



*Better health through
laboratory medicine.*

CÁPSULAS EN MEDICINA DE LABORATORIO

Título: **Deficiencias predominantes de anticuerpos (DPA)**

Ponente: **Maha N. Syed MD, Joud Hajjar MD, MS**

Ascripción: **Facultad de Medicina de Baylor**

DOI: 10.15428/CCTC.2018.294439



Objetivos de aprendizaje

- 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 DPA
- Familiarizarse con los tratamientos habituales que se utilizan para las DPA.
- Familiarizarse con las complicaciones causadas por las DPA.

Definición

- Las deficiencias predominantes de anticuerpos (DPA) son un grupo de trastornos raros que se caracterizan por la incapacidad de producir una respuesta inmune humoral (inmunoglobulinas -Ig) 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.



Primary Antibody Deficiencies: Spectrum of disorders

- 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)



Deficiencia selectiva de IgA (SIgAD)

- **Prevalencia:** 1:400 en población caucásica.
- **Definición:** IgA \leq 7 mg/dL con títulos de IgG e IgM y de células B normales y respuestas de anticuerpos específicos normales en la mayoría de los pacientes.
- 2/3 de los pacientes son sanos y asintomáticos.
- **Los síntomas** incluyen:
 - **Trastornos autoinmunitarios:** (púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis y vitiligo).
 - **Infecciones sinopulmonares:** (bacterias encapsuladas).
 - **Trastornos gastrointestinales (TG):** (giardiasis, hiperplasia linfoide nodular, enfermedad celíaca y enfermedad inflamatoria intestinal).
 - **Enfermedad alérgica:** (asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica y alergia alimentaria).



Deficiencia selectiva de IgA (continuación)

- Muy raramente, reacciones de transfusión anafiláctica a hemoderivados que contienen plasma debido a la presencia de pequeñas cantidades de IgA en hemoderivados que reaccionan con los anticuerpos anti-IgA presentes en estos pacientes.
- En casos raros, la deficiencia selectiva de IgA puede progresar a una inmunodeficiencia común variable (CVID, por sus siglas en inglés)
- Se debe realizar un seguimiento longitudinal de los pacientes sintomáticos para determinar si se desarrolla una CVID.
- **Tratamiento:** Se deben tratar los trastornos concomitantes con antibióticos profilácticos para reducir el riesgo de infección y ocasionalmente utilizar la terapia de reemplazo con inmunoglobulinas (IgGRT), si la profilaxis falla.



Deficiencia de la subclase de IgG

- **Definición:** Concentración ausente/muy baja de una o más subclases de IgG, con IgA, IgM e IgG totales en concentración normal.
- Cuatro subtipos distintos: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4
- **Sintomas:** Infecciones sinopulmonares/gastrointestinales.
- **Diagnóstico:** 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 polisacáridos como difteria, tétanos, *Hemophilus influenzae* tipo b (Hib) y *S. pneumoniae*
- **Tratamiento:** Se pueden considerar antibióticos profilácticos. La terapia de reemplazo con inmunoglobulinas (IgGRT) se reserva para pacientes con respuestas de anticuerpos anormales e infecciones frecuentes o crónicas.

Inmunodeficiencia variable común (CVID)

- Inmunodeficiencia primaria sintomática más común en adultos
- **Prevalencia:** 1:10,000 - 1: 100,000
- **Etiología:** Diferenciación alterada de células B con producción defectuosa de Ig
- **Sintomas:** Clínicamente, los pacientes desarrollan infecciones sinopulmonares recurrentes. El 20% de los pacientes tienen complicaciones no infecciosas: autoinmunidad, enfermedad pulmonar/gastrointestinal crónica y malignidad.
- **Diagnóstico:** IgG, IgA y / o IgM bajas Y respuestas deficientes a las vacunas de proteínas y polisacáridos
- **Tratamiento:** La terapia de reemplazo con inmunoglobulinas (IgGRT) es el estándar en la atención de CVID y ha dado lugar a una disminución de las infecciones y una mejor supervivencia.



| | Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID) 2014 | Documento del Consenso Internacional (ICON) 2016 |
|--------------------|---|--|
| Similitudes | <ul style="list-style-type: none"> • La IgG debe ser baja • IgA o IgM deben ser bajas • Otras causas descartadas de hipogammaglobulinemia | |
| Diferencias | <ul style="list-style-type: none"> • Los pacientes pueden tener respuestas normales a la vacuna, pero deben tener células B de memoria bajas (<70% del rango de edad normal) • Para el diagnóstico se requieren antecedentes clínicos de mayor susceptibilidad a infecciones, autoinmunidad, trastorno granulomatoso, proliferación policlonal inexplicable o antecedentes familiares positivos de DPA • El diagnóstico se establece después de los 4 años. | <ul style="list-style-type: none"> • Deben estar presentes respuestas deficientes a la vacuna • El diagnóstico podría establecerse basado en datos de laboratorio, sin antecedentes clínicos de infecciones, autoinmunidad, linfoproliferación o antecedentes familiares positivos. • Inicio de los síntomas a partir de los 2 años |

Deficiencia de anticuerpos específicos (SAD*)

- **Definición:** Ig normal, número normal de células B, respuestas de anticuerpos específicos alteradas a las vacunas de polisacáridos, y por lo general, respuestas normales a las vacunas basadas en proteínas.
- **Sintomas:** Infecciones sinopulmonares recurrentes.
- **Diagnóstico:** IgG, subclases de IgG, IgA, IgM e IgE. Respuesta a la vacuna contra el tétanos, la difteria y PneumoVax®
- **Tratamiento:** Antibióticos profilácticos, vacunación con vacuna antineumocócica conjugada (Pneumovax), IgGRT en casos graves y fracaso de los antibióticos profilácticos.



| Vacuna | Fenotipo | Respuesta <6 años | Respuesta > 6 años |
|-----------------------|----------|--|--|
| Conjugado neumocócico | | Respuesta normal 1,3 mg/mL * | Anticuerpos protectores contra el 70% de los serotipos probados, con al menos un aumento de 2 veces en el título |
| | Severo | ≤2 títulos protectores (≥1.3 mcg/mL) | ≤2 títulos protectores (≥1.3 mcg/mL) |
| | Moderado | <70% de los serotipos son protectores (≥1,3 mcg/mL) | <50% de los serotipos son protectores (≥1,3 mcg/mL) |
| | Leve | Incapacidad para producir títulos protectores para múltiples serotipos o falla de un doble aumento en 70% de serotipos | Incapacidad para producir títulos protectores para múltiples serotipos o falla de un doble aumento en 50% de los serotipos |
| | Memoria | Pérdida de respuesta en 6 a 12 meses | Pérdida de respuesta en 6 a 12 meses. |

* El valor de consenso en varios estudios es de 1,3 mg /mL, pero en otros estudios se ha utilizado un valor de 1,6 mg/mL. La tabla original se modificó para esta publicación de: *Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: A working group report of the basic and clinical immunology interest section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol 2012; 130:S1*

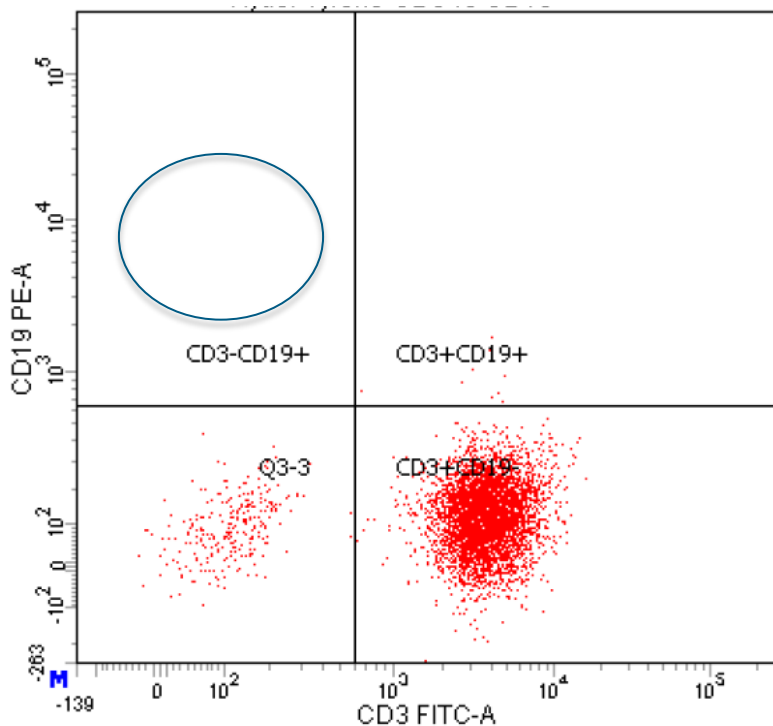


- **Prevalencia:** 1:379,000 Nacimientos vivos en EE. UU.
- **Etiología:** Incapacidad de los precursores de las células B para madurar en células B y luego diferenciarse en células plasmáticas.
- **Genética:** Ligado al cromosoma X en el 85-90% de los casos, debido a una mutación en el gen BTK *, autosómico recesivo en el 10-15% de los casos debido a mutaciones en IGLL1 **, gen CD79A BLNK*, LRRC8°, gen CD79B, PIK3R1 y gen TCF3 ***.
- **Síntomas:** Tracto respiratorio superior e inferior por:
 - Bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, HiB)
 - Neumonía por *Mycoplasma* y *Ureaplasma*, artritis séptica
 - Sepsis por *Pseudomonas* y *Staphylococcus*, particularmente en neutropenia transitoria.
 - Infecciones por enterovirus (*polio*, *coxsackie*, *virus del eco*), diarrea crónica, meningitis e infección diseminada mortal.
- **Diagnóstico:** Agammaglobulinemia, respuestas deficientes de anticuerpos a inmunizaciones y células B ausentes/marcadamente reducidas en sangre periférica (CD19, CD20)
- **Tratamiento:** La IgGRT está indicada de por vida para todos los pacientes.

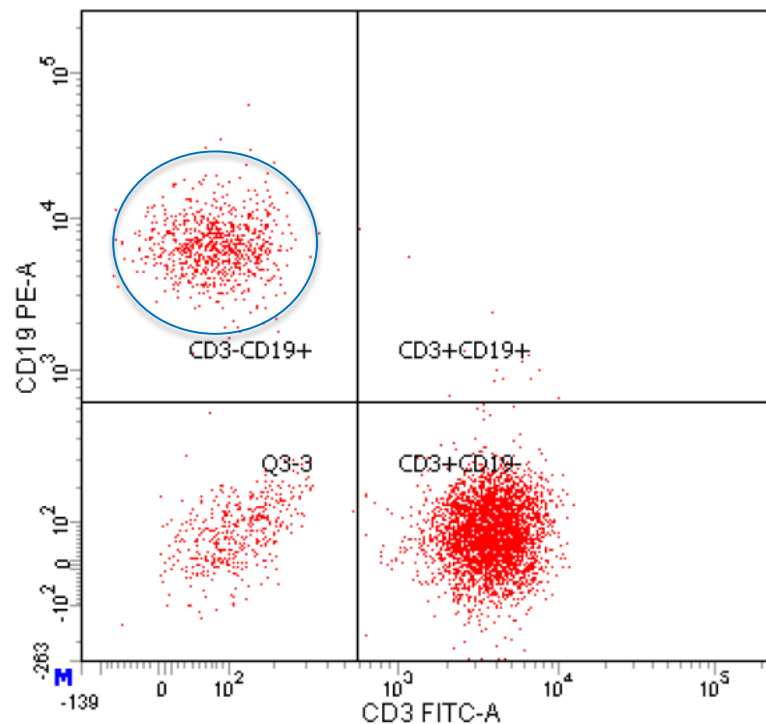


Caracterización fenotípica de células B en la Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X

Paciente



Control



Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia

- **Etiología:** La IgG se transfiere a través de la placenta de la madre y desaparece en 3-6 meses. Ocasionalmente, el sistema inmunológico del bebé no es maduro → hipogammaglobulinemia transitoria.
- Sin defectos inherentes de células B o defectos de respuestas de anticuerpos específicos
- **Síntomas:** Infecciones recurrentes sinopulmonares o gastrointestinales, candidiasis y, a veces, meningitis.
- **Laboratorio:** IgG baja, IgA variablemente baja y raramente IgM baja, respuestas de anticuerpos específicos normales en la mayoría de los pacientes, número normal de células B.
- **Tratamiento:** Los pacientes con infecciones frecuentes y/o más graves se tratan con profilaxis antibiótica o IgGRT hasta que la Ig se normaliza.

Síndrome de Hiper-IgM (SHIM)

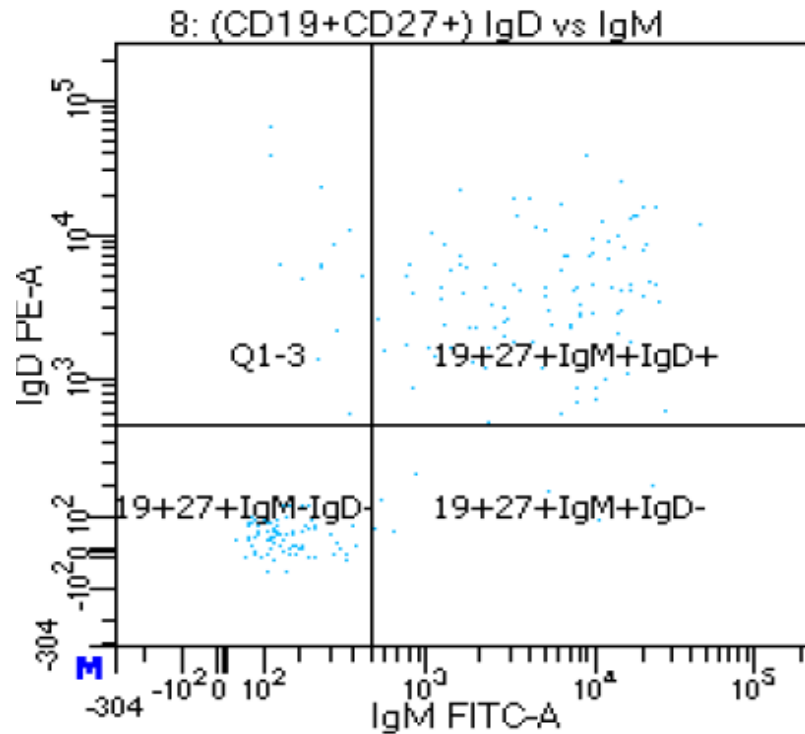
- **Prevalencia:** 1:100,000
- **Genética:** Ligado al cromosoma X (CD40L) o autosómico recesivo (CD40, UNG *, AID ^)
- **Etiología:** Defectos en la recombinación por cambio de clase (CSR) de Ig, con o sin defectos de hipermutación somática (SHM)
- **Deficiencia de CD40 / CD40L:** es una inmunodeficiencia combinada debido a la participación de las células T, infecciones graves, como neumonía por *P. jirovecii*, enfermedad grave por citomegalovirus (CMV) y candidiasis mucocutánea.
- **Complicaciones:** retraso del crecimiento en bebés y enfermedad hepática (cirrosis y colangiocarcinoma)

Síndrome de Hiper-IgM continuación

- **Laboratorio:** IgG, IgA e IgE bajas con IgM normal o elevada, defectos de las células T y B, neutropenia.
- **Tratamiento:** La 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.
- **Deficiencia de AID/UNG*:** Forma menos común de Hiper-IgM. Caracterizado por infecciones sinopulmonares recurrentes, principalmente debido a bacterias encapsuladas, hiperplasia linfoide, hipertrofia amigdalal, autoinmunidad y malignidad



Célula B de memoria conmutada normal



Deficiencia selectiva de IgM

- **Definición:** IgM ausente/muy bajo e IgG/IgA normal.
- Se asocia con enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, polimiositis y tiroiditis de Hashimoto.
- **Sintomas:** Infecciones sinopulmonares que se observan con mayor frecuencia en niños. Los adultos presentan alergias y autoinmunidad además de estas infecciones.
- **Laboratorio:** IgM baja o ausente e IgA, IgG normal, respuesta normal o alterada a las vacunas. Descartando otras condiciones que causen niveles bajos de IgM.
- **Tratamiento:** No existe una preparación de IgM altamente enriquecida que esté disponible comercialmente. El tratamiento con IgGRT puede considerarse en aquéllos con deficiencia selectiva de anticuerpos e infecciones recurrentes.



Pruebas de laboratorio en la Inmunodeficiencia humoral

- Historia clínica y examen físico específicos para infecciones recurrentes y autoinmunidad
- Suero cuantitativo Ig (controles emparejados por edad y sexo)

Medición de la producción de anticuerpos

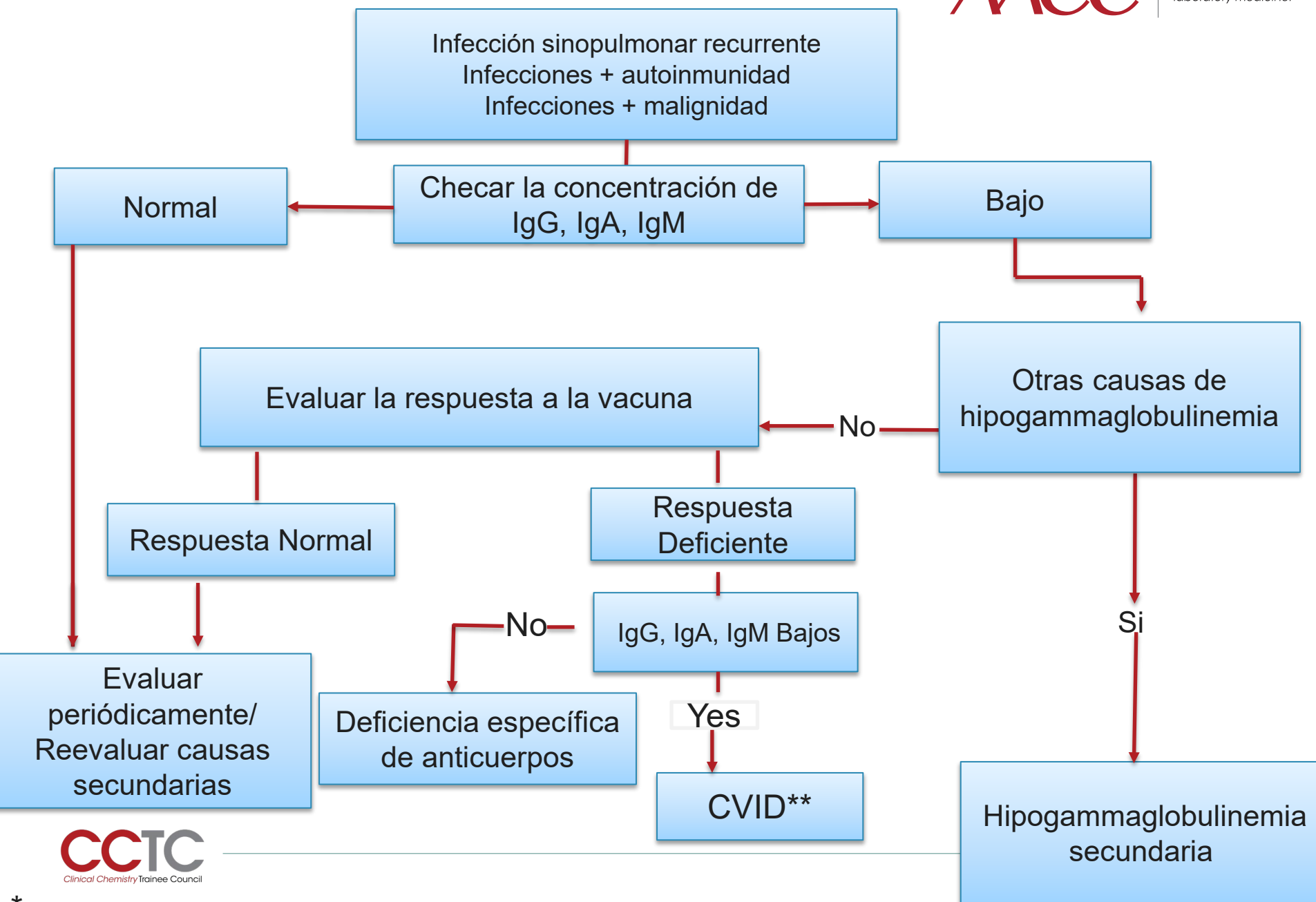
- Vacuna de polisacáridos, PneumoVax®
- A base de proteínas: tétanos, difteria
- 4 semanas después del nivel de inmunización dentro del rango de protección, el corte varía con cada vacuna. (Ver Orange et al. 2012)
- Análisis de subconjuntos de linfocitos de sangre periférica



Selectas Moléculas Marcadoras en la superficie celular (CD) utilizadas en el diagnóstico de DPA

| | |
|---|---|
| Células T (Linfocitos T) | CD3 |
| CD4 | CD4 (CD3 ⁺ CD4 ⁺) |
| CD8 | CD8 (CD3 ⁺ CD8 ⁺) |
| Células B (Linfocitos B) | CD19 (CD3 ⁻ CD19 ⁺) |
| Células B de memoria | CD19 ⁺ CD27 ⁺ |
| Células B de memoria no conmutadas | CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgM ⁺ IgD ⁺ |
| Células B de memoria conmutadas | CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgM ⁻ IgD ⁻ |
| Células B de transición | CD19 ⁺ CD38 ^{brillante} |
| Células B activadas/ autoinmunes | CD19 ⁺ CD38 ^{-/bajo} CD21 ^{-/bajo} |

Figura 1. Evaluación de DPA*



1. Immune Deficiency Foundation website: <http://www.primaryimmune.org/>
2. <https://uptodate.com>
3. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Apr;117(4 Suppl):S525-53.
4. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005 May;94(5 Suppl 1):S1-63.
5. Driessen G, van der Burg M. Educational paper: primary antibody deficiencies. *Eur J Pediatr* 170: 693-702, 2011.
6. Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM et al. Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts *Annu Rev Immunol* 27: 199–227, 2009.
7. Cunningham-Rundles C. Human B cell defects in perspective. *Immunol Res* 54: 227-32, 2012.
8. Abraham RS. Relevance of antibody testing in patients with recurrent infections. *J Allergy Clin Immunol* 130: 558-9, 2012.
9. Wood P. Primary antibody deficiency syndromes. *Ann Clin Biochem*. 2009 Mar;46(Pt 2):99-108. Epub 2009 Jan 16
10. Uygungil B, Bonilla F, Lederman H. Evaluation of a patient with hyper-IgM syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 129:1692-3, 2012.
11. Yong PF, Thaventhiran JE, Grimbacher B "A rose is a rose is a rose," but CVID is Not CVID common variable immune deficiency (CVID), what do we know in 2011 *Adv Immunol* 111:47-107, 2011.
12. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol* 30:10-6, 2010.
13. Krishnaswamy G. Selective IgM deficiency. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; July 26, 2017; <http://www.uptodate.com/contents/selective-igm-deficiency>.
14. Fried AJ, Bonilla FA. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clin Microbiol Rev*. 2009 Jul;22(3):396-414.
15. Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. Seventh Edition. 2009.
16. Louis, A.G. Gupta, S. Primary selective IgM deficiency: an ignored immunodeficiency. *Clin Rev Allerg Immunol* (2014) 46: 104. <https://doi.org/10.1007/s12016-013-8375-x>
17. Orange JS1, Ballou M, Stiehm ER et al Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Sep;130(3 Suppl):S1-24. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.002
18. Ameratunga R, Brewerton M, Slade C, et al Comparison of Diagnostic Criteria for Common Variable Immunodeficiency Disorder, *Front Immunol*. 2014; 5: 415.
19. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, et al, International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders, *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Jan-Feb; 4(1): 38–59.

Declaraciones/Posibles Conflictos de Interés

Previa presentación de esta cápsula, el ponente completó el formulario de declaraciones de Clinical Chemistry. Declaraciones y/o posibles conflictos de interés:

- **Empleo o Liderazgo:** Ninguno declarado
- **Consultor o rol consultivo:** Ninguno declarado
- **Propiedad de acciones:** Ninguno declarado
- **Honorarios:** Ninguno declarado
- **Financiamiento para la investigación:** Ninguno declarado
- **Testimonio de Expertos:** Ninguno declarado
- **Patentes:** Ninguno declarado



Agradecemos su participación en esta Cápsula
en Medicina de Laboratorio Clínico del *Clinical
Chemistry* Trainee Council

Puede encontrar nuestras próximas Cápsulas y
más información del Trainee Council en:
www.traineecouncil.org

Descargue la app gratuita de *Clinical Chemistry*
en iTunes para obtener contenido adicional

Síguenos en:

