

CÁPSULAS EN MEDICINA DE LABORATORIO

www.traineecouncil.org

TÍTULO: Deficiencias predominantes de anticuerpos (DPA)

PONENTE: Joud Hajjar MD, MS

Diapositiva 1:

Hola, mi nombre es Joud Hajjar. Soy Profesor Asistente de Medicina en Alergia e Inmunología de adultos en la Facultad de Medicina Baylor y en el Hospital de Niños de Texas. Estas diapositivas fueron elaboradas por el Dr. Maha Syed y por su servidor. Bienvenido a esta Cápsula en Medicina de Laboratorio sobre las "Deficiencias predominantes de anticuerpos".

Diapositiva 2:

En esta cápsula, veremos brevemente las deficiencias predominantes de anticuerpos más comunes. Al finalizar, debe estar familiarizado con lo siguiente:

- Reconocer patrones clínicos que sugieran una deficiencia predominante de anticuerpos (DPA)
- Conocer las diferentes presentaciones de las deficiencias predominantes de anticuerpos (DPA)
- Familiarizarse con los métodos de diagnóstico de las deficiencias predominantes de anticuerpos (DPA)
- Familiarizarse con los tratamientos habituales que se utilizan para las deficiencias predominantes de anticuerpos (DPA).
- Familiarizarse con las complicaciones causadas por las deficiencias habituales de anticuerpos (DPA).

Diapositiva 3:

Las deficiencias predominantes de anticuerpos (DPA) se definen como un grupo de trastornos raros caracterizados por la incapacidad para producir respuestas de inmunoglobulinas

clínicamente efectivas. Algunos trastornos son el resultado de mutaciones genéticas en genes implicados en el desarrollo de las células B, mientras que otros parecen ser trastornos poligénicos complejos. Se discutirá la prevalencia, síntomas, diagnóstico y tratamiento de cada una de las principales inmunodeficiencias humorales.

Diapositiva 4:

Aquí hay una lista de las principales deficiencias de anticuerpos que discutiremos en esta presentación.

- Deficiencia selectiva de IgA
- Inmunodeficiencia común variable (CVID, por sus siglas en inglés)
- Trastornos específicos por deficiencia de anticuerpos
- Agammaglobulinemia (tanto ligada al cromosoma X como autosómica recesiva)
- Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia
- Deficiencia de subclases de IgG
- Deficiencia selectiva de IgM
- Síndrome de Hiper-IgM (SHIM)

Diapositiva 5:

La deficiencia selectiva de IgA es la deficiencia primaria de anticuerpos más común. Su prevalencia en la población caucásica es de 1 caso por cada 400 habitantes. Probablemente se debe a varios mecanismos patogénicos. Sin embargo, se desconoce el mecanismo exacto; se presume que es causado por defectos en las células B o interacciones defectuosas entre las células B y T. Las personas con este trastorno carecen de inmunoglobulina A (IgA). La IgA protege contra las infecciones de las membranas mucosas que recubren la boca, las vías respiratorias y el tracto digestivo. Desde un punto de vista inmunológico, los pacientes tienen niveles de IgA muy bajos/indetectables (generalmente <7 mg/dL) con niveles normales de IgM e IgG, y pocos pacientes pueden tener respuestas anormales de anticuerpos específicos. Dos tercios de los pacientes son sanos y asintomáticos.

Los pacientes sintomáticos pueden presentar:

- Trastornos autoinmunes: (púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis y vitíligo).
- Infecciones sino-pulmonares: (bacterias encapsuladas).
- Trastornos gastrointestinales: (giardiasis, hiperplasia linfoide nodular, enfermedad celíaca y enfermedad inflamatoria intestinal).
- Enfermedad alérgica: (asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica y alergia alimentaria).

Diapositiva 6:

En casos raros, se presentan reacciones de transfusión anafiláctica a productos sanguíneos que contienen plasma, como sangre completa, plasma fresco congelado y preparaciones de inmunoglobulina que contienen IgA. El mecanismo detrás de esto es la presencia de anticuerpos dirigidos contra IgA que pueden formarse en algunos pacientes con niveles indetectables de IgA sérica. Las reacciones ocurren cuando los anticuerpos anti-IgA reaccionan a pequeñas cantidades de IgA en plasma o productos de inmunoglobulina.

En casos raros, la deficiencia selectiva de IgA puede progresar a una inmunodeficiencia común variable (CVID). En estas situaciones, los pacientes sintomáticos deben ser vigilados clínicamente y mediante inmunoglobulinas (IG) longitudinalmente para determinar si se desarrolla una inmunodeficiencia común variable (CVID).

Para la evaluación de laboratorio, se realiza la medición de las concentraciones séricas de IgA, IgG e IgM. Un diagnóstico de IgA selectiva se confirma con una deficiencia aislada de IgA sérica en presencia de IgG e IgM normales.

El tratamiento puede incluir antibióticos profilácticos para reducir el riesgo de infección y ocasionalmente se puede utilizar la terapia de reemplazo con inmunoglobulinas (IgGRT, *por sus siglas en inglés*), si los pacientes tienen deficiencia de anticuerpos específicos y una profilaxis fallida a antibióticos profilácticos.

Diapositiva 7:

Deficiencia de la subclase de IgG: la clase de anticuerpos IgG se compone de cuatro subtipos diferentes de moléculas de IgG: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Los pacientes deben tener niveles persistentemente bajos de una o dos subclases de IgG y un total normal de IgG, IgA e IgM.

La fisiopatología no está clara ya que no se ha identificado ningún gen específico. Las deleciones de genes, los errores de transcripción y las variaciones alotípicas son solo algunos de los mecanismos por los que puede ocurrir este trastorno.

Los pacientes pueden presentar infecciones sinopulmonares e infecciones gastrointestinales.

La evaluación de laboratorio incluye la historia clínica y el examen físico seguidos de IgG, IgA, IgM e IgE séricas totales. Subclases de IgG (obtenidas en la evaluación inicial y solo si la respuesta a la vacuna está alterada). Títulos de anticuerpos contra proteínas/antígenos de polisacáridos como difteria, tétanos, *Hemophilus influenzae* tipo b (Hib) y *Streptococcus pneumoniae*.

El tratamiento incluye antibióticos profilácticos. La terapia de reemplazo de inmunoglobulina (IgGRT) se reserva para pacientes con respuestas de anticuerpos anormales e infecciones frecuentes o crónicas.

Diapositiva 8:

La inmunodeficiencia variable común (CVID) es la inmunodeficiencia primaria sintomática más común en adultos. Su prevalencia varía de 1 en 10,000 a 1 en 100,000. El sello distintivo de la inmunodeficiencia variable común es la producción deficiente de anticuerpos (IgG, IgA y/o IgM bajas) y las respuestas deficientes a las vacunas de proteínas y polisacáridos. Clínicamente, los pacientes desarrollaron infecciones recurrentes (principalmente sinopulmonares). El veinte por ciento de los pacientes tiene complicaciones no infecciosas: autoinmunidad, enfermedad pulmonar crónica/gastrointestinal y malignidad.

La evaluación de laboratorio incluye la medición de los niveles de inmunoglobulina, la demostración de respuestas deficientes a las vacunas y la exclusión de otras causas de estas anomalías. La terapia de reemplazo de inmunoglobulina G (IgG) (IgGRT) es el estándar de atención en la inmunodeficiencia variable común (CVID) y ha dado lugar a una disminución de las infecciones y una mejor supervivencia.

Diapositiva 9:

Discutimos las similitudes y diferencias en los criterios diagnósticos de la inmunodeficiencia variable común entre la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID, 2014), y el Documento del Consenso Internacional (ICON, 2016). Ambos requieren niveles bajos de IgG, IgA y/o IgM bajos y otras causas de hipogammaglobulinemia que deben excluirse. El documento del Consenso Internacional (ICON) requiere la presencia de respuestas vacunales deterioradas, mientras que la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID) renuncia a este criterio si el paciente tiene un número reducido de células B de memoria. La edad del diagnóstico debe ser

superior a 2 años para el Consenso Internacional (ICON) y superior a 4 años para la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID). La diferencia más llamativa es que los criterios del documento del Consenso Internacional (ICON) permiten el diagnóstico de la inmunodeficiencia variable común (CVID) basado únicamente en los hallazgos de laboratorio, sin la presencia de síntomas clínicos como infecciones recurrentes, autoinmunidad, linfoproliferación o antecedentes familiares positivos, mientras que la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID) requiere la presencia de al menos una característica clínica aunado a los hallazgos de laboratorio para establecer el diagnóstico de inmunodeficiencia variable común (CVID).

Diapositiva 10:

La deficiencia de anticuerpos específicos es una enfermedad de inmunodeficiencia primaria caracterizada por inmunoglobulinas normales, IgA, IgM, IgG total, respuestas de anticuerpos específicos alteradas (polisacáridos); número normal de células B pero con infección recurrente y respuesta de anticuerpos disminuida a antígenos polisacáridos después de la vacunación.

Su prevalencia es del 5-10% en niños > 2 años. La etiología no es clara, pero puede deberse a defectos como anomalías moleculares congénitas.

Para sujetos de 6 a 65 años, una respuesta normal se define como anticuerpos protectores contra el 70% de los serotipos probados con al menos un aumento del doble del nivel inicial.

Los síntomas incluyen infecciones sinopulmonares recurrentes.

El tratamiento incluye antibióticos profilácticos. La vacunación con una vacuna antineumocócica conjugada (*Pneumovax*), mientras que la terapia de reemplazo de inmunoglobulina G (IgG) [IgGRT] debe conservarse para los pacientes con infecciones graves que no toleran los antibióticos profilácticos.

Diapositiva 11:

Esta tabla proporciona valores para evaluar la respuesta de la vacuna de polisacáridos (*Pneumovax*) en pacientes con deficiencia de anticuerpos específicos. La inmunización con una vacuna antineumocócica polisacárida se usa para evaluar la respuesta inmunológica a los antígenos polisacáridos en pacientes mayores de dos años. Además de ser una herramienta en el diagnóstico, la vacunación mejora la inmunidad a un patógeno respiratorio común en pacientes que padecen infecciones recurrentes. La respuesta a la vacuna *Pneumovax* varía según el tipo de fenotipo administrado.

Se considera que el valor de 1.3 mg/mL indica el nivel de anticuerpos específicos protectores.

Cápsulas en Medicina de Laboratorio

Título: Deficiencias predominantes de anticuerpos (DPA)

Para los pacientes mayores de 6 años, se prueban los anticuerpos protectores contra el 70% de los serotipos, con un aumento de 2-3 veces en el anticuerpo inicial se considera una respuesta apropiada.

La deficiencia de anticuerpos específicos (SAD, por sus siglas en inglés *Specific Antibody Deficiency*), que indica una respuesta de anticuerpos alterada a Pneumovax, se clasifica en leve, moderada y grave.

La deficiencia de anticuerpos específicos (SAD) grave indicó que los pacientes solo tienen ≤ 2 títulos protectores ($\geq 1,3$ mcg/mL)

La deficiencia de anticuerpos específicos (SAD) moderada se diagnostica cuando los pacientes pueden desarrollar anticuerpos protectores contra más de 3 serotipos, pero $< 70\%$ de los serotipos para edades superiores a 6 años y $< 50\%$ para edades menores de 6 años.

La deficiencia de anticuerpos específicos (SAD) leve indica que los pacientes no logran generar títulos protectores para múltiples serotipos o no generan un aumento de 2-3 veces en el 50-70% de los serotipos.

Finalmente, la memoria de la deficiencia de anticuerpos específicos (SAD) indicó que los pacientes tenían pérdida de los niveles de anticuerpos protectores dentro de los 6 a 12 meses posteriores a la vacunación.

Diapositiva 12:

La agammaglobulinemia se produce cuando los precursores de los linfocitos B no maduran en las células B y en las células plasmáticas requeridas para producir inmunoglobulinas. Su prevalencia es de 1: 379,000 nacidos vivos en EE. UU. y puede estar ligado al cromosoma X (XLA; agammaglobulinemia de Bruton) debido a una mutación en el gen BTK (85-90% de los casos), o autosómico recesivo (ARA) debido a variaciones en IGLL1; Gen CD79A BLNK, LRR8, gen CD79B, gen PIK3R1 y TCF3 (10-15% de los casos).

Los síntomas incluyen el tracto respiratorio superior e inferior:

- Bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenza B*)
- Neumonía por micoplasma y ureaplasma, y artritis séptica
- Sepsis por *Pseudomonas* y *Staphylococcus*, particularmente en el contexto de neutropenia transitoria. Infecciones por enterovirus (poliomielitis, Coxsackie, echovirus), diarrea crónica, meningitis o infección diseminada mortal.

El diagnóstico definitivo se basa en la inmunofenotipificación mediante citometría de flujo y secuenciación de genes. Para evaluaciones adicionales, se observa agammaglobulinemia,

respuestas deficientes de anticuerpos a las inmunizaciones y células B ausentes/marcadamente reducidas en sangre periférica (CD19, CD20).

La terapia de reemplazo de inmunoglobulina de por vida está indicada para todos los pacientes.

Diapositiva 13:

Estas imágenes muestran la caracterización fenotípica de células B de células de memoria en muestras de sangre periférica. La primera gráfica es de un paciente con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X que muestra la ausencia de células CD19+ en comparación con la segunda imagen de la derecha, donde vemos que el control tiene una población CD19 + normal.

Diapositiva 14:

La hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia es una inmunodeficiencia común que afecta a niños generalmente menores de 2 años. La IgG se transfiere a través de la placenta de la madre, en 3-6 meses esta IgG desaparece, y si el sistema inmunológico del bebé no está maduro, el bebé desarrolla hipogammaglobulinemia transitoria. Sin defectos inherentes a la maduración o función de las células B o defectos de las respuestas de anticuerpos específicos. Niveles bajos de IgG variablemente bajos de IgA y niveles raramente bajos de IgM, respuestas de anticuerpos específicos normales en la mayoría de los pacientes, números de células B normales.

Los síntomas incluyen infecciones recurrentes sinopulmonares o gastrointestinales, candidiasis y, a veces, meningitis.

El diagnóstico incluye niveles bajos de IgG, IgA, IgM, respuestas de anticuerpos específicos normales en la mayoría de los pacientes y números normales de células B.

Los pacientes con infecciones frecuentes y/o más graves se tratan con profilaxis con antibióticos o terapia de reemplazo de inmunoglobulinas hasta que las inmunoglobulinas se normalizan.

Diapositiva 15:

La hiper-IgM es un grupo heterogéneo de trastornos genéticos que resultan en defectos de la recombinación por cambio de clase de inmunoglobulina (CSR), con o sin defectos de hipermutación somática (SHM). Su prevalencia es de 1 en 100.000. Puede ser ligado al cromosoma X (CD40L) o autosómico recesivo (CD40, UNG, AID).

Deficiencia de CD40 / CD40L: es una inmunodeficiencia combinada debido a la participación de las células T, infecciones graves, como neumonía por *P. jirovecii*, enfermedad grave por citomegalovirus (CMV) y candidiasis mucocutánea.

Las complicaciones incluyen retraso del crecimiento en los bebés y enfermedad hepática (cirrosis y colangiocarcinoma)

Diapositiva 16:

La evaluación de laboratorio incluye niveles bajos de IgG, IgA e IgE con IgM normal o elevada. Los pacientes pueden tener neutropenia. El hallazgo principal es la ausencia de células B de clase bruta (CD19 + IgM-IgD-); se mostrará un ejemplo en la siguiente diapositiva.

Tratamiento: profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PjP), antibióticos, factor estimulante de colonias de granulocitos para la neutropenia, regímenes inmunosupresores para manifestaciones autoinmunes. El trasplante de células hematopoyéticas podría proporcionar una opción curativa.

Las deficiencias de citidina desaminasa/uracil-ADN glicosilasa inducidas por activación son formas menos comunes de hiper-IgM y se caracterizan por infecciones sinopulmonares recurrentes, principalmente debido a bacterias encapsuladas, hiperplasia linfóide, hipertrofia amigdalar, autoinmunidad y malignidad.

Diapositiva 17:

Esta gráfica muestra la aparición de células B de memoria conmutadas normales en el análisis de sangre periférica, que generalmente están ausentes en pacientes con el síndrome de hiper-IgM (SHIM).

Diapositiva 18:

La deficiencia selectiva de IgM (SIgMD) es un trastorno inmunológico poco común con inmunoglobulina M (IgM) ausente/muy baja y anticuerpos IgG e IgA normales. Su etiología no está clara y puede ser causada por defectos de las células B, ayuda desordenada de células T, y posiblemente, defectos cromosómicos.

Se asocia con enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, la enfermedad celíaca, la polimiositis y la tiroiditis de Hashimoto.

Cápsulas en Medicina de Laboratorio

Título: Deficiencias predominantes de anticuerpos (DPA)

Manifestaciones clínicas: infecciones sinopulmonares como otitis media, sinusitis crónica, bronquitis, etc. Las manifestaciones infecciosas se observan con mayor frecuencia en los niños. Los adultos presentan infecciones alérgicas y autoinmunes asociadas además de estas infecciones. Las enfermedades alérgicas incluyen rinitis y sinusitis.

Diagnóstico: IgM bajo o ausente y niveles normales de anticuerpos. Descartando otras condiciones que causen niveles bajos de IgM.

Tratamiento: No existe una preparación de inmunoglobulina IgM altamente enriquecida disponible comercialmente. Se puede considerar el tratamiento con inmunoglobulina en personas con deficiencia selectiva de anticuerpos.

Diapositiva 19:

En esta diapositiva, analizamos la evaluación de laboratorio de la inmunodeficiencia humoral.

Esto debe comenzar con una historia clínica y un examen físico específicos para detectar infecciones recurrentes y autoinmunidad. Se deben considerar las siguientes evaluaciones de laboratorio:

- Ig sérica cuantitativa (controles emparejados por edad y sexo)
- Medición de la producción de anticuerpos
- Vacuna de polisacáridos, Pneumovax®
- A base de proteínas: tétanos, difteria

La medición del título cuantitativo de inmunoglobulinas (Ig) específicas de antígeno antes y después de la inmunización proporcionará pistas importantes. El nivel de 4 semanas después de la inmunización debe estar dentro del rango de protección, el corte varía con cada vacuna.

Además, se debe considerar el análisis de subconjuntos de linfocitos de sangre periférica.

Diapositiva 20:

Estas tablas proporcionan un resumen de algunos de los marcadores de EC que utilizamos para diagnosticar a los pacientes con EAP. Las células T son CD3 + y son CD4 o CD8. CD19 es el marcador para las células B, y el marcador CD27 en las células B indica que esas células encontraron antígeno y se convirtieron en células B de memoria. CD19CD27 que expresa tanto IgD como IgM no cambió de clase, y cuando se pierde la expresión de IgD e IgM, esto indica que esas células B han experimentado un cambio de clase para producir IgA, IgG o IgE. CD19 +

CD38 + brillante son células B de transición, mientras que CD19 + CD38^{-/bajo} CD21^{- /bajo} son células B autorreactivas que podrían expandirse en pacientes con CVID y autoinmunidad.

Diapositiva 21:

Esta figura resume el algoritmo de evaluación de deficiencia predominante de anticuerpos (DPA).

Los pacientes con infección sinopulmonar recurrente o infecciones + autoinmunidad o infecciones + malignidad, deben evaluarse los niveles de IgG, IgA e IgM. Para pacientes con niveles normales, evalúe la respuesta a la vacuna. Para una respuesta normal, evaluar periódicamente/reevaluar por causas secundarias. Una mala respuesta a la vacuna, con niveles normales de inmunoglobulinas (Ig), implica una deficiencia selectiva de anticuerpos (SAD).

En pacientes con niveles bajos, se deben descartar otras causas de hipogammaglobulinemia como enteropatía perdedora de proteínas, proteinuria o medicamentos que causan hipergammaglobulinemia como esteroides / antiepilépticos. Si no se confirma ninguna de esas causas, el tratamiento debe dirigirse a las causas subyacentes y se considera que esos pacientes tienen hipogammaglobulinemia secundaria. De lo contrario, el siguiente paso debería ser evaluar las respuestas a las vacunas. Niveles bajos de IgG, IgA, IgM + Una mala respuesta podría sugerir un diagnóstico de inmunodeficiencia variable común (CVID), si se cumplen los otros criterios que hemos discutido anteriormente.

Diapositiva 22: Referencias

Diapositiva 23: Declaraciones

Diapositiva 24: Gracias en nombre de www.TraineeCouncil.org

Gracias por acompañarme en esta Cápsula en Medicina de Laboratorio sobre “Deficiencia predominante de anticuerpos”.