

ARTICULO ORIGINAL

Immunodeficiencias primarias por déficit de anticuerpos en adultos Primary immunodeficiency caused by antibodies deficiency in adults

Dra. María Mercedes Bello Rodríguez*, Dra. Olga Lina Pupo Rodríguez**, Dra. María del Carmen García Nieblas***, Dra. Enelis Reyes Reyes****

*Especialista de Primer Grado en Inmunología. Profesora Asistente. **Especialista de Segundo Grado en Inmunología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesora Asistente. Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna", Las Tunas. ***Especialista de Primer Grado en Inmunología. Especialista de Segundo Grado en Alergología. Máster en Atención Integral al Niño. Profesora Auxiliar. Hospital Pediátrico Provincial "Octavio de la Concepción de la Pedraja", Holguín. ****Especialista de Segundo Grado en Inmunología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesora Asistente. Facultad de Ciencias Médicas "Zoilo Marinello", Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Dra. María Mercedes Bello Rodríguez, correo electrónico: mbello@ltu.sld.cu.

RESUMEN

Se realizó una investigación sobre los pacientes con inmunodeficiencias primarias por déficit de anticuerpos, atendidos en el servicio de inmunología del Hospital General "Dr. Ernesto Guevara" de Las Tunas, con el objetivo de caracterizar las inmunodeficiencias por déficit de anticuerpos en pacientes adultos, atendiendo al tipo de inmunoglobulina afectada, el sexo y la edad, así como las principales manifestaciones clínicas. Se evaluaron un total de diez pacientes tratados por esta causa entre los años 2005 y 2013. Para la evaluación de los resultados se utilizó el análisis de frecuencias simple. Las inmunodeficiencias diagnosticadas se correspondieron en un 50% con el déficit de las tres clases de inmunoglobulinas. Predominó el sexo masculino en un 70% y las edades más afectadas se correspondieron con la cuarta y quinta décadas de la vida. Las infecciones respiratorias y digestivas fueron las más frecuentes (80%), tanto por gérmenes bacterianos como virales, la infección por *Giardia lamblia* también apareció muy frecuentemente en los pacientes estudiados.

Palabras clave: INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS; ANTICUERPOS; INMUNOGLOBULINAS.

Descriptores: INMUNOLOGÍA; SÍNDROMES DE INMUNODEFICIENCIA; INMUNOGLOBULINAS INTRA VENOSAS.

ABSTRACT

A research about primary immunodeficiency as a result of low levels of immunoglobulin was carried out in patients who were assisted at the Immunology Service of "Dr. Ernesto Guevara" General Hospital in Las Tunas with the objective to characterize the immunodeficiency caused by antibodies deficit in adults, according to the type of immunoglobulin affected, sex and age, as well as the main clinical manifestations. A total of 10 patients were assessed from 2005 to 2013. For the evaluation of the results, the analysis of simple frequencies was used. The diagnosed immunodeficiency corresponded to the deficit of the three types of immunoglobulin in a 50%. Males prevailed in a 70%, and the most affected ages were the fourth and fifth decades of life. Respiratory and digestive infections were the most frequent ones (80%), which were caused by bacterial and viral germs; infection by *Giardia lamblia* was also very frequent in the patients.

Key words: PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES; ANTIBODIES; IMMUNOGLOBULINS.

Descriptors: IMMUNOLOGY; IMMUNOLOGIC DEFICIENCY SYNDROMES; IMMUNOGLOBULINS, INTRAVENOUS.



INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias son trastornos congénitos de la respuesta inmune, originadas por defecto de uno o varios de los mecanismos efectores, encargados de responder ante las distintas agresiones del medio. (1) Entre sus principales características se encuentran la alta frecuencia de infecciones en pacientes afectados, así como su tórpida evolución y respuesta deficiente ante la terapéutica convencional; ahora, además, se sabe que están muy relacionadas con otras afecciones, como las enfermedades autoinmunes y el cáncer. (2, 3) En la mayoría de las ocasiones tienen un origen genético, con herencia monogénica y transmisión mendeliana simple, predominando los patrones recesivos ligados al sexo, aunque también se han identificado algunas con carácter autosómico, tanto dominante como recesivo. (4)

Estas enfermedades se han considerado poco frecuentes, sin embargo, en la actualidad y gracias a los avances de los estudios moleculares, se conoce que existen algo más de 200 tipos diferentes de inmunodeficiencias. Estas incluyen trastornos relacionados con la respuesta de anticuerpos, defectos en la inmunidad celular, así como afectación de la función de los diferentes factores del complemento y los mecanismos fagocíticos, cada uno de los cuales, de forma individual o combinados, pueden originar diferentes clases de inmunodeficiencias. Esto trae como consecuencia una gran variabilidad en su expresión clínica, (5) elemento que, unido a las limitaciones desde el punto de vista tecnológico para su diagnóstico, conlleva a un subregistro importante de estas entidades en la mayoría de los casos.

Entre los trastornos mencionados los déficit de anticuerpos son los más frecuentes. El diagnóstico se realiza con frecuencia en las primeras edades de la vida, sin embargo, en ocasiones las manifestaciones pueden presentarse tardíamente en edades adultas. Esto incide de forma negativa en el diagnóstico, teniendo en cuenta que por considerarse enfermedades "raras", no existe un suficiente entendimiento por diferentes especialidades clínicas para su detección y estudio oportuno. (6)

Ésta problemática fue la que motivó a realizar la presente investigación, que tiene como objetivo caracterizar las inmunodeficiencias por déficit de anticuerpos, teniendo en cuenta el tipo de inmunoglobulina afectada, el sexo, la edad, así como las principales manifestaciones clínicas en los pacientes adultos, atendidos en el servicio de Inmunología de esta institución.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de serie de casos, que incluyó los pacientes adultos con déficit de inmunoglobulinas que acudieron a la consulta de inmunología del

Hospital "Ernesto Guevara" de Las Tunas, Cuba; en el período comprendido entre los años 2005 y 2013. Se le determinó a cada paciente la concentración de las diferentes clases de inmunoglobulinas séricas (IgG, IgM e IgA) por método turbidimétrico. Se consideraron resultados bajos aquellos donde los valores de las cuantificaciones estuvieran por debajo de los considerados como normales, atendiendo a lo establecido de acuerdo al método utilizado y a la referencia dada por el laboratorio, estableciendo como valores normales en gramos por litros (g/L) los siguientes: IgG 7,81-15,30; IgA 1,58-3,94; IgM 0,69-2,69.

Se tuvo en cuenta hacer las determinaciones en condiciones basales, evitando tomar la muestra durante procesos infecciosos agudos. Además se evaluó, previo al estudio, que no tuvieran tratamientos con inmunomoduladores, tanto para estimular o deprimir la respuesta inmune, considerándose positivos aquellos, donde las determinaciones mostraron valores bajos, según lo descrito anteriormente.

Los datos obtenidos, tanto por la entrevista médica, como los resultados de laboratorio, se recogieron en el modelo de historia clínica, diseñada para la recolección de información de pacientes con inmunodeficiencias, según lo orientado por el grupo nacional de inmunodeficiencias primarias y se presentaron mediante tablas confeccionadas al efecto. El procesamiento estadístico de la información se realizó por medio del análisis de frecuencia simple.

Se solicitó el consentimiento informado y se protegió la identidad de los pacientes estudiados.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Se evaluaron un total de diez pacientes con evidencias clínicas y de laboratorio de inmunodeficiencias primarias (IDP) por déficit de anticuerpos, distribuidos en siete hombres y tres mujeres, en edades comprendidas desde 20 años hasta 50 años y más, los resultados obtenidos se ilustran en la **tabla 1**.

Como puede observarse, predominan los casos del sexo masculino, lo cual coincide con estudios realizados para la mayoría de las diferentes clases de inmunodeficiencias. (7) Una explicación sugerida para este fenómeno es que la mayoría de estos trastornos tienen un patrón de herencia recesivo ligado al X; sin embargo en adultos, teniendo en cuenta que el tipo de inmunodeficiencia predominante es la variable común (IDVC) y la misma no tiene un patrón de herencia definido aún, no tiene una explicación clara el gran predominio de varones encontrado en todas las investigaciones realizadas. (8) En cuanto a la edad, la mayoría se encuentra entre la cuarta y quinta décadas de la vida, lo cual consolida la posibilidad de que se está en presencia

de IDVC, la más frecuente a esas edades. (8) Esta afección se caracteriza por niveles bajos de inmunoglobulinas, el diagnóstico se realiza por exclusión al descartarse otros tipos de inmunodeficiencias, con características y patrones bien definidos. (9)

TABLA 1. Pacientes con hipogammaglobulinemia según edad y sexo

Grupos de edad (años)	Sexo				Total
	Masculino	%	Femenino	%	
20- 29	1	100	--	--	1
30- 39	3	100	--	--	3
40 -49	3	60	2	40	5
50 y más	--	--	1	100	1
Total	7	70	3	30	10

La evaluación de las diferentes clases de inmunoglobulinas afectadas evidencia un predominio de déficit de los tres tipos de anticuerpos con el 50% del total de los casos estudiados (**tabla 2**). Esto coincide con lo planteado anteriormente y fortalece aún más la posibilidad de estar en presencia de IDVC. Los déficit de IgA también estuvieron presentes de forma importante, este tipo de inmunodeficiencia es el más frecuente entre los trastornos por anticuerpos; (1, 3, 7) varios autores

han expresado su fuerte relación con las IDVC y afirman tener una base genética común. (4, 10) En ambas se ha encontrado una mutación común a nivel del gen activador transmembrana y modulador del calcio de la ciclofilina (TACI), por lo que muchos investigadores sugieren la posibilidad de que los déficit de IgA sean formas frustradas de IDVC, o que comiencen con disminución de la IgA y gradualmente disminuyan el resto de las inmunoglobulinas. (11)

TABLA 2. Inmunoglobulinas bajas según clase y edad

Grupos de edad (años)	Clases de Inmunoglobulinas										Total
	IgG	%	IgA	%	IgM	%	IgG, IgA	%	IgG, IgA, IgM	%	
20 -29	-	--	--	--	--	--	--	--	1	100,0	1
30-39	-	--	2	66,7	--	--	--	--	1	33,3	3
40-49	-	--	2	40,0	--	--	--	--	3	60,0	5
50 y más	-	--	--	--	--	--	1	100	--	--	1
Total	-	--	4	40,0	--	--	1	10,0	5	50,0	10

En la **tabla 3** se puede observar la distribución de las diferentes clases de inmunoglobulinas por sexo. Es notable el predominio del sexo masculino en todos los casos. Se debe señalar que entre los pacientes con déficit de las tres clases de Igs existe un paciente con características particulares, diferentes al resto de los enfermos, con edad de comienzo de los síntomas muy temprano, en la primera infancia, lo que unido a la falta de respuesta del tejido linfático periférico (ganglios linfáticos y bazo) durante las infecciones pudiera corresponderse con una hipogammaglobulinemia congénita,

conocida como enfermedad de Bruton. (12) El diagnóstico de certeza en esta ocasión requiere de estudios moleculares, capaces de identificar la mutación genética, en cuanto a las manifestaciones clínicas son muy similares a la IDVC. (13, 14)

Entre las principales manifestaciones clínicas predominaron las infecciones respiratorias y digestivas (**tabla 4**), entre estas últimas concomitando con cuadros de síndrome de mala absorción intestinal secundarios y alta frecuencia de alergias e intolerancia a diversos tipos de alimentos, lo que también coincide con lo encontrado en otras

investigaciones. (15, 16) La piel fue otro órgano con frecuencia afectado en estos pacientes, es notable además la frecuencia de enfermedades alérgicas, particularmente, en el déficit de IgA, lo que ha sido descrito por la bibliografía revisada. (1, 17) Se invocan varias hipótesis para explicar esta asociación, entre ellas se plantea que la disminución de IgA pudiera condicionar la mayor absorción de

proteínas alergénicas a nivel del tracto digestivo, teniendo en cuenta el papel que juega este anticuerpo a nivel de las mucosas y generar una respuesta de IgE; por otra parte, también se evalúa la posibilidad de que al existir menor concentración de IgA, se genere menor cantidad de anticuerpos que compitan con antígenos que tienen la propiedad de unirse a la IgE. (18)

TABLA 3. Inmunoglobulinas bajas según clase y sexo

Inmunoglobulinas	Sexo				Total
	Masculino	%	Femenino	%	
IgA	3	75	1	25	4
IgG e IgA	-	-	1	100	1
IgG, IgA, IgM	4	80	1	20	5
Total	7	70	3	30	10

TABLA 4. Manifestaciones clínicas según déficit de inmunoglobulinas

Infecciones	Clases de inmunoglobulinas bajas						Total	%
	IgA n=4	%	IgA, IgG n=1	%	IgA, IgG, IgM n=5	%		
Respiratorias	3	75	1	100	4	80	8	80
Piel y mucosas	1	25	1	100	2	40	4	40
Oftalmológicas	-	-	-	-	4	80	5	50
Digestivas	2	50	1	100	4	80	8	80
Renales	-	-	1	100	1	20	2	20
Síntomas alérgicos	3	75	1	100	3	60	5	50

La evaluación de las causas fundamentales que originaron infecciones en estos pacientes (**tabla 5**) evidenciaron predominio de las infecciones bacterianas, tanto en el déficit de las tres clases de inmunoglobulinas, como los déficit selectivos de IgA, aunque los cuadros por infecciones virales también se reportaron de forma importante; estos hallazgos también coinciden con la bibliografía revisada y trabajos realizados por otros investigadores, que reportan una alta incidencia de infecciones por estos gérmenes, con afectación fundamentalmente respiratoria por gérmenes como *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, que pueden ocasionar secuelas importantes que comprometen la calidad de vida de los pacientes. (16, 19)

La infección por *Giardia lamblia* también se encontró con frecuencia, siendo una de las causas

fundamentales de los cuadros de malabsorción intestinal entre los enfermos.

Además de la frecuencia de los procesos infecciosos en los pacientes con inmunodeficiencias, es también descrita la aparición de enfermedades autoinmunes, en una proporción superior a la población no afectada por estos trastornos, (20, 21) así como una alta incidencia de enfermedades malignas. (2) Es necesario un seguimiento sistemático de los pacientes diagnosticados, a fin de identificar de manera temprana manifestaciones que se correspondan con estas entidades y tratarlas de forma oportuna. En esta investigación solo hubo un caso con disminución de las clases IgG e IgA, que presenta además un hipotiroidismo.

TABLA 5. Etiología de las infecciones según déficit de inmunoglobulina

Etiología	Clases de Inmunoglobulinas					
	IgA (n=4)	%	IgA,IgG (n=1)	%	IgA,IgG, IgM (n=5)	%
Bacterianas	3	75	1	100	4	80
Virales	2	50	1	100	3	60
Micóticas	1	25	1	100	3	60
Protozoarias	2	50	1	100	3	60

CONCLUSIONES

Las inmunodeficiencias estudiadas se correspondieron fundamentalmente con déficit de las tres clases de inmunoglobulinas. En los pacientes diagnosticados predominó el sexo masculino, así como las edades comprendidas entre la cuarta y

quinta décadas de la vida. Las infecciones respiratorias y digestivas fueron las más frecuentes. Los gérmenes bacterianos y virales jugaron un rol importante como causa de éstas, también la infección por *Giardia lamblia* se presentó de manera importante en estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Abbas AK, Lichman AH, Pillai S. Congenital and acquired immunodeficiencies. Cellular and Molecular Immunology. New York: Saunders Company [en línea] 2010 [citado 13 de octubre 2014]. p. 445-470. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101497328>.
2. Lahera Sánchez T, Villegas-Valverde C. De la inmunodeficiencia primaria al cáncer. Hematol.Inmunol Hemoter [revista en Internet] 2011 [citado 13 de octubre 2014]; 27(2): 212-223. Disponible en: <http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&idarticulo=73567&idseccion=660&idejemplar=7338&idrevista=66>.
3. Fischer A. Human primary immunodeficiencies diseases. Nat Immunol [revista en Internet] 2004 [citado 13 de octubre 2014]; 5(1): 23-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14699405>.
4. Marodi L, Notarangelo LD. Immunological and genetic bases of new primary immunodeficiencies. Nat Rev Immunol [revista en Internet] Nov 2007 [citado 13 de octubre 2014]; 7(11): 851-66 Disponible en: <http://hinari-gw.who.int/Whalecomwww.nature.com/WhalecomO/nrijournal/v7/n11/full/nri2195.html>.
5. Fischer A. Human primary Immunodeficiency diseases. Immunity [revista en Internet] 2008 [citado 13 de octubre 2014]; 27(6): 835-846. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S107476130700547X>.
6. Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM, Kilic S, Paris K. Primary B cells immunodeficiencies, comparisons and contrast. Annual Review of Immunology [revista en Internet] 2009 [citado 13 de octubre 2014]; 27: 199-227. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19302039>.
7. Notarangelo LD. Primary Immunodeficiencies. J of Allergy Clin Immunol [revista en Internet] 2010 [citado 13 de octubre 2014]; 125(2 Suppl2): 5182-5194. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20042228>.
8. Rizzi M, Neumann C, Fielding AK, Marks R, Goldacker S, Thaventhiran J et al. Outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with common variable immunodeficiency. J of Allergy Clin Immunol [revista en Internet] 2011 [citado 13 de octubre 2014]; 128(6): 1371-1374. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21930294>.
9. Fernández Romero D, Juri MC, Paolin MV, Malbran A. Inmunodeficiencias humorales un estudio en tres centros de inmunología clínica de adultos en la ciudad de Buenos Aires. Medicina [revista en Internet] 2011 [citado 13 de octubre 2014]; 71(4): 350 -356. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802011000600007.
10. Castigili E, Wilson SA, Garibyan L, Rached R, Bonilla F, Schneider L et al. TAC1 is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. Nat Genet [revista en Internet] 2005 [citado 13 de octubre 2014]; 37(8): 829-34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16007086>.

11. Castigili E, Geha RS. Molecular basis of common variable immunodeficiency. *J of Allergy Clin Immunol* [revista en Internet] 2006 [citado 13 de octubre 2014]; 117(4): 740-746. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16630927>.
12. Chun JK, Lee TJ, Song JW, Linton JA, Kim DS. Analysis of clinical presentations of Bruton disease: a review of 20 years of accumulated data from pediatric patients at Severance.-Notarangelo LD. Primary Immunodeficiencies. *Yonsei Med J* [revista en Internet] 2008 [citado 13 de octubre 2014] 49(1): 28-36. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Analysis+of+clinical+presentations+of+Bruton+disease%3A+a+review+of+20+years+of+accumulated+data>.
13. Marx J. Tyrosine Kinase defect also causes Immunodeficiency. *Science* [revista en Internet] 1993 [citado 13 de octubre 2014]; 259 (5097): 897-920. Disponible en: <http://www.sciencemag.org/content/259/5097/897.citation>.
14. Pyle R. Clinical, immunological and genetic spectrum of novel BTK gene mutations in Linked Agammaglobulinemia patients and females carriers. *J of Allergy Clin Immunol* [revista en Internet] Feb 2014. [citado 13 de octubre 2014]. Diponible en: <http://www.ClinicalKey.com/#1/SearchCtnl/doSearet>.
15. Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol* [revista en Internet] 2013 [citado 13 de octubre 2014]; 11(9): 1050-1063. Disponible en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356513003133>.
16. Martinot M, Laetitia O, Parisi E. Immunoglobulin deficiency in patients with *Streptococcus pneumoniae* or *Haemophilus influenzae* invasive infections. *International J Infections Diseases* [revista en Internet] 2014 [citado 13 de octubre 2014]; 19: 79-84. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971213003500>.
17. Juhn J. Assesment of the asociation of asthma status with selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. A population- based case- control study. *J Allergy Clin Immunol* [revista en Internet] 2014 [citado 13 de octubre 2014]; 127(2) sup. AB153. Disponible en: <http://www.jacionline.org/article/S0091-6749%2810%2902549-2/abstract>.
18. Yong DF, Chee R, Grimbacher B. Hypogammaglobulinaemia. *Immunol Clin Allergy Clin North Am.* [revista en Internet] 2008 [citado 13 de octubre 2014]; 28(4): 691-713. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18940570>.
19. Kokuina E, Domínguez Álvarez C, Noa Pedroso G, Mártines Rodríguez PA, Kourí Cardella V, Gutierrez Pérez Y et al. Asociación del virus herpes humano 8 y la hiperplasia linfoide nodular difusa del intestino delgado en la inmunodeficiencia variable común. *Rev Cubana Hematol. Inmunol Hemoter.* [revista en Internet] 2009 [citado 13 de octubre 2014]; 25(3): 223-230. Disponible en: <http://doaj.org/toc/aa3a53262f134afb9362b6a6ff3f965b/25>.
20. Lahera Sánchez T. Conexión entre inmunodeficiencia primaria y autoinmunidad. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* [revista en Internet] 2010 [citado 13 de octubre 2014]; 26(1): 210-216. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/hih/vol_26_3_10/hih03310.pdf.
21. Singh K. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmune Reviews* [revista en Internet] 2014 [citado 13 de octubre 2014]; 13(2):163-77. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997213001808>.