

# Deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas normales. Relato de casos

## Antibody deficiency with normal immunoglobulins. Report review

### Orlei Kantor Junior

Médico neumopediatra del PAG-Pediatría. Hospital de Clínicas/ UFPR. Curitiba. PR. Maestro en Pediatría.

Correspondencia: Orlei Kantor Junior. Rua: Nunes Machado 695, Curitiba. PR. 80250-000. Tel./fax: 55(0XX41) 3323-3940

E-mail: orleikantorjr@ufpr.br

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2008;39(4):168-171

### Resumen

**Objetivo.** Relatar 9 casos de deficiencia de anticuerpos para gérmenes encapsulados (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis* y *N. meningitidis*) con inmunoglobulinas normales.

**Métodos.** Evaluación clínica observando los criterios de Fundación Jeffrey-Modell y Cruz Roja Americana para inmunodeficiencias primarias. Evaluación en laboratorio con la investigación de anticuerpos antineumococos.

**Resultados.** Hubo en el grupo estudiado una predominancia de infecciones de vías aéreas superiores y otitis. Las traqueobronquitis y las neumonías fueron frecuentes y hubo un caso de meningitis neumocócica. En 3 pacientes se utilizaron antibióticos profilácticamente y uno de ellos necesitó gammaglobulina.

**Conclusiones.** Llamamos la atención del pediatra sobre esta inmunodeficiencia primaria de anticuerpos, con inmunoglobulinas generalmente normales, que puede explicar el por qué de las infecciones de repetición. La evaluación complementaria para esta deficiencia es laboriosa y costosa, pero importante porque define el diagnóstico y la terapéutica que se utilizará.

**Palabras clave:** inmunodeficiencia primaria, deficiencia de anticuerpos, Fundación Jeffrey-Modell, infección neumocócica, antígenos polisacáridos del neumococo.

### Abstract

**Objective:** To report on 9 cases of antibody deficiency for encapsulated bacteria (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis* e *N. meningitidis*) with normal immunoglobulins.

**Methods:** Clinical evaluation observing the Jeffrey-Modell criteria for primary immunodeficiencies. Laboratory evaluation with research on anti-pneumococcal antibodies.

**Results:** In the group studied, there was a prevalence of infections of the upper respiratory tract, and otitis. Tracheobronchitis and pneumonias were also frequent, and there was one case of pneumococcal meningitis. In 3 patients, antibiotics were used prophylactically, with one requiring gamma globulin.

**Conclusions:** We draw the attention of the pediatrician to this primary antibody immunodeficiency, with generally normal immunoglobulins, which may explain repeated infections in patients. The complementary evaluation for this deficiency is laborious and time-consuming, but important, because it drives the diagnosis and therapy to be used.

**Key words:** primary immunodeficiency, antibody deficiency, Jeffrey-Modell Foundation, pneumococcal infection, pneumococcal polysaccharide antigens.

### Introducción

La deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas normales se caracteriza por: infecciones bacterianas recurrentes; ausencia o disminución de respuesta para la mayoría de los antígenos polisacáridos; niveles séricos normales o hasta un poco disminuidos o elevados de inmunoglobulinas y de subclases de IgG; y pro-

ducción de anticuerpos adecuada ante los antígenos proteicos (sarampión, rubéola, etc.) en individuos mayores de 2 años. Todos los niños menores de 2 años presentan un defecto fisiológico en la respuesta a los antígenos de polisacáridos [1-10]. El diagnóstico clínico se debe basar en los criterios de la Fundación Jeffrey-Modell y la Cruz Roja Americana, puesto que se trata de una de las inmunodeficiencias primarias humorales [1-4,7-13].

**Tabla 1.** Exámenes en laboratorio.

Exámenes	Pacientes/edad																		
	IMS/7	GFG/7			GA/4			EG/3		CAP/9		NAP/5		CHK/9		MLPS/4		JGLPR/5	
FL*	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Igs	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Def. IgA
SIgG	N	N	N	N	Def. IgG4	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
IgE#	112,2	22	3,3	36	18	6,0	326	132	47										
Hem	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
CH50	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Isoh A y B	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	n/r
Rubéola IgG	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

\*FL: fenotipificación de linfocitos. Igs: inmunoglobulinas A, G y M. SIgG: subclases de IgG. IgE: inmunoglobulina E (#UI/ml). Hem: hemograma. CH50: complemento. Isoh A y B: isohemaglutininas anti A y B. Rubéola IgG. N: normal para la edad. n/r: no realizado.

**Tabla 2.** Pacientes con deficiencia de anticuerpos para gérmenes encapsulados.

Paciente/edad	IMS/7			GFG/7			GA/4			EG/3			CAP/9			NAP/5			CHK/9			LPS/4			JGLPR/5
	pre	pos	rel	pre	pos	rel	pre	pos	rel	pre	pos	rel	pre	pos	rel	pre	pos	rel	pre	pos	rel	pre	pos	rel	pos
IgG anti-PS1	2,5	3,7	<4X	0,2	3,4	≥4X	1,0	1,6	<4X	0,2	1,3	≥4X	0,8	4,9	≥4X	1,1	4,8	≥4X	1,1	0,9	<4X	0,7	3,5	<4X	0,7
IgG anti-PS3	0,6	0,7	<4X	0,9	0,8	<4X	0,9	1,0	<4X	0,2	0,2	<4X	1,8	1,7	<4X	0,8	1,3	<4X	2,6	1,3	<4X	0,7	0,8	<4X	0,6
IgG anti-PS5	0,6	3,0	≥4X	0,4	1,7	≥4X	1,5	2,1	<4X	0,3	0,8	<4X	3,0	4,9	<4X	2,1	3,6	<4X	3,6	4,5	<4X	1,0	1,5	<4X	0,9
IgG anti-PS6	0,5	0,6	<4X	11,4	12,9	<4X	1,3	0,9	<4X	0,1	0,2	<4X	1,1	1,1	<4X	4,1	3,7	<4X	2,0	0,7	<4X	0,9	1,4	<4X	0,4
IgG anti-PS9	1,0	3,0	<4X	1,7	1,5	<4X	0,3	0,2	<4X	0,1	0,1	<4X	0,7	1,9	<4X	0,7	5,4	≥4X	0,9	0,4	<4X	0,5	5,2	≥4X	0,3
IgG anti-PS14	2,0	1,8	<4X	6,1	5,4	<4X	3,9	2,7	<4X	1,7	1,8	<4X	1,9	2,2	<4X	0,8	1,7	<4X	0,9	4,0	≥4X	1,9	2,3	<4X	1,4

pre: prevacunación 23-valente. pos: posvacunación 23-valente. rel: relación. ≥4X: mayor o igual a 4X la titulación inicial. <4X: menor de 4X la titulación inicial. [Nota del traductor: X = cantidad de veces]

## Relato de casos

**Caso 1.** IMS, femenino, 7 años, infección de vías aéreas superiores (IVAS) y otitis con otorrea de repetición desde 1 año. Rinitis alérgica tratada con fluticasona/ 2 años. Adenoamigdalectomía y tubos de ventilación. 1 episodio de infección del tracto urinario (ITU). Necesidad de la utilización de antibioticoterapia profiláctica durante 2 años con sulfametoxazol y trimetoprima. Desarrollo ponderoestatural (DPE) en el 2° DP+.

**Caso 2.** GFG, femenino, 7 años, IVAS de repetición desde 1 año con sinusitis agudas infecciosas. 1 episodio de neumonía lobar. DPE en el percentil 50.

**Caso 3.** GA, masculino, 4 años, IVAS de repetición con hiperreactividad de vías aéreas (HRVA/ tos crónica) tras 6 meses de vida. Tratamiento con corticoterapia inhalatoria / 2 años. Anemia ferropriva tratada por 3 meses con mejoramiento clínico y en laboratorio. DPE en el percentil 50.

**Caso 4.** EG, femenino, 3 años, IVAS de repetición desde 1 año con sinusopatías. Meningitis neumocócica. Necesidad

de antibioticoterapia profiláctica con amoxicilina durante 2 años. DPE en el percentil 50.

**Caso 5.** CAP, femenino, 9 años. Prematuridad. IVAS y traqueobronquitis de repetición tras 6 meses. Reflujo gastroesofágico (RGE) tratado hasta 2 años. DPE en el percentil 50.

**Caso 6.** NAP, masculino, 5 años, IVAS con sinusitis y traqueobronquitis de repetición. DPE en el percentil 50.

**Caso 7.** CHK, masculino, 9 años, IVAS de repetición desde 1 año. 2 neumonías. Urticaria, rinitis alérgica y alergia a la proteína de la leche de vaca. DPE en el percentil 50.

**Caso 8.** MLPS, femenino, 4 años, IVAS y otitis de repetición. 3 episodios de sinusitis aguda infecciosa y 6 episodios de traqueobronquitis. RGE tratado hasta 2 años. Rinitis alérgica y alergia a la amoxicilina. Utilización de antibioticoterapia profiláctica durante 1 año con sulfametoxazol y trimetoprima. DPE en el percentil 50.

**Caso 9.** JGLPR, masculino, 5 años, IVAS y sinusitis de re-

petición. Hipertrofia amigdalina obstructiva y rinosinusitis alérgica. Presentó tres neumonías. Bronquiectasias cilíndricas y atelectasias en lóbulos superiores y lóbulos inferiores confirmadas por tomografía de tórax. Se realizó únicamente la fase posvacunación de la investigación de anticuerpos. Presentó deficiencia parcial de IgA. El paciente utiliza 400 mg/ Kg/ dosis de gamaglobulina EV (IGIV) cada 30 días. DPE en el percentil 2° DP+.

## Material y métodos

Se investigaron anticuerpos IgG antineumococo para los serotipos 1 (tipo 1), 3 (tipo 3), 5 (tipo 5), 6B (tipo 26), 9V (tipo 68) y 14 (tipo 14) [1-5,12-14]. Fue utilizado anticuerpo monoclonal y anti-IgG humana. El valor normal prevacunación con la vacuna antineumocócica 23-valente es, al menos, 4 valores mayores o iguales a 1,3 mg/l o 4 veces o más los títulos iniciales en la evaluación posvacunación (**Tabla 2**). En el caso 9 realizó solamente el dosaje posvacunación (**Tabla 2**). El intervalo entre la aplicación de la vacuna y la segunda recolección debe ser de 4 semanas [2,11-16]. En Brasil, es realizado en el Laboratorio de Mucosas / Instituto de Ciencias Biológicas (ICB) / USP / São Paulo. Las inmunoglobulinas IgA, IgM, IgG y IgE fueron realizadas por nefelometría y las subclases de IgG, por inmunodifusión radial (IDR).

## Discusión

Los primeros relatos de inmunodeficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas normales o discretamente disminuidas datan de los años 60. En Londres (1968), Blecher y cols. describieron el caso de una niña con infecciones de repetición que la llevó al óbito a los 17 meses de vida por bronconeumonía. Presentaba inmunoglobulinas normales, isohemaglutininas ausentes y sin respuesta a los antígenos de la *Salmonella typhi* y *S. paratyphi* [6]. En los EE.UU. (1980), Saxon y cols. describieron a un niño de 10 años con infecciones respiratorias de repetición, inmunoglobulinas normales, pero sin respuesta a los antígenos O y H de la fiebre tifoidea y a los del virus de la poliomielitis [1-3,7-9]. Más tarde, Ambrosino y Sorensen describieron la deficiencia de producción de anticuerpos para gérmenes encapsulados (*H. influenza*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Branhamella catarrhalis*) que pueden producir infecciones invasivas [1-3,10,15].

El cuadro clínico puede variar ampliamente. Pueden ser asintomáticos o presentar infecciones de repetición de vías aéreas superiores (IVAS, otitis, laringitis, sinusitis y mastoiditis) e inferiores (bronquitis, neumonías y bronquiectasias). Presentan también diarreas crónicas, giardiasis recurrentes, osteomielitis, sepsis y meningitis [3,4,16-20]. Son pacientes que utilizan exceso de antibióticos profilácticos y curativos y pueden desarrollar resistencia bacteriana. Generalmente son adenoamigdalectomizados y por la baja audición son sometidos a tubos auditi-

vos de ventilación sin mejoramiento del cuadro. La asociación de rinoconjuntivitis alérgica y asma atópica es frecuente y aumenta el riesgo de enfermedad neumocócica invasiva [20]. En nuestra pequeña casuística se observaron cuatro pacientes con atopia / alergia, los casos 1, 7, 8 y 9, y de estos apenas el caso 9 no presentaba IgE total sérica elevada. En el histórico había recibido corticoterapia oral por 5 días previamente al examen. Varios estudios demostraron que esta inmunodeficiencia es estadísticamente superior en indios y esquimales cuando comparada a la población normal [16].

La evaluación en laboratorio consiste en los exámenes para investigación de inmunoglobulinas, anticuerpos y su función (**Tabla 1**) y específicamente la investigación de anticuerpos para gérmenes encapsulados (**Tabla 2**).

En el grupo estudiado, el promedio de seguimiento fue de 4 años (rango: 6 meses - 8 años); 3 pacientes necesitaron antibioterapia profiláctica y uno de ellos necesitó gammaglobulina. Todos los pacientes presentaron DPE normal. Aunque todavía es discutible la eficacia plena, todos los pacientes recibieron, tras el diagnóstico definitivo, la vacuna antineumocócica 7-valente [21]. En otro artículo se examinarán las vacunas 7-valente y 23-valente.

## Conclusión

Llamamos la atención del pediatra sobre esta inmunodeficiencia primaria que podrá explicar casos clínicos de infecciones de repetición o invasivas. El diagnóstico clínico es difícil, por la coexistencia, a veces, de otras inmunodeficiencias asociadas y requerir la realización de una amplia investigación complementaria en el laboratorio.

**Agradecimiento.** Agradezco a los Profesores Cristina Miuki Abe Jacob, Antonio Carlos Pastorino, Cristina Arslanian, Mariana Ocenjo (ICr. y Laboratorio de Mucosas / USP) por las orientaciones recibidas.

## Bibliografía

1. Sorensen RU, Moore C. Immunology in the pediatrician's office. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41(4):691-714
2. Sorensen RU, Moore C. Antibody deficiency syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(6): 1225-52
3. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA. Antibody deficiency in: Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein JA. *Immunologic Disorders in Infants & Children*. Ed. Elsevier Saunders. 5ª edición. 2002. p. 356-426
4. Costa Carvalho BT, Carneiro-Sampaio MM, Solé D, Naspitz C, Leiva LE, Sorensen RU. Transplacental transmission of serotype-specific pneumococcal antibodies in a Brazilian population. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6(1):50-4
5. Ballow M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(4):581-91
6. Blecher TE, Soothill JF, Voyce MA, Walker WH. Antibody deficiency syndrome: a case with normal immunoglobulins levels. *Clin Exp Immunol* 1968; 3:47-56
7. Saxon A, Kobayashi RH, Stevens RH, Singer AD, Stiehm ER, Siegel SC. In vitro analysis of humoral immunity in antibody deficiency with normal

- immunoglobulins. *Clin Immunol Immunopathol* 1980; 17:235-44
8. Ashida ER, Saxon A. Home intravenous immunoglobulin therapy by self-administration. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 6(4):306-9
  9. French MA, Harrison G. Systemic antibody deficiency in patients without serum immunoglobulin deficiency or with selective IgA deficiency. *Clin Exp Immunol* 1984; 56(1):18-22
  10. Ambrosino DM, Siber GR, Chilmonczyk BA, Jernberg JB, Finberg RW. *N Engl J Med* 1987; 316:790-93
  11. Gross S, Blaiss MS, Herrod HG. Role of immunoglobulin subclass and specific antibody determinations in the evaluation of recurrent infection in children. *J Pediatr* 1992; 121:516-22
  12. Sanders LA, Rijkers GT, Kuis W. Defective antipneumococcal polysaccharide antibody response in children with recurrent respiratory tract infections. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 891:110
  13. Zora JA, Silk HJ, Tinkelman DG. Evaluation of postimmunization pneumococcal titers in children with recurrent infections and normal levels of immunoglobulin. *Ann Allergy* 1993; 70:283-8
  14. Hidalgo H, Moore C, Leiva LE, Sorensen RU. Preimmunization and postimmunization pneumococcal antibody titers in children with recurrent infections. *Ann Allergy* 1996; 76:341-6
  15. Sorensen RU, Hidalgo H, Moore C, Leiva LE. Post-immunization pneumococcal antibody titers and IgG subclasses. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22:167-173
  16. Ward J, Brenneman G, Letson GW, Heyward WL. Limited efficacy of a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in Alaska native infants. *New Engl J Med* 1990; 323(20): 1393-1401
  17. Siber GR, Santosham M, Reid R, Thompson C, Almeida-Hill J, Morell A, deLange G, Ketcham JK, Callahan E. Impaired antibody response to Haemophilus influenzae type b polysaccharide and low IgG2 and IgG4 concentrations in Apache children. *New Engl J Med* 1990; 323(20):1387-1392
  18. Moore MR, Hyde TB, Hennessy TW, Parks DJ, Reasonover AL, Harker-Jones M, Gove J, Bruden DL, Rudolph K, Parkinson A, Butler JC, Schuchat A. Impact of a conjugate vaccine on community-wide carriage of non-susceptible Streptococcus pneumoniae in Alaska. *J Infect Dis* 2004; 190: 2031-8
  19. Costa-Carvalho BT, Cocco RR, Rodrigues WM, Colla VA, Sole D, Carneiro-Sampaio MM. Pneumonias de repetição em paciente com deficiência de anticorpos e imunoglobulinas normais. *J Pneumol* 2002; 28(3)155-8
  20. Costa-Carvalho BT, Nagao AT, Arslanian C, Carneiro-Sampaio MM, Nasipitz CK, Sorensen RU, Leiva L, Solé D. Immunological evaluation of allergic respiratory children with recurrent sinusitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16(6):534-8
  21. Oosterhuis-Kafeja F, Beutels P, Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine (1998-2006) Review. *Vaccine* 2007; 25(12):2194-2212