DEFICIENCIA DE ANTICUERPOS ESPECÍFICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIONES RESPIRATORIAS RECURRENTE

SPECIFIC ANTIBODY DEFICIENCY IN PEDIATRIC PATIENTS WITH RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS

Dra. Pamela Morales M.¹, Dra. Sara Concha G.²

¹ Inmunóloga y Reumatóloga Pediátrica / Profesor Asistente Adjunto
Departamento de Enfermedades Infecciosas, Inmunología y Reumatología Pediátrica
Pontificia Universidad Católica de Chile

² Residente de Subespecialidad Inmunología, Alergia y Reumatología Pediátrica.
Pontificia Universidad Católica de Chile.

ABSTRACT

One of the most frequent consultations in pediatric immunology corresponds to patients with recurrent respiratory infections. The most frequent clinical conditions for what they consult are recurrent viral infections, recurrent acute otitis media, recurrent sinusitis and recurrent pneumonia. Approximately 10% of patients who consult for these conditions may have a specific antibody deficiency. Specific antibody deficiency is a type of primary immunodeficiency, which is classified within the humoral deficit group, where there is a failure in the immune response for polysaccharide antigens with normal immunoglobulin levels. The diagnosis must be made since 2 years old, when the immune system acquires the ability to present a humoral response to polysaccharide antigens. In an undetermined percentage of patients, the specific antibody deficit can be resolved with the maturity of the immune system and there are patients who require prolonged treatment with antibiotic prophylaxis and gamma globulin.

Key Words: antibodies deficiency, pneumonia, respiratory tract infection.

RESUMEN

Una de las consultas más frecuentes en inmunología pediátrica corresponde a pacientes con infecciones respiratorias recurrentes. Los cuadros clínicos más frecuentes por lo que consultan son infecciones virales recurrentes, otitis media aguda recurrente, sinusitis recurrente y neumonía recurrente. Aproximadamente el 10% de los pacientes que consultan por estos cuadros puede presentar una deficiencia de anticuerpos específica. La deficiencia anticuerpo específica es un tipo de inmunodeficiencia primaria, que se clasifica dentro del grupo de déficit humorales, en donde existe una falla en la respuesta inmune para antígenos polisacáridos con niveles de inmunoglobulinas normales. El diagnóstico se debe realizar después de los 2 años que es cuando el sistema inmune adquiere la capacidad de presentar respuesta humoral a antígenos polisacáridos. En un porcentaje no determinado de pacientes, el déficit de anticuerpos específicos se puede resolver con la madurez del sistema inmunológico y existen pacientes que requieren tratamiento prolongado con profilaxis antibiótica y gammaglobulina.

Palabras clave: anticuerpos, neumonía, infecciones recurrentes.

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de anticuerpos específicos (DAE) se define como la incapacidad de tener respuesta inmunológica mediada por anticuerpos a la administración de vacuna neumocócica polisacárida, con niveles de inmunoglobulinas normales (1). Se ha descrito que entre 7-19% de los pacientes con infecciones recurrentes presentan DAE. Dependiendo de las distintas series (2-3) los pacientes con DAE presentan con mayor frecuencia infecciones como: sinusitis, otitis media aguda y neumonía (4).

Debido a que la respuesta inmunológica a antígenos

polisacáridos se genera posterior a los 2 años de vida, la vacuna neumocócica no conjugada se debe administrar después de los 2 años, y recién posterior a la administración de la vacuna o posterior a una infección neumocócica, invasiva podemos medir respuesta y realizar el diagnóstico de DAE. Además es importante recordar que lo que se está midiendo es una respuesta linfocito T independiente, esto significa que el antígeno es presentado en forma directa al linfocito B y no se requiere la presencia del linfocito T para generar anticuerpos. En la actualidad en nuestro país existe vacunación por programa a los 2,4 y 12 meses con vacuna neumocócica conjugada contra 13 serotipos, implementada en forma programática desde el año 2017 para todo Chile, lo que induce una respuesta T- dependiente.

A continuación detallaremos los pasos a seguir para realizar un diagnóstico adecuado de DAE y además revisaremos el manejo de esta enfermedad con la evidencia disponible.

Correspondencia:

Dra. Pamela Morales M
pmoralesmatamala@gmail.com

EVALUACIÓN INMUNOLÓGICA EN PACIENTES CON INFECCIONES RECURRENTE

Las infecciones recurrentes son una causa frecuente de consulta en inmunología, la mayoría corresponde a pacientes con cuadros respiratorios altos en pacientes menores de 4 años. Se debe destacar que un paciente sano sin ninguna deficiencia inmunológica puede presentar en promedio 8 (hasta 12) episodios respiratorios virales en el año, lo que se encuentra dentro de la normalidad. Se debe realizar la historia clínica detallada de los cuadros infecciosos que ha presentado y la gravedad que han tenido para orientar de la mejor forma posible los exámenes y no solicitar estudio de laboratorio muy costosos que no vayan a cumplir ningún rol en nuestros pacientes.

Además se deben considerar algunos antecedentes en la historia del paciente como asma, rinitis alérgica y otra manifestación de atopía como dermatitis atópica y debemos solicitar el calendario de vacunación para ver el número de dosis de vacuna neumocócica conjugada.

Para poder realizar la evaluación de un paciente con sospecha de DAE se debe consultar en forma dirigida por antecedentes y número de episodios de: otitis media aguda

(OMA), sinusitis, neumonía bacteriana y neumonía complicada. Si los episodios descritos corresponden a más de 3 OMA en un año, 2 sinusitis en un año, 2 neumonías bacterianas y 1 neumonía complicada, el paciente requiere evaluación inmunológica. Se debe considerar que cualquiera de estos cuadros constituye un alerta para realizar estudio inmunológico. En estos pacientes se solicita habitualmente recuento de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgE total), activación hemolítica del complemento (CH50), subpoblaciones linfocitarias y anticuerpos antineumococo (5).

TÉCNICAS DE MEDICIÓN DE ANTICUERPOS ANTINEUMOCOCO

Actualmente existen dos técnicas para realizar el estudio de anticuerpos antineumococo: ELISA y Luminex. El método más utilizado corresponde a World Health Organization ELISA test (WHO ELISA), inicialmente se encontraba disponible para realizar 7 serotipos de neumococo, actualmente está disponible para los 23 serotipos que cubre la vacuna polisacárida. En Chile se encuentra disponible para la medición de los 13 serotipos que comprende la vacuna neumocócica conjugada Prevenar13® (Tabla 1).

Tabla 1. Categorización de la HP (Hipertensión Pulmonar) por Ecocardiograma: probabilidad de la HP según el valor de la regurgitación tricuspídea y la presencia de signos indirectos de HP.

Serotipo	Vacuna polisacárida 23	Vacuna conjugada 13
1	X	X
2	X	
3	X	X
4	X	X
5	X	X
6A		X
6B	X	X
7F	X	X
8	X	
9N	X	
9V	X	X
10A	X	
11A	X	
12F	X	
14	X	X
15B	X	
17F	X	
18C	X	X
19A	X	X
19F	X	X
20	X	
22F	X	
23F	x	X
33F	X	

Los anticuerpos medidos por ELISA se expresan en $\mu\text{g/ml}$ y detecta hasta niveles de $0.35 \mu\text{g/ml}$. Actualmente se consideran niveles protectores sobre $1.3 \mu\text{g/ml}$ (1). Se ha descrito estudios en población sana que utilizando niveles de $1.3 \mu\text{g/ml}$ hasta un 30% de la población sana cumple criterios de DAE, en este estudio en particular utilizan dos técnicas para la medición de anticuerpos y ellos proponen que utilizar el P5 de cada serotipo, que habitualmente es menor a $1 \mu\text{g/ml}$, podría ser más adecuado para realizar el diagnóstico de DEA (6). Sin embargo, las guías todavía consideran los niveles protectores de $1.3 \mu\text{g/ml}$ en un cierto porcentaje de los serotipos para definición de la enfermedad.

Actualmente algunos centros en el extranjero utilizan Luminex para la determinación de anticuerpos antineumococo, técnica que se caracteriza por la detección de múltiples proteínas en la misma (1). Esta técnica presenta algunas ventajas en comparación con ELISA como: requerimiento de muestras más pequeñas, realiza en forma simultánea los 23 serotipos y menor costo, sin embargo dentro de las dificultades es que cada centro debe definir sus rangos y todavía la correlación con ELISA no es perfecta. (1)

DIAGNÓSTICO DE DEFICIENCIA ESPECÍFICA DE ANTICUERPOS

El diagnóstico de DAE se realiza en pacientes mayores de 2 años con recuento de inmunoglobulinas normales, que no presentan respuesta a vacuna polisacárida 4 semanas posteriores a su administración. Se deben encontrar normales los niveles de IgG y subclases de IgG.

Antes de realizar el diagnóstico de DAE debemos definir que se considera como respuesta normal a la vacuna polisacárida. Para esto es necesario tener claro los siguientes factores (1):

- 1.- Se considera respuesta adecuada a vacuna polisacárida aumento de título por sobre $1.3 \mu\text{g/ml}$.
- 2.- Si el paciente tiene un examen de anticuerpos antineumococo previo a la vacunación, se considera que tuvo respuesta a vacuna cuando ha duplicado el título de anticuerpo para el serotipo específico. Si en el primer examen los títulos eran muy elevados no se deben considerar en el análisis posterior.
- 3.- De acuerdo a la edad se deben considerar distintos porcentajes de anticuerpos en rango protector para poder determinar una respuesta adecuada. Si el paciente es mayor de 6 años, se considera como respuesta adecuada, que presente al menos el 70% de los serotipos estudiados en niveles protectores y si el paciente es menor de 6 años debe tener al menos el 50% de los serotipos en rango protector.

Considerando los rangos normales de respuesta a vacuna polisacárida podemos realizar el diagnóstico de DAE, sin embargo debemos considerar actualmente otro factor en los pacientes que han recibido vacuna neumocócica conjugada. En estos pacientes se debería solicitar medición de anticuerpos antineumococo previo a vacunación con vacuna neumocócica polisacárida, para así asegurarse que después de la vacuna se está evaluando solo respuesta T-independiente. Es posible encontrar varios de los serotipos incluidos en la vacuna

polisacárida dentro de rango protector pero, esto no descarta que el paciente tenga una DAE, ya que post vacuna buscamos evaluar la respuesta T-independiente. Para esto sirve considerar los serotipos no incluidos en la vacuna neumocócica conjugada (Tabla 1). La medición única posterior a vacunación con vacuna polisacárida podría ser considerado en pacientes que no han recibido vacunación con neumocócica conjugada, pero en los pacientes que recibieron esquema de vacunación con conjugada se debería realizar medición pre y post vacunación para evaluar el aumento del título del anticuerpo. Sin embargo en nuestro país es muchas veces realizado solo post vacunación debido al alto costo del examen.

Considerando los elementos anteriores es posible definir distintos criterios para diagnóstico y severidad dependiendo de la edad de los pacientes. Se definen dos grupos: los menores de 6 años y los mayores de 6 años y para cada grupo etario se define deficiencia leve, moderada y severa (menos de dos serotipos en título protector). Además se define un grupo con falla de memoria. (Tabla 2) (1-7).

En un paciente que presenta respuesta adecuada posterior a vacunación con neumocócica polisacárida, se deben medir nuevamente niveles de anticuerpos específicos para neumococo 6 meses posterior a la vacunación, ya que existe un grupo de pacientes que responde en forma transitoria a la vacuna y luego los niveles protectores caen nuevamente, esto traduce una falla de memoria inmunológica para el desarrollo de estos anticuerpos. Se debe considerar el control de los anticuerpos en pacientes que antes de los 6 meses comienzan nuevamente con cuadros infecciosos invasivos.

Es necesario recordar que la solicitud de la medición de anticuerpos antineumococo, también se realiza en pacientes con sospechas de otras inmunodeficiencias, ya que la medición de estos anticuerpos entrega información acerca del estado funcional de nuestro sistema inmunológico, lo que es necesario en la evaluación de inmunodeficiencias primarias como: inmunodeficiencia común variable, hipogamaglobulinemia, ataxia telangiectasia, entre otras (8).

SEGUIMIENTO Y MANEJO DE PACIENTES CON DEFICIENCIA DE ANTICUERPOS ESPECÍFICOS

Para el manejo de pacientes con DAE se han definido 3 conductas: vacunación con vacuna neumocócica conjugada en aquellos pacientes que no la han recibido, profilaxis antibiótica y uso de gammaglobulina mensual. Estas 3 conductas se pueden utilizar en forma combinada o ir escalando por etapas según la evolución del paciente.

La conducta más validada en estos pacientes es el uso de profilaxis antibiótica con amoxicilina, azitromicina o cotrimoxazol (9-10-). Los pacientes dependiendo de la clínica pueden requerir en forma permanente profilaxis antibiótica por al menos un año, debiendo considerar el uso de antibióticos por un periodo más corto, dependiendo la temporalidad de los síntomas, ya que hay pacientes que solo presentan cuadros infecciosos en el periodo de otoño-invierno cuando se produce la mayor cantidad de infecciones respiratorias agudas. La vacunación con neumocócica conjugada se realiza en pacientes que no han

Tabla 2. Severidad de deficiencia de anticuerpos específicos.

Fenotipo*	Respuesta a vacuna polisacárida	
	Menor de 6 años	Mayor de 6 años
Leve	Con respuesta en más del 50% de los serotipos	Con respuesta en más 70% de los serotipos
Moderada	Menos de 50% de serotipos con valores protectores	Menos de 70% de serotipos con valores protectores
Severa	≤ 2 títulos protectores	≤ 2 títulos protectores
Falla de memoria	Pérdida de respuesta adecuada 6 meses post vacunación.* *	Pérdida de respuesta adecuada 6 meses post vacunación.* *

*Todos deben tener antecedentes de infecciones recurrentes

**Se considera pérdida de respuesta cuando presenta menos de 50% de serotipos con títulos en valores protectores para los menores de 6 años y menos del 70% de los serotipos con títulos en valores protectores para los mayores de 6 años.(8)

recibido previamente este esquema de vacunación y se puede administrar una dosis en pacientes que han recibido esquema completo al año de vida, esta medida está relacionada con que la inmunogenicidad de la vacuna ayuda a proteger al paciente de infecciones neumocócicas invasivas y ayuda a mantener memoria inmunológica. La vacuna debe ser administrada 8 semanas posteriores a la vacunación con vacuna neumocócica polisacárida. La revacunación con polisacárida se debe realizar 5 años después de administrada la primera dosis (7).

En pacientes con mala evolución, que a pesar de profilaxis antibiótica adecuada y esquema de vacunación adecuado continúan con cuadros infecciosos rino-sinusales, otitis media aguda a repetición, neumonía u otro tipo de infecciones invasivas, se recomienda uso de gamaglobulina en dosis de suplementación. Se puede administrar en forma mensual por vía endovenosa (400 -600 mg/kg cada 3-4 semanas) o semanalmente por vía subcutánea 100mg/kg. El uso de gamaglobulina no ha sido estudiado en forma prospectiva en pacientes con esta patología, pero en distintas series con evaluación retrospectiva ha demostrado disminución en el número de infecciones (9).

Además del manejo específico debemos considerar el manejo de otros factores que pueden contribuir a la sobreinfección bacteriana: optimizar el manejo del asma, rinitis alérgica y sinusitis crónica, uso precoz de antibiótico si hay sospecha de posible infección y evaluar factores ambientales como tabaquismo y asistencia a jardín infantil (1-6).

Aún no es posible determinar cuáles son los pacientes que se van a recuperar de la DAE, en las distintas series se han reportado pacientes con resolución espontánea, en los que su sistema inmunológico ha madurado y comienza a presentar respuesta a antígenos polisacáridos. Esto se relaciona con la diferencia que se puede presentar en el desarrollo de esta

respuesta inmune T-independiente, ya que algunos pacientes pueden tener respuesta muy precoz a este tipo de antígeno antes de los dos años de vida y otros requieren más años para desarrollarla (2). También se ha observado que la respuesta depende del serotipo de neumococo involucrado, presentando algunos serotipos respuesta más precoz que otros. Una serie descrita en Finlandia muestra que de los 8 pacientes en seguimiento diagnosticados con DAE, cinco presentaban buena respuesta a vacuna en un periodo de 3.8 años de seguimiento, periodo en que recibieron nuevamente una dosis de vacuna neumocócica (4). Por el contrario hay pacientes que requieren manejo con profilaxis antibiótica por muchos años y eventual requerimiento de gamaglobulina mensual (2).

CONCLUSIÓN

Es relevante considerar dentro del estudio de pacientes con enfermedades respiratorias recurrentes, principalmente, otitis media aguda, sinusitis recurrente y neumonía recurrente, el diagnóstico de DAE. Para lo que se debe realizar el estudio de anticuerpos específicos antes y cuatro semanas después de la vacunación con vacuna polisacárida en niños mayores de dos años.

El déficit de anticuerpos específicos se puede resolver con la madurez del sistema inmunológico y existen pacientes que requieren tratamiento prolongado con profilaxis antibiótica y gamaglobulina.

En Chile es necesario aumentar el número de serotipos estudiados en el examen para poder evaluar en su totalidad la respuesta a vacuna neumocócica polisacárida, por el momento podemos estudiar 13 serotipos que nos orientan al diagnóstico, por lo que es necesario siempre correlacionar con la clínica de cada paciente.

REFERENCIAS

1. Sorensen RU, Edgar D. Specific Antibody Deficiencies in Clinical Practice. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:801-8.
2. Sorensen RU, Leiva LE, Javier FC III et al. Influence of age on the response to *Sterptococcus pneumonia* vaccine in patients with recurrent infections and normal immunoglobulin concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:215-21.
3. Bossuyt X, Borgers H, Moens L, Verbinnnen B, Meyts I. Age-dependent antibody response to pneumococcal polysaccharides. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:1079-80.
4. Ruuskanen O, Nurkka A, Helminen M, Viljanen M.K, Käythy H, Kainulainen L, Specific Antibody Deficiency in children with recurrent respiratory infections: a controlled study with follow-up. *Clinical and experimental Immunology*, 172:238-244.
5. Oliveira et al Specific antibody deficiency in children with recurrent respiratory infections: a controlled study with follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S297-305
6. Schaballie H, Bosh B, Schrijvers R, Proesmans M, De Boeck K, et al. Fifth Percentile Cutoff Values for Antipneumococcal Polysaccharide and Anti-Salmonella typhi Vi IgG Describe a Normal Polysaccharide Response. *Frontiers in Immunology* May 2017;8:546.
7. Perez E, Bonilla FA, Orange JS, Ballou M, Specific Antibody Deficiency: Controversies in Diagnosis and Management. *Frontiers in Immunology*, May 2017 8; 586(8) Bonilla FA, Khan DA, Ballas Z, et al. Practice parameter for diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1186-205
8. Fried A., Bonilla FA. Pathogenesis Diagnosis and Management of Primary Antibody Deficiency and Infections. *Clin Microbiol Rev* 2009 22;3:396-414
9. Edgar J, Richter A, Huisson A, Kumararatne D, Baxendale H, Bethune C, et al. Prescribing Immunoglobulin replacement therapy for patient with non.-classical and secondary antibody deficiency: an analysis of the practice of clinical immunologist in the UK and Republic of Ireland. *J Clin Immunol* 2018;38:2014-13