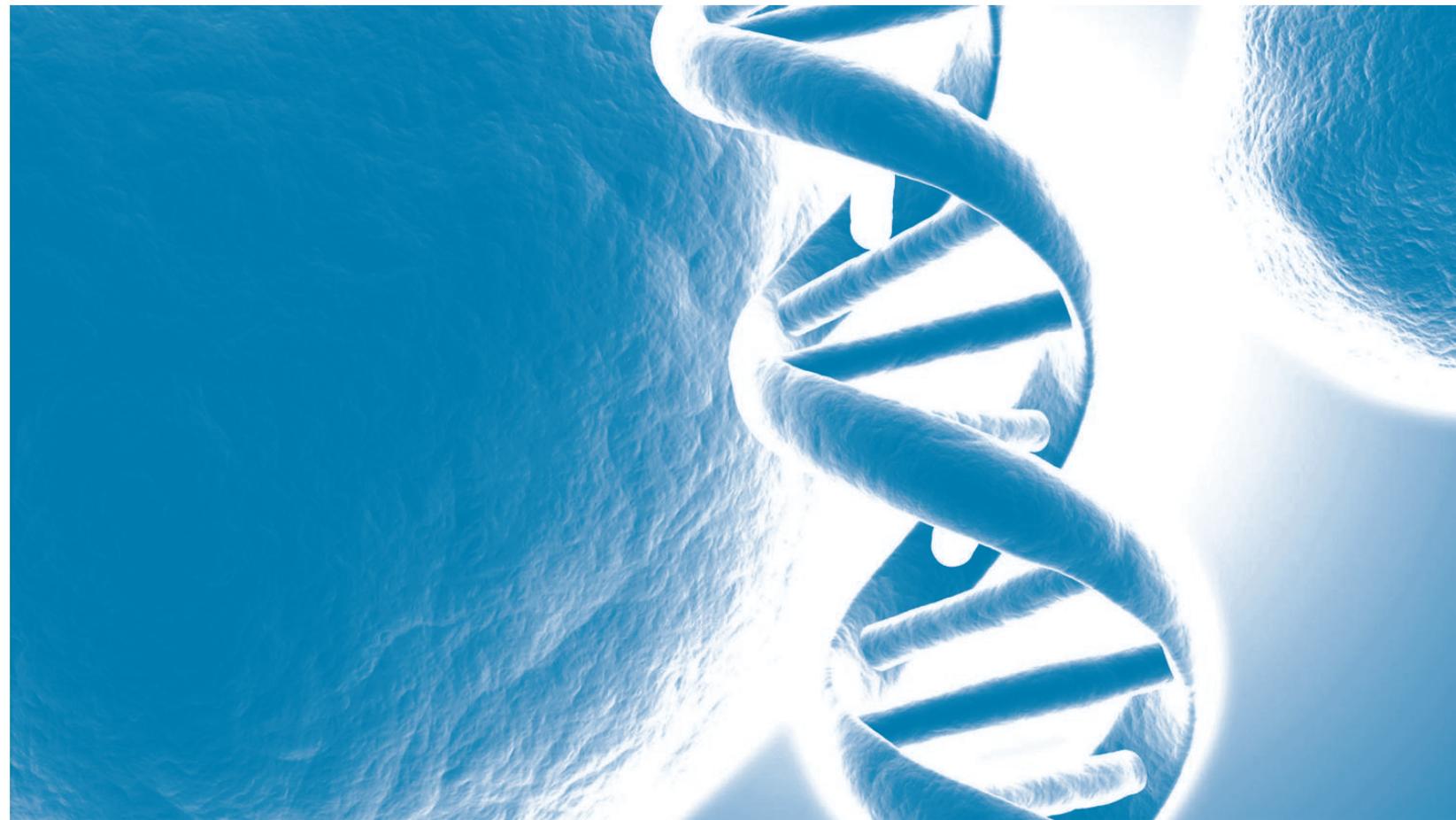




Asociación Española
de Déficit Inmunitarios Primarios
(AEDIP)

GRIFOLS



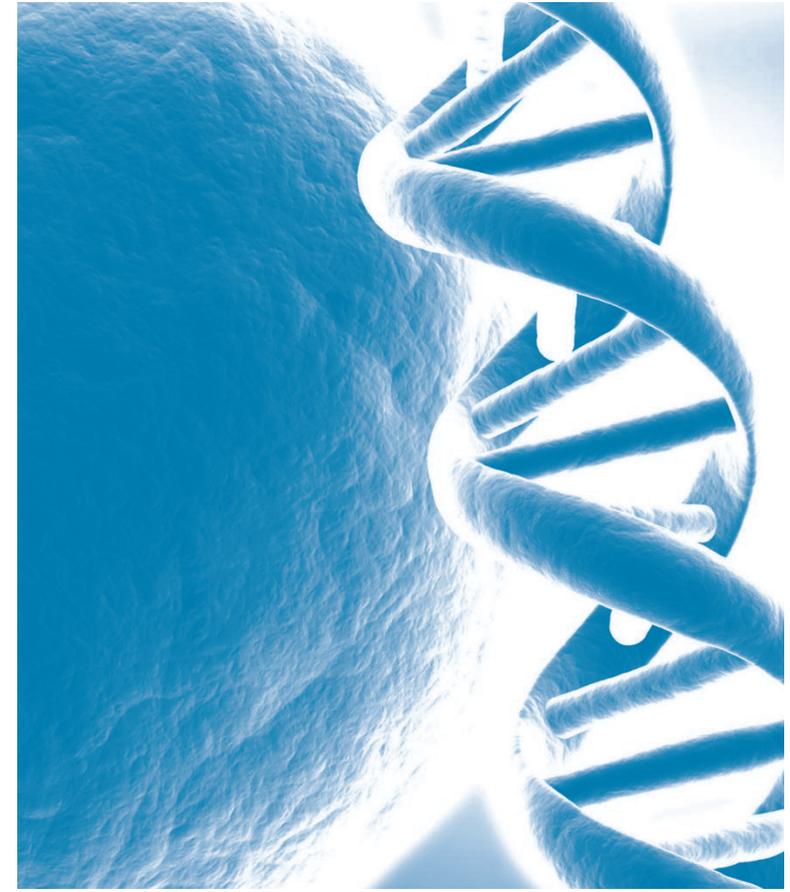
LAS HIPOGAMMAGLOBULINEMIAS

TERESA ESPAÑOL BOREN

PEDIATRA E INMUNÓLOGA | ASESORA MÉDICA DE AEDIP



Asociación Española
de Déficit Inmunitarios Primarios
(AEDIP)



LAS HIPOGAMMAGLOBULINEMIAS

TERESA ESPAÑOL BOREN
PEDIATRA E INMUNÓLOGA | ASESORA MÉDICA DE AEDIP

LAS HIPOGAMMAGLOBULINEMIAS

Autora:

Teresa Español Boren
Pediatra e Inmunóloga
Asesora Médica de AEDIP

PRÓLOGO	05
1. INTRODUCCIÓN	07
El sistema inmunológico	07
¿Qué son las Inmunodeficiencias Primarias (IDP)?	08
¿Qué son las Hipogammaglobulinemias?	08
2. SIGNOS y SÍNTOMAS de las HIPOGAMMAGLOBULINEMIAS	09
Diferentes tipos de Hipogammaglobulinemia	10
3. DIAGNÓSTICO de la HIPOGAMMAGLOBULINEMIA	11
Incidencia en la población	12
4. TRATAMIENTO	12
Dosis	13
Reacciones adversas	13
Otros tratamientos	14
5. VACUNAS Y OTRAS MEDIDAS GENERALES	14
6. ADAPTACIÓN al ENTORNO	15
La familia y la escuela	15
El trabajo y los amigos	15
7. PRINCIPALES NECESIDADES para LLEVAR una VIDA NORMALIZADA	16

PRÓLOGO

Carlos Jiménez Contreras

Presidente de AEDIP

Como Presidente de la Asociación Española de Déficits Inmunitarios, (AEDIP) quiero resaltar que esta Asociación desde su origen el día 20 de diciembre de 1990 siempre ha tenido clara una estrategia que es la de considerar que la mejor forma de servir a los intereses de nuestros socios y pacientes en general de las Inmunodeficiencias, es la de ser un ente proactivo. Esto es, además de ejercer en todo momento el papel de reivindicar ante las administraciones competentes que subsanen las deficiencias del Sistema, que solucionen los innumerables problemas que tenemos todos los pacientes de las IDP's, también hemos asumido un papel activo en la sociedad y hemos querido reivindicar nuestros derechos como es lógico, pero además realizar otro tipo de actividades, como acciones formativas regladas para el personal médico, consultorio online de las IDP's, (el primero y único en España por cierto), divulgación de las enfermedades y edición de publicaciones, como es este libro que tengo el inmenso honor de prologar, "Las Hipogammaglobulinemias".

Esta publicación de la Asociación, cuya autora es la Doctora Teresa Español, (Asesora Médica de AEDIP), y a la que tanto debemos por su labor científica y divulgadora de las IDP's, se encuadra dentro de esta faceta de la Asociación que es la de contribuir en todo aquello que sea posible con nuestra sociedad. No, no vamos a quedarnos de brazos cruzados, vamos a trabajar para contribuir a la mejora en todos los aspectos, para que la vida de las personas afectadas sea una vida mejor.

Las técnicas diagnósticas y las distintas posibilidades terapéuticas han cambiado notablemente en los últimos 20 años y su difusión hace más fácil que la población y los propios médicos sean conscientes de que el diagnóstico y tratamiento temprano son esenciales para conseguir una vida lo más normal posible para la mayoría de pacientes.

La Asociación de pacientes (www.aedip.com) dispone en su página web de una herramienta, un Foro, en el que se pueden realizar consultas y facilitar el acceso apropiado a los especialistas y sus opiniones. Este Foro, como se ha dicho antes es el primero y único que existe en España que permite informar a los pacientes y familiares y cumple una función muy valorada por ellos y por los profesionales.

Por último quiero agradecer a los laboratorios Grifols su contribución para que esta obra pueda editarse y cumplir esa función de divulgación tan necesaria en todos los países de habla hispana donde queremos distribuirlo.

1. INTRODUCCIÓN

El sistema inmunológico

El sistema inmunológico es un conjunto de mecanismos dedicados, entre otras funciones, a reconocer las sustancias extrañas al organismo (como las infecciones, los tumores, etc.), procesarlas y eliminarlas. Es un complejo entramado de células y agrupaciones de las mismas (órganos linfoides como el timo, la médula ósea, los ganglios linfáticos, las amígdalas, y el bazo), distribuidas por todo el organismo (Figura 1) y de proteínas sintetizadas por estas células (como las inmunoglobulinas o anticuerpos, las citocinas, etc.).

Todas las células del sistema inmunitario derivan de los precursores en la Médula ósea y circulan a los tejidos a través de la sangre y los vasos linfáticos. Los linfocitos, parte de las células blancas de la sangre, son las células principales en la respuesta a las infecciones. Los linfocitos B son los precursores de las células plasmáticas que producen las Inmunoglobulinas (Igs) o anticuerpos, y los linfocitos T (Figura 2) actúan contra las células infectadas por virus y gérmenes de vida intracelular (como el bacilo tuberculoso). Otras células importantes son los neutrófilos polinucleares que "captan" y destruyen las bacterias en las puertas de entrada de las infecciones (como las heridas en la piel) y liberan proteínas inflamatorias

Las Igs son de 5 tipos (IgG, IgM, IgA, IgE y IgD) con funciones distintas. La IgG es la más abundante en sangre periférica y tejidos. La mayor parte de los anticuerpos contra las infecciones son de este tipo.

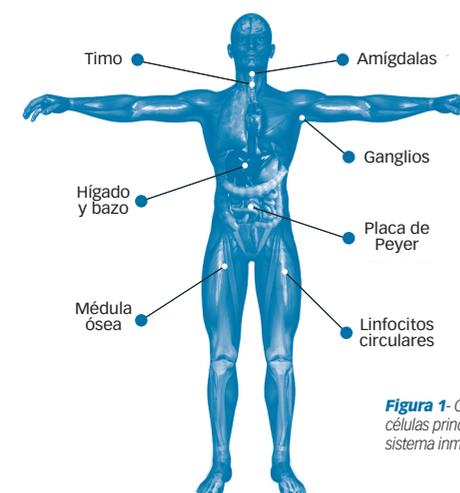


Figura 1. Órganos y células principales del sistema inmunitario

¿Qué son las Inmunodeficiencias primarias (IDP)?

Son enfermedades producidas por defectos de alguno de los mecanismos de la respuesta inmunitaria, con manifestaciones diversas y gravedad variable, según el tipo de defecto molecular responsable. La mayoría de estos defectos son congénitos y en muchos casos hereditarios.

Hay más de 200 tipos diferentes de IDP (1,2) y entre ellas, las más frecuentes son los defectos en la producción de anticuerpos o hipogammaglobulinemias. El Déficit de IgA se diagnostica en 1/700 de la población pero sus síntomas y manifestaciones son habitualmente poco importantes y los valores de IgG son normales, por lo que no precisan tratamiento sustitutivo. Otras IDP son muy poco frecuentes, como la Agammaglobulinemia es de 1/250.000.

En los últimos 25 años se han descrito muchos defectos moleculares responsables de las formas más graves de las IDP y de los mecanismos responsables de la afectación funcional de las células de la respuesta inmunológica. Estos avances han permitido conocer dónde se encuentra el defecto, cómo puede repararse y qué tipo de herencia presenta cada IDP. Así en la Inmunodeficiencia combinada grave (niño "burbuja" ya que precisa un aislamiento en ambiente estéril) y otros defectos de las células T y B, el tratamiento sustitutivo es el trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TPH) procedentes de la Médula ósea, o cordón umbilical, de un donante compatible. Y en las Hipogammaglobulinemias el tratamiento sustitutivo es la administración de gammaglobulinas procedentes de donantes sanos.

¿Qué son las Hipogammaglobulinemias?

Son enfermedades derivadas de la ausencia o disminución notable de la síntesis de Inmunoglobulinas (Ig s) o anticuerpos, lo que da lugar a una mala respuesta frente a las infecciones. Pueden faltar todas las Ig s, como en la Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX), de presentación en hijos varones de madre portadora del defecto o únicamente una de ellas como en el Déficit de IgA.

La ALX se describió y trató en 1952 por el Dr. Bruton y desde entonces los numerosos avances en los estudios moleculares y los efectivos tratamientos actuales, han cambiado de forma evidente el pronóstico de estos pacientes, y se puede realizar el consejo genético familiar.

Procedencia de las células de la respuesta inmunológica

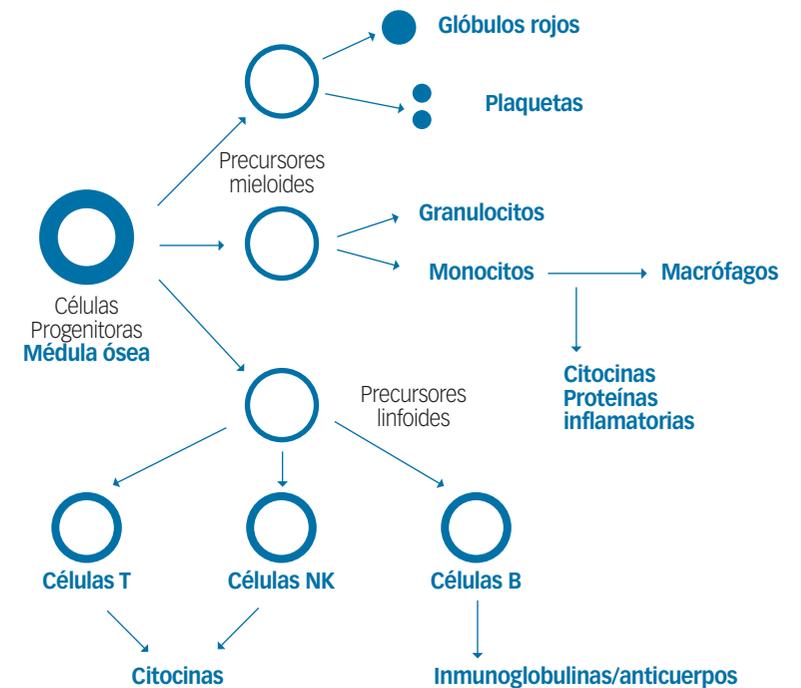


Figura 2 - Todas las células de la respuesta inmunológica derivan de la célula madre hematopoyética

2. SIGNOS y SÍNTOMAS de las HIPOGAMMAGLOBULINEMIAS

Los pacientes que son diagnosticados de Hipogammaglobulinemia tienen una mayor susceptibilidad para presentar infecciones recurrentes y de gravedad variable según el estudio inmunológico y molecular. Las infecciones pueden ser más frecuentes en invierno y afectan las vías respiratorias (neumonías, bronquitis...) y el sistema digestivo (diarrea, malabsorción...) entre otros. Aunque los antibióticos pueden curar los procesos agudos, las infecciones se repiten y son de larga duración. Es muy importante realizar la sospecha diagnóstica lo más pronto posible para iniciar el tratamiento sustitutivo adecuado y evitar secuelas de las infecciones. También presentan fenómenos autoinmunes y tumores en mayor proporción que la población normal.

Diferentes tipos de Hipogammaglobulinemia

Hay diversas formas de hipogammaglobulinemia. El **Déficit aislado de IgA** es la Inmunodeficiencia más frecuente, pero en la mayoría de casos no precisa tratamiento, y aunque los procesos alérgicos o infecciosos no son graves, es conveniente el seguimiento por los pediatras en los primeros años de vida (Tabla).

ENFERMEDAD	CÉLULAS B	INMUNOGLOBULINAS	DEFECTO GENÉTICO	MECANISMO DEFECTUOSO	HERENCIA
Agammaglob. o Enf. de Bruton	Ausentes	Todas muy bajas	Mutaciones en BTK	Def. maduración cel s B	Ligada al cromosoma X
Inmunodeficiencia común variable	Pocas o N	IgG y A muy bajas	Desconocido	Def. colaboración cel s T ζ	15-20% casos familiares
S. Hiper-IgM-LX	Normales	IgG baja, IgM elevada	CD40L en cel s T	Def. señalización del CD40	Ligada al cromosoma X
Otros S. Hiper-IgM	Normales	IgG y A bajas, IgM elevada	Varios defectos moleculares	Defectos señalización cel s B	Autosómica recesiva
Déficit de IgA	Normales	IgG y M normales IgA ausente/muy baja	Desconocido	Desconocido	Algunos casos familiares
Déficit de subclases de la IgG	Normales	Variable/N	Desconocido	Desconocido	Desconocida

La más frecuente que precisa tratamiento substitutivo es la **Inmunodeficiencia común variable (IDCV)**, de presentación a cualquier edad, especialmente en adultos jóvenes (3). Tienen niveles variables de las Ig s y en la mayoría de pacientes se encuentran células B en sangre periférica. Presentan una gran variedad de síntomas (infecciones respiratorias, digestivas, procesos autoinmunes, etc.) que pueden dificultar o retrasar el diagnóstico y dar lugar a bronquiectasias, secundarias a las infecciones respiratorias, o malabsorción intestinal, de difícil curación. No se conoce el defecto genético y se cree que hay defectos de colaboración de las células T.

La **Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX)** o Enfermedad de Bruton afecta a varones (Figura 3) y se diagnostica en los primeros meses de vida, al finalizar el efecto protector de la IgG materna. Pueden presentar infecciones graves respiratorias, digestivas y sepsis. No tienen células B maduras en sangre periférica y todas las Ig s son muy bajas o ausentes, lo que facilita el diagnóstico. Se conoce el defecto molecular responsable de esta IDP y por tanto se puede realizar el consejo genético y detección de portadoras del defecto en familias con esta IDP (4).

El **Síndrome de Hiper IgM**, menos frecuente que las formas anteriores, pero de afectación temprana grave, con infecciones de todo tipo y, en ocasiones por gérmenes oportunistas, especialmente la forma ligada al cromosoma X, con herencia similar a la enfermedad de Bruton (Figura 3). También se conoce el defecto genético que, en las formas ligadas al cromosoma X, se encuentra en las células T (Déficit del

CD40L) por lo que, además del tratamiento con Ig s, se ha de realizar un trasplante compatible (TPH) para substituir las células T defectuosas. Actualmente se puede realizar el consejo genético familiar y el diagnóstico de portadoras.

Hay **otras formas** de Hipogammaglobulinemia con herencia autosómica recesiva y ausencia de células B y Ig s en sangre periférica, y otras en las que la cifra de Ig s no es tan baja, pero no se detectan anticuerpos frente a las infecciones detectadas y las vacunas administradas. Sin embargo, las diferentes formas de Hipogammaglobulinemia, el estudio molecular y la clasificación final, debe realizarse en Centros de referencia

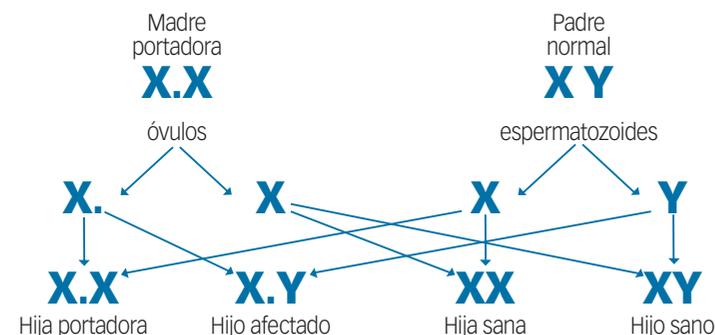


Figura 3 - Herencia ligada al cromosoma X

3. DIAGNÓSTICO de la HIPOGAMMAGLOBULINEMIA

El diagnóstico se realiza, a partir de la sospecha clínica, mediante la determinación de los niveles en sangre de las Ig s (IgG, M y A) y la respuesta a las vacunas que se hayan realizado. También se estudia la presencia o ausencia de células B maduras en sangre periférica, mediante citometría de flujo. En la Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, no hay células B maduras y sí se encuentran en la IDVC y el S. de hiper IgM. La manifestaciones clínicas son precoces en la ALX y el S. de Hiper IgM, pero pueden darse en la segunda o tercera década de la vida en la IDVC con características variables (infecciones, procesos autoinmunes, etc.). El tratamiento substitutivo con Gammaglobulinas (5) es imprescindible para evitar lesiones permanentes en órganos como el pulmón (bronquiectasias) o el intestino (malabsorción).

El Déficit aislado de IgA no presenta, habitualmente, infecciones graves y se asocia especialmente a problemas alérgicos. No se realiza tratamiento substitutivo ya que los niveles de IgG son normales y la respuesta de anticuerpos, en la mayoría de estos pacientes, es normal.

Además del diagnóstico inmunológico es preciso conocer el agente infeccioso responsable de los problemas infecciosos presentes, en muchas ocasiones mediante cultivos o técnicas de Biología molecular, para decidir el tratamiento antibiótico adecuado.

Incidencia en la población

Existen Registros nacionales (en España – REDIP) y Europeos (ver link ESID), así como en Latinoamérica, pero se cree que los casos registrados son solo una parte de los realmente existentes. Muchos casos no se diagnostican y/o no se registran.

Los datos globales nos dicen que la ALX se presenta en, aproximadamente, 1/200-250.000 de la población y la IDVC, más frecuente y posiblemente también menos diagnosticada, es de 1/10-25.000 (según países).

En conjunto las distintas formas de Hipogammaglobulinemia son más del 50% del total de IDP's.

4. TRATAMIENTO

El defecto molecular de las Hipogammaglobulinemias no puede ser reparado en la actualidad, pero sí hay tratamientos substitutivos muy eficaces que permiten llevar una vida casi normal. La administración de Gammaglobulina (GG) es el tratamiento esencial (5) y deben utilizarse dosis adecuadas para mantener los niveles de IgG superiores a 600-700 mg/dl antes de la siguiente dosis y mantener el paciente libre de infecciones. Estas GG s comercializadas proceden de donantes sanos y por tanto tienen los mismos anticuerpos que en la población normal.

Las vías de administración son: la vía endovenosa, la vía subcutánea y la intramuscular. En cada caso la preparación comercial es distinta y no deben utilizarse fuera de las indicaciones previstas.

Dosis

La cantidad de GG a administrar depende del peso del paciente. Habitualmente se indican 400 mg/Kg de peso/cada 3 ó 4 semanas para la utilización ev. Y la misma dosis repartida en 3 ó 4 dosis (una dosis semanal) en la vía subcutánea Pero en cada caso se deben medir los niveles de IgG previa la nueva administración y según sean los niveles deseados, se pueden variar las dosis.

A) Vía endovenosa (ev.)

Es habitualmente la más utilizada. Hay diversos preparados comerciales con resultados similares, si bien hay tolerancias individuales distintas (diferencias en el fraccionamiento y conservantes en cada producto). En general cuando un tipo de GG es bien tolerada por un paciente es preferible no cambiar de producto.

La vida media de estos preparados es de 21 por lo que la administración se realiza cada 3- 4 semanas, pero en ocasiones los niveles alcanzados no son suficientes y mejoran con la misma dosis cada 15 días (especialmente si hay diarrea o infecciones respiratorias crónicas). En la mayoría de países la administración vía ev se realiza en centros hospitalarios, en régimen de hospital de día.

B) Vía subcutánea

Cada día más utilizada. Permite el tratamiento en el domicilio del paciente, a partir de las enseñanzas previas al paciente o a un familiar responsable. Se puede utilizar una bomba de infusión o la presión directa sobre la jeringuilla (método "push") Se consiguen unos niveles más estables y permite en ocasiones, disminuir la dosis total necesaria y son un gran avance en la menor dependencia del paciente del centro hospitalario, menor consumo sanitario y mayor calidad de vida (6).

C) Vía intramuscular

Se limita actualmente a la utilización de preparados con altos niveles de un anticuerpo específico (anti-tétanos, anti-herpes) en casos de infección aguda o prevención de la misma. En ocasiones, y según la dosis que se quiera administrar, fraccionan en dos o mas dosis ya que el dolor local puede ser muy molesto. No se utiliza en los pacientes con hipogammaglobulinemia que precisan tratamiento substitutivo de por vida.

Reacciones adversas

Las GG ev. deben ser administradas a la velocidad descrita según el producto utilizado, para evitar efectos adversos como son las cefaleas, sudoración,

hipotensión, etc. que habitualmente ceden al disminuir la velocidad de infusión. Muy raramente se ha de retirar el tratamiento y cambiar de producto.

Algunos pacientes reciben una pre-medicación que evita los efectos adversos.

En la administración subcutánea los efectos adversos generales son muy escasos y los efectos locales (edema local, enrojecimiento y picor) desaparecen en pocas horas y acostumbran a disminuir en administraciones sucesivas.

Otros tratamientos

Aunque el tratamiento substitutivo con GG reduce el número y gravedad de las infecciones, algunos pacientes con lesiones previas por diagnóstico tardío (especialmente en la IDVC) pueden precisar de tandas de antibióticos para controlar las infecciones agudas, antiinflamatorios para reducir las secreciones y/o "inmunosupresores" en casos que se demuestre, mediante biopsia, una infiltración linfocitaria "excesiva".

Es muy importante conocer el agente causal (mediante cultivo del esputo) para la correcta selección del antibiótico (7). También, en estos casos, se utilizan antiinflamatorios y/o broncodilatadores para ayudar a la eliminación de las mucosidades. La fisioterapia respiratoria es una gran ayuda en esta tarea.

5. VACUNAS Y OTRAS MEDIDAS GENERALES

En principio los pacientes con defectos en la síntesis de anticuerpos no responden a las vacunas, por lo que no es posible determinar la efectividad de las mismas. Y el tratamiento con GG aporta los anticuerpos que tiene la población donante normal.

En cualquier caso se deberían utilizar SIEMPRE vacunas de gérmenes muertos. Delante de situaciones puntuales (como los viajes) se debe consultar al especialista para dar una orientación personalizada .

Medidas generales:

- Alimentación. Es muy importante tener hábitos alimentarios sanos y equilibrados, con aporte suficiente según el grado de actividad en cada

momento. La respuesta inmunológica requiere mucha energía para su correcta realización. Es por tanto necesario un aporte calórico y vitamínico adecuado.

- Higiene. Los principios generales necesarios en la población general son todavía más necesarios en los pacientes con IDP. Se deben evitar los contactos con personas infectadas y las aglomeraciones, limpiar los juguetes de los niños, etc. Es muy importante curar y limpiar bien las heridas y cuidar la higiene bucal.
- Actividades de recreo y ocio. La participación en actividades lúdicas y deportivas propias de la edad han de ser potenciadas por los padres, siempre que no sean ejercicios violentos, con riesgo de heridas, bruscos cambios de temperatura, o excesivo consumo de energía.
- Ayuda psicológica. En ocasiones en necesaria la ayuda psicológica en los niños o sus padres y en los adultos con una IDP. Aceptar una enfermedad crónica y las limitaciones del tratamiento no es fácil, y en adolescentes pueden causar su rechazo.

6. ADAPTACIÓN al ENTORNO

Las enfermedades crónicas tienen repercusión en la esfera social y familiar que rodea a las personas afectadas. En muchas ocasiones se precisa la colaboración de otros especialistas (psicólogos, asistente social, etc)

La familia y la escuela

Es importante que la familia tenga una actitud positiva delante de las situaciones difíciles que pueden presentarse en el curso de la vida. Se ha de aprender a vivir con las limitaciones que puedan darse en las vacaciones, salidas largas, etc.

El niño puede asistir a la guardería para convivir con otros niños, siempre que esta tenga unas medidas higiénicas adecuadas. Evidentemente el niño ha de ir a la escuela y los educadores deben conocer los posibles problemas que plantea este diagnóstico.

El trabajo y los amigos

Se han de compaginar los requerimientos del trabajo con una vida lo más saludable posible. La pareja y los amigos han de conocer también el diagnóstico para no incrementar riesgos innecesarios.

Los tratamientos y seguimientos médicos actuales hacen que la mayoría de pacientes puedan tener una calidad de vida muy buena. Las Asociaciones de pacientes y los contactos entre jóvenes en las redes sociales, pueden ayudar a incorporar los problemas individuales al conjunto de la sociedad.

7. PRINCIPALES NECESIDADES para LLEVAR una VIDA NORMALIZADA

El período escolar en los niños es fundamental para su desarrollo físico y mental. Y las desventajas que puedan surgir de los periodos de ausencia por infección aguda o los tratamientos deben ser conocidos y compensados por los profesores.

Las diversas fases del crecimiento del niño/adolescente precisan de ayuda distinta y la aceptación de una enfermedad crónica puede ser muy difícil en una familia; las relaciones con los hermanos sanos pueden dar lugar a celos por la "injusticia" que supone la enfermedad.

El desconocimiento de la población general sobre estas enfermedades minoritarias debe ser facilitado mediante difusión de las características de la misma y las diferencias con otras patologías.

Los tratamientos actuales a domicilio con la GG subcutánea, pueden facilitar la normalización de las actividades y el auto-control por el propio enfermo de sus necesidades. En otros casos la obtención de un horario flexible para la administración e.v. facilita también esta normalización.

Actualmente se conocen bastantes defectos moleculares responsables de las Hipogammaglobulinemias y otras IDP. El consejo genético familiar es esencial (8) y se deben conocer todas las posibilidades de transmisión de las mismas y los mecanismos diagnósticos adecuados en caso de embarazo.

Bibliografía

- 1.- Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL et al. *Front Immunol* 2014; 2:54.
- 2.- Primary immunodeficiencies. Notarangelo LD. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S182-94
- 3.- New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. Ameratunga R 2013; 174:2013-211.
- 4.- Clinical consequences of defects in B-cell development. Vale AM, Schroeder HW Jr. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Apr;125(4):778-87
- 5.- Intravenous immunoglobulins in immunodeficiencies: more than mere replacement therapy. Kaveri SV et al. *Clin Exp Immunol*. 2011 Jun;164 Suppl 2:2-5. Review.
- 6.- Efficacy and safety of home-based subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary immunodeficiencies. M. Borte et al. *Clin Exp Immunol*. 2011;164:357-364
- 7.- Update on the treatment of primary immunodeficiencies. García JM, Español T, Gurbindo MD, Casas C C. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007; 35(5):184-92. Review.
- 8.- Is it necessary to identify molecular defects in primary immunodeficiency disease? LD. Notarangelo and R Sorensen, *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:1069-1073

Links (con información y otros libritos sobre IDP's):

www.aedip.com

www.esid.org

www.ipopi.org

www.primaryimmune.org