados de carencia aislada de IgA en el suero no se haya determinado simultáneamente la IgA de la secreción.

Ya hemos mencionado la importancia de la IgA de la secreción entre los mecanismos de defensa de la mucosa bronquial. En los casos asintomáticos se supone el desarrollo de otros mecanismos de defensa que compensan la carencia de IgA; entre ellos, sería importante el aumento de IgM y de las células plasmáticas productoras de la misma.

Por último, el tratamiento de los déficits aislados de IgA plantea un serio problema, pues no parece existir en la actualidad un tratamiento sustitutivo realmente eficaz. Los preparados farmacéuticos existentes de gamma globulina tienen un contenido muy bajo de IgA (del 7 al 10 %). Se han descrito algunos casos de mejoría con inyecciones intravenosas masivas de gamma globulina. Sin embargo, si se quieren evitar accidentes graves, esta terapéutica exige la identificación de los gérmenes responsables de la infección y la búsqueda de anticuerpos en el suero contra estos gérmenes, pues hay el peligro de que se formen complejos inmunológicos entre estos anticuerpos y la gamma globulina inyectadas, fijar el complemento y dar lugar a reacciones graves. En la práctica pues, parece que el único tratamiento es el quimioterápico y sintomático de las infecciones que se vayan produciendo.

c) *Problemas planteados por los casos expuestos.* — Aunque las dos hermanas presentan una sintomatología similar de broncorrea crónica que se remonta al sarampión sufrido en la infancia, su broncopatía es muy distinta.

En el caso 1, se trata de unas bronquiectasias cilíndricas, localizadas, con moderada afectación de la función ventilatoria. En ella, las inmunoglobulinas son normales tanto en el suero como en la expectoración.

En el caso 2, por el contrario, se trata de una broncopatía difusa, deformante

pero sin bronquiectasias, que causa una grave alteración funcional; y, por otra parte, carece de IgA en el suero.

Este segundo caso nos plantea el problema conceptual importante de si, realmente, su grave broncopatía se debe a la carencia aislada de IgA sérica, a pesar de la existencia de IgA en la secreción bronquial. En caso afirmativo debemos aceptar:

—o bien, que no es suficiente que exista IgA en la secreción para evitar la infección recidivante, sino que es necesario que ésta pueda incrementarse en grado suficiente. En esta enferma, en la secreción bronquial, la IgA no predomina sobre la IgG;

—y/o bien, que la IgA sérica desempeña también un papel importante entre los mecanismos de defensa de la mucosa bronquial.

En el momento actual, no es posible pronunciarse con certeza sobre la importancia respectiva de los dos tipos de IgA, ni sobre la interdependencia o no de su origen. Para ello, sería necesario el conocimiento de mayor número de casos en los que se hubiesen estudiado las inmunoglobulinas tanto en el suero como en la secreción. De acuerdo con la suposición ya citada de Vaerman y Heremans, ¿es lógico insinuar la posibilidad de que, en nuestro caso, el trastorno radicase en una producción insuficiente de IgA por las células plasmáticas de las submucosas, que no bastaría para procurar un aumento suficiente de la misma en la secreción bronquial y aún menos para que hubiesen cantidades detectables en el suero?

Por otra parte, no puede negarse la posibilidad de que la broncopatía de este caso y su déficit de IgA en el suero sean dos trastornos coincidentes pero independientes. Recordemos que la carencia sérica aislada de IgA puede encontrarse en personas totalmente asintomáticas. En un reciente estudio nuestro¹⁴ sobre la lactodeshidrogenasa, la albúmina y las inmunoglobulinas en la fase acuosa de la secreción bronquial, encontrábamos en la inflamación, sin infección manifiesta, un aumento de la albúmina y de la IgG, sin aumento paralelo de la IgA, y con aumento moderado de la tasa de LDH; y en los casos con inflamación y evidencia de infección, este trastorno proteico aún era mayor y se acompañaba de un aumento muy importante de la LDH, como en el caso 2. De acuerdo con estos hallazgos, la disminución relativa de IgA en la expecto-

toración de esta enferma puede no ser significativa.

En resumen, a la luz de los conocimientos actuales, creemos que no es posible, en esta enferma, afirmar con certeza la dependencia entre su broncopatía y su trastorno inmunoglobulínico del suero.

No ha sido posible el estudio, aparte del caso 1, de otros miembros de la familia en busca de otras posibles anomalías de las inmunoglobulinas. Tampoco se ha podido practicar un estudio cromosómico. Sin embargo, no hay antecedentes familiares de broncopatía, ni de los diversos cuadros patológicos que suelen acompañar a los déficits aislados de IgA; y en el caso 1, con bronquiectasias, la inmunoelectroforesis es normal en el suero y en la secreción bronquial. No hay, por tanto, ningún dato a favor de que se trate de un trastorno hereditario.

Por el contrario, en las dos hermanas, parece claro el arranque de la sintomatología a partir del sarampión. Ello hace más probable la interpretación de un trastorno adquirido secundario a aquella infección virásica. ¿Es posible que el sarampión fuese la causa de las bronquiectasias en el caso 1, mientras que en el caso 2 fuese la causa el déficit aislado de IgA y, secundariamente, de su grave broncopatía obstructiva? Es ya clásico el concepto de que el sarampión disminuye de modo evidente la defensa de las mucosas frente a las demás infecciones. La posibilidad diversa, es decir que el trastorno inmunoglobulínico sea secundario a la alteración de la pared bronquial parece menos probable, pues broncopatías mucho más graves no suelen acompañarse de la carencia de IgA en el suero.

Resumen

Se exponen los casos clínicos de dos hermanas afectas de broncorrea crónica desde el sarampión sufrido en la infancia. Una padece de bronquiectasia. La otra presenta un raro trastorno de las inmunoglobulinas, consistente en un déficit aislado de IgA en el suero con presencia de la misma en la secreción bronquial. Se plantea el problema de si esta alteración de la IgA puede ser la causa de la grave broncopatía que sufre la enferma. Se resumen los conocimientos sobre el déficit aislado de IgA y se insiste en el interés de la determinación simultánea de las inmunoglobulinas en el suero y en las secreciones.

Summary

BRONCHORRHOEA OF DISTINCT ETIOLOGY IN TWO SISTERS: AND ISOLATED DEFICIT OF Ig A

We are presented with the clinical cases of two sisters affected with chronic bronchorrhoea since suffering from measles during infancy. The one suffers from bronchiectasis. The other has a rare disorder of the immune globulins with an isolated deficit of IgA in the blood serum, and which is also present in the bronchial secretion. We are faced with the problem of whether or not this alteration of the IgA could be cause of the grave broncopathy suffered by the patient. A summary is made of what is known of the isolated IgA and particular stress is laid on the simultaneous appearance of the immune globulins in both the blood serum and the secretions.

BIBLIOGRAFIA

1. OLIVIERI, D.: Le classi immunoglobuliniche delle secrezioni bronchiali. Simposio Internazionale sulla Terapia inalatoria. *Minerva Medica*, Napoli, 1972.
2. TOURVILLE, D.R., ADLER, R.H., BIENENSTOCK, J. y TOMASI, T. Jr.: The human secretory immunoglobulin system. Immunohistological localization of gamma A, secretory piece and lactoferrin in normal human tissues. *Journ. Exp. Med.*, 129: 411, 1969.
3. MARTINEZ TELLO, F.K., BRAUN, F.G. y BLANC, W.A.: Inmunoglobulin production in bronchial mucosa and bronchial lymph nodes, particularly in cystic fibrosis of the pancreas. *Journ. Immunol.*, 101: 989, 1968.
4. PERIANES CARRO, J.: Falta selectiva de IgA. *Bol. Fund. Jiménez Díaz*, 3: 425, 1971.
5. MEDICI, T.C. y BURGI, H.: The role of Inmunoglobulin A in endogenous bronchial defense Mechanisms in chronic Bronchitis. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 103: 784, 1971.
6. BACHMAN, R.: Studies on the serum gamma A globulin levels: III. The frequency of A-gamma A globulinemia. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 17: 316, 1965.
7. TOMKIN, G.H., MAWHINNEY, H. y NEVIN, N.C.: Isolated absence of IgA with autosomal dominant inheritance. *Lancet*, 2: 124, 1971.
8. SOUTH, M.Am., COOPER, M.D., WOLLHEIM, F.A. y GOOD, R.A.: The clinical significance of IgA deficiency: Studies in patients with Agammaglobulinemia and ataxia-telangiectasica. *Amer. J. Med.*, 44: 168, 1968.
9. CRABBE, P.A. y HEREMANS, J.F.: Selective IgA deficiency with steatorrea. *Amer. J. Med.*, 42: 319, 1967.
10. TOMASI, T. Jr.: On the mechanisms of transport and biological significance of antibodies in external secretions. *Arthr. Rheum.*, 12: 45, 1969.
11. TUSHAN, F.S., ZAWADKY, Z.A., VASSALLO, Ch.L. y ROBIN, E.D.: Serum IgA deficiency in a man with desquamative interstitial Pneumonia. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 103: 264, 1971.
12. STOCKER, F., AMMAN, P. y ROSSI, E.: Selective A-gamma globulin deficiency with dominant autosomal inheritance in a Swiss family. *Arch. Dis. Child.*, 43: 585, 1968.
13. STEWART, J., GO, S., ELLIS, E., y ROBINSON, A.: Absent IgA and deletions of Chromosome 18. *Jour. Med. Genet.*, 7: 11, 1970.
14. MARTI LLEONART, F., CORNUDELLA, R., CASTELLA RIERA, J. y GALLART, M.^aT.: Estudio de la lactodehidrogenasa, albúmina e inmunoglobulinas en la fase acuosa de la secreción bronquial en trece enfermos afectados de bronconeumopatías crónicas. *En prensa*.