

Demostración de producción deficiente de anticuerpos específicos en una paciente con déficit selectivo de IgA utilizando la vacuna polisacárida contra *Salmonella typhi*

Daniel E Pleguezuelo¹
Carla Gianelli²

¹ Servicio de Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

² Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

RESUMEN

La deficiencia selectiva de IgA es la inmunodeficiencia con mayor prevalencia en todo el mundo, con manifestación desde asintomática hasta infecciones repetidas en las mucosas. Entre los pacientes sintomáticos, algunos muestran progresión a inmunodeficiencia común variable. Describimos el caso de una paciente española de 22 años de edad, con diagnóstico de deficiencia selectiva de IgA, con normalidad en el resto de isotipos y un largo antecedente personal de bronquitis de repetición, varios episodios de neumonía y bronquiectasias bilaterales. En el estudio realizado observamos respuesta óptima tras la vacunación contra el toxoide tetánico, respuesta disminuida a la vacuna neumocócica polisacárida de 23 serotipos y ausencia de respuesta a la vacuna polisacárida de *Salmonella typhi*. La administración de la vacuna contra *Salmonella typhi* permitió demostrar producción deficiente de anticuerpos específicos en una paciente inicialmente diagnosticada como deficiencia selectiva de IgA.

Palabras clave: deficiencia de producción de anticuerpos específicos, *Salmonella typhi*, vacunación.

Salmonella typhi vaccination response study reveals defective antibody production selective IgA deficiency patient

ABSTRACT

Selective IgA deficiency (SIgAD) is the most prevalent immunodeficiency worldwide, progressing to common variable immunodeficiency only in few reported cases. We report the case of a Spanish female aged 22 and diagnosed of selective IgA deficiency, a long history of bronchitis, several episodes of pneumonia, bilateral bronchiectasis, normal IgG, IgM, IgG subclasses, and detectable pre-vaccination IgG antibodies against tetanus toxoid and *Streptococcus pneumoniae*. She was evaluated in our clinic in order to rule out common variable immunodeficiency.

Recibido: 21 de mayo 2015

Aceptado: 23 de septiembre 2015

Correspondencia: Dr. Daniel E Pleguezuelo
Hospital Universitario 12 de Octubre
Avenida de Córdoba s/n
28047 Madrid, España
dpleguezuelo@salud.madrid.org

Este artículo debe citarse como

Pleguezuelo DE, Gianelli C. Demostración de producción deficiente de anticuerpos específicos en una paciente con déficit selectivo de IgA utilizando la vacuna polisacárida contra *Salmonella typhi*. Revista Alergia México 2015;62:318-322.

We observed good antibody response to tetanus toxoid, absence of circulating switched memory B cells, decreased response to pneumococcal polysaccharide antigens and a lack of response to *Salmonella typhi* vaccine. Most SIgAD patients presents with upper respiratory tract infections or mild diarrhea. Those with lower tract infections, pneumonia or untreatable diarrhea should follow B-cell subpopulations' study and antibody response to vaccines. Absence of response to *Salmonella typhi* vaccine allowed us to expose the defective antibody production.

Key words: antibody deficiency syndrome, *Salmonella typhi*, vaccination.

ANTECEDENTES

La deficiencia selectiva de IgA es la inmunodeficiencia con mayor prevalencia en todo el mundo, con manifestación clínica amplia, que varía de las formas asintomáticas identificadas como hallazgo de laboratorio en el marco de un estudio clínico por causas no relacionadas con la inmunodeficiencia, hasta formas más llamativas que cursan con infecciones de repetición en las mucosas y que habitualmente son: sinusitis, otitis e infecciones de las vías respiratorias y digestivas,¹ con sólo algunos pacientes con progresión a inmunodeficiencia común variable.²

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 22 años de edad, de raza caucásica, nacida en España, que se envió a la consulta de Inmunología, luego de evaluarla en el servicio de Neumología por padecer tos crónica y productiva, con esputos purulentos diarios, detección de deficiencia selectiva de IgA en suero y bronquiectasias basales bilaterales por tomografía computada de alta resolución.

La paciente no refirió antecedentes familiares de inmunodeficiencia ni consanguinidad, con antecedentes personales que no mostraban datos de interés clínico, hasta los tres años de edad,

cuando padeció un cuadro de neumonía. Se vacunó de acuerdo con el calendario de vacunas habitual en España para su edad, que incluyó las vacunas contra el virus de la hepatitis B y el toxoide tetánico.

Cuando llegó a nuestra consulta refirió que desde hacía cuatro años padecía una media de seis procesos infecciosos de las vías respiratorias bajas, distribuidos a lo largo del año, sin alivio durante los meses de verano. La mayor parte de estos procesos se diagnosticaron como bronquitis y requirieron la administración de antibióticos. El curso tórpido de la paciente, junto con la evolución de bronquiectasias bilaterales, que en nuestra experiencia es un hallazgo poco prevalente en pacientes con deficiencia selectiva de IgA (DSIgA) y más frecuentemente encontrado en la inmunodeficiencia común variable, nos hizo sospechar un trastorno más severo de la inmunidad humoral, por lo que realizamos estudios para valorar la capacidad de producción de anticuerpos específicos.

Al saber que a la paciente la vacunaron anteriormente contra el toxoide tetánico, como parte de su calendario de vacunación infantil, y contra el neumococo hacía tres años, cuando se valoró en el servicio de Neumología, decidimos extraer muestras de suero para analizar los valores

basales de anticuerpos específicos para estos patógenos, y vacunarla de nuevo con Diftavax (Sanofi-Pasteur-MSD, Francia), que es una vacuna proteica contra el toxoide tetánico, y con Pneu-mo23 (Sanofi-Pasteur-MSD, Francia), vacuna de 23 serotipos contra los antígenos polisacáridos del neumococo, se le tomaron muestras de suero para analizar los títulos posvacunales tras 21 días de cada inmunización; se usaron los equipos comerciales Vacczyme, Vacczyme Anti-PCP IgG EIA (The Binding Site, Reino Unido).

En el Cuadro 1 se muestran los resultados de los estudios de laboratorio. No mostramos los resultados de la bioquímica sérica ni del hemograma porque todos los parámetros estaban dentro de los valores normales. Entre los resultados de laboratorio más destacables se encuentra una distribución normal de las subpoblaciones linfocitarias y normalidad en el porcentaje de células B de memoria, pero con ausencia de células B de memoria con cambio de isotipo circulantes. Este hallazgo no es exclusivo, pero sí frecuente en la inmunodeficiencia común variable. Las cifras de IgG fueron: 1,210 mg/dL, IgM de 102 mg/dL e indetectables de IgA (inferiores a 6.7 mg/dL).

Los estudios de vacunación *in vivo* mostraron valores detectables de anticuerpos IgG contra el toxoide tetánico y contra los antígenos polisacáridos neumocócicos, con elevación de valores óptima después de la vacuna proteica y respuesta muy disminuida para la vacuna neumocócica, al no incrementarse los títulos en más de tres veces el valor basal;³ no obstante, este valor se mostró detectable y en títulos dados como protectores. Debido a la imposibilidad de medir la variación en el título de anticuerpos frente a los 23 serotipos de la vacuna neumocócica por separado y a la necesidad de demostrar una producción inadecuada de anticuerpos sin la interferencia de partir de los títulos detectables y elevados de IgG contra los antígenos polisacáridos neumocócicos, que podrían limitar la generación de una respuesta clara,³ decidimos administrar la

vacuna Typhim Vi (Sanofi-Pasteur-MSD, Francia). Esta vacuna contiene antígenos polisacáridos puros de *Salmonella typhi*, es capaz de inducir la elevación de anticuerpos IgG específicos desde la primera inmunización⁴ y algunos autores la consideran una alternativa válida para evaluar la producción de anticuerpos específicos⁵ producidos mediante un mecanismo independiente de linfocitos T, en un contexto de mayor aplicación en población infantil y adulta de la vacuna conjugada neumocócica de 13 serotipos, lo que dificulta el estudio de estas respuestas.

El estudio de vacunación contra los antígenos de *Salmonella typhi* en nuestra paciente demostró cifras indetectables de anticuerpos IgG específicos en la extracción previa y la realizada a los 21 días de la administración de la vacuna, lo que permitió manifestar una capacidad insuficiente de producción de anticuerpos IgG específicos contra antígenos polisacáridos.

Interpretamos los resultados del estudio vacunal como una disfunción progresivamente incapacitante de la producción de anticuerpos IgG frente a antígenos polisacáridos con conservación de la respuesta frente a antígenos T-dependientes. La paciente fue capaz de retener la producción basal de anticuerpos IgG frente a los antígenos polisacáridos del neumococo, a los que probablemente se expusiera antes de la instauración del defecto, evidenciándose una incapacidad para la elevación de los títulos con la reestimulación con la vacuna neumocócica. La producción de anticuerpos IgG frente a antígenos T-independientes presentados con posterioridad, como los de *Salmonella typhi*, está también abolida.

DISCUSIÓN

La producción deficiente de anticuerpos específicos (Cuadro 2) en nuestra paciente con déficit selectivo de IgA probablemente es responsable de la concatenación de las infecciones que ha padecido, si bien no es suficiente para establecer

Cuadro 1. Estudio de inmunidad humoral y celular

Prueba	Resultados	Valores de referencia	Observaciones
IgG	1,210 mg/dL	700-1,600	Las cifras de IgG en todos los sueros estudiados se mantuvieron por encima de 700 mg/dL
IgM	102 mg/dL	40-230	Las cifras de IgG en todos los sueros estudiados se mantuvieron por encima de 40 mg/dL
IgA	<6.7 mg/dL	70-400	Las cifras de IgA en todos los sueros estudiados (más de 3) no se detectaron
IgE	<2 KU/L	-	
IgG-1	8.395 g/L	2.8-8	
IgG-2	1.822 g/L	1.15-5.7	
IgG-3	0.715 g/L	0.24-1.25	
IgG-4	0.038 g/L	0.052-1.25	La IgG-4 se elevó a 0.65 g/L en un suero posterior, siendo su cuantificación variable
Complemento C3	102 mg/dL	90-180	
Complemento C4	16.9 mg/dL	10-45	
CH50	244 U/mL	150-250	
Linfocitos	1,540 cél/μL (28% de los leucocitos)		
Células B (CD19+)	113 cél/μL (6% de los linfocitos)		
Células B de memoria (CD19+CD27+)	20 cél/μL (1% de los linfocitos)		
Células B zona marginal (CD19+CD27+IGD+)	20 cél/μL (1% de los linfocitos)		
Células B de memoria con cambio de isotipo (CD19+CD27+IGD-)	Indetectables		
Células T (CD3+)	1,500 cél/μL (83% de los linfocitos)		

Las concentraciones de inmunoglobulinas séricas IgG, IgA, IgM, IgE y fracciones del sistema del complemento C3 y C4 se midieron por medio de nefelometría convencional (Immage 800, Beckman Coulter).

Las cifras de subclases de IgG (IgG-1, IgG-2, IgG-3 e IgG-4) se midieron por medio de turbidimetría (The Binding Site).

La detección de anticuerpos específicos se realizó con los equipos comerciales Vacczyme (The Binding Site, Reino Unido), para toxoide tetánico; Vacczyme Anti-PCP IgG EIA (The Binding Site, Reino Unido), para la suma de 23 serotipos de *Streptococcus pneumoniae* y Vacczyme *S. typhi* Vi IgG ELISA kit (The Binding Site, Reino Unido), para la detección de anticuerpos frente a *Salmonella typhi*.

El estudio de subpoblaciones linfocitarias se realizó en un FACS Canto II (Beckman Coulter, Estados Unidos), usando los métodos recomendados por el fabricante.

Cuadro 2. Estudio de anticuerpos específicos

Prueba	Prevacuna	Posvacuna	Valores protectores
Anticuerpos IgG contra antígenos proteicos del toxoide tetánico	2.72 UI/mL	6.2 UI/mL	0.05-39.62
Anticuerpos IgG contra 23 antígenos polisacáridos neumocócicos	2.1 mg/dL	2.3 mg/dL	1-19.1
Anticuerpos IgG contra antígenos polisacáridos de <i>Salmonella typhi</i>	<7.4 U/mL (indetectable)	<7.4 U/mL (indetectable)	Sin valores de referencia

el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable, al no tener cifras disminuidas de IgG, de acuerdo con los criterios definidos en el Registro de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (European Society for Immunodeficiencies, ESID).⁶ No puede descartarse una forma progresora hacia la inmunodeficiencia común variable desde la deficiencia selectiva de IgA; sin embargo, es frecuente encontrar en estos pacientes, además de un descenso progresivo de IgG, disminución de IgG-2, que nuestra paciente tampoco tuvo. Asimismo, no puede establecerse el diagnóstico reconocido como deficiencia de anticuerpos IgG específicos, al ser indetectables los anticuerpos de tipo IgA en suero, ni las deficiencias de subclases aisladas de IgG, como IgG-2, por encontrarse normales estas determinaciones.

CONCLUSIONES

Nuestra paciente ilustra la existencia de formas intermedias entre la deficiencia selectiva de IgA y la inmunodeficiencia común variable que no tienen disminución de IgG, pero sí un cuadro clínico sugerente de inmunodeficiencia humoral, y que deben ser reconocidas y estudiadas para iniciar el tratamiento adecuado, conocer con más detalle la evolución clínica y el pronóstico, así como ayudarnos a comprender la patogenia de este grupo de trastornos de la inmunidad humoral.

REFERENCIAS

1. International Union of Immunological Societies. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. Clin Exp Immunol 1999;118:1-28. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2249.1999.00109.x/abstract;jsessionid=F63DD1E9DA8898608BF758C557F6B299.f01t04>
2. Aghamohammadi A, Mohammadi J, Parvaneh N, et al. Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency. Int Arch Allergy Immunol 2008;147:87-92. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/Full-Text/135694>
3. Orange JS, 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;130:1-24. Disponible en: [http://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(12\)01103-7/abstract](http://www.jacionline.org/article/S0091-6749(12)01103-7/abstract)
4. Ferry BL, Misbah SA, Stephens P, et al. Development of an anti-*Salmonella typhi* Vi ELISA: assessment of immunocompetence in healthy donors. Clin Exp Immunol 2004;136:297-303. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2249.2004.02439.x/abstract>
5. Sánchez-Ramón S, de Gracia J, García Alonso AM, et al. Prospective study (EMPATHY) of the antibody response against *S. Typhi* for the evaluation of anti-polysaccharide antibody production deficiency. Clin Exp Immunol 2013;174:27-55. Disponible en: Special Issue: Abstracts of the UK Primary Immunodeficiency Meeting 2013, Liverpool, UK. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cei.12218/full>
6. Stephan Ehl, et al. New clinical diagnosis criteria for the ESID Registry 2014. Disponible en: <http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>