

Inmunodeficiencias primarias con hipergammaglobulinemia

Primary Immunodeficiencies with hypergammaglobulinemia

Héctor Jorge Díaz

División Inmunología del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

hjdiaz@msn.com

Fecha de recepción: 27/08/2014

Fecha de aprobación: 15/09/2014



CONFERENCIA

HEMATOLOGÍA

Número Extraordinario: 17-18

Octubre 2014

Palabras clave: enfermedad granulomatosa crónica, síndrome linfoproliferativo autoinmune, hipergammaglobulinemia.

Keywords: chronic granulomatous disease, autoimmune lymphoproliferative syndrome, hypergammaglobulinemia.

Los mecanismos microbicidas de los fagocitos pueden ser dependientes o no del oxígeno, la Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) es una inmunodeficiencia debida a alteraciones en un complejo enzimático de varias subunidades llamado NADPH-oxidasa, que interviene en el estallido respiratorio y la capacidad de producción de radicales libres por parte de los fagocitos, de modo que su deficiencia altera también la capacidad lítica sobre ciertos gérmenes. Esta inmunodeficiencia se caracteriza en mayor medida por presentar infecciones recurrentes y graves producidas por bacterias catalasa positivas y hongos (estos últimos asociados a una mayor morbi-mortalidad), y en menor medida por presentar fenómenos de desregulación inflamatorias y complicaciones autoinmunes. El cuadro suele sospecharse y diagnosticarse en pacientes pediátricos aunque puede presentarse incluso en adultos donde la enfermedad adquiere un curso menos agresivo. Los sitios más afectados son los pulmones,

piel, ganglios, aparato gastrointestinal o urinario, en estas dos últimas localizaciones ocasionalmente se desarrollan complicaciones obstructivas por el efecto mecánico de granulomas que pueden o no ser de origen infeccioso. El laboratorio de rutina no aporta demasiado pero pueden observarse anemia microcítica e hipocrómica, leucocitosis, hipergammaglobulinemia y aumentos de la eritrosedimentación, este último parámetro es de real importancia dado que frecuentemente aumenta durante los cuadros infecciosos aunque estos carezcan de una expresión clínica evidente. El diagnóstico se basa en pruebas que demuestren defectos en la oxidación-reducción como el test de nitroblue de tetrazolium (NBT) o la prueba de dihidrorodamina (DRH) y finalmente se confirma con la demostración de mutaciones a nivel de la NADPH oxidasa.

En segundo término hablaremos del Síndrome Linfoproliferativo Autoinmune (ALPS) que se origina en defectos en la apoptosis principalmente a nivel linfo-

citario por alteraciones a nivel de la vía FAS (CD95) / FAS-L (CD95-L). Los linfocitos T naive expresan FAS en su superficie pero en baja cantidad, sin embargo tras su activación esta expresión aumenta haciéndolas más sensibles a la apoptosis, en definitiva la vía FAS / FAS-L actúa como una vía de freno de las respuestas inmunológicas desencadenadas y representa un mecanismo esencial de tolerancia inmunológica al eliminar la proliferación de linfocitos autorreactivos. De acuerdo a donde se encuentre la alteración en esta vía apoptótica se podrán diferenciar varias formas de ALPS pero todas ellas se caracterizan por presentar una linfoproliferación crónica no maligna con la presencia de linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y manifestaciones autoinmunes (donde las citopenias son frecuente expresión de esto). Si bien la linfoproliferación puede expresarse en la etapa neonatal o incluso prenatal suele ser más tardía pero generalmente se hace notoria dentro de los primeros 5 años de la vida con la aparición de hepato y/o esplenomegalia y notorias adenopatías (sólidas, firmes y no adheridas a otras estructuras) que paradójicamente pueden manifestar regresiones frente a procesos infecciosos. Otras manifestaciones son las de tipo autoinmunitarias que pueden frecuentemente se expresan con citopenias de variada intensidad o por la aparición de alteraciones orgánicas específicas (glomerulonefritis, hepatitis, uveítis, S. de Guillain-Barré, etc.) y en ocasiones se desarrollan malignizaciones como linfomas o carcinomas. El laboratorio general puede mostrar linfocitosis e hipergamaglobulinemia así como citopenia y alteraciones en la función de órganos si es que hay fenómenos de autoinmunidad; también pueden encontrarse una amplia variedad de autoanticuerpos, altos niveles de vitamina B12, aumento de la población de linfocitos T doble negativos (CD3+ CD4- CD8- TCR α/β +) y pruebas funcionales que muestren defectos in vitro de la apoptosis inducida por FAS; finalmente se debe tratar de completar el estudio con la búsqueda de mutaciones en la vía FAS / FAS-L.

Tanto la EGC como el ALPS tienen un tratamiento farmacológico, profilaxis antibiótica e interferón gamma en el caso de la EGC y tratamientos inmunosupresores (en el caso de complicaciones linfoproliferativas mecánicas o autoinmunes) o quimioterapia (si desarrollan neoplasias) en el ALPS. Si bien estos tratamientos pueden ser suficientes en ciertos casos puede requerirse de un trasplante de células proge-

itoras hematopoyéticas para darle solución al paciente.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

Seeger RA. Chronic granulomatous disease: recent advances in pathophysiology and treatment. *Neth J Med* 2010; 68: 334-340

Kang EM, Marciano BE, DeRavin S, Zarembek KA, Holland SM, Malech HL. Chronic granulomatous disease: overview and hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1319-1326.

Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood* 2010;116(14):e35-e40.

Teachey DT. New advances in the diagnosis and treatment of autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2012;24(1):1-8.